



HAL
open science

Analyse des prescriptions d'anti-infectieux dans la prise en charge des infections à Clostridioides difficile aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

David Rouillon

► **To cite this version:**

David Rouillon. Analyse des prescriptions d'anti-infectieux dans la prise en charge des infections à Clostridioides difficile aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04516420

HAL Id: dumas-04516420

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04516420v1>

Submitted on 22 Mar 2024

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.

ANNEE 2023

N°

MEMOIRE D'INTERNAT

Présenté en vue de l'obtention du

Diplôme d'Etudes Spécialisées de pharmacie
hospitalière – pratique et recherche

Et tenant lieu de

THESE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

ROUILLON David

Né(e) le 14/04/1993 à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2023

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'ANTI-INFECTIEUX
DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A
CLOSTRIDIODES DIFFICILE AUX HÔPITAUX
UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG**

JURY

Président : Mme. GANGLOFF Sophie
Directeur : Mme. REISZ Fanny
Assesseur(s) : Mme. UBEAUD-SEQUIER Geneviève
Mr. HOELLINGER Baptiste

ANNEE 2023

N°

MEMOIRE D'INTERNAT

Présenté en vue de l'obtention du

Diplôme d'Etudes Spécialisées de pharmacie
hospitalière – pratique et recherche

Et tenant lieu de

THESE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

ROUILLON David

Né(e) le 14/04/1993 à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2023

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'ANTI-INFECTIEUX
DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A
CLOSTRIDIODES DIFFICILE AUX HÔPITAUX
UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG**

JURY

Président : Mme. GANGLOFF Sophie
Directeur : Mme. REISZ Fanny
Assesseur(s) : Mme. UBEAUD-SEQUIER Geneviève
Mr. HOELLINGER Baptiste

2022-2023

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID	BOTANIQUE
MME H. BERBER	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIUED	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER..... BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS ÉMÉRITES

M. H. FERTE PARASITOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ..... PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR..... ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBINTSOA..... PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD..... CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET..... PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET..... CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA..... PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE..... CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE
MME V. GRZESKOWIAK..... SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
M. E. DELARBRE-MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. LINDOR GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

A Madame le Professeur Sophie Gangloff,

Professeur des universités en microbiologie,

*Mes plus sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites de présider
ce jury de thèse et d'évaluer mon travail.*

A Madame le Docteur Fanny Reisz,

Pharmacien Praticien Hospitalier,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet.

Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ton accompagnement tout au long de la rédaction de ce travail.

A Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier,

Professeur des universités en pharmacocinétique – Praticien Hospitalier,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer mon travail.

Je tenais également à vous adresser toute ma gratitude pour le temps et l'écoute que vous consacrez aux étudiants et aux internes en pharmacie d'Alsace sur leurs différents projets professionnels.

A Monsieur le Docteur Baptiste Hoellinger,

Chef de clinique des universités – assistant des hôpitaux,

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer mon travail.

Merci également pour ta disponibilité et ton aide dans la réalisation de ce travail.

Aux pharmaciens du CHU de Besançon et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, les Docteurs Orlando Angoué, Antoine Pierrot, Damien Bichard, Charlotte Pourcelot, Bruno Michel, Guillaume Meyer, Anne El Aatmani, Sandra Wisniewski, Aurélie Bros, Valentina Pepe, Guillaume Becker, Anne Dory, Adrien Chastel et Julie Scholler qui ont fait de moi le professionnel que je suis aujourd'hui et que j'espère être à l'avenir.

Au Professeur Christine Delprat, merci de m'avoir fait découvrir le monde exigeant et passionnant de la recherche avec un style unique. Et au western blot dont je n'ai toujours pas percé le secret...

A toute l'équipe du service de Pharmacie-Stérilisation des HUS, et plus particulièrement à Jérôme, Véronique, l'équipe des PPH de l'UCR d'Hautepierre, du pôle logistique, Frédéric, Emmanuelle, Meryam, Elsa, Robin, l'équipe des preps NHC (Nicolas, Laetitia, Sandrine, Barbara, Jonathan, Cécilia, Paul Maitre Gazonga), Vanessa, Aurélie, Laetitia, Fanny, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans la bonne humeur.

Aux externes en pharmacie, que j'ai encadrés et formés ces dernières années, merci pour votre écoute, votre patience et merci avant tout de m'avoir appris sur moi-même.

A mes co-internes de Besançon, Sarah, Rémi, Marion, Mai-huong, Quentin, Damien, Malek, Pierre, Roxane, Marwane, Roy, Terry, Lisa, Moufid, merci d'avoir rendu cette première année d'internat agréable malgré le grand changement que cela impliquait. Et merci à Quentin et Damien pour le kardex !

A mes co-internes de Strasbourg, Mélinda, Aline, Romain, Johanna, Laura, Simo, Elise, Pierre R, Cécile, Nicolas, Aurélie, Sébastien, Thomas, Laure, Elodie, Claire, Mathilde, Alice R, Manon, Queen S, Queen A, Caroline, Mélina, Quentin (gobelin de cardio), Romain (gobelin du SMO), Pierre D, Elisa B, Elisa R, Maryline, merci pour ces années d'internat aussi intenses que divertissantes du fait de votre présence.

A mes amis, croisés ici et là sur les bancs de l'école et de la faculté, Romain, Armand, Paul, Cédric, Jules, Vincent, Pierre, Marie, Aurélien merci d'être de formidables personnes m'ayant fait vivre de belles années d'études.

A ceux que j'oublie, et qui je l'espère me pardonneront.

A ma famille,

A Mohammed, Amale, Yassine, et toute ma belle-famille, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts et de m'avoir fait découvrir votre belle culture. Merci pour les multiples livraisons d'amlou qui ont été d'un soutien certain durant la rédaction de ce manuscrit.

A ma famille de Valencia, merci pour tous ces étés durant mon enfance accompagnée de soleil, de plage, de piscine, de fartons et d'horchata. J'essayerai si je le peux de revenir plus régulièrement.

A mes grands-parents, bien que vous ne soyez plus là, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait de votre vivant pour nous offrir une vie plus facile et paisible.

A mon frère Yann, merci pour tous ces moments d'enfance passés ensemble à grandir côte à côte. Désolé pour les innombrables défaites que ce soit sur des sports extérieurs (basket-ball) ou intérieurs (fifa)... Oui, c'est la vérité ! Merci d'être si différent de moi dans ton approche au monde me laissant toujours entrevoir les choses sous un autre angle. Merci pour ton soutien dans ces, peut-être à ton goût, trop longues études. Merci d'être qui tu es !

A mes parents Mayte et Thierry, merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, merci pour votre soutien et votre patience durant ces études, merci d'être des parents aimants et compréhensifs des choix que j'ai pu faire. Merci d'être présents en ce jour malgré la distance. Je vous aime et j'espère vous rendre fiers.

Aux mouches, sans qui je n'en serai pas là !

A (madame le Docteur) Camelia Machkouri,

Oui j'étais bien obligé sinon tu n'aurais point daigné lire mon message de remerciement. Merci pour ton amour, ta douceur, ta sensibilité, mais aussi ton impatience et ta maladresse qui font de toi la personne la plus incroyable et la plus touchante que j'ai rencontrée dans ma vie. Merci de rendre ma vie lumineuse et pleine de « surprises ». Merci pour ton soutien dans tout ce que j'entreprends. Merci d'être ma femme et de m'aimer pour ce je suis comme je t'aime pour ce que tu es !

Continuons l'aventure... Dans l'attente de ta réponse pour ton prochain titre de Docteur !

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas

L'UFR de Pharmacie de Reims

1. Introduction

Clostridioides difficile, auparavant dénommé *Clostridium difficile* (1), est une bactérie anaérobie stricte, présentant une forme de dissémination sporulée dans le milieu extérieur (2). Elle fut identifiée initialement en 1935 sous forme commensale chez des individus pédiatriques (3). Ce bacille Gram positif peut produire des toxines caractérisant son pouvoir pathogène. Son caractère pathogène pour l'homme fut identifié en 1978 dans les selles d'un patient présentant une colite pseudomembraneuse (4). L'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) constitue la première cause de diarrhées nosocomiales (5). La présence de cette bactérie dans le tube digestif de l'homme ne revêt pas de caractère pathogène intrinsèque, cependant, il peut être déclenché par un déséquilibre de la flore intestinale notamment au décours d'une antibiothérapie. Une ICD peut se présenter sous des formes cliniques différentes allant de l'ICD simple sans critère de gravité jusqu'à des formes sévères comme la colite pseudomembraneuse ou même des formes fulminantes avec la présence de mégacôlon toxique ou de perforation intestinale nécessitant une intervention chirurgicale en urgence pour éviter le décès du patient (6). L'incidence des ICD a augmenté globalement à travers le monde entre 1997 et 2004, puis a diminué régulièrement dans la plupart des pays européens excepté en France où l'incidence est en augmentation du fait d'une utilisation inadaptée d'antibiotiques et l'apparition de souches hypervirulentes (7). Les établissements de santé en France ont vu cette incidence passer, pour 10 000 journées d'hospitalisations, de 2.3 cas en 2009 à 3.6 cas en 2016 (8). Bien que la mortalité imputable aux ICD semble variable d'une étude à l'autre (2 à 17 %), elle est particulièrement plus élevée pour les formes compliquées notamment chez les patients âgés. Par ailleurs, l'inadéquation du traitement antibiotique de l'ICD a été associée à un surrisque de mortalité imputable à l'ICD (9). Sur ces dernières années, il a également été observé une augmentation des cas d'ICD communautaires (10). On estime que 20 % des premiers épisodes ICD récidivent et que cette proportion augmente à chaque nouvelle récurrence de 10 à 20 %, ce qui complique leur prise en charge sur le long terme (11). De ce fait, la gestion des ICD constitue un enjeu de santé publique majeur passant certainement par une utilisation judicieuse des antibiotiques et la prescription du traitement adéquat de l'ICD pour limiter le nombre de récurrences. Différentes recommandations d'experts européens et internationaux ont été émises ces dernières années concernant les traitements utilisés

dans la prise en charge des ICD (12–15). Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), la commission des anti-infectieux (CAI) a récemment mis à jour ses recommandations de bon usage des antibiotiques utilisés dans le traitement des ICD. Ces récentes mises à jour des recommandations de traitement ont été l'occasion de s'interroger sur la conformité et l'efficacité des thérapeutiques choisies aux HUS pour traiter les ICD.

2. Généralités

2.1. *Clostridioides difficile*

2.1.1. Caractéristiques bactériologiques

Clostridioides difficile, auparavant dénommé *Clostridium difficile* (1), est une bactérie d'aspect fin et droit, bacille à Gram+, capsulé, flagellé et mobile, anaérobie stricte, présentant deux formes : l'une végétative et l'autre sporulée. C'est une bactérie qui peut coloniser la flore digestive humaine.

La forme végétative est une forme infectieuse si elle possède la capacité de produire des toxines A (entérotoxine), B (cytotoxine) ou une toxine binaire. Ces toxines sont responsables de l'effet cytopathogène de l'ICD et agissent en synergie (16).

La forme sporulée est la forme de contamination et de dissémination dans le milieu extérieur (2). Ces spores sont capables de persister dans toute une série d'environnements et sont résistantes à l'oxygène, à la chaleur (jusqu'à 71°C) et à de nombreux désinfectants courants à base d'alcool ou d'ammoniums quaternaires (17).

De plus, *Clostridioides difficile* présente de nombreuses résistances bactériennes aux antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, clindamycine, aminosides, tétracyclines, lincomycine, érythromycine, colistine, et polymyxine B (18). Elle présente également l'acquisition de certaines résistances vis-à-vis d'antibiotiques utilisés pour son traitement : métronidazole, vancomycine et plus rarement la fidaxomicine (19).

Les souches toxigènes de *Clostridioides difficile* possèdent dans leur génome le locus de pathogénicité PaLoc (figure 1) contenant les séquences codantes des toxines A (tcdA) et B (tcdB). Ce locus contient également trois zones codant pour des gènes régulateurs de la production toxinique : tcdC (négatif), tcdE (favorise l'excrétion de toxines) et tcdR (positif) (20). Il existe également des gènes codant la toxine binaire AB. 16 à 23 % des souches toxigènes ont la capacité de produire cette toxine binaire (21,22).



Figure 1 : Principaux gènes du locus de pathogénicité PaLoc de *Clostridioides difficile* (23)

La majorité des souches pathogènes possèdent les deux toxines, cependant, seule la toxine B est indispensable à la pathogénicité des ICD (24). Seulement 3 % des souches toxigènes produisent uniquement la toxine B (22,25). De rares cas de souches ne produisant que la toxine A ou que la toxine binaire ont été rapportés (21,22,26). Différents ribotypes ont été mis en évidence au fil de ces dernières années et notamment le ribotype O17 et O27. La souche O17 est principalement retrouvée en Asie et ne produit que la toxine B (27). La souche O27 nord-américaine produit une toxine binaire et présente une mutation au niveau du gène *tcdC* ce qui explique son excès de virulence du fait d'une absence de régulation négative de la production de toxines A et B (28).

2.1.2. Physiopathologie

L'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) constitue la première cause de diarrhées nosocomiales (5). La présence de cette bactérie dans le tube digestif de l'homme ne revêt pas de caractère pathogène intrinsèque, cependant, il peut être déclenché par un déséquilibre de la flore intestinale associé à l'acquisition et la colonisation d'une souche toxigène. On estime à 3 % la part de la population générale portant asymptomatiquement des souches toxigènes de *Clostridioides difficile* (29). La colonisation est permise par voie féco-orale manuportée avec ingestion de formes sporulées et végétatives. Seules les formes sporulées résistent à l'acidité stomacale. La germination des spores en forme végétative a lieu dans l'intestin grêle sous l'influence des acides biliaires (30). La migration des formes végétatives est permise par la mobilité conférée par le flagelle et la survie est médiée notamment par la présence d'une capsule empêchant la phagocytose. En migrant vers le côlon, les

formes végétatives prolifèrent et s'implantent dans la muqueuse intestinale grâce à des facteurs d'adhérences (31). Ces souches produisent des toxines à activité glucosyltransférase agissant en synergie. La toxine A est une entérotoxine responsable d'une inflammation de l'épithélium intestinal et la toxine B une cytotoxine à action toxique sur les cellules épithéliales qui augmente la perméabilité de la muqueuse intestinale. Les toxines vont alors pouvoir traverser cette barrière intestinale est aggraver l'inflammation et la sécrétion de cytokines induisant par la suite un influx et une accumulation de neutrophiles et de lymphocytes aboutissant à la formation de pseudomembranes (32). Les formes végétatives peuvent entrer en sporulation après colonisation et ainsi disséminer et recontaminer l'environnement (33).

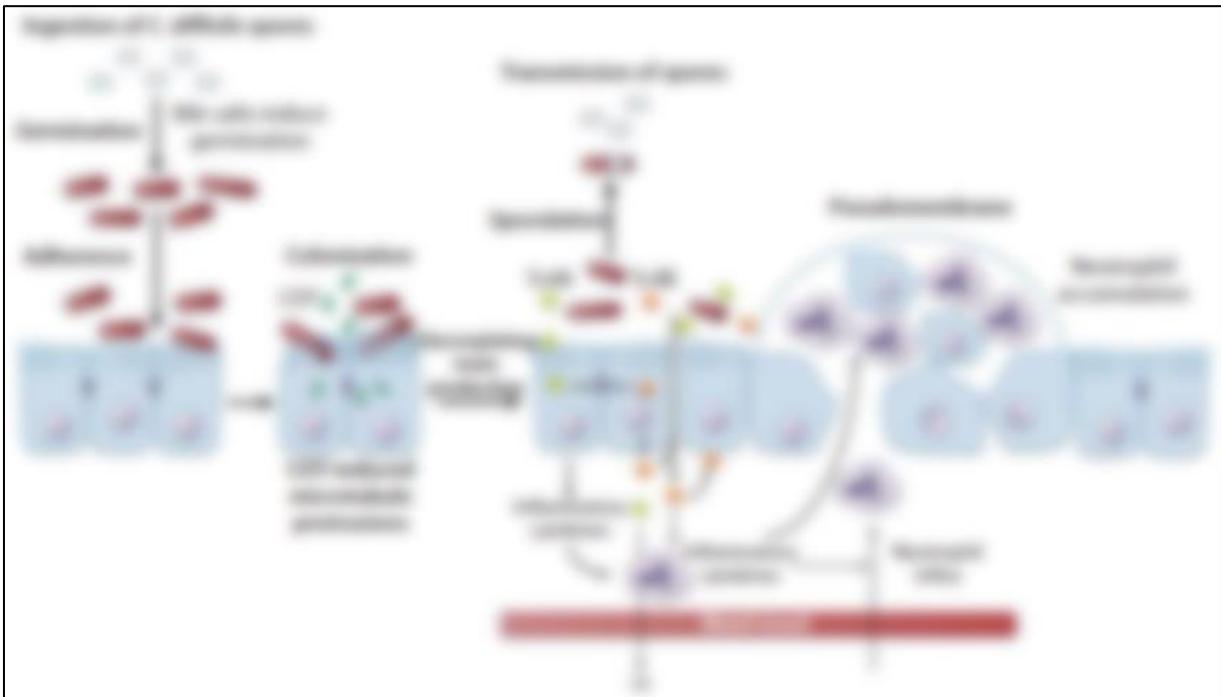


Figure 2 : Mécanisme de pathogénicité de *Clostridioides difficile* (32)

2.1.3. Mode de transmission et facteurs de risque

La transmission de *Clostridioides difficile* se fait par voie féco-orale manuportée (directe) ou à partir de l'environnement (indirecte) (34). Les porteurs sains constituent le réservoir par émission de formes sporulées. On estime que 3 % des adultes et 20 à 70 % des enfants d'âge inférieure à 2 ans sont porteurs sains de souches essentiellement non toxigènes (22,26). La proportion de porteurs sains monte même jusqu'à 20 % dans une population d'adultes hospitalisés (35).

Différents facteurs de risque d'acquisition de *Clostridioides difficile* ont été identifiés et se classent en trois types : facteurs de risque liés à la bactérie, facteurs de risque liés à l'hôte et des facteurs de risque environnementaux et plus généralement toute situation favorisant l'exposition bactérienne.

Les facteurs de risque bactériens sont : la forte dissémination et résistance des spores dans l'environnement, la résistance aux antiseptiques et à l'acidité gastrique. Les spores peuvent survivre dans le milieu extérieur jusqu'à 40 jours (36).

Le contexte d'acquisition nosocomial est important puisqu'il existe de fréquents contacts entre patients, une fréquence des soins et une pression de sélection antibiotiques plus importante durant une hospitalisation. Les principales classes d'antibiotiques retrouvées comme favorisant l'ICD sont les aminopénicillines, les céphalosporines, la clindamycine et les fluoroquinolones (37). Le risque de développer une ICD est corrélé avec la durée d'hospitalisation (38).

Les facteurs de risque liés à l'hôte sont : un âge supérieur ou égal à 65 ans, la présence d'une immunodépression, la présence de comorbidités, au moins un antécédent d'ICD (37). A l'âge adulte, la probabilité d'être colonisé par *Clostridioides difficile* augmente avec l'âge et ce risque est dix fois plus important chez les personnes âgées (39). Certaines prises médicamenteuses peuvent favoriser la colonisation de cette bactérie par modification de l'écosystème digestif : antibiotiques à large spectre, laxatifs, antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et chimiothérapies (37,40,41). Certains types de prise en charge de la sphère gastro-intestinale sont également des facteurs de risque : lavements, pose d'une sonde naso-gastrique (SNG), chirurgie gastro-intestinale (42–44). Les patients atteints de maladies chroniques inflammatoires intestinales (MICI) présentent un sursurrisque de développer une ICD (45). L'incidence d'ICD chez ces patients est 3 fois plus élevée que dans la population générale (46). Cela s'expliquerait par une plus faible immunité de la muqueuse intestinale associée à une immunodépression secondaire aux traitements chroniques par immunosuppresseurs (47).

2.2. Infection à *Clostridioides difficile* (ICD)

2.2.1. Présentation clinique (48)

Une ICD peut se présenter sous des formes cliniques différentes allant de l'ICD simple sans critère de gravité jusqu'à des formes sévères comme la colite

pseudomembraneuse ou même des formes fulminantes avec la présence de mégacôlon toxique ou de perforation intestinale nécessitant une intervention chirurgicale en urgence pour éviter le décès du patient (6). La forme habituelle se présente sous forme de diarrhées (au moins 3 émissions sur 24 heures) aiguës (durée inférieure à 14 jours) fécales et non sanglantes caractérisées par une émission plus fréquente et plus abondante de selles molles non moulées ou liquides (échelle 5 à 7 de l'échelle de Bristol Heaton (annexe 1)) (12). Les diarrhées sous antibiotiques s'observent dans 5 à 25 % des cas et sont généralement légères à modérées et disparaissent en quelques jours à l'arrêt du traitement antibiotique. Cependant, la persistance de ces diarrhées est fréquemment causée par une ICD (49). La colite à *Clostridioides difficile* résulte de l'inflammation du côlon et de ce fait est souvent accompagnée de douleurs abdominales, d'une hyperleucocytose et d'une hyperthermie. Ces signes généraux sont peu ou pas présents dans le cas de colite simple et plus fréquemment retrouvé dans le cas de colite pseudomembraneuse. Une colite sur 10 à *Clostridioides difficile* est une colite pseudomembraneuse et cette bactérie est impliquée dans plus de 95 % des cas de colite pseudomembraneuse (50,51). Ce type de colite se caractérise par la présence de pseudomembranes (lésions aphtoïdes jaunes) à la rectosigmoïdoscopie (figure 3). Ces lésions contiennent des débris cellulaires, de la fibrine et des leucocytes (24).



Figure 3 : Aspect endoscopique d'une colite pseudomembraneuse (24)

Ces colites peuvent être graves, sévères, et se compliquer et également devenir des formes fulminantes. Les principaux facteurs de gravité sont une hyperleucocytose supérieure à $15.10^9/L$, une hypercréatininémie supérieure à 50 % de sa valeur de base et une anomalie à l'imagerie colique. Les principaux facteurs de complications sont la

présence d'une hypotension, d'un choc septique, d'un mégacôlon toxique voire d'une perforation colique (12,13). Le mégacôlon toxique est une urgence médico-chirurgicale se caractérisant par une distension du diamètre colique supérieure à 6 cm dont le risque majeur est la perforation intestinale (48). Une ICD sévère présentant en plus un facteur de complication est considérée comme une colite à *Clostridioides difficile* fulminante (12,13). Il est estimé que 3 à 8 % des colites à *Clostridioides difficile* sont fulminantes (52) vraisemblablement du fait de l'apparition de souches hypervirulentes ces dernières années (7). Ce type de colites est associé à un haut risque de décès (48).

2.2.2. Définitions (12–14,53)

L'ICD se caractérise par la présence de symptômes cliniques associés à un diagnostic biologique d'une souche toxigène de *Clostridioides difficile*. La symptomatologie se caractérise par des diarrhées (stade 5-7 de l'échelle de Bristol Heaton (annexe 1)) dont la fréquence est supérieure à 3 par 24 heures. Elle peut également être définie par la présence d'une colite pseudomembraneuse, d'un iléus, ou d'un mégacôlon à l'endoscopie digestive. Le diagnostic biologique doit mettre en évidence dans les selles la présence de toxines libres de *Clostridioides difficile* ainsi que sa présence.

Une ICD simple est définie par l'absence de facteurs de complications ou de sévérité.

Une ICD compliquée est définie par la présence de l'un des facteurs suivants : hypotension, choc septique, lactates sériques élevés (supérieurs à 5 mM), iléus, mégacôlon toxique, perforation intestinale ou toute évolution fulminante de la maladie (c'est-à-dire une détérioration rapide du patient).

Une ICD sévère est définie par la présence d'un des facteurs suivants : une fièvre supérieure à 38,5°C, une hyperleucocytose supérieure à $15.10^9/L$, une hypercréatininémie supérieure à 50 % de sa valeur de base, la présence à l'imagerie d'une distension colique, d'infiltration de la graisse péri-colique ou d'un épaississement de la paroi colique. Il existe également des facteurs de risque de survenue d'ICD sévère tels que : âge supérieur à 65 ans, une albuminémie inférieure à 30 g/L, une ascite.

Une ICD est dite récidivante si elle réapparaît dans les 12 semaines suivant un épisode précédent, à condition que les symptômes de l'épisode précédent soient présents. Il

n'est pas possible de distinguer la récurrence due à une rechute (nouveaux symptômes d'une ICD déjà présente) et la récurrence due à une réinfection dans la pratique quotidienne.

Les facteurs de risque de récurrence d'une ICD sont : un âge supérieur à 65 ans, la présence d'un épisode antérieur ICD, une immunodépression, la gravité initiale de l'ICD, une hospitalisation antérieure dans les 3 mois, un contexte d'infection associée aux soins, la prescription d'une antibiothérapie systémique concomitante post diagnostic, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pendant ou au décours du diagnostic. L'âge supérieur à 65 ans, la présence d'un épisode antérieur d'ICD, une immunodépression et la gravité initiale de l'infection ont été identifiés dans la littérature comme des facteurs de haut risque de récurrence.

Une ICD réfractaire est une infection où l'on constate une absence de réponse clinique après 3 à 5 jours d'une antibiothérapie adaptée. Le caractère réfractaire d'une ICD ne dépend pas de la complexité ou de la sévérité de l'infection, mais uniquement de la réponse au traitement.

2.2.3. Epidémiologie (54)

L'incidence des ICD a augmenté globalement à travers le monde entre 1997 et 2004, puis a diminué régulièrement dans la plupart des pays européens excepté en France où l'incidence est en augmentation du fait d'une utilisation inadaptée d'antibiotiques et l'apparition de souches hypervirulentes (7). Les établissements de santé en France ont vu cette incidence passer, pour 10 000 journées d'hospitalisations, de 2,3 cas en 2009 à 3.6 cas en 2016 (8). En France, le nombre d'hospitalisations par an pour ICD est passé de 3 300 en 2010 à 6 800 en 2015 (22). Par ailleurs, il a été rapporté sur ces dernières années une augmentation des cas d'ICD communautaires (10). Les ICD nosocomiales ont augmenté en France au début du 21^{ème} siècle du fait de l'arrivée du sérotype O27 en Europe, plus agressif, responsable de plusieurs cas groupés. Le taux de décès pour cette souche est estimé à 17 % (49). Cette dernière présente un excès de virulence avec un potentiel de sporulation plus important (28). En Europe, en 2022, l'incidence moyenne des ICD était de 3.48 cas pour 10 000 journées d'hospitalisations. Globalement, deux tiers étaient des ICD nosocomiales et un tiers des ICD communautaires (55). La répartition des sérotypes retrouvés est plus hétérogène avec

une diminution de la présence du sérotype O27. Ce dernier n'est que le 3^{ème} sérotype le plus retrouvé, plus particulièrement présent dans les pays d'Europe de l'Est (54).

Aux Etats-Unis, en 2020, l'incidence des ICD était de 101.3 cas pour 100 000 habitants dont la moitié était d'origine nosocomiale et l'autre d'origine communautaire (56). Le ribotype le plus fréquemment retrouvé ces 20 dernières années était le sérotype O27 impliqué dans 10 % des ICD diagnostiquées aux Etats-Unis (57). L'incidence de ce sérotype a en revanche diminué sur cette même période (58). De manière générale, l'incidence des ICD nosocomiales aux Etats-Unis est en diminution ces dernières années (59). La principale problématique actuelle concerne l'augmentation de l'incidence des formes récurrentes d'ICD. Pour exemple, entre 2001 et 2012, l'incidence des ICD a augmenté de 46 % et celles des récurrences d'ICD de 189 % aux Etats-Unis (60). Concernant la mortalité imputable aux ICD, elle semble variable d'une étude à l'autre (2 à 17 %). Cependant, elle est particulièrement plus élevée pour les formes compliquées d'ICD notamment chez les patients âgés (9). Elle est également plus fréquente en cas de sérotype O27 (61,62).

2.2.4. Impact économique et hospitalier

On estime que 40 % des patients ayant développé une ICD deviennent des porteurs chroniques de *Clostridioides difficile* (63). Par ailleurs, on estime que 20 % des premiers épisodes d'ICD récidivent et que cette proportion augmente à chaque nouvelle récurrence d'approximativement 20 %, ce qui complique leur prise en charge sur le long terme (11). De ce fait, la gestion des ICD constitue un enjeu de santé publique majeur notamment du point de vue économique et hospitalier. Cet impact se fait principalement par la prolongation de la durée d'hospitalisation et l'augmentation du nombre d'hospitalisations du fait de l'augmentation du nombre de récurrences d'ICD. Il a été estimé que la durée d'hospitalisation pouvait être rallongée de 1 à 3 semaines en cas d'ICD d'origine nosocomiale (25). Ces dernières années, de nombreuses études ont tenté d'évaluer l'impact financier des ICD, évaluant principalement les coûts directs liés à l'hospitalisation (temps de séjour prolongé, gestion des complications, séjour en réanimation) avec des résultats variables et peu comparables d'une étude à l'autre (64). Pour exemple, en 2016, aux Etats-Unis, le coût total associé au traitement des ICD représentait 6.3 milliards de dollars et donc un coût moyen attribuable par ICD de 21 448 dollars (65). Le coût hospitalier total des récurrences aux Etats-Unis en 2016 était évalué à 1.5 milliard de dollars (66). En France, en 2015, ce même coût

était estimé à 9 575 euros par ICD, soit un coût total extrapolé de 163.1 millions d'euros (64,67). Le coût hospitalier total des récurrences en France en 2015 était évalué à 15 millions d'euros (68). Plusieurs études ont montré un impact important des récurrences sur le poids économique des ICD (69). De plus, l'impact financier des ICD semble sous-estimé, car les études réalisées ne prennent pas en compte les coûts indirects et sociétaux comme par exemple la génération d'une anxiété plus importante, des difficultés socio-professionnelles notamment chez les patients présentant des récurrences d'ICD (70,71). Plusieurs analyses médico-économiques ont montré que la fidaxomicine et la transplantation de microbiote fécal (TMF) étaient respectivement les traitements les plus adéquats en termes de coût-efficacité pour les premiers épisodes d'ICD et pour les ICD récurrentes (69). De ce fait, la bonne gestion des ICD passe certainement par une utilisation judicieuse des antibiotiques et la prescription du traitement adéquat de l'ICD pour limiter la durée d'hospitalisation et le nombre de récurrences.

2.3. Diagnostic biologique

L'apparition d'une diarrhée chez un patient hospitalisé depuis au moins 3 jours et/ou traité par antibiotiques doit motiver la réalisation d'une coproculture sur selles liquides à la recherche d'une souche de *Clostridioides difficile* productrice de toxines (12). Le diagnostic biologique est posé par la réalisation de deux à trois méthodes de diagnostic (72).

2.3.1. Test de cytotoxicité des selles

Ce test est considéré comme une méthode de référence permettant la mise en évidence de l'effet cytopathogène de la toxine B sur culture cellulaire se manifestant par une désorganisation du cytosquelette aboutissant à une augmentation de la perméabilité cellulaire. Cette technique est très sensible et spécifique mais nécessite au moins un jour de culture cellulaire et la neutralisation de l'effet cytopathogène est possible dans le prélèvement. Ce test n'est pas standardisé et n'est pas utilisé en routine (22).

2.3.2. Culture et recherche de toxines

Il s'agit de la seconde méthode diagnostique de référence (22). Le prélèvement est cultivé en anaérobiose stricte à 37 °C sur milieu sélectif CCFA (gélose cœur-cervelle + 5 % sang de cheval + cyclosérine + céfoxitine) (73). La lecture est possible en 48 heures et met en évidence des colonies grisâtres à bords irréguliers de formes étoilées non hémolytiques en aspect de verre fritté, odeur de crottin de cheval (par libération de crésol) et fluorescentes vertes-jaunes sous ultraviolet (UV) à 360 nm (73). Cette méthode présente l'avantage d'être très sensible et offre la possibilité de réaliser des antibiogrammes et de typer la souche présente. Cependant, cette technique est longue et peu spécifique du fait de la possibilité de détecter des porteurs asymptomatiques de souches toxigènes. Ce test est donc peu utilisé en routine (48).

2.3.3. Test de détection de la glutamate déshydrogénase (GDH)

Ce test est un test de diagnostic rapide (30 minutes) par détection de la glutamate déshydrogénase dans les selles par technique d'agglutination ou méthode immunoenzymatique. C'est une technique simple avec une excellente valeur prédictive négative (35). Cette enzyme est à la fois produite par les souches toxigènes et non toxigènes rendant ce test peu spécifique. Il faut donc réaliser un test supplémentaire avec une autre technique pour confirmer le diagnostic.

2.3.4. Test immunoenzymatique recherchant les toxines

Ce test immunochromatographique permet de détecter la toxine A ou la toxine A et la toxine B. Il est recommandé d'utiliser un test recherchant les deux toxines du fait de l'émergence de certaines souches ne produisant que la toxine B (27). Ce test est rapide, simple et présente une excellente spécificité. Cependant, sa sensibilité est dépendante de la qualité du prélèvement et de sa conservation puisque les toxines peuvent se dégrader (74).

2.3.5. Test d'amplification des acides nucléiques (48)

Ces tests sont des méthodes dites moléculaires qui sont rapides (2 heures), très sensibles et permettant de suivre précisément l'émergence de nouveaux clones. Cependant, ces tests sont coûteux et peu spécifiques car détectent également les souches toxigènes de porteurs sains. Deux méthodes existent : le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR : polymérase chain reaction) ou l'amplification isotherme de l'ADN (acide désoxyribonucléique) facilitée par boucle (LAMP : loop-mediated isothermal amplification). Le test couramment utilisé est la PCR réalisée directement sur les selles et permettant la recherche des gènes *tcdA* et *tcdB* codant pour les toxines.

2.3.6. Algorithme de diagnostic européens et local

Le diagnostic biologique est posé par la réalisation de deux à trois méthodes de diagnostic (72). Cela est inscrit dans les recommandations européennes (figure 4) et américaines (13) et consiste en l'utilisation d'un premier test sensible pour réaliser un dépistage. Si le résultat est positif, il sera réalisé un ou deux seconds tests plus spécifiques pour confirmer l'ICD avec pour objectif la mise en évidence des toxines de *Clostridioides difficile*. La figure 4 présente les deux algorithmes de diagnostic validés par la société savante européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID). Le premier consiste en la réalisation d'un premier test sensible pour exclure les vrais négatifs : test de détection de la GDH ou amplification des acides nucléiques type PCR. Si le test est positif, un test immunoenzymatique de confirmation recherchant les toxines est réalisé. Si le test est négatif, un troisième test peut être réalisé par PCR s'il n'a pas été utilisé à la première étape. Cet algorithme correspond à celui utilisé aux HUS (figure 5). Le second algorithme consiste à réaliser d'abord deux tests sensibles : test GDH et immunoenzymatique recherchant les toxines. Si les tests sont discordants, un autre test d'amplification d'acides nucléiques ou une culture bactérienne à la recherche de toxine est réalisé pour confirmer le diagnostic.



Figure 4 : Algorithme de l'ESCMID pour le diagnostic de *Clostridioides difficile* (72)

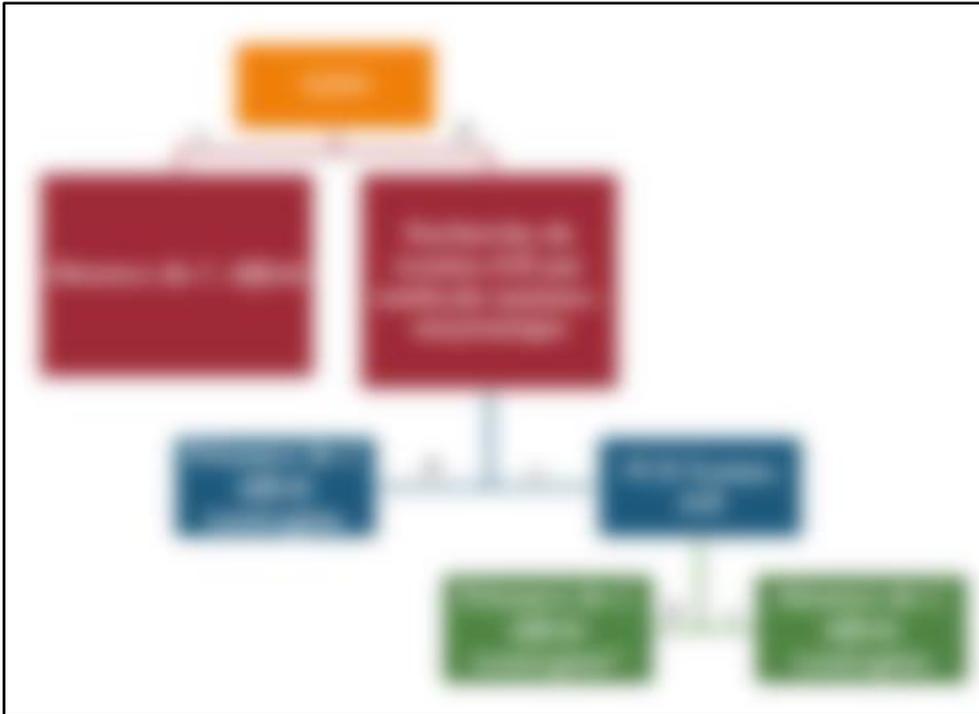


Figure 5 : Algorithme des HUS pour le diagnostic de *Clostridioides difficile* (75)

2.4. Prise en charge de l'ICD

2.4.1. Mesures générales

Lors d'une ICD, l'une des premières mesures consiste à, si possible, arrêter l'antibiotique ayant favorisé l'ICD. Cette mesure s'avère suffisante dans 25 % des cas permettant une guérison en 2-3 jours (76). Il est recommandé de s'abstenir de prescrire des médicaments ralentisseurs du transit car ils favorisent la stase intestinale et la rétention toxique (12). La présence de diarrhées induit des pertes hydroélectrolytiques et il faut donc, si besoin, assurer une rééquilibration hydroélectrolytique. Lors d'une ICD, il est également judicieux de réévaluer l'intérêt des IPP prescrits au patient (12). Si les symptômes de l'ICD persistent malgré l'arrêt de l'antibiothérapie favorisante, une antibiothérapie spécifique devra être mise en place. Le choix de l'antibiotique dépendra du risque de récurrence d'ICD et de la gravité initiale de l'infection (24). Cette antibiothérapie pourra être du métronidazole, de la vancomycine ou de la fidaxomicine. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication à traiter les porteurs sains même avec un traitement préventif (24).

2.4.2. Mesures de prévention et d'hygiène

Clostridioides difficile se transmet par voie féco-orale par l'ingestion de spores dans l'environnement ou par contact avec un patient infecté (34). Les mesures d'hygiène sont donc prépondérantes pour éviter sa dissémination. Des précautions de type « contact » doivent être mises en place, et ce, dès suspicion d'ICD dans l'attente des résultats biologiques confirmant ou infirmant le diagnostic (37). Une levée d'isolement sera envisageable si le diagnostic est négatif ou après 48 ou 72 heures de selles moulées si le diagnostic est positif. Ces précautions consistent en un isolement des patients symptomatiques et le respect des mesures d'hygiène par le personnel soignant (lavage des mains, port de gants et surblouse, désinfection des chambres). Le lavage des mains avec un savon doux combiné avec une friction au soluté hydro alcoolique en sortie de chambre après retrait des gants permet l'élimination des spores bactériennes résiduelles (35). Il est recommandé d'utiliser autant que possible du matériel médical de soin à usage unique et dédié au patient. La désinfection par eau de Javel de la chambre permet de contrôler la charge en spores de l'environnement (76). La figure 6 présente les mesures d'hygiène mises en place aux HUS en cas de suspicion et/ou de cas confirmé d'ICD.



Figure 6 : Mesures de l'équipe opérationnelle d'hygiène en vigueur aux HUS

2.4.3. Antibiothérapie

2.4.3.1. Métronidazole (48,77)

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés ayant une action bactéricide par destruction de l'ADN bactérien par formation de radicaux libres en interagissant avec une oxydoréductase bactérienne. Le métronidazole est actif sur les bactéries aérobies à Gram négatif et sur certains parasites. Il est actif sur les bactéries anaérobies strictes excepté sur celles présentant une résistance naturelle (*Actinomyces spp.*, *Mobilincus spp* et *Cutibacterium spp*). Il est absorbé rapidement (80 % en une heure) et la biodisponibilité orale est totale. Sa métabolisation est hépatique. Il présente une faible élimination rénale avec une concentration colique. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures. Le métronidazole existe sous forme orale et intraveineuse (IV). Il est indiqué pour le traitement des colites à *Clostridioides difficile* (indication restreinte aux formes ambulatoires et sans facteurs de risque de récurrence pour la forme *per os*, et aux formes hospitalisées lorsque seule la voie parentérale d'administration est possible). La posologie recommandée est de 500 mg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Cette posologie doit être réduite à 250 mg 2-3 fois par jour en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de clairance à la créatinine < 15 mL/min. Le métronidazole est dialysable. Les principaux effets indésirables sont : des troubles digestifs, un effet antabuse, des troubles cutanés (flush) et des troubles neurologiques (vertiges, confusion, encéphalopathie, neuropathie périphérique). Il n'existe pas de contre-indication au métronidazole en cas de grossesse. Il est à éviter pendant l'allaitement (modification du goût du lait). Ce médicament est inscrit sur la liste I, sa forme IV est réservée à l'usage hospitalier, il est disponible en officine de ville pour la forme orale.

2.4.3.2. Vancomycine (48,78)

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des glycopeptides ayant une action bactéricide lente et temps dépendant par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. La vancomycine est active notamment sur les bactéries anaérobies à Gram positif donc sur *Clostridioides difficile*. La biodisponibilité orale de la vancomycine est inférieure à 5 %. Elle n'est pas métabolisée par l'organisme et est éliminée sous forme inchangée par voie rénale ou via les fèces. Sa demi-vie varie de 3 à 12 heures. La vancomycine n'existe que sous forme IV. Elle est indiquée pour le

traitement des colites à *Clostridioides difficile* modérée à sévère avec ou sans facteurs de récurrence à la posologie de 125 mg (500 mg pour les formes sévères) toutes les 6 heures *per os* pendant 10 jours. Cette administration *per os* est un usage hors-AMM (autorisation de mise sur le marché) qui nécessite une étape de reconstitution dans l'eau de la forme IV (annexe 2). Il est également possible dans certains cas compliqués d'administrer la vancomycine par voie rectale sous forme de lavements (reconstitution de 500 mg dans 100 mL de chlorure de sodium 0.9 % administré 4 fois par jour). Dans cette indication, il n'y a pas d'adaptation posologique à réaliser en cas d'insuffisance hépatique ou rénale en raison de la biodisponibilité orale quasi nulle. Les principaux effets indésirables de la vancomycine sont : une réaction érythémateuse fébrile (« red-man syndrom »), une insuffisance rénale notamment chez des patients ayant des facteurs de risque de néphrotoxicité, une ototoxicité et une veinotoxicité. Ces effets ne sont pas attendus lors d'une administration par voie orale. L'administration de vancomycine pendant la grossesse et l'allaitement est possible. Ce médicament est inscrit sur la liste I, soumis à prescription hospitalière et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

2.4.3.3. Fidaxomicine (48,79)

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des antibactériens macrocycliques ayant une action bactéricide par inhibition de la synthèse de l'ARN (acide ribonucléique) par l'ARN-polymérase bactérienne, empêchant donc la production de spores et de toxines. Cet antibiotique présente un spectre étroit limité aux bactéries à Gram + du tube digestif donc un impact limité sur les principales espèces du microbiote intestinal. Des cas exceptionnels de résistances ont été décrits sous fidaxomicine (80). La fidaxomicine présente une absorption digestive faible, une biodisponibilité et un volume de distribution inconnu mais une faible diffusion plasmatique et une élimination quasi-exclusive dans les selles et une élimination urinaire négligeable. Elle se présente sous forme de comprimés pelliculés de 200 mg ou sous forme de granulés pour suspension buvable à 40 mg/mL. Elle est indiquée pour le traitement des diarrhées à *Clostridioides difficile* à la posologie de 200 mg toutes les 12 heures *per os* pendant 10 jours (posologie chez l'adulte). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère que la fidaxomicine est un traitement de première intention dans le traitement des infections documentées à *Clostridioides difficile* en raison de son efficacité sur l'infection et de sa tolérance comparable à celle de la vancomycine, mais

avec un risque de rechute plus faible et une meilleure commodité d'emploi. Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères et en cas d'utilisation répétée pour des récurrences, l'absence de données d'efficacité et de tolérance limite son utilisation (81). La fidaxomicine est substrat de la glycoprotéine P (P-gp). De ce fait, une coadministration d'inhibiteurs de la P-gp (ciclosporine, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, vérapamil, amiodarone, dronédarone) est déconseillée sans réalité clinique significative décrite. Les principaux effets indésirables sont : vomissements, nausées, constipation et de rares réactions d'hypersensibilité (angioœdème, dyspnée). Par mesure de précaution, il faut éviter son utilisation pendant la grossesse ou chez la femme allaitante (faible diffusion plasmatique faisant néanmoins supposer que le risque pour le nourrisson est nul). Ce médicament est inscrit sur la liste I, soumis à prescription hospitalière et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

2.4.3.4. Bezlotoxumab (48,82)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain anti-toxine qui se lie à la toxine B produite par *Clostridioides difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité. Il stimule l'immunité passive anti-toxine et n'a donc pas d'effet sur l'épisode d'ICD en cours. L'administration se fait par voie IV, le médicament est immédiatement et totalement biodisponible. La distribution extravasculaire du bezlotoxumab est limitée. Le bezlotoxumab est catabolisé par des processus de dégradation des protéines. Cette perfusion est indiquée en prévention des récurrences d'ICD chez les adultes à haut risque de récurrence. La décision doit être prise en concertation avec un référent en antibiothérapie (83). L'utilisation du bezlotoxumab doit être évitée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente (84). L'HAS considère que le bezlotoxumab en perfusion unique associé au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1^{ère} intention pour réduire le risque de nouvelle infection chez des patients adultes atteints d'ICD. Son intérêt a été démontré principalement en association à un traitement antibiotique à base de métronidazole et de vancomycine (pas de données robustes démontrant son efficacité en association à la fidaxomicine). Son utilisation doit être réservée à une population à haut risque de récurrence d'ICD : patient en cours de traitement pour une ICD, âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère, immunodépression (83). Le bezlotoxumab s'administre en une perfusion IV unique de

10 mg/kg sur une durée de 60 minutes sur voie centrale ou périphérique. Il ne doit pas être coadministré simultanément avec d'autres médicaments par la même voie de perfusion. Le bezlotoxumab, comme tous les anticorps monoclonaux, ne présente pas d'interactions médicamenteuses significatives, car il n'agit pas directement sur les enzymes du cytochrome P450 et n'est pas substrat des transporteurs hépatiques ou rénaux. Les principaux effets indésirables sont : nausées, diarrhées, céphalées et d'éventuelles réactions au point de perfusion. Le bezlotoxumab ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que la situation clinique ne justifie le traitement. Ce médicament est inscrit sur la liste I et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS).

2.4.3.5. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

La TMF repose sur l'ajout de selles d'un donneur dans le tube digestif d'un patient receveur dans le but de rétablir une dysbiose de la flore intestinale (85). Cette thérapeutique est réapparue initialement ces dernières années dans la littérature via des séries de cas où les patients avaient guéri de leur ICD suite à une TMF (86–88). C'est en 2013 qu'une étude contrôlée et randomisée a montré l'efficacité de cette thérapeutique (89). Elle a depuis suscité un fort intérêt du fait d'une efficacité de l'ordre de 85 à 90 % et supérieure à 95 % si répétition de la procédure après récurrence (90). Depuis, la TMF est indiquée par les sociétés savantes européennes et américaines à partir de la deuxième récurrence d'ICD (12–15,53,91). Le protocole d'administration comprend trois étapes séquentielles : l'administration de vancomycine *per os* pendant au moins 4 jours à la posologie de 125 ou 500 mg 4 fois par jour, une préparation colique à base de laxatifs osmotiques type macrogol et d'électrolytes le jour précédent la TMF et enfin l'administration de la suspension fécale par voie haute (sonde nasoduodénale ou naso-jéjunale) ou basse (coloscopie ou lavement) (92). Récemment, des formulations orales de microbiote fécal telles que des gélules ont été développées et s'avèrent tout aussi efficaces que les formes liquides (93,94). Cette formulation est utilisée aux HUS depuis 2023. Un délai non-obligatoire de 1 à 3 jours est parfois observé entre la fin de l'antibiothérapie et la TMF (92). Une surveillance minimale de 24 heures post TMF doit être réalisée. Il peut être nécessaire de réaliser une seconde TMF en cas de récurrence ou d'échec de la première (89). La TMF présente un bon profil de tolérance avec peu d'effets indésirables à type d'état subfébrile ou d'inconfort

abdominal (ballonnements, coliques légères résolutive spontanément). Ces effets sont plus fréquents si l'administration de la TMF est réalisée par voie haute. De rares cas de perforations par voie basse ont été décrits (95). Il existe également un risque de transmission de maladies infectieuses du donneur au receveur (89). En effet, aux Etats-Unis, en 2019, il a été décrit deux cas d'infection à *Escherichia coli* productrice de bêta-lactamases de spectre étendu (BLSE) à la suite d'une TMF à partir des selles d'un donneur identique. L'un des deux patients est décédé (96). Il est donc impératif de sélectionner avec précaution le donneur de selles. Pour ce faire, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a publié des recommandations en 2016 concernant la TMF (85). Le choix du donneur est contrôlé et réglementé et suit une chronologie précise (figure 7). Une étude approfondie de son état de santé est réalisée via un questionnaire sur ses antécédents médicaux et de voyages.

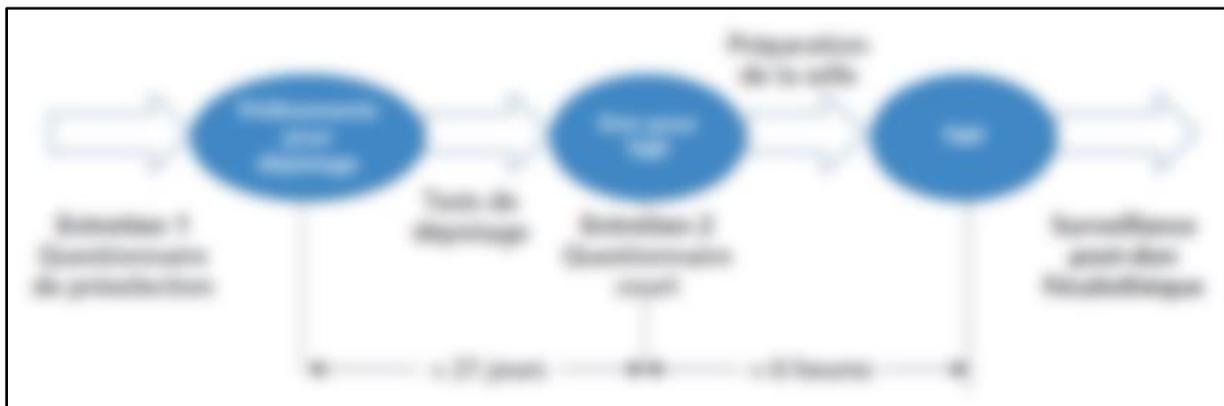


Figure 7 : Etapes de sélection du donneur de selles et réalisation de la TMF (92)

Il convient également de réaliser des analyses sanguines et fécales dans les 4 semaines avant le don pour dépister différents types de maladies infectieuses (48,92) (annexe 3). Le profil idéal du donneur est un individu de 18 à 65 ans, d'indice de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m², sans pathologie chronique, sans traitement chronique, sans prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don, sans séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don, une absence d'hospitalisation dans un pays à risque infectieux dans l'année précédant le don, un dépistage négatif d'agents infectieux et un aspect macroscopique normal des selles (92). Ces recommandations de l'ANSM concernant le recueil des selles sont évolutives selon le contexte du patient (Exemple : variole du singe, virus SARS-CoV2) (97). En France, la TMF répond en termes réglementaire à la définition du médicament du Code de la Santé Publique (Article L.

5111-1) (98). De ce fait, sa préparation doit se faire sous responsabilité pharmaceutique dans une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) qui doit obtenir une autorisation préalable auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) (85). Si l'administration est immédiate, l'échantillon est dilué dans un sérum physiologique stérile, homogénéisé, filtré puis conditionné, étiqueté et administré dans les 6 heures suivant le prélèvement si la conservation est à température ambiante (92,99). Si l'administration est différée, l'étape de dilution est effectuée dans une solution de conservation glycérolé permettant la stabilité à -80 °C sans altération du microbiote du don pendant 6 mois (92,99). L'efficacité du traitement de ces deux méthodes est comparable (100).

2.4.4. Prise en charge chirurgicale

Elle est indiquée en cas de forme compliquée présentant une perforation intestinale, un mégacôlon toxique, une péritonite avec défaillance viscérale ou échec du traitement antibiotique (12). Ce traitement consiste en une colectomie subtotale, partielle ou l'utilisation de mesures plus conservatrices comme l'iléostomie sur baguette (101,102). Le taux de mortalité sous colectomie totale ou partielle peut être élevé allant de 35 à 50 % (103). Cependant, la prise en charge chirurgicale reste indiquée puisqu'elle est associée à une plus faible mortalité que la poursuite d'un traitement antibiotique (104). La colectomie totale est considérée comme la méthode de référence mais il est préférable, si possible, de réaliser en premier lieu des procédures plus conservatrices comme la colectomie partielle ou l'iléostomie sur baguette (12). L'iléostomie sur baguette est une procédure complétée par un lavage du colon peropératoire ainsi que des lavages post-opératoires à la vancomycine via l'iléostomie (12). Cette procédure comparée à la colectomie totale présente des résultats sur la mortalité contradictoires (102,105–107). Le choix du type de procédure et le moment optimal de l'intervention doivent être décidés par le chirurgien en concertation avec l'équipe d'infectiologie.

2.4.5. Autres antibiotiques (12,14,25,48)

2.4.5.1. Tigécycline

La tigécycline est un antibiotique de la famille de tétracyclines, bactériostatique par inhibition de la synthèse protéique en interagissant au niveau ribosomal. Elle possède un large spectre d'action. Elle présente un grand volume de distribution, est peu métabolisée et est éliminée par voie fécale et rénale. Elle se présente uniquement sous forme IV et est administrée à la posologie initiale de 100 mg puis de 50 mg toutes les 12 heures pendant 10 à 14 jours dans le cadre d'une ICD. Son activité sur *Clostridioides difficile* est présumée du fait que la tigécycline possède une indication dans le traitement des infections intraabdominales compliquées. La justification de ce traitement reste tout de même limitée. En effet, bien qu'il existe une activité in-vitro (108), seule des études rétrospectives non randomisées ont été réalisées. Certaines démontrent un taux de guérison supérieur versus l'association vancomycine *per os* (PO) et métronidazole IV (109), d'autres une absence de bénéfice de guérison versus la vancomycine (110). Ce traitement est, selon les recommandations européennes, envisageable en énième ligne si le patient progresse vers une forme sévère et compliquée d'ICD (12).

2.4.5.2. Téricoplanine

La téricoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne sur un site distinct de celui des bêta-lactamines. Elle est active sur les bactéries Gram + et possède une indication dans le traitement des diarrhées et colites associées à une ICD. Sa biodisponibilité orale est nulle. Elle n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme inchangée dans les selles. La dose recommandée est de 100 à 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 à 14 jours. Cet antibiotique n'est pas commercialisé aux Etats-Unis et n'existe que sous forme de poudre pour solution injectable ou buvable. La téricoplanine a montré un plus faible taux d'échec microbiologique et une guérison clinique comparable à la vancomycine sur un faible échantillon de patients (111). D'autres études non contrôlées ont montré une supériorité versus la vancomycine sur la guérison et la récurrence (112). Récemment, une méta-analyse objectivait une supériorité en termes de guérison sur la vancomycine et le métronidazole sur des études non contrôlées et randomisées (113). L'utilisation de la téricoplanine pour traiter les ICD reste anecdotique puisqu'elle n'est pas recommandée par les sociétés savantes européennes et américaines du fait de trop peu d'études avec en plus un faible niveau de preuve.

2.4.5.3. Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique de la classe des rifamycines, bactéricides en inhibant la synthèse de l'ARN bactérien par inhibition de l'ARN-polymérase ADN-dépendante (114). Elle possède un large spectre contre la majorité des bactéries aérobies et anaérobies à Gram + et Gram - (114). La rifaximine peut inhiber la division des bactéries responsables de la désamination de l'urée, ce qui réduit la production d'ammoniac et des autres composés considérés comme importants pour la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique (114). La rifaximine n'est pas absorbée par voie orale (< 1 %) et éliminée sous forme inchangée quasi exclusivement dans les selles. Elle est indiquée en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques à la posologie de 550 mg deux fois par jour (114). La rifaximine serait utilisable hors AMM car active in-vitro sur *Clostridioides difficile* (115). Elle a été initialement utilisée dans des études non contrôlées chez des patients présentant des ICD multi récidivantes ou ne répondant pas aux traitements de premières lignes (116) avec cependant l'apparition rapide de résistances acquises post-traitement (117). Les preuves de son utilisation pour traiter les ICD résident dans deux essais randomisés. Le premier a montré que l'utilisation de rifaximine 400 mg deux fois par jour pendant 20 jours en consolidation d'un traitement standard de l'ICD diminuait numériquement le taux de récurrence (non significatif) (118). L'autre étude a obtenu un résultat similaire avec l'utilisation seulement de rifaximine à 400 mg deux fois par jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois par jour pendant 14 jours (119). Récemment, une revue systématique d'études non randomisées suggère un possible rôle de la rifaximine pour traiter les ICD mais avec un taux de résistances acquises de l'ordre de 30 à 50 % sous traitement (120). L'absence de résultats significatifs d'études de faible niveau de preuve et le risque de développement de résistances acquises sous rifaximine font que les experts européens et américains ne recommandent pas l'utilisation de la rifaximine dans le traitement des ICD (12,14).

2.4.5.4. Probiotiques

Les probiotiques sont des bactéries non pathogènes vivantes ingérées par le patient en quantité suffisante pour rétablir l'équilibre du microbiote intestinal (121). Le mécanisme d'action supposé repose sur la colonisation d'espèces bactériennes

excluant celles pathogènes par compétition ou production de bactériocines mais aussi par le maintien de l'intégrité intestinale par la modulation de fonctions immunitaires et métaboliques (122). Leur utilisation préventive ou curative de diarrhées aiguës de l'adulte (dont les ICD) n'a jamais montré de preuve suffisante de leur efficacité (49). Une méta-analyse d'études sur l'efficacité des probiotiques dans la réduction du risque d'ICD chez des sujets âgés sous antibiothérapie n'a pas montré de différence significative (123). Une autre méta-analyse montre un intérêt des probiotiques dans la prévention des ICD pour un risque de base supérieur à 5 %. Ce résultat semble incertain du fait d'un risque de base élevé non représentatif de la réalité clinique (124). De plus, les essais inclus dans cette méta-analyse présentaient des formulations de probiotiques variables ce qui rend le résultat encore plus incertain (124). Pour exemple, un essai contrôlé et randomisé n'a pas montré d'effet sur l'incidence d'ICD d'une formulation de bifidobactéries et de lactobacilles (12,125) alors qu'une étude rétrospective a montré un intérêt de la coadministration de *Saccharomyces boulardii* sur l'incidence d'ICD (12,126). Par ailleurs, leur utilisation supposée sécuritaire peut être remise en cause. En effet, des cas de bactériémies après administration de probiotiques ont été relayés notamment chez des patients atteints de pathologies graves ou immunodéprimés (127). Les probiotiques ont même été associés à un surrisque de mortalité chez des patients présentant une pancréatite aiguë (128). De plus, il semblerait que leur utilisation, même chez des patients immunocompétents, retarde la recolonisation normale de l'intestin après un traitement antibiotique (129). De ce fait, les experts européens et américains ne recommandent pas l'utilisation de probiotiques en prévention primaire et secondaire d'ICD (12,14).

2.4.6. Recommandations sociétés savantes

2.4.6.1. ESCMID 2014 (53)

La société savante européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) a publié en 2014 une réactualisation de ces recommandations initiales de

2009 dans la prise en charge des ICD (53). Ces recommandations sont classées selon le type d'ICD : forme simple, sévère, fulminante, forme à risque de récurrence ou première récurrence d'ICD et les formes à récurrences multiples.

Pour une ICD simple, les experts recommandent prioritairement le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours, puis la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours, puis la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours.

Pour une ICD sévère, la vancomycine à posologie standard doit être utilisée en première intention, la fidaxomicine en deuxième intention. Les experts recommandent la non-utilisation du métronidazole en cas d'ICD sévère.

Lorsque le recours à la voie orale n'est pas possible, les experts recommandent le recours au métronidazole IV à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours. Si l'ICD est sévère, il convient d'ajouter la vancomycine par voie entérale (nasogastrique ou colonique) à la posologie de 500 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. En cas d'ICD sévère, il est également possible d'avoir recours à la tigécycline IV 50 mg deux fois par jour pendant 14 jours (sans dose de charge de 100 mg).

Pour une ICD fulminante, les experts recommandent le recours à la chirurgie de sauvetage via une colectomie totale.

Pour une première récurrence ou une ICD à risque de récurrence, les experts recommandent en première intention soit la vancomycine ou la fidaxomicine à leur posologie standard. Le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours est envisageable en deuxième intention.

Pour les ICD à récurrences multiples, les experts recommandent par ordre de priorité, la TMF, la vancomycine en schéma dégressif (125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours puis doses dégressives *per os* jusqu'à 125 mg par jour) ou pulsé (125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours puis 125 mg tous les 2 à 3 jours pour 2 à 8 semaines et au moins 3 semaines) ou la fidaxomicine, la vancomycine à forte dose (500 mg 4 fois par jour pendant 10 jours). Les experts recommandent la non-utilisation du métronidazole pour ce type d'ICD.

La figure 8 ci-dessous présente l'algorithme synthétique des recommandations 2014 de l'ESCMID. La couleur utilisée représente le niveau de recommandation du

traitement : vert (fort niveau de recommandation), bleu (modéré), gris (faible) et rouge (recommandation de non-utilisation).



Figure 8 : Recommandations ESCMID 2014 de prise en charge des ICD (53)

2.4.6.2. ESCMID 2021 (12)

La société savante européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) a publié en 2021 une réactualisation de ces recommandations de 2014 dans la prise en charge des ICD (12). Ces recommandations sont classées selon le type d'ICD : initiale, initiale à haut risque de récurrence, sévère, sévère compliquée, première récurrence et les récurrences multiples. La forme fulminante devient la forme sévère compliquée.

Pour une ICD initiale, les experts recommandent en première intention la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours. Le choix de ce traitement doit néanmoins être utilisé en priorité chez les patients à haut risque de récurrence si l'accès à la fidaxomicine est limité (traitement coûteux). La vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours est indiquée en deuxième intention. L'alternative possible si indisponibilité des traitements précédents est le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours.

Pour une ICD à haut risque de récurrence, les experts recommandent la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours ou éventuellement en schéma pulsé (200 mg 2 fois par jour du jour 1 au jour 5 puis une fois tous les 2 jours du jour 7 au jour 25). Il est possible en deuxième intention d'administrer la vancomycine en posologie standard associée à une perfusion de bezlotoxumab si le patient ne présente pas des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive.

Pour une ICD sévère, les experts recommandent indifféremment la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours.

Si la voie orale est impossible, il est recommandé d'utiliser la voie gastroduodénale ou coloscopique avec l'ajout en IV de métronidazole 500 mg 3 fois par jour ou de tigécycline IV 100 mg en dose de charge puis 50 mg deux fois par jour.

Pour une ICD sévère compliquée, les experts recommandent indifféremment la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours. Il est également recommandé de demander un avis chirurgical pour objectiver la nécessité d'une chirurgie de sauvetage. Si ces ICD deviennent réfractaires, il est possible d'utiliser la tigécycline IV 100 mg en dose de charge puis 50 mg deux fois par jour ou d'avoir recours à une TMF.

Pour une récurrence, les recommandations des experts varient selon l'option thérapeutique utilisée lors du ou des précédents épisodes. Si le premier épisode a été traité par de la vancomycine ou du métronidazole, il est recommandé d'utiliser la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours. S'il a été traité par fidaxomicine, il faut alors utiliser le bezlotoxumab associé à un antibiotique contre l'ICD.

Pour des récurrences multiples, la TMF ou le bezlotoxumab associé à un antibiotique contre l'ICD sont les options recommandées par les experts. En cas de récurrence d'ICD, le recours à la vancomycine en schéma dégressif et pulsé est envisageable si les options précédentes ne sont pas disponibles.

La figure 9 ci-dessous présente l'algorithme synthétique des recommandations 2021 de l'ESCMID selon le type d'ICD et le nombre d'épisodes d'ICD (épisode initial, première récurrence, récurrences multiples).



Figure 9 : Recommandations ESCMID 2021 de prise en charge des ICD (12)

2.4.6.3. IDSA 2017 (13)

La société savante américaine de maladies infectieuses (IDSA) a publié en 2017 une réactualisation de ces recommandations initiales de 2010 dans la prise en charge des ICD (13). Ces recommandations sont classées selon le type d'ICD : initiale non sévère, initiale sévère, fulminante, première récurrence et seconde récurrence ou plus.

Pour une ICD initiale non sévère, les experts recommandent soit la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, haut niveau de preuve) ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, haut niveau de preuve). L'alternative possible en cas d'indisponibilité des traitements précédents est le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (faible recommandation, haut niveau de preuve).

Pour une ICD initiale sévère, les experts recommandent soit la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, haut niveau de preuve)

ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, haut niveau de preuve).

Pour une ICD fulminante, les experts recommandent la vancomycine 500 mg 4 fois par jour *per os* ou par SNG (forte recommandation, niveau de preuve modéré) en association possible avec du métronidazole 500 mg 3 fois par jour en IV (forte recommandation, niveau de preuve modéré) et des lavements à la vancomycine si présence d'un iléus (faible recommandation, niveau de preuve faible).

Pour une première récurrence, les recommandations des experts varient selon la molécule utilisée lors du premier épisode. La fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (faible recommandation, niveau de preuve modéré) est indiquée si la vancomycine était utilisée préalablement. La vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours (faible recommandation, bas niveau de preuve) est indiquée si le métronidazole était utilisé préalablement. Il est également envisageable d'utiliser un schéma dégressif et pulsé de vancomycine *per os* si la vancomycine à posologie standard était préalablement utilisée (faible recommandation, bas niveau de preuve).

Pour les secondes et énièmes récurrences, les experts recommandent une TMF (forte recommandation, niveau de preuve modéré) avec cependant la recommandation de tenter un traitement antibiotique contre l'ICD. Ce traitement consiste soit en un schéma dégressif et pulsé de vancomycine (faible recommandation, bas niveau de preuve) ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (faible recommandation, bas niveau de preuve) ou la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours poursuivi par un traitement par rifaximine 400 mg 3 fois par jour pendant 20 jours (faible recommandation, bas niveau de preuve).

La figure 10 ci-dessous présente le tableau synthétique des recommandations 2017 de l'IDSA. Elles sont classées selon le système GRADE (annexe 4) donnant une force de recommandation (forte ou faible) tenant compte du rapport bénéfice risque du traitement et selon le niveau de preuve apporté (élevé, modéré, faible ou très faible) du fait de la qualité méthodologique des études.

Figure 10 : Recommandations IDSA 2017 de prise en charge des ICD (13)

2.4.6.4. IDSA 2021 (91)

La société savante américaine de maladies infectieuses (IDSA) a publié en 2021 une réactualisation de ces recommandations initiales de 2017 dans la prise en charge des ICD (91). Ces recommandations sont classées selon le type d'ICD : initiale non sévère, initiale sévère, fulminante, première récurrence et secondes récurrences ou plus.

Pour une ICD initiale, sévère et non sévère les experts recommandent en première intention la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours, en deuxième intention la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours. Le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10-14 jours est une alternative possible pour les ICD non sévères en cas d'indisponibilité des traitements précédents.

Les recommandations de prise en charge de l'ICD fulminante sont identiques aux recommandations de 2017.

Pour une première récurrence, la fidaxomicine à posologie standard ou en schéma pulsé (200 mg 2 fois par jour pendant 5 jours puis une fois par jour pendant 20 jours) est préférée à la vancomycine en schéma dégressif et pulsé. La vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours reste une alternative indiquée si le métronidazole était utilisé préalablement.

Pour les secondes et énièmes récurrences, les recommandations des experts sont presque identiques à celle de 2017. La nouveauté réside dans l'ajout d'une possible utilisation d'un schéma pulsé de fidaxomicine en alternative à la fidaxomicine à posologie standard. L'utilisation du bezlotoxumab est recommandée par les experts à partir de la première récurrence d'ICD chez les patients à haut risque de récurrence d'ICD en association à un traitement antibiotique contre l'ICD (excepté la fidaxomicine) chez des patients ne présentant pas de signes ou d'antécédents d'insuffisance cardiaque congestive.

La figure 11 ci-dessous présente le tableau synthétique des recommandations 2021 de l'IDSA. Elles sont classées selon le système GRADE (annexe 4) donnant une force de recommandation (forte ou faible) tenant compte du rapport bénéfice risque du traitement et selon le niveau de preuve apporté (élevé, modéré, faible ou très faible) du fait de la qualité méthodologique des études.

Figure 11 : Recommandations IDSA 2021 de prise en charge des ICD (91)

2.4.6.5. ACG 2021 (14)

Le collège américain de gastroentérologie (ACG) a publié en 2021 une réactualisation de ces recommandations initiales de 2013 dans la prise en charge des ICD (14). Cette société savante rend des recommandations concernant la prévention, le diagnostic, le traitement, la prévention des récurrences et la conduite à tenir pour des populations particulières de patients.

Pour une première ICD simple, les experts recommandent la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, niveau de preuve modéré). Il est aussi possible d'utiliser la vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, faible niveau de preuve). Le métronidazole *per os* à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours est envisageable chez

des patients à faible risque de récurrence (forte recommandation, niveau de preuve modéré).

Pour une première ICD sévère, les experts recommandent vancomycine 125 mg 4 fois par jour *per os* pendant 10 jours (forte recommandation, faible niveau de preuve) ou la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

Pour les ICD fulminantes, les experts recommandent la vancomycine 500 mg 4 fois par jour *per os* pendant les 2-3 premiers jours (forte recommandation, niveau de preuve très faible) en association possible avec du métronidazole 500 mg 3 fois par jour en IV (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible). Pour les patients présentant un iléus, l'ajout de lavements à la vancomycine 500 mg 4 fois par jour peut être bénéfique (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

Pour une première récurrence d'ICD, les experts recommandent la fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour *per os* pendant 10 jours pour les patients ayant été traités par vancomycine ou métronidazole sur le premier épisode (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré). Si la fidaxomicine a été utilisée sur le premier épisode, les experts recommandent un schéma dégressif ou pulsé de vancomycine *per os* (forte recommandation, niveau de preuve très faible).

L'utilisation du bezlotoxumab est recommandée par les experts chez les patients à haut risque de récurrence d'ICD (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré).

La TMF est envisageable selon les experts dans les cas d'ICD sévères ou fulminantes réfractaires aux traitements de première ligne d'autant plus si la chirurgie de sauvetage n'est pas envisageable (forte recommandation, faible niveau de preuve). La TMF est indiquée à partir de la deuxième récurrence d'ICD (forte recommandation, niveau de preuve modéré) par voie basse par coloscopie ou par voie haute *per os* (gélules) ou par voie basse par lavements en l'absence d'autres possibilités. En cas de récurrence dans les 8 semaines post TMF, les experts recommandent la réalisation d'une seconde TMF (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

La figure 12 ci-dessous présente la synthèse des recommandations 2021 de l'ACG. Elles sont classées selon le système GRADE (annexe 4) donnant une force de

recommandation (forte ou conditionnelle) tenant compte du rapport bénéfice risque du traitement et selon le niveau de preuve apporté (élevé, modéré, faible ou très faible) du fait de la qualité méthodologique des études.



Figure 12 : Recommandations ACG 2021 de prise en charge des ICD (14)

2.4.6.6. Synthèse (15)

Les principaux changements au fil du temps dans les recommandations européennes et américaines concernent le retrait du métronidazole en première ligne d'ICD simple d'autant plus chez les patients à risque de récurrence d'ICD (130–132). Son utilisation semble encore envisageable pour des ICD simple chez des patients jeune sans facteur de risque. Il n'y a pas d'arguments suffisant dans la littérature pour utiliser une forte posologie de vancomycine (500 mg 4 fois par jour) au lieu de 125 mg qui permet des concentrations fécales suffisantes (133,134). L'IDSA maintient tout de même ce schéma posologique en cas d'ICD fulminante (13). Les schémas pulsés de vancomycine ou de fidaxomicine ne présentent qu'un faible niveau de preuve (135,136) et sont donc relayés par les groupes d'experts à une utilisation en seconde ligne en l'absence de réponse à un traitement de référence dans le cadre de récurrence d'ICD (12–14). On note aussi l'avancement de la fidaxomicine dans le traitement des ICD simple et sévère en première ligne de traitement du fait d'une efficacité non inférieure à la vancomycine en termes de guérison initiale avec un taux de récurrence inférieur à la vancomycine (137,138). Les nouvelles thérapeutiques telles que le bezlotoxumab ou la TMF se sont aussi positionnées dans l'arsenal thérapeutique. Le bezlotoxumab semble utilisable dès la première récurrence en association à un antibiotique traitant l'ICD ou même dès le premier épisode si le patient est à haut risque de récurrence (14). La TMF semble pour l'ensemble des experts recommandée à partir de la deuxième récurrence d'ICD (15). Les recommandations des différents groupes d'experts diffèrent sur certains points du fait qu'ils n'évaluaient pas tous les mêmes critères. L'ESCMID base ces recommandations sur l'efficacité du traitement en termes de guérison clinique sans tenir compte d'analyses de coût-efficacité (12,15). L'ACG s'est basée sur des données de vie réelles, d'essais contrôlés et randomisés ainsi que d'études de coût-efficacité (14,15). L'IDSA s'est uniquement basée sur les données provenant d'essais randomisés et contrôlés (13,15). La figure 13 ci-dessous présente la synthèse des recommandations en 2023 du traitement et de la prévention des différents types d'ICD selon les principales sociétés savantes européennes et américaines. Cette figure est extraite d'une revue où les auteurs émettent également un avis synthétique.

Synthèse des recommandations en 2023 des sociétés savantes dans la prise en charge des ICD (15)				
Recommandation	Recommandation	Recommandation	Recommandation	Recommandation
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31	32	33	34	35
36	37	38	39	40
41	42	43	44	45
46	47	48	49	50
51	52	53	54	55
56	57	58	59	60
61	62	63	64	65
66	67	68	69	70
71	72	73	74	75
76	77	78	79	80
81	82	83	84	85
86	87	88	89	90
91	92	93	94	95
96	97	98	99	100

Figure 13 : Synthèse des recommandations en 2023 des sociétés savantes dans la prise en charge des ICD (15)

2.4.7. Recommandations aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

2.4.7.1. Recommandations CAI 2018

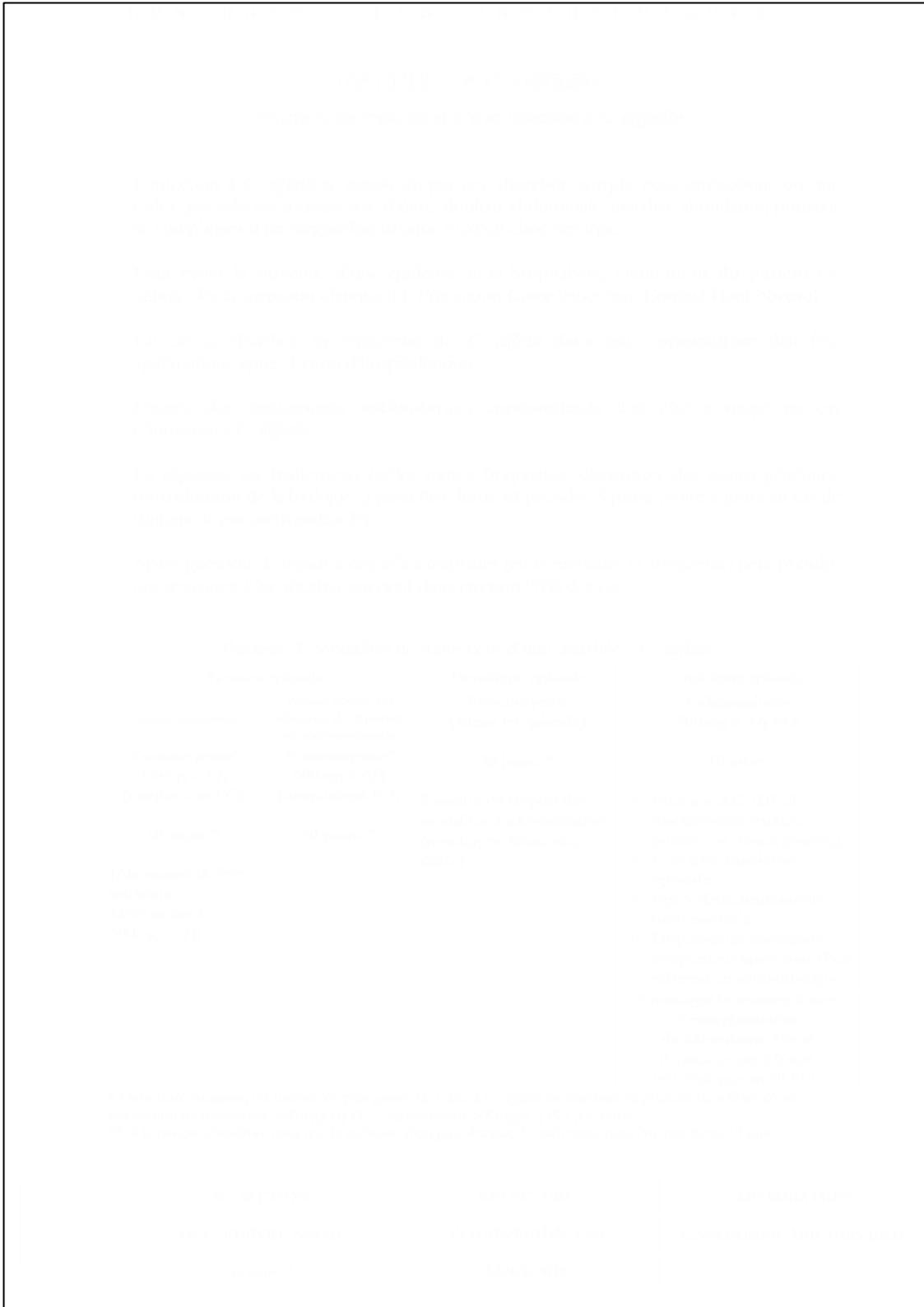


Figure 14 : Recommandations HUS 2018 de prise en charge des ICD

Ces recommandations élaborées en 2018 sont présentées ci-dessus dans la figure 14. Le choix de la molécule était fonction du nombre d'épisodes et de la présence de facteurs de gravité et sévérité.

Pour les premiers épisodes modérés d'ICD, la CAI recommandait l'utilisation en première intention de la vancomycine 125 mg x 4 par jour *per os* pendant 10 jours et le métronidazole 500 mg x 3 par jour pendant 10 jours.

Pour les premiers épisodes sévères d'ICD ou bien ceux n'ayant pas répondu au métronidazole, la CAI recommandait l'utilisation de la vancomycine 500 mg x 4 par jour *per os* pendant 10 jours.

Pour les deuxièmes épisodes d'ICD, la CAI recommandait l'utilisation de la vancomycine selon les mêmes modalités que les premiers épisodes d'ICD. Pour les premiers et deuxièmes épisodes d'ICD, la durée de traitement pouvait être augmentée à 14 jours si une réponse au traitement était obtenue sans guérison.

L'utilisation de la fidaxomicine était recommandée à partir du troisième épisode d'ICD pour une ICD documentée après avis auprès d'un référent en antibiothérapie. La fidaxomicine était utilisée à la posologie de 200 mg x 2 *per os* pendant 10 jours.

La transplantation de microbiote fécal était envisageable selon la CAI à partir d'une troisième épisode d'ICD (deuxième récurrence) sur décision d'un référent infectiologue.

2.4.7.2. Recommandations CAI 2022

Ces recommandations ont été mises à jour et sont présentées ci-dessous dans la figure 15. Le choix de la molécule est d'abord fonction de la présence de facteurs de gravité et sévérité puis du nombre d'épisodes.

Pour les formes modérées à sévères d'ICD, la CAI recommande l'utilisation de la vancomycine 125 mg x 4 par jour *per os* pendant 10 jours pour un premier épisode. La fidaxomicine 200 mg x 2 par jour *per os* pendant 10 jours est utilisable à partir de la première récurrence. Une seconde récurrence doit être traitée comme un premier épisode mais en ajoutant une perfusion de bezlotoxumab à 10 mg/kg sur une heure. La transplantation de microbiote fécal est recommandée à partir d'une troisième récurrence d'ICD après avis d'un infectiologue.



Figure 15 : Recommandations HUS 2022 de prise en charge des ICD

La CAI recommande pour le traitement d'une colite fulminante l'association de vancomycine 500mg x 4 par jour *per os* ou par sonde naso-gastrique (SNG) et de métronidazole 500mg x 3 par jour par voie IV. Des lavements rectaux à la vancomycine doivent être réalisés si on objective la présence d'un iléus. En fonction de l'évolution

de la colite fulminante et de l'atteinte, la CAI recommande le recours à un avis chirurgical pour décider ou non d'une prise en charge chirurgicale. La CAI recommande pour le traitement de colite réfractaire la transplantation de microbiote fécal après avis auprès d'un infectiologue référent et avis chirurgical.



Figure 15 (suite) : Recommandations HUS 2022 de prise en charge des ICD

2.4.8. Perspectives thérapeutiques (139,140)

De nombreuses alternatives thérapeutiques ont été étudiées et sont toujours à l'étude. Certaines, comme l'utilisation d'immunoglobulines humaines polyvalentes chargées en anticorps anti-toxine A en association à un traitement standard par vancomycine n'ont pas fait preuve d'une efficacité suffisante et des études supplémentaires seraient nécessaires (141). D'autres options comme l'utilisation de résines échangeuses d'ions type cholestyramine avait été envisagée pour fixer les toxines A et B, cependant, leur efficacité est limitée et présente un risque de fixation et donc d'inefficacité d'autres

thérapeutiques indiquées dans le traitement de l'ICD (142). De nouveaux antibiotiques prometteurs dans les premières phases cliniques tels que le ridinilazole, la surotomycine, ou le cadazolide pour ne citer qu'eux n'ont pas réussi à atteindre la non-infériorité en termes de guérison versus la vancomycine ou la fidaxomicine (143–146). Actuellement, des études de phase III sont en cours principalement pour des produits tentant de restaurer le microbiome ou encore des vaccins préventifs de l'ICD (139). Les principaux agents d'intérêts parmi les modulateurs du microbiome semblent être le CP 101, le RBX 2660 et le SER109 (annexe 5). Les résultats de l'étude de phase III du CP 101 sont attendus pour décembre 2023. Le RBX 2660 et le SER109 ont présenté des résultats significatifs intéressants dans la prévention des récurrences d'ICD versus placebo (147,148). Deux vaccins ont achevé les essais de phase III : le PF06425090 (149) et un candidat vaccin de Sanofi Pasteur (150) qui sont tous les deux des vaccins bivalents à base d'anatoxine de la toxine A et B de *Clostridioides difficile*. Deux autres vaccins candidats le VLA84 (151) et le GSK2904545A (152) sont en phase précoce d'essais cliniques. La phagothérapie est également à l'étude et consiste à utiliser des bactériophages (virus bactériens) pour infecter et détruire une bactérie. De nombreux bactériophages ont été identifiés comme étant actifs sur *Clostridioides difficile* cependant aucune expérimentation clinique n'a encore été menée (140). Cette option thérapeutique pourrait prendre de l'essor à l'avenir.

3. Matériels et méthodes

3.1. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer de façon rétrospective l'adéquation de la prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* aux recommandations européennes et locales de traitement.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer l'efficacité de tout traitement anti-infectieux choisi via l'estimation du taux de guérison initiale et du taux de guérison durable
- Explorer l'impact de certains facteurs (précocité d'utilisation du traitement, conformité de prescription, statut immunitaire, comorbidités, antibiothérapie favorisante ou concomitante, prise d'IPP) sur l'efficacité des traitements utilisés.

3.2. Population d'étude

Une étude monocentrique, rétrospective et non interventionnelle a été réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Il a été inclus tout patient majeur hospitalisé présentant une ICD entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2022 et ayant été traité au moins une fois par fidaxomicine, ou/et ayant reçu une perfusion de bezlotoxumab ou/et ayant eu une transplantation de microbiote fécal.

3.3. Recueil de données

L'étendue de cette population a été déterminée en croisant les données du logiciel de gestion économique et financière (SAGAH®) et celles du logiciel du laboratoire de bactériologie (LABONET®).

Le recueil a été réalisé sur un fichier Excel® anonymisé. Les données recueillies sont les suivantes :

- Données patients : numéro d'identification patient, numéro de séjour, sexe, âge, date de naissance, unité fonctionnelle d'hospitalisation, calcul du score de comorbidité de Charlson (annexe 6) (153,154), présence d'une immunodépression primaire ou secondaire (traitement immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, maladie auto-immune, maladie inflammatoire chronique, hémopathie maligne, cancer solide actif,

patient sous chimiothérapie, sidéen, asplénique, transplantés d'organes solides, greffé de cellules souches hématopoïétiques)

- Données concernant l'épisode infectieux : date, documentation microbiologique, consultation du dossier patient pour caractériser le type d'ICD (simple, compliquée, sévère, réfractaire, récidivante), présence de facteurs de risque de colonisation, prise d'antibiotique dans le mois précédant l'ICD, classe d'antibiotique, arrêt ou maintien de l'antibiotique prescrit
- Données concernant le traitement de l'ICD : nature du traitement, durée, posologie, voie administration et demande d'un avis infectieux
- Données concernant l'efficacité du traitement : réponse au traitement, temps avant évaluation de la réponse au traitement, guérison initiale, guérison durable.

3.4. Ethique

Cette étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg le 19 avril 2023 (Référence : CE-2023-38).

3.5. Critères d'évaluations

3.5.1. Evaluation de la conformité de prescription

La pertinence de la prescription d'anti-infectieux a été évaluée à l'aide de la classification de Gyssens (155). La prescription d'anti-infectieux est évaluée sur quatre critères : son indication, son choix, sa durée et sa posologie. Dès qu'une non-conformité est détectée, la prescription est classée dans une catégorie de la classification de Gyssens (figure 16). Cette classification ne retient que la première non-conformité rencontrée pour classer la prescription évaluée.

La catégorie VI est utilisée lorsque les données sont insuffisantes pour évaluer la prescription. La catégorie V correspond à une prescription d'anti-infectieux non justifiée ou inappropriée pour la molécule choisie. La catégorie IV correspond à un choix d'anti-infectieux qui n'est pas optimal, soit parce qu'il existe une alternative plus efficace (IVA), moins toxique (IVB), moins coûteuse (IVC) ou avec un spectre plus étroit (IVD). La catégorie III concerne une durée de prescription inadéquate, soit trop longue (IIIA) ou trop courte (IIIB). La catégorie II concerne une posologie incorrecte (IIA), un intervalle de prise qui peut être amélioré (IIB), une voie d'administration inappropriée

(IIC) ou un délai de mise en route trop tardif (IID). Enfin, la catégorie I correspond à une prescription optimale et conforme pour tous les critères.



Figure 16 : Diagramme de flux d'évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques selon la méthode de Gyssens (155,156)

La conformité des prescriptions d'anti-infectieux est évaluée en se référant aux recommandations des HUS de 2018 avant le 1^{er} septembre 2022 et aux recommandations des HUS de 2022 après le 1^{er} septembre 2022.

La conformité des prescriptions d'anti-infectieux est évaluée en se référant aux recommandations de l'ESCMID de 2014 avant le 1^{er} septembre 2021 et aux recommandations de l'ESCMID 2021 après le 1^{er} septembre 2021.

3.5.2. Evaluation de la réponse au traitement et guérison durable

L'évaluation de la réponse au traitement antibiotique est analysée à partir de 72 heures post initiation. La réponse clinique au traitement (guérison initiale) est l'amélioration clinique des symptômes initiaux de l'ICD c'est-à-dire le retour à une consistance et fréquence normale des selles maintenues durant toute la durée du traitement et 48 heures après la fin du traitement. Le taux de guérison initiale est calculé en faisant le rapport entre le nombre de guérison initiale sous traitement et la somme du nombre de guérison initiale et d'échec sous traitement.

La réponse biologique (définie par un test biologique négatif) est également relevée bien que non pertinente pour l'évaluation de la réponse au traitement puisque l'éradication du *Clostridioides difficile* des selles est inconstante malgré un traitement bien conduit.

La guérison durable se définit par l'absence de récurrence de l'infection dans les 12 semaines à la suite d'une réponse clinique au traitement. Ce taux est calculé en faisant le rapport entre le nombre de guérison durable sous traitement et la somme du nombre de guérison durable et de récurrences sous traitement.

3.6. Analyse statistique

Les méthodes utilisées pour procéder à l'analyse des données étaient des techniques de statistiques descriptives.

Pour les variables quantitatives, des mesures telles que la moyenne, l'écart-type, la médiane, le maximum et le minimum ont été employées. Les tests t de Student et de Mann-Witney ont été effectués après avoir vérifié si les variables quantitatives étaient normalement distribuées et si leurs variances étaient égales.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de proportions pour chaque modalité. Si les conditions le permettaient, le test du chi-deux de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Dans le cas contraire, le test exact de Fischer a été choisi.

Toutes les analyses ont été effectuées avec un risque de première espèce alpha fixé à 5 %. La plateforme GMRC Shiny Stat[®] des HUS a été utilisée pour effectuer toutes les analyses à l'aide du logiciel R[®].

4. Résultats

4.1. Description de la population d'étude

Au total, 194 patients ont été extraits, dont 189 ont reçu de la fidaxomicine, 8 ont bénéficié d'une perfusion de bezlotoxumab et 6 d'une transplantation de microbiote fécal. Un patient a été exclu car il s'agissait d'un sujet pédiatrique (figure 17). Au total, 19 275 analyses de selles à la recherche de *Clostridioides difficile* ont été réalisées sur la période. Parmi celles-ci, 1 842 se sont avérés être des prélèvements positifs avec la présence de toxines. 163 prélèvements positifs ont été exclus car ils concernaient des sujets pédiatriques. Dix patients ont été exclus car il n'a pas été retrouvé de prélèvements positifs dans LABONET®. La population d'étude se compose de 183 patients pour lesquels 910 prélèvements positifs ont été réalisés sur la période. 5 patients ont été exclus du fait d'un manque d'information (n=2) ou bien de contextes cliniques concomitants à l'ICD ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du traitement utilisé (colite à CMV (cytomégalovirus) (n=1) et GVH (maladie greffon contre hôte) colique (n=2)). Au final, la population d'étude comprend 178 patients pour lesquels 903 prélèvements positifs ont été réalisés sur la période.

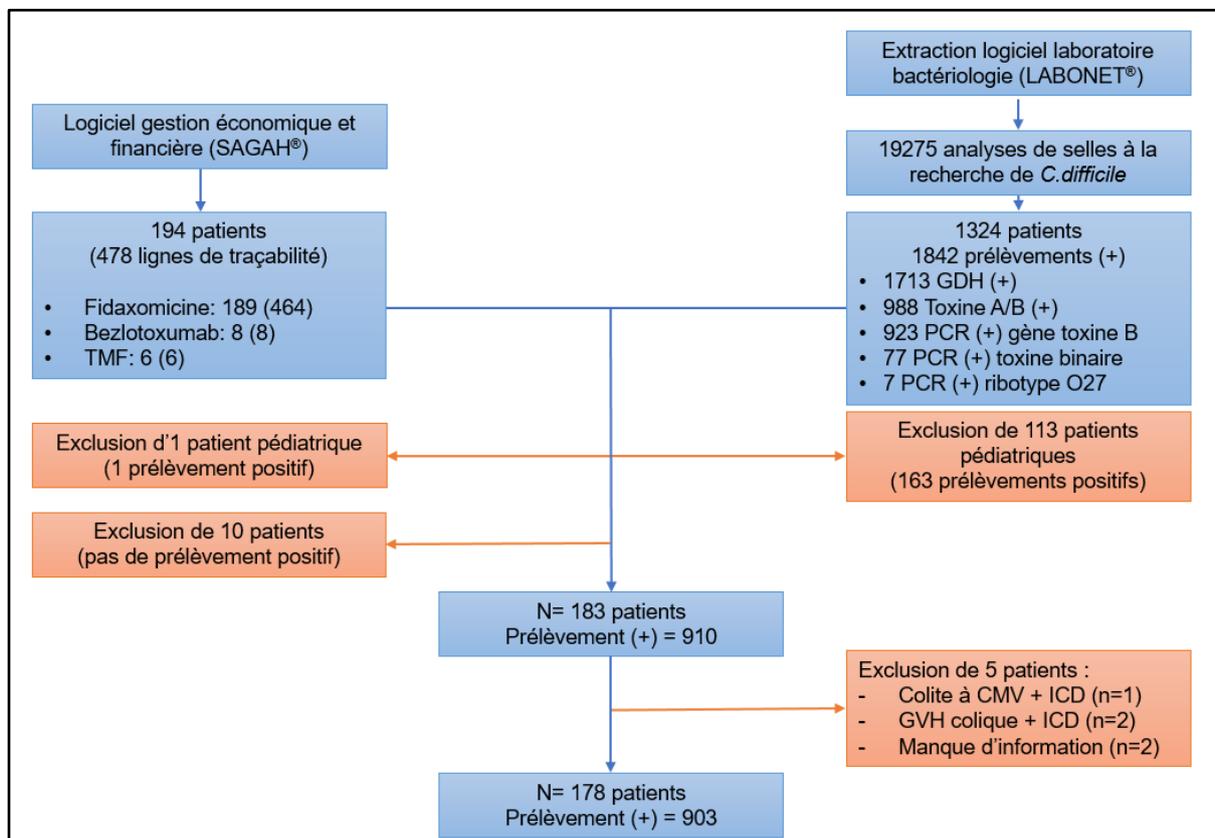


Figure 17 : Diagramme de flux de l'étude

Parmi les 178 patients, 89 étaient des femmes et 89 étaient des hommes, soit un sexe-ratio de 1. L'âge moyen était de 61 ans et la médiane d'âge de 72 ans. L'individu le plus jeune ayant déclaré une ICD avait 23 ans et le plus âgé 96 ans. 122 patients, soit 68.54 %, avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans. A l'inverse, 56 patients, soit 31.46 %, avaient un âge inférieur à 65 ans.

Concernant le score de comorbidité de Charlson, la population d'étude présentait un score médian de 6. Les scores retrouvés pour ces ICD allaient de 0 à 15. Parmi les 178 patients, 74 présentaient un état d'immunodépression soit 41.1 % de la population d'étude. A l'inverse, 106 patients étaient immunocompétents lors de leur ICD soit 58.9 % de la population d'étude.

Les patients de la population d'étude ont été pris en charge dans 30 unités de soins différentes. Les unités de soins les plus représentées étaient la gériatrie (90 ICD, 25.07 %), la médecine interne (56 ICD, 15.60 %) et la néphrologie (43 ICD, 11.98 %) (figure 18). L'autre moitié de ces unités de soins ont pris en charge moins de 10 % des ICD sur la période d'étude.

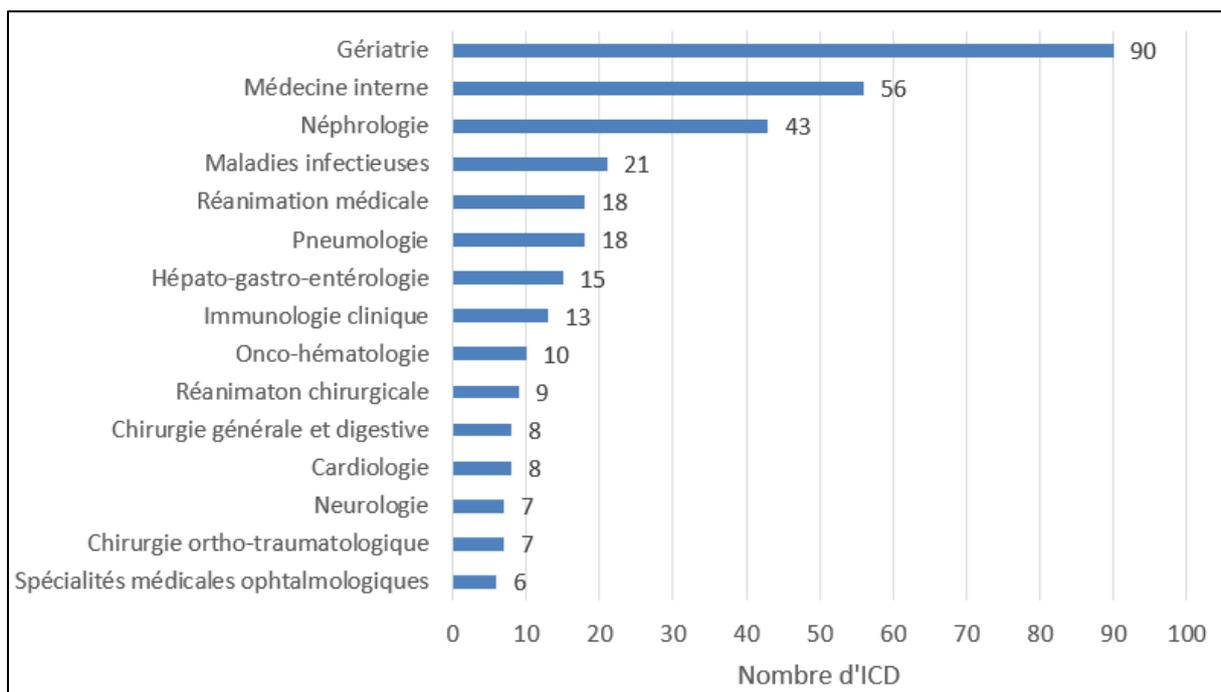


Figure 18 : Top 15 des unités de soins prenant en charge les ICD de la population d'étude

4.2. Caractéristiques des ICD de la population d'étude

4.2.1. Considérations générales

Sur la période d'étude, 342 ICD ont été recensées dans la population d'étude soit près de 2 ICD par patient. Ces ICD étaient documentées dans 91.64 % des cas. Elles étaient toxiques dans 83.43 % des cas car il y avait la présence d'un test PCR positif pour la toxine B. 94.56 % des ICD de la population d'étude étaient symptomatiques. Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 6 (1.75 %) étaient documentées mais non symptomatiques ceci correspondant à un portage asymptomatique. De plus, 4 (1.17 %) de ces 342 épisodes infectieux rencontrés n'étaient ni documentés ni symptomatiques.

Parmi les 342 épisodes infectieux, 150 étaient un premier épisode d'ICD, 99 un deuxième épisode d'ICD, et 87 étaient au moins un 3^{ème} épisode d'ICD (figure 19). Six épisodes infectieux n'ont pu être documentés faute d'information suffisante dans le dossier patient (NR : non renseigné, NA : non applicable). Parmi les ICD rencontrées, il s'agissait en moyenne d'un deuxième épisode d'ICD. Cependant, les premiers épisodes d'ICD étaient les plus fréquemment rencontrés dans la population d'étude. Le nombre maximum d'épisodes atteint par un patient était de 8.

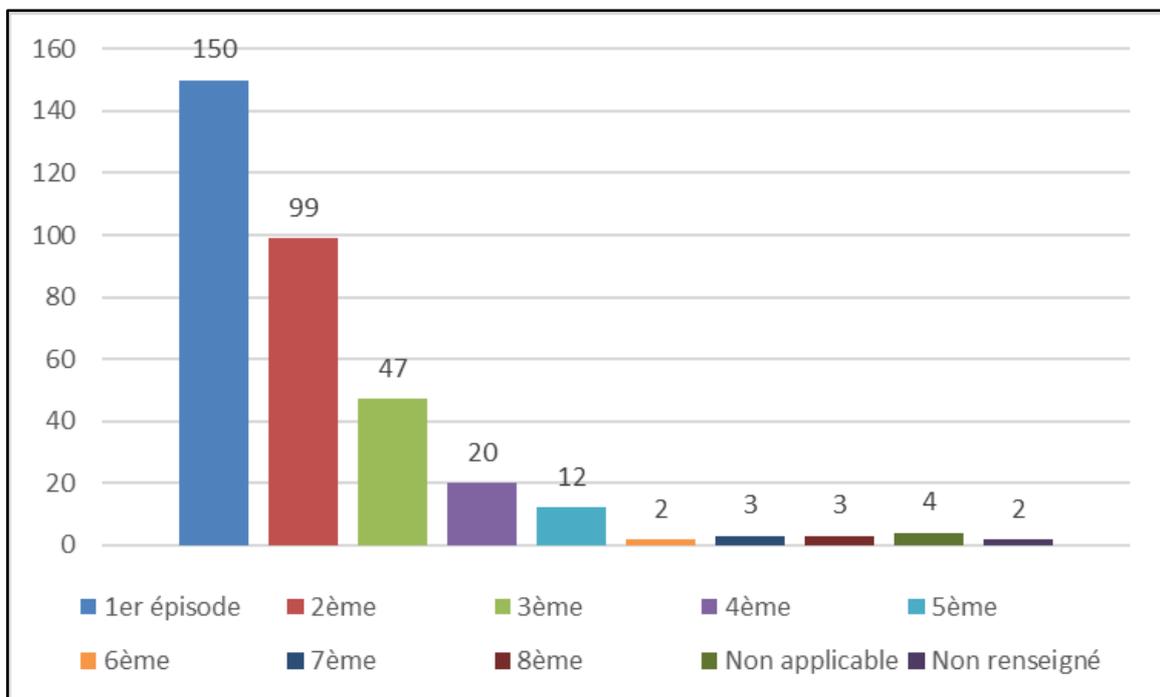


Figure 19 : Répartition des épisodes d'ICD de la population d'étude

Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 248 (72.51 %) sont des ICD simples ne présentant pas de facteur de complication ou de sévérité. Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 45 (13.16 %) présentent au moins un facteur de complication d'ICD et 94 (26.33 %) présentent au moins un facteur de sévérité d'ICD. Vingt-six de ces ICD (7.60 %) cumulaient les deux caractéristiques et étaient donc des ICD compliquées et sévères. La majorité de ces ICD étaient des premiers épisodes d'ICD (n=21, 80.77 %). Les ICD compliquées-sévères restantes étaient des premières récidives (n=2, 7.69 %) et des énièmes récidives d'ICD (n=3, 11.54 %). Parmi les 342 épisodes infectieux, 14.62 % sont des ICD ayant présenté au moins une absence de réponse à un traitement anti-infectieux contre *Clostridioides difficile*. La majorité de ces infections (63.11 %) a été classée comme non réfractaire. Le quart restant n'a pu être déterminé faute d'une durée de traitement supérieure ou égale à 5 jours ou bien par manque d'information de l'évaluation de la réponse dans le dossier patient. Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 335 (97.95 %) présentent au moins un facteur de risque de récurrence d'ICD. Les ICD rencontrées dans cette population sont majoritairement des ICD à risque de récurrence, dont 91 (26.60 %) à haut risque de récurrence. Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 48.83 % se sont avérés être une première ICD (1^{er} épisode ou un épisode survenant au moins 12 semaines après le précédent), 28.07 % une récurrence d'ICD et 22.51 % une énième récurrence d'ICD (tableau I). La caractéristique de récurrence n'a pas pu être renseignée pour 3 épisodes infectieux soit par manque d'information soit dû au fait qu'il ne s'agissait pas d'ICD documentées ou symptomatiques. Les premières ICD étaient principalement des ICD simples. Les premières récurrences d'ICD étaient principalement des ICD simples. Les ICD à récurrences multiples étaient majoritairement des ICD simples (tableau II). La proportion d'ICD sévères en fonction du nombre d'épisodes diminue passant de 32.93 % pour une 1^{ère} ICD à 18.18 % pour une énième récurrence d'ICD (p=0.024).

Tableau I : Caractéristiques des ICD de la population d'étude

	OUI (n,%)	NON (n,%)	NR* (n,%)
ICD documentée	329 (91.64%)	8 (2.23%)	22 (6.13%)
ICD toxinique	302 (83.43%)	6 (1.65%)	54 (14.92%)
ICD symptomatique	330 (94.56%)	10 (2.86%)	9 (2.58%)
ICD simple	248 (72.51%)	94 (27.49%)	0 (0%)
ICD compliquée	45 (13.16%)	297 (86.84%)	0 (0%)
ICD sévère	94 (26.33%)	263 (73.67%)	0 (0%)
ICD réfractaire	63 (14.62%)	272 (63.11%)	96 (22.27%)
ICD risque récidive	335 (97.95%)	7 (2.05%)	0 (0%)
ICD haut risque récidive	91 (26.60%)	251 (73.40%)	0 (0%)
1ère ICD	167 (48.83%)	172 (50.29%)	3 (0.88%)
1ère récidive d'ICD	96 (28.07%)	243 (71.05%)	3 (0.88%)
Enième récidive d'ICD	77 (22.51%)	262 (76.61%)	3 (0.88%)

* NR : non renseigné.

Tableau II : Répartition des ICD de la population d'étude en fonction du nombre d'épisodes et des critères de complications, sévérités et récidives

	1 ^{ère} ICD (n,%)	1 ^{ère} récidive (n,%)	Enième récidive (n,%)
Total	167 (100%)	96 (100%)	77 (100%)
ICD simple	114 (68.26%)	74 (77.08%)	60 (77.92%)
ICD compliquée	30 (17.96%)	7 (7.29%)	7 (9.09%)
ICD sévère	55 (32.93%)	24 (25.00%)	14 (18.18%)
ICD réfractaire	42 (25.15%)	9 (9.38%)	12 (15.58%)
ICD haut risque de récidive	25 (14.97%)	38 (39.58%)	26 (33.77%)

4.2.2. Facteurs de complications d'ICD

Parmi les 45 ICD compliquées, 65 facteurs de complications ont été recensés soit en moyenne 1.41 par ICD compliquée. Le nombre de facteurs de complications par ICD compliquée allait de 1 à 3. Plus de la moitié de ces facteurs correspondait à une

hypotension concomitante à l'ICD. La présence d'un choc septique représentait un tiers de ces facteurs. La présence d'un iléus ou d'une lactatémie supérieure à 5 mM représentait respectivement 10.8 % et 6.2 % de ces facteurs (tableau III). Il n'a pas été mis en évidence d'évolution fulminante d'ICD, de mégacôlon toxique ou de perforation intestinale dans la population d'étude.

Tableau III : Répartition des critères de complications des ICD compliquées

Critère complication	Nombre	Pourcentage
Hypotension	33	50,8%
Choc septique	21	32,3%
Iléus	7	10,8%
Lactates	4	6,2%
Mégacôlon	0	0,0%
Perforation intestinale	0	0,0%
Evolution fulminante	0	0,0%
Total	65	100,0%

Sur la totalité des épisodes infectieux rencontrés, l'hypotension, le choc septique, l'iléus et l'hyperlactatémie sont retrouvés respectivement dans 9.65 %, 6.14 %, 2.05 % et 1.17 % des cas.

4.2.3. Facteurs de sévérité d'ICD

Parmi les 94 ICD sévères, 133 facteurs de sévérité ont été recensés soit en moyenne 1.30 par ICD sévère. Le nombre de facteurs de sévérité par ICD sévère allait de 1 à 3. Près de la moitié de ces facteurs correspondait à une hyperleucocytose associée à l'ICD. La présence d'une fièvre représentait un cinquième de ces facteurs. La présence d'une anomalie à l'imagerie colique ou d'une hypercréatininémie (> 50 % de la valeur de base) représentait respectivement 16.5 % et 13.5 % de ces facteurs (tableau IV).

Tableau IV : Répartition des critères de sévérités des ICD sévères

Critère sévérité	Nombre	Pourcentage
Hyperleucocytose (>15G/L)	66	49,6%
Fièvre (>38.5°C)	27	20,3%
Imagerie colique	22	16,5%
Hypercréatininémie > 50% valeur de base	18	13,5%
Total	133	100,0%

Sur la totalité des épisodes infectieux rencontrés, l'hyperleucocytose, la fièvre, une anomalie de l'imagerie colique et l'hypercréatininémie sont retrouvés respectivement dans 19.30 %, 7.89 %, 6.43 % et 5.26 % des cas.

4.2.4. Facteurs de risque de récurrence d'ICD

Parmi ces 335 ICD à risque de récurrence, 1555 facteurs de récurrence ont été recensés soit en moyenne 4.16 par ICD. Le nombre de facteurs de récurrence par ICD allait de 1 à 7. Parmi les 91 ICD à haut risque de récurrence, 484 facteurs de récurrence ont été recensés soit en moyenne 5,04 par ICD à haut risque de récurrences. Le nombre de facteurs de récurrence par ICD à haut risque de récurrence allait de 3 à 7.

Parmi les facteurs de bas risque de récurrence d'ICD, on retrouve plus fréquemment la présence d'une hospitalisation récente (19.2 %) et le caractère associé aux soins de l'ICD (13.9 %). La poursuite d'IPP ou d'une antibiothérapie au décours de l'ICD sont des facteurs de récurrence moins fréquemment retrouvés notamment pour l'antibiothérapie (6.4 %) (tableau V).

Parmi les facteurs de haut risque de récurrence d'ICD, on retrouve plus fréquemment un âge supérieur à 65 ans (17.9 %) et un antécédent d'ICD (13.8 %). L'immunodépression (8.8 %) et la gravité initiale de l'ICD (7.6 %) sont moins fréquemment retrouvées (tableau V).

Tableau V : Répartition des facteurs de risques de récurrence des ICD à risques de récurrence

Facteurs de risque de récurrences	Nombre	Pourcentage
Hospitalisation récente (< 3mois)	299	19,2%
Age > 65 ans	278	17,9%
ICD associée aux soins	216	13,9%
Antécédents d'ICD	214	13,8%
IPP pendant ou post ICD	193	12,4%
Immunodépression	137	8,8%
Gravité initiale de l'ICD	118	7,6%
Poursuite d'antibiothérapie	100	6,4%
Total	1555	100,0%

Sur la totalité des épisodes infectieux rencontrés, l'âge, les antécédents d'ICD, l'immunodépression et la gravité initiale de l'ICD sont retrouvés respectivement dans 81.29 %, 62.57 %, 40.10 % et 34.50 % des cas.

4.2.5. Facteurs favorisant de survenue d'ICD

Parmi les 342 épisodes infectieux rencontrés, 292 (82.72 %) présentent au moins un facteur favorisant de survenue d'ICD. Parmi ces 292 ICD, 587 facteurs favorisants ont été recensés soit en moyenne 2.77 par ICD. Le nombre de facteurs favorisants de survenue d'ICD allait de 1 à 6. La prise d'IPP ou d'une antibiothérapie préalable sont des facteurs favorisants de survenue d'ICD très représentés dans notre population d'étude : 36.3 % et 35.1 % des facteurs favorisants recensés. Parmi ces facteurs favorisants, la prise de laxatifs et la prise d'une chimiothérapie représentaient respectivement 12.8 % et 5.8 % de ces facteurs favorisants. La présence d'une sonde naso-gastrique, la réalisation d'un lavement ou un antécédent de chirurgie gastro-intestinale récente sont des facteurs peu représentés (< 5 %) (tableau VI).

Tableau VI : Répartition des facteurs favorisants de survenue d'ICD

Facteurs favorisants d'ICD	Nombre	Pourcentage
IPP	213	36,3%
Antibiothérapie	206	35,1%
Laxatifs	75	12,8%
Chimiothérapie	34	5,8%
Sonde naso-gastrique	30	5,1%
Lavement	20	3,4%
Chirurgie gastro-intestinale	9	1,5%
Total	587	100,0%

Sur la totalité des épisodes infectieux rencontrés, la prise d'IPP et la prise d'une antibiothérapie préalable à l'ICD ont été retrouvés respectivement dans 62.28 %, 60.23 % des cas. La prise de laxatifs ou d'une chimiothérapie préalable à l'ICD ont été retrouvés respectivement dans 21.93 % et 9.94 % des cas. La présence d'une sonde naso-gastrique avant le diagnostic d'ICD s'observait dans 8.77 % des cas. La réalisation d'un lavement ou d'une chirurgie gastro-intestinale était retrouvée respectivement dans 5.85 % et 2.63 % des cas.

4.2.6. Antibiotiques favorisant la survenue d'ICD

Approximativement 60 % des ICD étudiées présentaient une antibiothérapie précédant l'infection. Au total, 339 prescriptions d'antibiotiques préalables à l'ICD ont été recensées. Le nombre d'antibiotiques reçu dans le mois précédent l'ICD variait de 1 à 5 antibiotiques. La durée moyenne de ces antibiothérapies était de 8.86 jours. La

majeure partie de ces antibiothérapies étaient arrêtées une fois l'ICD diagnostiquée (79 %). Celles restantes étaient maintenues du fait d'une infection concomitante à l'ICD.

La principale classe d'antibiotiques favorisant la survenue d'ICD était la famille des β -lactamines (figure 20). Parmi celle-ci, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et les pénicillines étaient les familles d'antibiotiques les plus représentées avec la ceftriaxone (n=66, 19.47 %), la pipéracilline-tazobactam (n=61, 17.99 %) et l'amoxicilline-acide clavulanique (n=39, 11.5 %) (tableau VII).

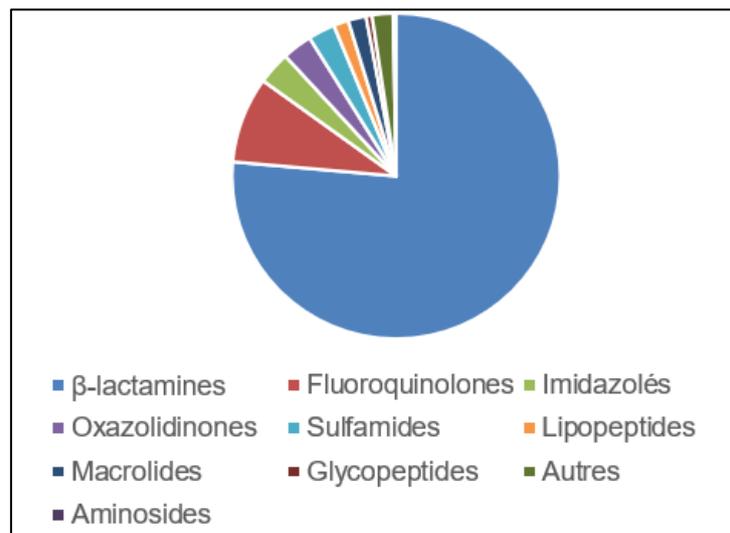


Figure 20 : Classe et nombre d'antibiotiques rencontrés en amont des ICD

Parmi les antibiotiques retrouvés comme facteur favorisant d'ICD, la fluoroquinolone la plus prescrite était la ciprofloxacine (n=15, 4.42 %). Le métronidazole était retrouvé en amont de l'ICD plusieurs fois (n=11, 3.24 %) mais était toujours prescrit en association avec une C3G dans une indication probabiliste non liée à l'ICD.

Tableau VII : Antibiotiques prescrits en amont des ICD par classe

Classe d'antibiotiques	Famille	DCI	Nombre	Pourcentage
β -lactamines	C3G	Ceftriaxone	66	19,47%
β -lactamines	Pénicillines	Pipéracilline Tazobactam	61	17,99%
β -lactamines	Pénicillines	Amoxicilline-Acide clavulanique	39	11,50%
β -lactamines	C3G	Cefotaxime	23	6,78%
β -lactamines	Carbapénèmes	Imipénème-cislastatine	17	5,01%
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	15	4,42%
β -lactamines	Pénicillines	Amoxicilline	11	3,24%
Imidazolés	Imidazolés	Métronidazole	11	3,24%
β -lactamines	C4G***	Céfépime	10	2,95%
Oxazolidinones	Oxazolidinones	Linézolide	10	2,95%
β -lactamines	C3G	Ceftazidime	9	2,65%
Sulfamides	Sulfamides	Sulfaméthoxazole-Triméthoprime	9	2,65%
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Ofloxacine	8	2,36%
β -lactamines	Carbapénèmes	Méropénème	6	1,77%
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Lévofloxacine	6	1,77%
β -lactamines	C3G	Céfixime	5	1,47%
β -lactamines	Carbapénèmes	Ertapénème	5	1,47%
Lipopeptides	Lipopeptides	Daptomycine	5	1,47%
Macrolides	Macrolides	Clindamycine	4	1,18%
β -lactamines	Pénicillines	Cloxacilline	3	0,88%
β -lactamines	C3G	Ceftazidime-Avibactam	2	0,59%
Macrolides	Macrolides	Spiramycine	2	0,59%
Glycopeptides	Glycopeptides	Téicoplanine	2	0,59%
Autres	Streptogramines	Pyostacine	2	0,59%
Autres	Glycylcyclines	Tigécycline	2	0,59%
Autres	Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	2	0,59%
β -lactamines	C2G**	Céfuroxime	1	0,29%
β -lactamines	C1G*	Céfazoline	1	0,29%
Autres	Acide phosphoniques	Fosfomycine	1	0,29%
Aminosides	Aminosides	Amikacine	1	0,29%
Total			339	100%

*C1G : céphalosporines de 1^{ère} génération. **C2G : céphalosporines de 2^{ème} génération. ***C4G : céphalosporines de 4^{ème} génération.

4.3. Caractéristiques des traitements anti-infectieux utilisés

Durant ces 342 ICD, 469 lignes de traitements anti-infectieux ont été utilisées soit en moyenne 1,37 traitement anti-infectieux par ICD. Les traitements les plus utilisés étaient la vancomycine (n=189, 40.30 %) et la fidaxomicine (n=189, 40.30 %). Les autres traitements retrouvés dans la population d'étude étaient le métronidazole (n=49, 10.45 %), l'association métronidazole et vancomycine (n=20, 4.26 %), la vancomycine en schéma posologique pulsé (n=8, 1.71 %), le bezlotoxumab (n=8, 1.71 %) et la transplantation de microbiote fécal (n=6, 1.28 %) (figure 21).

La durée moyenne de l'antibiothérapie avant retour à domicile était de 8.93 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 52 jours observé pour une prescription de vancomycine pulsée.

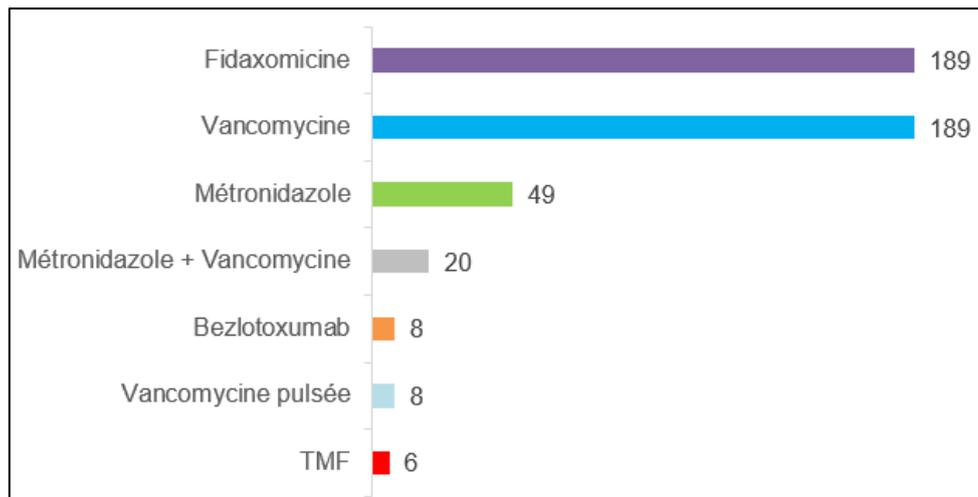


Figure 21 : Répartition des traitements anti-infectieux utilisés dans la cohorte

Les différentes posologies utilisées pour traiter ces ICD sont présentées en annexe 7. La fidaxomicine a été utilisée à la posologie de 200 mg deux fois par jour. La vancomycine a été utilisée principalement aux posologies de 125, 250 ou 500 mg quatre fois par jour. Ces posologies étaient également celles retrouvées lors de l'utilisation d'un schéma pulsé ou dans l'utilisation de vancomycine préalable à la transplantation de microbiote fécal. Le métronidazole a été principalement utilisé à la posologie de 500 mg trois fois par jour. Le métronidazole a également été majoritairement utilisé à cette posologie lorsqu'il était associé à la vancomycine à la posologie de 500 mg quatre fois par jour. Le bezlotoxumab a exclusivement été utilisé à la posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une heure.

Les différentes voies d'administrations utilisées sont résumées en annexe 8. Ces traitements anti-infectieux ont été majoritairement administrés par voie orale (*per os*) (n=395, 84.22 %). L'administration par voie naso-gastrique a été réalisée pour 19 traitements par fidaxomicine, 15 par vancomycine, 2 par métronidazole et 7 associations de métronidazole et vancomycine. La voie SNG a été utilisée dans 6.61 % des cas. La voie intraveineuse concerne l'intégralité des administrations de bezlotoxumab, 12 administrations de métronidazole et une administration de vancomycine. Deux administrations de vancomycine ont été réalisées par lavement rectal. L'orifice de gastrostomie a été utilisé pour administrer 3 traitements par fidaxomicine, 3 par vancomycine et un schéma de vancomycine pulsée à la posologie de 500 mg quatre fois par jour (n=7, 1.49 %). Les transplantations de microbiote fécal ont été réalisées soit par voie haute par sonde naso-jéjunale (SNJ) (n=4) soit par voie

basse par lavement rectal (n=2). Dans cette population, la TMF n'a pas été réalisée par voie orale (*per os*) ou par coloscopie par voie basse.

4.4. Conformité de la prise en charge des ICD

Le choix du traitement est dépendant des caractéristiques de l'ICD rencontrée et du nombre d'épisodes d'ICD préalablement rencontrés.

4.4.1. Tout type de traitement anti-infectieux

Sur l'ensemble des traitements utilisés, la conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était respectivement égale à 38.84 % (n=181) et 50.54 % (n=236). Le choix du traitement était conforme aux recommandations des HUS à 66.31 % (n=311) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 80.60 % (n=378). La durée de traitement était conforme à 63.75 % (n=299). Le schéma posologique choisi était conforme à 79.53 % (n=373). La voie d'administration utilisée était conforme à 97.44 % (n=457). Un choix thérapeutique sur cinq a été réalisé à l'aide d'un avis infectieux documenté dans le dossier patient (n=96, 20.47 %).

Les principales non-conformités aux recommandations des HUS (figure 22) concernaient la possibilité d'utiliser une alternative plus efficace (IVA) (n=69, 24.21 %), une alternative moins coûteuse (IVC) (n=63, 22.11 %), un schéma posologique inadapté (IIA) (n=50, 17.54 %), ou bien une durée de prescription trop courte (IIIB) (n=44, 15.44 %) ou trop longue (IIIA) (n=39, 13.68 %).

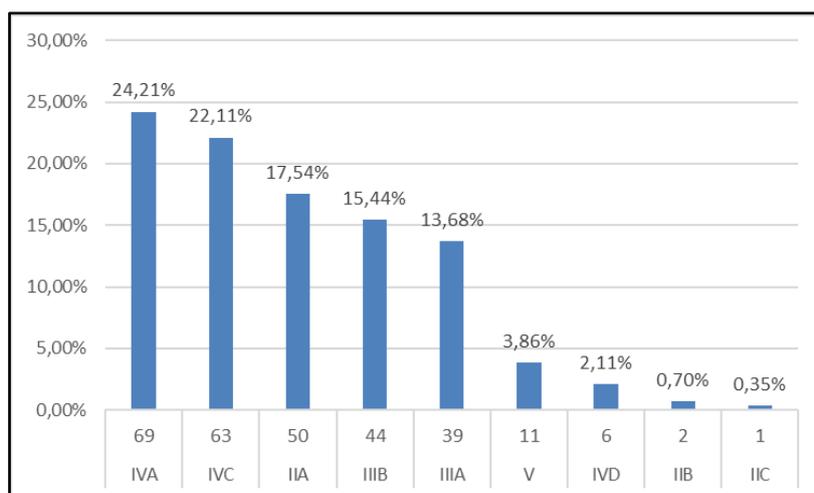


Figure 22 : Répartition des non-conformités aux recommandations HUS selon la classification de Gyssens

Les principales non-conformités aux recommandations de l'ESCMID (figure 23) concernaient la possibilité d'utiliser une alternative plus efficace (IVA) (n=65, 27.90 %), un schéma posologique inadapté (IIA) (n=52, 22.32 %), ou bien une durée de prescription trop courte (IIIB) (n=48, 20.60 %) ou trop longue (IIIA) (n=41, 17.60 %).

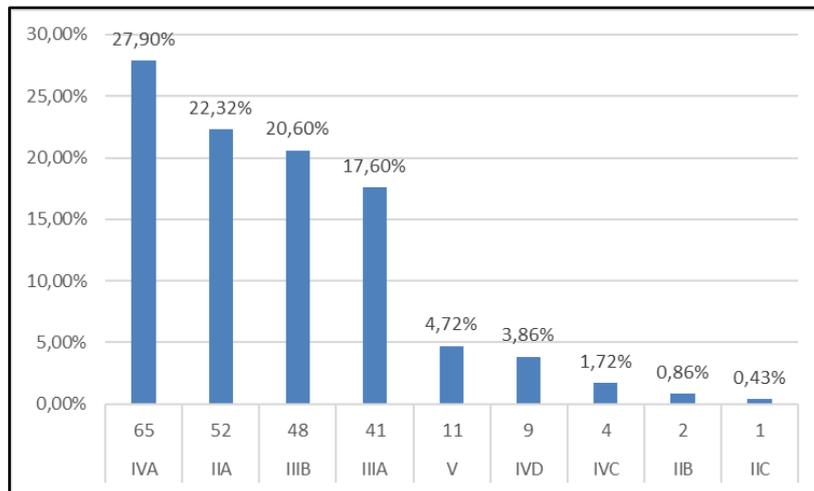


Figure 23 : Répartition des non-conformités aux recommandations ESCMID selon la classification de Gyssens

4.4.2. Par traitement anti-infectieux

4.4.2.1. Fidaxomicine

La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était respectivement égale à 47.31 % (n=88) et 76.06 % (n=143). Le choix de la fidaxomicine était conforme aux recommandations des HUS à 57.67 % (n=109) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 92.06 % (n=174). La durée de traitement par fidaxomicine était conforme à 76.19 % (n=144). Le schéma posologique choisi était exclusivement celui de 200 mg deux fois par jour soit 100 % de conformité. La voie d'administration utilisée pour la fidaxomicine était conforme à 100 %. La voie utilisée était la voie orale (n=167, 88.36 %), la SNG (n=17, 8.99 %), la gastrostomie (n=3, 1.59 %) et une utilisation séquentielle de la voie orale et de la SNG (n=2, 1.06 %). Une fidaxomicine sur cinq a été utilisée à la suite d'un avis infectieux documenté dans le dossier patient (n=38, 20.11 %).

La principale non-conformité aux recommandations des HUS (figure 24) concernait la possibilité d'utiliser une alternative moins coûteuse (IVC) (n=63, 64.29 %). Une durée

de prescription trop courte (IIIB) (n=13, 13.27 %) ou trop longue (IIIA) (n=12, 12.24 %) a également été observée.

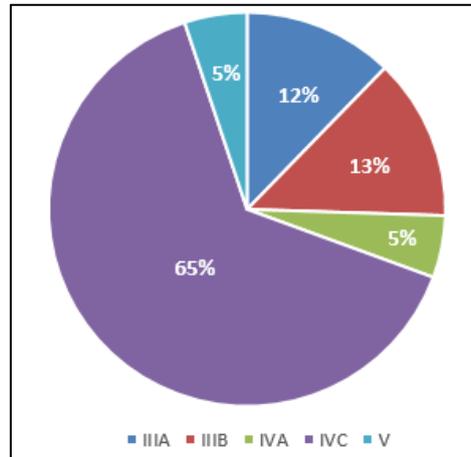


Figure 24 : Répartition des non-conformités de la fidaxomicine aux recommandations HUS selon la classification de Gyssens

Les principales non-conformités aux recommandations de l'ESCMID (figure 25) concernaient une durée de prescription trop courte (IIIB) (n=16, 34.78 %) ou trop longue (IIIA) (n=17, 36.96 %). Cinq prescriptions (10.87 %) de fidaxomicine ont été jugées injustifiées (V) notamment car ils s'agissaient de portages asymptomatiques ou d'infections non documentées.

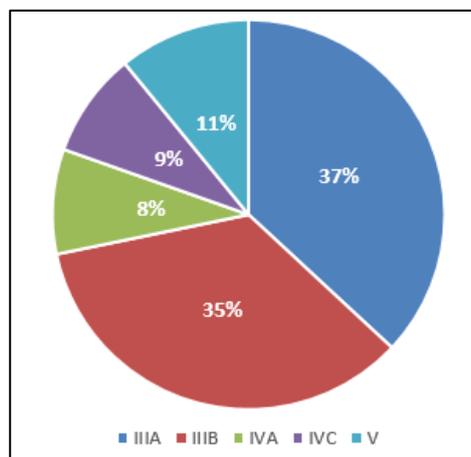


Figure 25 : Répartition des non-conformités de la fidaxomicine aux recommandations ESCMID selon la classification de Gyssens

La fidaxomicine a été utilisée 141 fois pour traiter 141 ICD simple chez 121 patients. Elle a été utilisée 52 fois pour un premier épisode, 55 fois pour une première récurrence et 34 fois pour une énième récurrence. La possibilité d'utiliser une alternative moins

coûteuse (IVC) s'observe surtout pour les premiers épisodes et premières récurrences tandis que les non-conformités de durée de prescription (IIIA/IIIB) s'observent pour les énièmes récurrences d'ICD.

La fidaxomicine a été utilisée 18 fois pour traiter 18 ICD compliquées chez 17 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 3 fois pour une première récurrence et 4 fois pour une énième récurrence. La possibilité d'utiliser une alternative moins coûteuse (IVC) s'observe indépendamment de l'épisode d'ICD. Une durée de prescription trop longue (IIIA) a été observée fréquemment sur les premiers épisodes d'ICD compliquée.

La fidaxomicine a été utilisée 40 fois pour traiter 40 ICD sévères chez 37 patients. Elle a été utilisée 21 fois pour un premier épisode, 12 fois pour une première récurrence et 7 fois pour une énième récurrence. Selon les recommandations des HUS, la possibilité d'utiliser une alternative moins coûteuse (IVC) s'observe surtout pour les premiers épisodes et premières récurrences d'ICD tandis que les énièmes récurrences présentent plutôt une durée de prescription trop longue (IIIA) ou la possibilité d'utiliser une alternative plus efficace (IVA). Selon les recommandations de l'ESCMID, une durée de prescription trop courte (IIIB) s'observe sur les premiers épisodes d'ICD sévères, l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) pour les premières récurrences d'ICD sévères et une durée de prescription trop longue (IIIA) pour les énièmes récurrences d'ICD sévères.

La fidaxomicine a été utilisée 48 fois pour traiter 48 ICD à haut risque de récurrence chez 45 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 23 fois pour une première récurrence et 14 fois pour une énième récurrence. Selon les recommandations des HUS, la possibilité d'utiliser une alternative moins coûteuse (IVC) s'observe indépendamment de l'épisode d'ICD. Selon les recommandations de l'ESCMID, une durée de prescription trop courte (IIIB) s'observe sur les premiers épisodes d'ICD à haut risque de récurrence, l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) pour les premières récurrences d'ICD à haut risque de récurrence et une durée de prescription trop longue (IIIA) pour les énièmes récurrences d'ICD à haut risque de récurrence.

4.4.2.2. Bezlotoxumab

La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était égale à 100 % (n=8). Toutes les perfusions de bezlotoxumab (n=8) ont été réalisées au cours

d'un traitement par vancomycine. Le recours au bezlotoxumab était conforme aux recommandations des HUS et de l'ESCMID à 100 % (n=8). L'intégralité des administrations a été réalisée par voie intraveineuse sur une durée d'une heure à la dose de 10 mg/kg, soit une conformité de 100 % (n=8). Ces administrations ont toutes été réalisées à la suite d'un avis infectieux documenté dans le dossier patient. Ces perfusions ont toutes été réalisées durant une énième récurrence d'ICD simple pour 8 patients différents. Trois de ces ICD étaient à haut risque de récurrence.

4.4.2.3. TMF

La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était égale à 83.34 % (n=5). Le recours à la TMF était conforme aux recommandations des HUS et de l'ESCMID à 100 % (n=6). La durée de la prescription et le schéma posologique de la vancomycine préalable à la TMF étaient conformes à 80.00 % (n=5). La voie d'administration utilisée était conforme à 100 %. La voie haute par SNJ (n=4, 66.67 %) et la voie basse par lavement rectal (n=2, 33.34 %) ont été utilisées pour réaliser la TMF. Ces administrations ont toutes été réalisées à la suite d'un avis infectieux documenté dans le dossier patient. Une non-conformité IIB aux recommandations des HUS et de l'ESCMID a été relevée et concerne l'absence de prescription de vancomycine 4 jours avant la réalisation de la TMF. Ces TMF ont toutes été réalisées durant ou à distance d'une énième récurrence d'ICD simple pour 6 patients différents. L'une de ces ICD était à haut risque de récurrence.

4.4.2.4. Autres traitements : vancomycine et métronidazole

Concernant la vancomycine, la conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était respectivement égale à 38.62 % (n=73) et 39.89 % (n=75). Le choix de la vancomycine était conforme aux recommandations des HUS à 87.30 % (n=165) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 90.48 % (n=171). La durée de traitement par vancomycine était conforme à 63.49 % (n=120). Le schéma posologique choisi était conforme à 58.73 % (n=111). La voie d'administration utilisée pour la vancomycine était conforme à 99.47 % (n=187). La principale non-conformité aux recommandations des HUS et de l'ESCMID concernait l'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) (n=48, 41.74 %). Les autres non-conformités relevées étaient une durée de prescription trop courte (IIIB) (n=26, 22.17 %) ou trop longue (IIIA) (n=20,

17.39 %) et l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) (n=15, 13.04 %) telle que la fidaxomicine.

La vancomycine a été utilisée 130 fois pour traiter 124 ICD simples chez 89 patients. Elle a été utilisée 74 fois pour un premier épisode, 32 fois pour une première récurrence et 24 fois pour une énième récurrence. L'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) s'observe surtout pour les premiers épisodes et premières récurrences tandis que l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) s'observe pour les énièmes récurrences d'ICD.

La vancomycine a été utilisée 15 fois pour traiter 15 ICD compliquées chez 15 patients. Elle a été utilisée 10 fois pour un premier épisode, 2 fois pour une première récurrence et 3 fois pour une énième récurrence. L'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) s'observe surtout pour les premiers épisodes d'ICD compliquée tandis qu'une durée de prescription trop longue (IIIA) ou l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) s'observent pour les énièmes récurrences d'ICD compliquée.

La vancomycine a été utilisée 49 fois pour traiter 49 ICD sévères chez 41 patients. Elle a été utilisée 29 fois pour un premier épisode, 13 fois pour une première récurrence et 7 fois pour une énième récurrence. L'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) s'observe surtout pour les premiers épisodes d'ICD sévère. Les épisodes suivants présentent comme non-conformités des durées de posologie inadéquates (IIIA/IIIB) ou l'existence d'alternative plus efficace (IVA) pour les énièmes récurrences d'ICD sévère.

La vancomycine a été utilisée 44 fois pour traiter 43 ICD à haut risque de récurrence chez 35 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 20 fois pour une première récurrence et 13 fois pour une énième récurrence. L'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) et de mauvais intervalles de prises s'observent pour les premiers épisodes et premières récurrences d'ICD à haut risque de récurrence. Les épisodes suivants présentent comme non-conformités des durées de posologie inadéquates (IIIA/IIIB) ou l'existence d'alternative plus efficace (IVA) pour les énièmes récurrences d'ICD à haut risque de récurrence.

Un schéma pulsé de vancomycine a été utilisé 8 fois pour traiter 8 ICD chez 8 patients. Sept ICD étaient simples, dont 2 à haut risque de récurrence et 1 ICD était sévère. Ce

traitement a été utilisé une fois pour un premier épisode d'ICD, 3 fois pour une première récurrence d'ICD et 4 fois pour une énième récurrence d'ICD. La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID est de 25.00 % (n=2). Le choix de la vancomycine pulsée était conforme aux recommandations des HUS à 75.00 % (n=6) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 87.50 % (n=7). La durée de traitement du schéma pulsé était conforme à 50.00 % (n=4). Le schéma posologique choisi était conforme à 50.00 % (n=4). La voie d'administration utilisée pour la vancomycine pulsée était conforme à 100 %. Parmi les 8 schémas de vancomycine pulsée, 6 ont été mis en place à la suite d'un avis infectieux. Cependant, 4 schémas posologiques n'ont pas exactement suivi l'avis infectieux donné. Une non-conformité sur deux concernait une durée de prescription trop longue (IIIA) (n=3). Les autres non-conformités concernaient une durée de prescription trop courte (IIIB) (n=1), l'utilisation d'une posologie incorrecte (IIA) (n=1) et le non-respect du schéma posologique en termes d'intervalles de prises (IIB) (n=1). La durée de prescription est raccourcie quand il s'agit d'un premier épisode d'ICD et trop longue pour les énièmes récurrences d'ICD. Des posologies incorrectes s'observent principalement pour les énièmes récurrences d'ICD.

Concernant le métronidazole, il a été utilisé 49 fois pour traiter 49 ICD chez 41 patients. Trente-quatre de ces ICD étaient simples, 7 compliquées, 13 sévères et 10 à haut risque de récurrence. Elle a été utilisée 36 fois pour un premier épisode, 11 fois pour une première récurrence et 2 fois pour une énième récurrence. La conformité globale aux recommandations des HUS était égale à 4.08 % (n=2). L'utilisation du métronidazole dans cette population n'était pas conforme selon les recommandations de l'ESCMID. Le choix du métronidazole était conforme aux recommandations des HUS à 8.16 % (n=4) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 4.08 % (n=2). La durée de traitement par métronidazole était conforme à 38.78 % (n=19). Le schéma posologique choisi était conforme à 93.88 % (n=46). La voie d'administration utilisée pour le métronidazole était conforme à 91.84 % (n=45). La principale non-conformité aux recommandations des HUS et de l'ESCMID concernait l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) (n=44, 90.63 %) telle que la vancomycine ou la fidaxomicine. Cette non-conformité est retrouvée indépendamment du type d'ICD et du nombre d'épisode d'ICD.

La bithérapie métronidazole IV et vancomycine PO a été utilisée 20 fois pour traiter 20 ICD chez 19 patients. Onze ICD étaient simple, 4 à haut risque de récurrence et 11 compliquées et 11 sévères. Cette association a été utilisée 15 fois pour un premier épisode, 2 fois pour une première récurrence et 3 fois pour une énième récurrence. La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID est égale à 15.00 % (n=3). Le choix de la bithérapie métronidazole et vancomycine était conforme aux recommandations des HUS à 65.00 % (n=13) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 50.00 % (n=10). La durée de traitement de la bithérapie était conforme à 40.00 % (n=8). Le schéma posologique choisi était conforme à 55.00 % (n=11). Les voies d'administrations utilisées étaient conformes à 65.00 % (n=13). Les principales non-conformités rencontrées concernaient la possibilité d'utiliser une alternative avec un spectre plus étroit (IVD) (n=9, 26.47 %) ou une alternative plus efficace (IVA) (n=8, 23.53 %) comme la vancomycine ou la fidaxomicine. Une durée trop courte d'antibiothérapie (inférieure à 14 jours) a également été retrouvée comme non-conformité (IIIB) (n=7, 20.59 %). A l'inverse, une durée trop longue d'antibiothérapie a été retrouvée comme non-conformité (IIIA) (n=4, 11.76 %). Une posologie incorrecte (IIA) concernant la vancomycine prescrite à 500 mg x 3 *per os* a été retrouvée comme non-conformité (IIA) (n=4, 11.76 %). Un usage non optimal de la voie d'administration (IIC) a aussi été décrit pour le métronidazole administré par voie orale et non par voie IV (n=2, 5.88 %). Ces non-conformités sont retrouvées indépendamment du type d'ICD et du nombre d'épisodes d'ICD.

4.4.3. Synthèse

Les tableaux VIII et IX présentent la synthèse des non-conformités aux recommandations des HUS et de l'ESCMID en fonction du type d'ICD et du nombre d'épisodes d'ICD rencontrés. Le nombre de non-conformités par traitement et son pourcentage tout traitement confondu est indiqué en première colonne. La deuxième colonne renseigne le type de non-conformité majoritairement retrouvée pour chaque traitement et le pourcentage indique la part que représente ce type de non-conformité sur la totalité des non-conformités du traitement.

Tableau VIII : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations des HUS dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD	1 ^{ère} récurrence	Ni ^{ème} récurrence
--	----------------------	-----------------------------	------------------------------

		Traitement – Nombre (%) – Type non-conformité Gyssens (%)					
ICD simple	Métronidazole	23 (20.7)	IVA (86.9)	8 (14.5)	IVA (87.5)	1 (3.3)	IVA (100)
	Vancomycine	44 (39.6)	IIA (47.7)	22 (40)	IIA (50)	17 (56.7)	IVA (58.8)
	Métronidazole- vancomycine	4 (3.6)	IVA (50)	1 (1.8)	IVD (100)	2 (6.7)	IVA (100)
	Vancomycine pulsée	1 (0.9)	IIIB (100)	1 (1.8)	IIIA (100)	3 (10)	IIIA (66.7)
	Fidaxomicine	39 (35.1)	IVC (74.4)	23 (41.8)	IVC (69.6)	6 (20)	IIIA-IIIB (50-50)
	TMF	NA	NA	NA	NA	1 (3.3)	IIIB (100)
ICD compliquée	Métronidazole	5 (20)	IVA (100)	1 (33.3)	IVA (100)	1 (25)	IVA (100)
	Vancomycine	5 (20)	IIA (60)	NA	NA	2 (50)	IIA-IIIA (50-50)
	Métronidazole- vancomycine	7 (28)	IIIB (42.9)	1 (33.3)	IIA (100)	NA	NA
	Fidaxomicine	8 (32)	IVC (37.5)	1 (33.3)	IVC (100)	1 (25)	IVC (100)
ICD sévère	Métronidazole	10 (19.6)	IVA (100)	2 (12.5)	IVA (100)	1 (10)	IVA (100)
	Vancomycine	17 (33.3)	IIA (47.1)	8 (50)	IIIB (37.5)	3 (30)	IIA- IIIA- IVA (33.3)
	Métronidazole- vancomycine	7 (13.7)	IIIB (42.9)	1 (6.3)	IIA (100)	1 (10)	IVD (100)
	Vancomycine pulsée	NA	NA	NA	NA	1 (10)	IIA (100)
	Fidaxomicine	17 (33.3)	IVC (64.7)	5 (31.3)	IVC (80)	4 (40)	IIIA- IVA- IVC-V (25)

NA : non applicable.

Tableau VIII (suite) : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations des HUS dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD		1 ^{ère} récurrence		Nième récurrence		
	Traitement – Nombre (%) – Type non-conformité Gyssens (%)						
ICD réfractaire	Métronidazole	6 (15.8)	IVA (83.3)	NA	NA	NA	NA
	Vancomycine	19 (50)	IIA (42.1)	2 (50)	IIA- IIIA (50- 50)	5 (50)	IVA (60)
	Métronidazole- vancomycine	7 (18.4)	IIIA (42.9)	1 (25)	IIA (100)	NA	NA
	Vancomycine pulsée	1 (2.6)	IIIB (100)	NA	NA	2 (20)	IIIB-IIIA (50-50)
	Fidaxomicine	5 (13.2)	IIIA-IVC (40-40)	1 (25)	IVC (100)	2 (20)	IIIA-IIIB (50-50)
	TMF	NA	NA	NA	NA	1 (10)	IIIB (100)
ICD haut risque de récurrence	Métronidazole	4 (17.4)	IVA (100)	5 (17.2)	IVA (100)	1 (8.3)	IVA (100)
	Vancomycine	9 (39.1)	IIA (66.7)	13 (44.8)	IIIB- IIIB (30.8)	5 (41.7)	IIIA- IVA (40-40)
	Métronidazole- vancomycine	1 (4.3)	IIIB (100)	1 (3.4)	IIIB (100)	1 (8.3)	IVD (100)
	Vancomycine pulsée	NA	NA	NA	NA	1 (8.3)	IIA (100)
	Fidaxomicine	9 (39.1)	IVC (66.7)	10 (34.5)	IVC (60)	12 (33.3)	IVC (50)

Tableau IX : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations de l'ESCMID dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD		1 ^{ère} récidive		Nième récidive		
	Traitement – Nombre (%) – Type non-conformité Gyssens (%)						
ICD simple	Métronidazole	25 (27.5)	IVA (84)	8 (20)	IVA (87.5)	1 (3.7)	IVA (100)
	Vancomycine	46 (50.5)	IIA (45.7)	22 (55)	IIA (54.5)	14 (51.9)	IVA (35.7)
	Métronidazole- vancomycine	4 (4.4)	IVA- IVD (50- 50)	1 (2.5)	IVD (100)	2 (7.4)	IVA (100)
	Vancomycine pulsée	1 (1.1)	IIIB (100)	1 (2.5)	IIIA (100)	3 (11.1)	IIIA (66.7)
	Fidaxomicine	15 (16.5)	IIIA (40)	8 (20)	IIIB (50)	6 (22.2)	IIIA- IIIB (50-50)
	TMF	NA	NA	NA	NA	1 (3.7)	IIIB (100)
ICD compliquée	Métronidazole	5 (22.7)	IVA (100)	1 (50)	IVA (100)	1 (33.3)	IVA (100)
	Vancomycine	4 (18.1)	IIA (75)	NA	NA	1 (33.3)	IVA (100)
	Métronidazole- vancomycine	7 (31.8)	IIIB (42.9)	1 (50)	IIA (100)	NA	NA
	Fidaxomicine	6 (27.2)	IIIA- IVC (33.3)	NA	NA	1 (33.3)	IIIA (100)
ICD sévère	Métronidazole	10 (23.8)	IVA (100)	2 (14.3)	IVA (100)	1 (12.5)	IVA (100)
	Vancomycine	16 (38.1)	IIA (50)	8 (57.1)	IIIB (37.5)	3 (37.5)	IIA- IIIA- IVA (33.3)
	Métronidazole- vancomycine	7 (16.7)	IIIB- IVD (28.6)	1 (7.1)	IIA (100)	1 (12.5)	IVD (100)
	Vancomycine pulsée	NA	NA	NA	NA	1 (12.5)	IIA (100)
	Fidaxomicine	9 (21.4)	IIIB (44.4)	3 (21.4)	IVA (66.7)	2 (25)	IIIA-V (50-50)

NA : non applicable.

Tableau IX (suite) : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations de l'ESCMID dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD		1 ^{ère} récursive		Nième récursive		
	Traitement – Nombre (%) – Type non-conformité						Gyssens (%)
ICD réfractaire	Métronidazole	7 (18.9)	IVA (85.7)	NA	NA	NA	NA
	Vancomycine	19 (51.4)	IIA (42.1)	2 (75)	IIA-III A (50-50)	6 (54.5)	IVA (50)
	Métronidazole- vancomycine	7 (18.9)	IIIB-IVD (28.6)	1 (25)	IIA (100)	NA	NA
	Vancomycine pulsée	1 (2.7)	IIIB (100)	NA	NA	2 (18.2)	IIIB-III A (50-50)
	Fidaxomicine	3 (8.1)	III A (66.7)	NA	NA	2 (18.2)	III A-III B (50-50)
	TMF	NA	NA	NA	NA	1 (9.1)	II B (100)
ICD haut risque de récursive	Métronidazole	4 (21.1)	IVA (100)	5 (20)	IVA (100)	1 (11.1)	IVA (100)
	Vancomycine	9 (47.4)	IIA (66.7)	13 (52)	II B (30.8)	4 (44.4)	IVA (50)
	Métronidazole- vancomycine	1 (5.3)	IIIB (100)	1 (4)	II B (100)	1 (11.1)	IV D (100)
	Vancomycine pulsée	NA	NA	NA	NA	1 (11.1)	II A (100)
	Fidaxomicine	5 (26.3)	IIIB (40)	6 (24)	IVA (33.3)	2 (22.2)	III A-V (50-50)

4.5. Efficacité de la prise en charge des ICD

Au total, 469 traitements ont été utilisés pour traiter 342 ICD chez 178 patients.

4.5.1. Tout type de traitement anti-infectieux

La réponse générale (clinique et/ou biologique) n'a pas pu être déterminée pour 3 traitements anti-infectieux (n=3, 0.64 %) par manque d'informations dans le dossier patient et pour 68 traitements anti-infectieux (n=68, 14.50 %) car la durée de

prescription était inférieure à 5 jours donc non suffisante pour apprécier la réponse générale. Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont cette réponse a été évaluée, 83.67 % (n=333) ont entraîné une réponse générale.

La réponse clinique (amélioration significative des diarrhées) n'a pas pu être déterminée pour 5 traitements anti-infectieux (n=5, 1.10 %) par manque d'informations dans le dossier patient et pour 68 traitements anti-infectieux (n=68, 14.50 %) car la durée de prescription était inférieure à 5 jours donc non suffisante pour apprécier la réponse clinique. Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont cette réponse a été évaluée, 81.82 % (n=324) ont entraîné une réponse clinique.

La réponse biologique n'était pas renseignée pour 66.31 % des traitements utilisés (n=311). Ce résultat est attendu et conforme puisque l'évaluation du traitement d'une ICD n'est que clinique (colonisation biologique fréquente post traitement). La réponse n'a pas pu être déterminée pour 23 traitements anti-infectieux (n=23, 4.90 %) car la durée de prescription était inférieure à 5 jours donc non suffisante pour apprécier une réponse. Une réponse biologique a été recherchée pour 135 traitements (n=135, 28.78 %) dont 98 se sont avérés positives (n=98, 72.59 %).

La réponse au traitement était en moyenne évaluée 3.63 jours après le début du traitement avec un minimum de 1 jour et un maximum de 18 jours. Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont la réponse a été évaluée, 67.32 % (n=241) ont eu une réponse évaluée après au moins 3 jours de traitement et 22.07 % (n=79) après au moins 5 jours de traitement. Un tiers des traitements anti-infectieux dont la réponse a été évaluée l'a été avant le troisième jour de traitement.

Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont la réponse a été évaluée, 73 (19.73 %) n'ont pas entraîné de réponse dans les cinq premiers jours de traitements. Les ICD pour lesquelles ces traitements ont été utilisés ont été considérées comme réfractaires.

Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux, 64.82 % (n=304) ont entraîné une guérison initiale, 16.20 % (n=76) n'ont pas entraîné de guérison et 18.98 % (n=89) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont la réponse a été évaluée, 80 % (n=304/380) ont entraîné une guérison initiale.

Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux ayant entraîné une guérison initiale, 34.21 % (n=104) ont entraîné une guérison durable, 47.37 % (n=144) n'ont pas entraîné de guérison durable et 18.42 % (n=56) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont la guérison durable a été évaluée, 41.94 % (n=104/248) ont entraîné une guérison durable.

4.5.2. Par traitement anti-infectieux

4.5.2.1. Fidaxomicine

La fidaxomicine a été utilisée 189 fois pour traiter 187 ICD chez 166 patients. Ce traitement a entraîné une réponse générale dans 84.13 % (n=159) des cas. Une réponse clinique était retrouvée dans 82.54 % (n=156) des cas. La réponse à la fidaxomicine était en moyenne évaluée 3.53 jours après le début du traitement avec un minimum de 1 jour et un maximum de 11 jours. Concernant les traitements par fidaxomicine dont la réponse a été évaluée, 14 (7.41 %) n'ont pas entraîné de réponse dans les cinq premiers jours.

Sur l'ensemble des traitements par fidaxomicine, 81.48 % (n=154) ont entraîné une guérison initiale, 5.82 % (n=11) n'ont pas entraîné de guérison et 12.70 % (n=24) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par fidaxomicine dont la réponse a été évaluée, 93.33 % (n=154/165) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements par fidaxomicine ayant entraîné une guérison initiale, 48.05 % (n=74) ont entraîné une guérison durable, 25.32 % (n=39) n'ont pas entraîné de guérison durable et 26.62 % (n=41) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par fidaxomicine dont la guérison durable a été évaluée, 65.49 % (n=74/113) ont entraîné une guérison durable.

La fidaxomicine a été utilisée 141 fois pour traiter 141 ICD simples chez 121 patients. Elle a été utilisée 52 fois pour un premier épisode, 55 fois pour une première récurrence et 34 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 92.86 % (n=39/42) pour un premier épisode d'ICD simple, à 98.00 % (n=49/50) pour une première récurrence d'ICD simple et à 90.32 % (n=28/31) pour une énième récurrence d'ICD simple. La guérison durable était égale à 72.41 % (n=21/29) pour un premier épisode d'ICD simple, à 64.10 % (n=25/39) pour une première récurrence d'ICD simple et à 57.89 % (n=11/19) pour une énième récurrence d'ICD simple.

La fidaxomicine a été utilisée 18 fois pour traiter 18 ICD compliquées chez 17 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 3 fois pour une première récurrence et 4 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 75.00 % (n=6/8) pour un premier épisode d'ICD compliquée, à 100 % (n=2/2) pour une première récurrence d'ICD compliquée et à 100 % (n=4/4) pour une énième récurrence d'ICD compliquée. La guérison durable était égale à 66.70 % (n=2/3) pour un premier épisode d'ICD compliquée, à 50.00 % (n=1/2) pour une première récurrence d'ICD compliquée et à 50.00 % (n=1/2) pour une énième récurrence d'ICD compliquée.

La fidaxomicine a été utilisée 40 fois pour traiter 40 ICD sévères chez 37 patients. Elle a été utilisée 21 fois pour un premier épisode, 12 fois pour une première récurrence et 7 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 88.24 % (n=15/17) pour un premier épisode d'ICD sévère, à 90.91 % (n=10/11) pour une première récurrence d'ICD sévère et à 100 % (n=7/7) pour une énième récurrence d'ICD sévère. La guérison durable était égale à 90.00 % (n=9/10) pour un premier épisode d'ICD sévère, à 66.70 % (n=6/9) pour une première récurrence d'ICD sévère et à 50.00 % (n=3/6) pour une énième récurrence d'ICD sévère.

La fidaxomicine a été utilisée 48 fois pour traiter 48 ICD à haut risque de récurrence chez 45 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 23 fois pour une première récurrence et 14 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 100 % (n=7/7) pour un premier épisode d'ICD à haut risque de récurrence, à 89.47 % (n=17/19) pour une première récurrence d'ICD à haut risque de récurrence et à 100 % (n=13/13) pour une énième récurrence d'ICD à haut risque de récurrence. La guérison durable était égale à 85.71 % (n=6/7) pour un premier épisode d'ICD à haut risque de récurrence, à 46.67 % (n=7/15) pour une première récurrence d'ICD à haut risque de récurrence et à 66.70 % (n=6/9) pour une énième récurrence d'ICD à haut risque de récurrence.

4.5.2.2. Bezlotoxumab

Toutes les perfusions de bezlotoxumab (n=8) ont été associées à un traitement par vancomycine et ont toutes entraîné une réponse clinique. La réponse biologique n'a pas été recherchée pour l'intégralité des perfusions de bezlotoxumab. La tolérance au bezlotoxumab était en moyenne évaluée 2.80 jours après la perfusion avec un minimum de 1 jour et un maximum de 7 jours. Sur l'ensemble des perfusions de bezlotoxumab, 75.00 % (n=6) ont entraîné une guérison durable. Le taux de récurrence

était égal à 25.00 % (n=2). Le temps avant récurrence après avoir réalisé une perfusion de bezlotoxumab était en moyenne de 13.5 jours avec un minimum de 11 jours et un maximum de 16 jours. Les perfusions ayant permis une guérison durable concernaient des troisièmes épisodes d'ICD (n=2), des quatrièmes épisodes d'ICD (n=2) et des huitièmes épisodes d'ICD (n=2). Les échecs de traitement concernaient des cinquièmes épisodes d'ICD (n=2). Ces patients ont par la suite tous les deux bénéficiés d'une TMF sur l'année 2023.

4.5.2.3. TMF

Concernant la TMF, 83.33 % (n=5) ont entraîné une réponse clinique. La réponse biologique n'a pas été recherchée pour l'intégralité des TMF. Sur les 6 TMF, 50.00 % (n=3) ont permis une guérison initiale et 50.00 % (n=3) n'ont pu être renseignés car elles ont été réalisées à distance d'une ICD. L'ensemble des TMF dont la réponse était évaluable ont entraîné une guérison initiale. Sur les 6 TMF, 66.67 % (n=4) ont entraîné une guérison durable, 16.67 % (n=1) n'ont pas entraîné de guérison durable et 16.67 % (n=1) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des TMF dont la guérison durable a été évaluée, 80.00 % (n=4/5) ont entraîné une guérison durable. Sur l'ensemble des TMF évaluables, le taux de récurrence était égal à 20 % (n=1/5). Le temps avant récurrence après cette TMF était de 28 jours. Les TMF ayant permis une guérison durable concernaient des quatrièmes épisodes d'ICD (n=1), des cinquièmes épisodes d'ICD (n=1) et des septièmes épisodes d'ICD (n=1). L'échec de traitement concernait un quatrième épisode d'ICD (n=1). Ce patient a par la suite bénéficié de traitements par vancomycine *per os* et par fidaxomicine pour une guérison durable de son ICD post TMF.

4.5.2.4. Autres traitements : vancomycine et métronidazole

La vancomycine a été utilisée 189 fois pour traiter 182 ICD pour 121 patients. Ce traitement a entraîné une réponse générale dans 65.08 % (n=123) des cas. Une réponse clinique était retrouvée dans 64.02 % (n=121) des cas. La réponse à la vancomycine était en moyenne évaluée 3.45 jours après le début du traitement avec un minimum de 1 jour et un maximum de 11 jours. Concernant les traitements par vancomycine dont la réponse a été évaluée, 39 (20.63 %) n'ont pas entraîné de réponse dans les cinq premiers jours. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine, 59.26 % (n=112) ont entraîné une guérison initiale, 22.22 % (n=42) n'ont

pas entraîné de guérison et 18.52 % (n=35) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine dont la réponse a été évaluée, 72.73 % (n=112/154) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine ayant entraîné une guérison initiale, 18.75 % (n=21) ont entraîné une guérison durable, 72.32 % (n=81) n'ont pas entraîné de guérison durable et 8.93 % (n=10) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine dont la guérison durable a été évaluée, 20.59 % (n=21/102) ont entraîné une guérison durable.

La vancomycine a été utilisée 130 fois pour traiter 124 ICD simples chez 89 patients. Elle a été utilisée 74 fois pour un premier épisode, 32 fois pour une première récurrence et 24 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 65.22 % (n=45/69) pour un premier épisode d'ICD simple, à 71.43 % (n=15/21) pour une première récurrence d'ICD simple et à 77.78 % (n=14/18) pour une énième récurrence d'ICD simple. La guérison durable était égale à 16.28 % (n=7/43) pour un premier épisode d'ICD simple, à 26.67 % (n=4/15) pour une première récurrence d'ICD simple et à 40.00 % (n=6/15) pour une énième récurrence d'ICD simple.

La vancomycine a été utilisée 15 fois pour traiter 15 ICD compliquées chez 15 patients. Elle a été utilisée 10 fois pour un premier épisode, 2 fois pour une première récurrence et 3 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 80.00 % (n=8/10) pour un premier épisode d'ICD compliquée, à 100 % (n=1/1) pour une première récurrence d'ICD compliquée et à 100 % (n=3/3) pour une énième récurrence d'ICD compliquée. La guérison durable était égale à 12.50 % (n=1/8) pour un premier épisode d'ICD compliquée. Aucune guérison durable n'a été observée pour les premières récurrences d'ICD compliquée (n=0/1) et les énièmes récurrences d'ICD compliquée.

La vancomycine a été utilisée 49 fois pour traiter 49 ICD sévères chez 41 patients. Elle a été utilisée 29 fois pour un premier épisode, 13 fois pour une première récurrence et 7 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 74.07 % (n=20/27) pour un premier épisode d'ICD sévère, à 100 % (n=8/8) pour une première récurrence d'ICD sévère et à 100 % (n=5/5) pour une énième récurrence d'ICD sévère. La guérison durable était égale à 10.53 % (n=2/19) pour un premier épisode d'ICD sévère. Aucune guérison durable n'a été observée pour les premières récurrences d'ICD sévère (n=0/7). La guérison durable était égale à 50.00 % (n=2/4) pour une énième récurrence d'ICD sévère.

La vancomycine a été utilisée 44 fois pour traiter 43 ICD à haut risque de récurrence chez 35 patients. Elle a été utilisée 11 fois pour un premier épisode, 20 fois pour une première récurrence et 13 fois pour une énième récurrence. La guérison initiale était égale à 72.73 % (n=8/11) pour un premier épisode d'ICD à haut risque de récurrence, à 90.91 % (n=10/11) pour une première récurrence d'ICD à haut risque de récurrence et à 100 % (n=10/10) pour une énième récurrence d'ICD à haut risque de récurrence. La guérison durable était égale à 12.50 % (n=1/8) pour un premier épisode d'ICD à haut risque de récurrence, à 11.11 % (n=1/9) pour une première récurrence d'ICD à haut risque de récurrence et à 57.14 % (n=4/7) pour une énième récurrence d'ICD à haut risque de récurrence.

Un schéma pulsé de vancomycine a été utilisé 8 fois pour traiter 8 ICD chez 8 patients. Six traitements anti-infectieux (75.00 %) ont présenté une réponse clinique. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine pulsée, 62.50 % (n=5) ont entraîné une guérison initiale, 25.00 % (n=2) n'ont pas entraîné de guérison et 12.50 % (n=1) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine pulsée dont la réponse a été évaluée, 71.43 % (n=5/7) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine pulsée ayant entraîné une guérison initiale, 20.00 % (n=1) ont entraîné une guérison durable, 20.00 % (n=1) n'ont pas entraîné de guérison durable et 60.00 % (n=3) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par vancomycine pulsée dont la guérison durable a été évaluée, 50.00 % (n=1/2) ont entraîné une guérison durable.

Le métronidazole a été utilisé 49 fois pour traiter 49 ICD chez 41 patients. Ce traitement a entraîné une réponse générale dans 46.94 % (n=23) des cas et une réponse clinique dans 44.90 % (n=22) des cas. Sur l'ensemble des traitements par métronidazole, 44.90 % (n=22) ont entraîné une guérison initiale, 24.49 % (n=12) n'ont pas entraîné de guérison et 30.61 % (n=15) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par métronidazole dont la réponse a été évaluée, 64.71 % (n=22/34) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements par métronidazole ayant entraîné une guérison initiale, 18.18 % (n=4) ont entraîné une guérison durable et 81.82 % (n=18) n'ont pas entraîné de guérison durable.

La bithérapie métronidazole IV et vancomycine PO a été utilisée 20 fois pour traiter 20 ICD chez 19 patients. Ce traitement a entraîné une réponse générale dans 45.00 % (n=9) des cas et une réponse clinique dans 35.00 % (n=7) des cas. Sur l'ensemble des traitements par bithérapie, 40.00 % (n=8) ont entraîné une guérison initiale, 45 %

(n=9) n'ont pas entraîné de guérison et 15.00 % (n=3) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par bithérapie dont la réponse a été évaluée, 47.06 % (n=8/17) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements par bithérapie ayant entraîné une guérison initiale, 25.00 % (n=2) ont entraîné une guérison durable, 50.00 % (n=4) n'ont pas entraîné de guérison durable et 25.00 % (n=2) n'ont pu être renseignés. Sur l'ensemble des traitements par bithérapie dont la guérison durable a été évaluée, 33.33 % (n=2/6) ont entraîné une guérison durable.

4.5.3. Synthèse

Tableau X : Répartition des données de guérison initiale et durable dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD		1 ^{ère} récidive		Nième récidive		
	Traitement – Nombre Guérison initiale (%) – Guérison durable (%)						
ICD simple	Métronidazole	12/21 (57.1)	0/12 (0)	2/3 (66.7)	1/2 (50.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
	Vancomycine	45/69 (65.2)	7/43 (16.3)	15/21 (71.4)	4/15 (26.7)	14/18 (77.8)	6/15 (40.0)
	Métronidazole- vancomycine	3/4 (75.0)	0/2 (0)	NR	NR	0/1 (0)	NA
	Vancomycine pulsée	1/1 (100)	NR	2/3 (66.7)	NR	1/2 (50.0)	1/1 (100)
	Fidaxomicine	39/42 (92.9)	21/29 (72.4)	49/50 (98.0)	25/39 (64.1)	28/31 (90.3)	11/19 (57.9)
	Bezlotoxumab	NA	NA	NA	NA	NA	4/5 (80.0)
	TMF	NA	NA	NA	NA	3/3 (100)	1/1 (100)
ICD compliquée	Métronidazole	3/4 (75.0)	0/3 (0)	NR	NR	NR	NR
	Vancomycine	8/10 (80.0)	1/8 (12.5)	1/1 (100)	0/1 (0)	3/3 (100)	0/2 (0)
	Métronidazole- vancomycine	4/10 (40.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0)	NA	NA	NA
	Fidaxomicine	6/8 (75.0)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	1/2 (50.0)	4/4 (100)	1/2 (50.0)

NR : non renseigné, NA : non applicable.

Tableau X (suite) : Répartition des données de guérison initiale et durable dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

	1 ^{ère} ICD		1 ^{ère} récursive		Nième récursive		
	Traitement – Nombre Guérison initiale (%) – Guérison durable (%)						
ICD sévère	Métronidazole	6/7 (85.87)	2/6 (33.3)	0/1 (0)	NA	NR	NR
	Vancomycine	20/27 (74.1)	2/19 (10.5)	8/8 (100)	0/7 (0)	5/5 (100)	2/4 (50.0)
	Métronidazole- vancomycine	4/9 (44.4)	2/3 (66.7)	0/1 (0)	NA	NR	NR
	Vancomycine pulsée	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)	0/1 (0)
	Fidaxomicine	15/17 (88.2)	9/10 (90.0)	10/11 (90.9)	6/9 (66.7)	7/7 (100)	3/6 (50.0)
ICD réfractaire	Métronidazole	0/7 (0)	NA	NA	NA	NA	NA
	Vancomycine	6/28 (21.4)	1/5 (20.0)	0/4 (0)	NA	2/6 (33.3)	1/1 (100)
	Métronidazole- vancomycine	2/8 (25.0)	1/1 (100)	0/1 (0)	NA	NA	NA
	Vancomycine pulsée	1/1 (100)	NR	NA	NA	0/1 (0)	NA
	Fidaxomicine	2/6 (33.3)	NR	2/4 (50.0)	1/2 (50.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0)
	TMF	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)
ICD haut risque de récursive	Métronidazole	3/3 (100)	1/3 (33.3)	0/2 (0)	NA	NR	NR
	Vancomycine	8/11 (72.7)	1/8 (12.5)	10/11 (90.9)	1/9 (11.1)	10/10 (100)	4/7 (57.1)
	Métronidazole- vancomycine	1/2 (50.0)	NR	0/1 (0)	NA	NR	NR
	Vancomycine pulsée	NA	NA	1/1 (100)	NR	1/1 (100)	0/1 (0)
	Fidaxomicine	7/7 (100)	6/7 (85.7)	17/19 (89.5)	7/15 (46.7)	13/13 (100)	6/9 (66.7)
	Bezlotoxumab	NA	NA	NA	NA	NA	2/3 (66.7)
	TMF	NA	NA	NA	NA	1/1 (100)	1/1 (100)

4.6. Explorations d'autres résultats d'intérêts

4.6.1. Efficacité de la réponse à la fidaxomicine

4.6.1.1. Selon la ligne de traitement

Sur les 189 traitements par fidaxomicine, 39.68 % étaient utilisés pour des premiers épisodes d'ICD (n=75), 36.51 % pour des premières récurrences d'ICD (n=69) et 23.81 % pour des énièmes récurrences d'ICD (n=45).

Pour un premier épisode d'ICD, le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 90.00 % (n=54/60). Le taux de guérison durable était de 76.32 % (n=29/38).

Pour une première récurrence d'ICD, le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 96.83 % (n=61/63). Le taux de guérison durable était de 62.50 % (n=30/48).

Pour une énième récurrence d'ICD, le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 92.86 % (n=39/42). Le taux de guérison durable était de 55.56 % (n=15/27).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative (p-value : p=0.20) entre les taux de guérison initiale sous fidaxomicine selon la ligne de traitement où la fidaxomicine est instaurée.

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative entre les taux de guérison durable sous fidaxomicine selon la ligne de traitement où la fidaxomicine est instaurée (p=0.08).

4.6.1.2. Selon son nombre d'utilisation

Sur les 189 traitements par fidaxomicine utilisés, 88.36 % étaient des premières utilisations de fidaxomicine (n=167), 9.52 % étaient des secondes administrations de fidaxomicine (n=18). Il y avait également 3 troisièmes utilisations (n=3, 1.59 %) et une seule quatrième utilisation (n=1, 0.53 %).

Concernant les primo utilisations de fidaxomicine, le taux de guérison initiale était de 94.48 % (n=137/145). Le taux de guérison durable était de 66.00 % (n=66/100).

Concernant les utilisations multiples de fidaxomicine, le taux de guérison initiale était de 85.00 % (n=17/20). Le taux de guérison durable était de 61.54 % (n=8/13).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative (p=0.13) entre le taux de guérison initiale des patients traités par des primo utilisations de fidaxomicine (94.48 %) et ceux traités par des utilisations multiples de fidaxomicine (85.00 %).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.33$) entre le taux de guérison durable des patients traités par des primo utilisations de fidaxomicine (66.00 %) et ceux traités par des utilisations multiples de fidaxomicine (61.54 %).

4.6.2. Efficacité de la réponse à la vancomycine versus fidaxomicine

4.6.2.1. 1^{ère} ICD

Sur les 189 traitements par fidaxomicine, 39.68 % étaient utilisés pour des premiers épisodes d'ICD (n=75) pour 72 patients. Le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 90.00 % (n=54/60) et le taux de guérison durable était de 76.32 % (n=29/38).

Sur les 189 traitements par vancomycine, 56.61 % étaient utilisés pour des premiers épisodes d'ICD (n=107) pour 95 patients. Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 68.00 % (n=68/100) et le taux de guérison durable était de 15.63 % (n=10/64).

Parmi tous ces patients, 96 ont eu uniquement soit de la fidaxomicine (n=37) soit de la vancomycine (n=59) et n'avaient pas d'historique de traitement par ces deux molécules.

Le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 100 % (n=29/29) et le taux de guérison durable était de 83.33 % (n=15/18).

Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 88.14 % (n=52/59) et le taux de guérison durable était de 9.62 % (n=5/52).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.15$) entre le taux de guérison initiale des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en premier épisode d'ICD.

Au risque $\alpha = 5 \%$, il existe une différence significative entre le taux de guérison durable des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en première épisode d'ICD ($p<0.01$).

4.6.2.2. 1^{ère} récurrence d'ICD

Sur les 189 traitements par fidaxomicine, 36.51 % étaient utilisés pour des premières récurrences d'ICD (n=69) pour 68 patients. Le taux de guérison initiale avec la

fidaxomicine était de 96.83 % (n=61/63) et le taux de guérison durable était de 62.50 % (n=30/48).

Sur les 189 traitements par vancomycine, 24.87 % étaient utilisés pour des premières récurrences d'ICD (n=47) pour 45 patients. Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 80.00 % (n=24/30) et le taux de guérison durable était de 17.39 % (n=4/23).

Parmi tous ces patients, 68 ont eu uniquement soit de la fidaxomicine (n=46) soit de la vancomycine (n=22) et n'ont pas eu de vancomycine ou de fidaxomicine durant un épisode antérieur d'ICD.

Le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 97.62 % (n=41/42) et le taux de guérison durable était de 58.06 % (n=18/31).

Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 100 % (n=20/20) et le taux de guérison durable était de 15.79 % (n=3/19).

Au risque $\alpha = 5\%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.81$) entre le taux de guérison initiale des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en première récurrence d'ICD.

Au risque $\alpha = 5\%$, il existe une différence significative entre le taux de guérison durable des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en première récurrence d'ICD ($p<0.01$).

4.6.2.3. Enième récurrence d'ICD

Sur les 189 traitements par fidaxomicine, 23.81 % étaient utilisés pour des ICD consécutives à au moins une première récurrence d'ICD (n=45) pour 39 patients. Le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 92.86 % (n=39/42). Le taux de guérison durable était de 55.56 % (n=15/27).

Sur les 189 traitements par vancomycine, 16.93 % étaient utilisés pour des ICD consécutives à au moins une première récurrence d'ICD (n=32) pour 26 patients. Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 83.33 % (n=20/24) et le taux de guérison durable était de 46.67 % (n=7/15).

Parmi tous ces patients, 34 ont eu uniquement soit de la fidaxomicine (n=21) soit de la vancomycine (n=13) et n'ont pas eu de vancomycine ou de fidaxomicine durant un épisode antérieur d'ICD.

Le taux de guérison initiale avec la fidaxomicine était de 95.00 % (n=19/20) et le taux de guérison durable était de 90.91 % (n=10/11).

Le taux de guérison initiale avec la vancomycine était de 91.67 % (n=11/12) et le taux de guérison durable était de 57.14 % (n=4/7).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.71$) entre le taux de guérison initiale des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en énième récurrence d'ICD.

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.12$) entre le taux de guérison durable des patients traités par fidaxomicine et ceux traités par vancomycine en énième récurrence d'ICD.

4.6.3. Efficacité de la réponse selon la conformité du traitement

Sur l'ensemble des traitements dont la réponse a été évaluée, 80.00 % (n=304/380) ont entraîné une guérison initiale. De ces 380 traitements, 377 ont pu être évalués sur la conformité aux recommandations des HUS et de l'ESCMID.

Une conformité globale aux recommandations des HUS est retrouvée pour 153 prescriptions (dont 132 ont permis une guérison initiale) et une non-conformité est retrouvée pour 224 prescriptions (dont 169 ont permis une guérison initiale).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il semble exister une association positive entre la conformité aux recommandations des HUS et le taux de guérison initiale (Odds ratio : OR= 2.05 [1.18 ; 3.55], $p=0.011$).

Une conformité globale aux recommandations de l'ESCMID est retrouvée pour 199 prescriptions (dont 177 ont permis une guérison initiale) et une non-conformité est retrouvée pour 178 prescriptions (dont 124 ont permis une guérison initiale).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il semble exister une association positive entre la conformité aux recommandations de l'ESCMID et le taux de guérison initiale (OR= 3.50 [2.03 ; 6.05], $p<0.0001$).

Sur l'ensemble des traitements anti-infectieux dont la guérison durable a été évaluée, 41.94 % (n=104/248) ont entraîné une guérison durable. De ces 248 traitements, 247 ont pu être évalués sur la conformité aux recommandations des HUS et de l'ESCMID.

Une conformité globale aux recommandations des HUS est retrouvée pour 107 prescriptions (dont 42 ont permis une guérison durable) et une non-conformité est retrouvée pour 140 prescriptions (dont 62 ont permis une guérison durable).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'est pas possible de conclure à l'existence ou l'absence d'une association entre la conformité aux recommandations des HUS et le taux de guérison durable (OR= 0.81 [0.49 ; 1.36], p=0.43).

Une conformité globale aux recommandations de l'ESCMID est retrouvée pour 145 prescriptions (dont 72 ont permis une guérison durable) et une non-conformité est retrouvée pour 102 prescriptions (dont 32 ont permis une guérison durable).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il semble exister une association positive entre la conformité aux recommandations de l'ESCMID et le taux de guérison durable (OR= 2.16 [1.27 ; 3.67], p<0.01).

4.6.4. Efficacité de la réponse selon l'immunodépression et les comorbidités des patients

La population d'étude a été divisée en quatre sous-groupes selon le niveau de comorbidités et d'immunodépression :

- Groupe de bas risque : score de Charlson inférieur à 6 et sujet immunocompétent
- Groupe de risque médian immunocompétent : score de Charlson supérieur ou égal à 6 et sujet immunocompétent
- Groupe de risque médian immunodéprimé : score de Charlson inférieur à 6 et sujet immunodéprimé
- Groupe de haut risque : score de Charlson supérieur ou égal à 6 et sujet immunodéprimé.

Concernant les 53 patients du groupe de bas risque, 132 traitements anti-infectieux ont été utilisés. Sur l'ensemble des traitements dont la réponse a été évaluée, 83.33 % (n=90/108) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements dont la guérison durable a été évaluée, 39.51 % (n=32/81) ont entraîné une guérison durable.

Concernant les 57 patients du groupe de risque médian immunocompétent, 166 traitements anti-infectieux ont été utilisés. Sur l'ensemble des traitements dont la réponse a été évaluée, 77.86 % (n=109/140) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements dont la guérison durable a été évaluée, 37.65 % (n=32/85) ont entraîné une guérison durable.

Concernant les 27 patients du groupe de risque médian immunodéprimé, 62 traitements anti-infectieux ont été utilisés. Sur l'ensemble des traitements dont la réponse a été évaluée, 88.89 % (n=40/45) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements dont la guérison durable a été évaluée, 57.50 % (n=23/40) ont entraîné une guérison durable.

Concernant les 43 patients du groupe de haut risque, 109 traitements anti-infectieux ont été utilisés. Sur l'ensemble des traitements dont la réponse a été évaluée, 74.71 % (n=65/87) ont entraîné une guérison initiale. Sur l'ensemble des traitements dont la guérison durable a été évaluée, 49.12 % (n=28/57) ont entraîné une guérison durable.

Tableau XI : Répartition des données d'efficacité selon l'immunodépression et la comorbidité des patients de la population d'étude

	Nombre de guérison initiale (%)	Nombre de guérison durable (%)
Charlson < 6 Immunocompétent	90/108 (83.33)	32/81 (39.51)
Charlson > 6 Immunocompétent	109/140 (77.86)	32/85 (37.65)
Charlson < 6 Immunodéprimé	40/45 (88.89)	23/40 (57.50)
Charlson > 6 Immunodéprimé	65/87 (74.71)	28/57 (49.12)

Au risque $\alpha = 5\%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.87$) entre le taux de guérison initiale des patients immunocompétents (80.24 %) et des patients immunodéprimés (79.55 %).

Au risque $\alpha = 5\%$, il existe une différence significative entre le taux de guérison durable des patients immunocompétents (38.55 %) et des patients immunodéprimés (52.58 %) ($p=0.04$).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il existe une différence significative entre le taux de guérison initiale chez les patients présentant un score de Charlson inférieur à 6 (84.97 %) et ceux avec un score supérieur ou égal à 6 (76.65 %) ($p=0.05$).

Au risque $\alpha = 5 \%$, il n'existe pas de différence significative ($p=0.60$) entre le taux de guérison durable chez les patients présentant un score de Charlson inférieur à 6 (44.72 %) et ceux avec un score supérieur ou égal à 6 (41.67 %).

4.6.5. Taux de récurrence imputable à la présence ou la poursuite d'antibiotiques favorisant d'ICD

Sur l'ensemble des traitements évaluables, le taux de récurrence était égal à 58.06 % ($n=144/248$). Le temps avant récurrence était en moyenne de 20.17 jours avec un minimum de 2 jours et un maximum de 74 jours. Sur ces 144 récurrences, 59.03 % ($n=85$) ont eu lieu alors qu'il y avait en amont de l'ICD la présence d'une antibiothérapie favorisante. Dans 18.82 % ($n=16$) des cas, l'antibiothérapie a été poursuivie après le traitement anti-infectieux de l'ICD. Trois récurrences sur cinq seraient imputables à la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD. Une récurrence sur dix serait imputable à la poursuite de l'antibiothérapie favorisante d'ICD instaurée en amont.

Il est présenté ci-dessous la répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés selon la guérison durable et la présence ou la poursuite d'une antibiothérapie favorisant l'épisode infectieux.

Tableau XII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la présence d'une antibiothérapie favorisante

Guérison durable	OUI	NON	Total
Antibiothérapie favorisante			
OUI	53	86	139
NON	62	58	120
Total	115	144	259

Il semble exister une association positive entre la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD et la survenue d'une récurrence d'ICD (OR= 1.74 [1.06 ; 2.83], $p=0.029$).

Tableau XIII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la poursuite d'une antibiothérapie favorisante

Guérison durable	OUI	NON	Total
Poursuite antibiothérapie			
OUI	13	16	29
NON	39	70	109
Total	52	86	138

Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou l'absence d'une association entre la poursuite d'une antibiothérapie favorisante d'ICD et la survenue d'une récurrence d'ICD (OR= 0.69 [0.31 ; 1.56], $p=0.37$).

Tableau XIV : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD réfractaire selon la présence d'une antibiothérapie favorisante

ICD réfractaire	OUI	NON	Total
Antibiothérapie favorisante			
OUI	50	156	206
NON	23	138	161
Total	73	294	367

Il semble exister une association positive entre la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD et la survenue d'une forme réfractaire d'ICD (OR= 1.92 [1.12 ; 3.29], p=0.019).

4.6.6. Impact de la prise d'IPP

4.6.6.1. Sur la survenue d'ICD compliquée, sévère

Il est présenté ci-dessous la répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés lors d'ICD compliquée ou sévère en fonction de la présence d'un traitement par IPP en amont de l'ICD et de la poursuite de ce traitement pendant et après l'ICD.

Tableau XV : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD compliquée selon la présence d'IPP en amont de l'ICD

ICD compliquée	OUI	NON	Total
IPP en amont de l'ICD			
OUI	40	248	288
NON	12	168	180
Total	52	416	468

Il semble exister une association positive entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une forme compliquée d'ICD (OR= 2.26 [1.17 ; 4.38], p=0.018).

Tableau XVI : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD sévère selon la présence d'IPP en amont de l'ICD

ICD sévère		OUI	NON	Total
		IPP en amont de l'ICD		
OUI		74	214	288
NON		41	139	180
Total		115	353	468

Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou l'absence d'une association entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une forme sévère d'ICD (OR= 1.17 [0.76 ; 1.80], p=0.48).

4.6.6.2. Sur la survenue d'ICD réfractaire, récidivante

Il est présenté ci-dessous la répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés lors d'ICD réfractaire ou récidivante (absence de guérison durable) en fonction de la présence d'un traitement par IPP en amont de l'ICD et de la poursuite de ce traitement pendant et après l'ICD.

Tableau XVII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD réfractaire selon la présence d'IPP en amont de l'ICD

ICD réfractaire		OUI	NON	Total
		IPP en amont de l'ICD		
OUI		55	175	230
NON		18	122	140
Total		73	297	370

Il semble exister une association positive entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une forme réfractaire d'ICD (OR= 2.13 [1.20 ; 3.77], p=0.011).

Tableau XVIII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et la présence d'IPP en amont de l'ICD

Guérison durable	OUI	NON	Total
IPP en amont de l'ICD			
OUI	70	93	163
NON	45	51	96
Total	115	144	259

Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou l'absence d'une association entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une récurrence d'ICD (OR= 1.17 [0.71 ; 1.93], p=0.54).

Tableau XIX : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la poursuite du traitement par IPP pendant ou post ICD

Guérison durable	OUI	NON	Total
Poursuite d'IPP			
OUI	57	73	130
NON	58	71	129
Total	115	144	259

Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou l'absence d'une association entre la poursuite de la prise d'IPP et la survenue d'une récurrence d'ICD (OR= 1.05 [0.60 ; 1.82], p=0.86).

5. Discussion et conclusion

Cette étude a permis de réaliser une première analyse de la conformité et de l'efficacité des prescriptions d'anti-infectieux utilisés pour traiter les ICD aux HUS sur les cinq dernières années. Il s'agit également d'un premier retour d'expérience local concernant l'efficacité de thérapeutiques récentes comme le bezlotoxumab ou la TMF.

La population d'étude est principalement âgée, présentant de multiples comorbidités et un statut d'immunodépression plus important que la population générale. Elle se compose de 178 patients (sexe-ratio = 1) dont 68.5 %, ont un âge supérieur ou égal à 65 ans, avec 4 patients sur 10 immunodéprimés et un score médian de Charlson de 6. Cette observation est cohérente avec le type de population à risque d'ICD et à risque d'acquisition nosocomiale (157,158).

Sur les 342 ICD recensées, au moins 9 sur 10 étaient documentées et symptomatiques témoignant donc d'un traitement probabiliste ou de porteurs sains peu fréquents. Près de la moitié étaient des premiers épisodes d'ICD, un peu plus du quart étaient des premières récurrences et le quart restant des énièmes récurrences d'ICD. Cette répartition dans la cohorte semble représentative des pourcentages de récurrence rapportés dans la littérature (159). Une ICD sur 4 concernait un patient de gériatrie. Cette observation est cohérente avec le fait que les sujets âgés sont plus à risque d'ICD (157) et que 15 à 25 % des patients institutionnalisés sont colonisés par *Clostridioides difficile* (160).

La majorité des ICD rencontrées était simple (non compliquée et non sévère). Dans cette cohorte, 13 % des ICD présentaient au moins un facteur de complication d'ICD. Cette proportion a été estimée dans différentes études entre 5 et 12 % (161–163). Cette légère surreprésentation d'ICD compliquées peut s'expliquer par le fait que la population incluse dans cette étude ne prend pas en compte les patients ayant été traités uniquement par métronidazole ou vancomycine. Dans plus de la moitié des cas, ce facteur était une hypotension concomitante de l'ICD. Un choc septique ou un iléus sont retrouvés respectivement dans 6 % et 2 % des cas d'ICD. Une étude rétrospective bicentrique suisse de 2020 objective des taux de 7 % et 1 % pour ces critères de complications (163). Il n'a pas été mis en évidence de mégacolon toxique ou de perforation intestinale dans la population d'étude.

Dans cette cohorte, 1 ICD sur 4 présentait au moins un facteur de sévérité. Une étude rétrospective réalisée en 2020 au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Rouen retrouvait un taux d'ICD sévère comparable de l'ordre de 24 % (162). Ce taux reste

variable d'une étude à l'autre dépassant même les 50 % dans certaines études (161,163). Une hyperleucocytose associée à l'ICD était un facteur de sévérité retrouvé dans 19 % des cas d'ICD. Une anomalie de l'imagerie colique a été retrouvée dans 6 % des cas d'ICD. Certaines études rapportent des taux allant jusqu'à 17 % (163). La proportion d'ICD sévères en fonction du nombre d'épisodes diminue passant de 32.93 % pour une 1^{ère} ICD à 17.72 % pour une énième récurrence d'ICD ($p=0.024$). Cela suggère probablement l'acquisition d'une immunité post ICD meilleure après chaque épisode. Dans une autre étude, ce taux passait de 24 à 20 % entre un premier épisode et une première récurrence d'ICD (162).

Dans cette cohorte, 7.6 % des ICD cumulaient les deux caractéristiques et étaient donc des ICD compliquées et sévères (fulminantes) dont 80 % étaient des premiers épisodes d'ICD. Ce résultat est cohérent avec les taux rapportés dans la littérature allant de 6 à 10 % (52,161,163).

La quasi-totalité des épisodes infectieux rencontrés (98 %) présentaient au moins un facteur de risque de récurrence d'ICD ce qui est attendu vu les caractéristiques de la population d'étude. Un quart présentait même un facteur de haut risque de récurrence comme un âge supérieur à 65 ans (18 % des facteurs de risque de récurrence) ou un antécédent d'ICD (14 % des facteurs de risque de récurrence). L'immunodépression et la gravité initiale de l'ICD étaient moins fréquemment retrouvées (8.8 et 7.6 % des facteurs de risque de récurrence). Le caractère associé aux soins de l'ICD concernait 194 ICD, soit 56.73 % d'entre elles. Les ICD de la population d'étude étaient donc légèrement plus des ICD nosocomiales. Les ICD communautaires sont donc quasiment aussi nombreuses dans cette cohorte ce qui montre que ce type d'ICD a un impact significatif sur la gestion hospitalière de *Clostridioides difficile*. Ces dernières années, les ICD communautaires semblent en augmentation (10,55,164).

Huit ICD sur dix présentaient au moins un facteur favorisant de survenue d'ICD. Sur la totalité des épisodes infectieux rencontrés, la prise d'IPP et la prise d'une antibiothérapie préalable à l'ICD ont été retrouvés respectivement dans 62 % et 60 % des cas. Des taux comparables ont été retrouvés dans d'autres études (161,162). La durée moyenne de ces antibiothérapies était de 8.86 jours. On retrouve dans la littérature un risque significatif d'ICD sous antibiothérapie à partir de 4 à 7 jours ce qui est cohérent avec notre étude (48,165). La majeure partie (79 %) de ces antibiothérapies étaient arrêtées une fois l'ICD diagnostiquée ce qui démontre un bon

respect des premières mesures de traitement de l'ICD (12–14). Les principales classes d'antibiotiques favorisant la survenue d'ICD étaient la famille des β -lactamines (céphalosporines de 3^{ème} génération, pénicillines) et les fluoroquinolones. Cette observation confirme les données rapportées dans la littérature (37,165).

Au total, 469 traitements anti-infectieux ont été utilisés pour 342 ICD. Les traitements les plus utilisés étaient la vancomycine (n=189, 40.30 %) et la fidaxomicine (n=189, 40.30 %) ce qui est attendu vu le type de population incluse et le fait que la quasi-totalité des ICD présentait un risque de récurrence. Sur l'ensemble des traitements utilisés, le choix du traitement était conforme aux recommandations des HUS à 66.31 % (n=311) et conforme aux recommandations de l'ESCMID à 80.60 % (n=378). Dans une étude rétrospective réalisée au CHU de Poitiers en 2022, il était observé 20 % de non-conformités aux recommandations de l'ESCMID concernant le choix du traitement (161). Huit schémas posologiques sur dix étaient conformes dans notre étude ce qui coïncide également avec l'étude précédente (161). La quasi-totalité des voies d'administrations utilisées étaient conformes. Les principales non-conformités concernaient la vancomycine utilisée en IV, le métronidazole PO dans des situations sévères ou à l'inverse le métronidazole IV dans des situations d'ICD simple.

La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était respectivement égale à 38.84 % (n=181) et 50.54 % (n=236). Les travaux réalisés en Suisse et au CHU de Poitiers ont rapporté respectivement une conformité globale à l'ESCMID de 42 et 61 % (161,163). Un choix thérapeutique sur cinq a été réalisé à l'aide d'un avis infectieux (n=96, 20.47 %). D'autres études ont rapporté un taux de recours à un avis infectieux de l'ordre de 40 % (161,163). Cette différence peut s'expliquer par l'existence de recommandations locales de prise en charge des ICD probablement connues par les praticiens des HUS en particulier pour la gestion d'ICD simple.

Les principales non-conformités aux recommandations des HUS concernaient la possibilité d'utiliser une alternative plus efficace (IVA) ou une alternative moins coûteuse (IVC) principalement observées pour les prescriptions de métronidazole et fidaxomicine. Le recours justifié à la vancomycine ou la fidaxomicine n'était pas dans ces cas mis en place assez tôt et une utilisation ou réutilisation du métronidazole ou de la vancomycine était pratiquée avant de passer à une ligne ultérieure. La principale non-conformité aux recommandations de l'ESCMID concernait la possibilité d'utiliser

une alternative plus efficace (IVA) principalement pour les prescriptions de métronidazole non indiquée dans une population d'étude à risque de récurrence. Pour les deux types de recommandations, on observe des schémas posologiques inadaptés (IIA) et des durées de prescriptions inadéquates (IIIA ou IIIB) particulièrement pour les prescriptions de vancomycine en schéma standard ou pulsé. On observait des utilisations inadaptées de fortes posologies de vancomycine (500 mg 4 fois par jour) ou encore des schémas pulsés arrêtés prématurément ou maintenu trop longtemps. D'autres études mettent principalement en avant l'utilisation de molécules et posologies inadaptées (161,166).

La fidaxomicine est globalement bien utilisée. Cependant, elle semble parfois utilisée trop précocement selon les recommandations des HUS (non-conformité IVA) notamment avant la vancomycine particulièrement quand il y a un risque de récurrence ou des facteurs de sévérité ou de complications. Ce résultat montre que les nouvelles recommandations des sociétés savantes de 2021 plaçant la fidaxomicine en première intention étaient certainement suivies par les prescripteurs avant le positionnement de la CAI des HUS en 2022. Selon les recommandations de l'ESCMID, la fidaxomicine est parfois utilisée à une durée de prescription inadaptée (non-conformité IIIA ou IIIB) particulièrement à partir de la première récurrence d'ICD. Cela suggère une sortie d'hospitalisation rapide avec parfois une non-prescription à la sortie du reste de traitement à réaliser, ou bien une durée prolongée de traitement devant un transit non régulier en post traitement confondu avec une absence de réponse au traitement.

Le choix du traitement par vancomycine est adéquat (90 % de conformité HUS et ESCMID) cependant la conformité globale est moyenne (40 % de conformité HUS et ESCMID) du fait de l'utilisation fréquente de posologie incorrecte (non-conformité IIA). On observe l'utilisation de fortes posologies de vancomycine (500 mg 4 fois par jour) dans des situations non indiquées. Le changement de recommandations en 2021 (12) a diminué ce phénomène bien que des problématiques de rythmes d'administrations (IIIB), de durée de prescription trop longue (IIIA) ou encore d'utilisation inadéquate de vancomycine (IVA) en énième récurrence ont été observées.

Le choix du métronidazole était très fréquemment non conforme aux deux types de recommandations puisqu'il n'était indiqué avant 2021 qu'en cas d'ICD simple sans facteur de risque. Il est donc cohérent, vu les caractéristiques de la population d'étude,

d'observer comme principale non-conformité l'existence d'une alternative plus efficace (IVA) comme la vancomycine ou la fidaxomicine.

L'utilisation de la bithérapie métronidazole et vancomycine présente une faible conformité globale (15 %). Les principales non-conformités rencontrées concernaient la possibilité d'utiliser une alternative avec un spectre plus étroit (IVD), une alternative plus efficace (IVA), et une durée trop courte d'antibiothérapie (inférieure à 14 jours) (IIIB). Cela suggère que cette option thérapeutique était utilisée dans des situations graves où la vancomycine forte dose ou la fidaxomicine étaient également indiquées. La non-conformité IIIB s'observe particulièrement dans le cadre d'ICD compliquées montrant que ces situations entraînent un arrêt prématuré du traitement soit du fait de son inefficacité ou du fait d'une évolution défavorable du patient. Plusieurs travaux dans la littérature se sont intéressés au respect des recommandations de prise en charge des ICD. Il a été mis en évidence notamment que la faible incidence des ICD sévères ou compliquées associé à l'inexpérience de praticiens sur ce type d'ICD pouvait rendre délicat le bon choix de traitement (167). Cela peut expliquer la faible conformité observée pour la bithérapie métronidazole-vancomycine.

Le choix du traitement par vancomycine pulsée était adéquat (75 % et 87.5 % de conformité HUS et ESCMID) puisque 6 schémas sur 8 recensés ont été donnés via un avis infectieux. Cependant, la conformité globale est faible (25 %) du fait de 4 schémas posologiques qui n'ont pas exactement suivi l'avis infectieux donné. Les non-conformités concernent une posologie incorrecte en termes de dose (IIA) ou d'intervalles de prises (IIB) et une durée de prescription inadéquate (IIIA ou IIIB). Cela suggère une difficulté de gestion de ce type de schémas par les équipes soignantes. Il serait judicieux de contrôler dans le temps le bon déroulement de ces schémas posologiques qui présentent de plus de bons résultats de guérison dans la littérature (168). Les deux options thérapeutiques précédentes présentent de faible taux de conformité possiblement en lien avec la non-connaissance de ces traitements par les praticiens. De plus, la vancomycine pulsée n'est pas précisée dans les recommandations actuelles de la CAI ce qui peut expliquer les non-conformités rencontrées. Ces causes de non-respect des recommandations ont déjà été reportées dans d'autres travaux (167,169,170).

Concernant les traitements utilisés, 84 % ont entraîné une réponse générale (clinique et/ou biologique). La réponse biologique n'était pas renseignée pour 66 % des

traitements utilisés. Ce résultat est attendu et conforme puisque l'évaluation du traitement d'une ICD n'est que clinique (colonisation biologique fréquente post traitement). Cependant, un tiers des traitements a eu une recherche de réponse biologique dont le tiers a été réalisé avant le troisième jour de traitement. On constate ici un peu de non suivi des recommandations locales et européennes en termes d'évaluation et réévaluation de la prise en charge de l'ICD (12).

Concernant l'efficacité des traitements, on observe 80 % de guérison initiale et 42 % de guérison durable dans la population d'étude. L'étude bicentrique rétrospective suisse rapporte une guérison initiale de l'ordre de 80 % et un taux de récurrence de 17 % soit une guérison durable de 83 % (163). La divergence de guérison durable peut s'expliquer par le fait que leur cohorte comporte principalement des premiers épisodes d'ICD ce qui n'est pas le cas de la cohorte de ce travail. De plus, la guérison durable n'a pu être déterminée pour 18 % des traitements utilisés dans cette cohorte. Par ailleurs, on estime à 20 % le taux de rechute d'un premier épisode d'ICD, avec une augmentation de 10 à 20 % à chaque nouvel épisode (11) ce qui rend cohérent notre taux de guérison durable. Par ailleurs, ce taux peut être sous-estimé par rapport à celui de la population totale d'ICD aux HUS du fait de la population incluse dans cette étude.

Pour la fidaxomicine et la vancomycine, on observe respectivement une guérison initiale de 93 % et 73 % et une guérison durable de 65.5 % et 21 %. Deux études randomisées contrôlées multicentrique ont rapporté des taux de guérison initiale de 86 à 90 % pour ces deux molécules mais un taux de guérison durable supérieur pour la fidaxomicine (75 % versus 64 %) (137,171). Les résultats de ce travail semblent cohérents avec ces études. On observe cependant des taux de guérison initiale et durable plus faible pour la vancomycine sous-estimés par la non-inclusion des patients n'ayant reçu que de la vancomycine pour une ICD aux HUS.

Le métronidazole présente une guérison initiale de 65 % et une guérison durable de 18 %. Des études randomisées contrôlées rapportent des taux de 73 à 84 % pour la guérison initiale. Ces taux peuvent descendre jusqu'à 66 % en cas d'ICD sévère. Ces études indiquent également des taux de récurrence de l'ordre de 15 % (130,172). Le taux de récurrence sous métronidazole dans la cohorte est de 82 %. Les taux de guérison initiale et durable sous métronidazole sont probablement sous-estimés par la non-inclusion des patients n'ayant reçu que du métronidazole pour une ICD aux HUS.

Pour la bithérapie métronidazole-vancomycine, 47 % ont entraîné une guérison initiale et 33 % une guérison durable. Peu d'études ont évalué cette pratique qui repose donc sur un niveau de preuve faible (12). L'utilisation de métronidazole par voie IV produit des taux de guérison initiale de 52 % et de guérison durable de 50 % (173). Le taux de guérison initiale de la bithérapie métronidazole-vancomycine chez des patients atteints d'ICD hospitalisées en soins intensifs était après 10 jours de traitement égal à 56 % (174).

Le schéma par vancomycine pulsée présente une guérison initiale de 71 % et une guérison durable de 50 %. Dans la littérature, on retrouve des taux de guérison durable allant de 26 à 58 % (175) ce qui est cohérent avec notre observation bien que seulement 8 patients ont eu ce traitement aux HUS et que seuls 2 patients ont eu une guérison durable évaluable.

Les 8 perfusions de bezlotoxumab, réalisées à la suite d'un avis infectieux, étaient toutes conformes aux recommandations des HUS et de l'ESCMID. Elles ont entraîné une guérison durable dans 75 % des cas. Dans les essais pilotes du bezlotoxumab, il a été observé un taux de guérison initiale de 80 % et un taux de récurrence de 20.6 % (176). Les résultats de la cohorte semblent cohérents avec ces essais. Sur ce peu de données, il ne semble pas y avoir de lien entre guérison durable et précocité de l'utilisation du bezlotoxumab, mais cela reste à confirmer avec plus de données de vie réelle.

Les 6 TMF, réalisées à la suite d'un avis infectieux, étaient toutes un choix adéquat pour le patient concerné. Les voies d'administration utilisées étaient la voie haute par SNJ (n=4) et la voie basse par lavement rectal (n=2). L'utilisation de la voie basse par lavement rectal n'est pas validée aux HUS mais a été utilisée dans ces deux cas sur accord conjoint de l'équipe d'infectiologie et de l'équipe pharmaceutique du fait que la pose de SNJ n'était pas possible. La conformité globale aux recommandations des HUS et de l'ESCMID était égale à 83.34 % (n=5). Une non-conformité IIB aux recommandations des HUS et de l'ESCMID a été relevée et concerne l'absence de prescription de vancomycine 4 jours avant la réalisation de la TMF. Cette non-conformité n'a pas impacté le succès thérapeutique. On observe pour cette thérapeutique une guérison durable de 80 %. Le seul échec de traitement de la cohorte concernait un quatrième épisode d'ICD dont la prescription était conforme. Le patient a par la suite bénéficié de traitements par vancomycine *per os* et par fidaxomicine pour

une guérison durable de son ICD post TMF. Différentes études rapportent des mêmes taux de guérison durable de l'ordre de 85 à 90 % (90) ce qui est semblable au taux trouvé dans cette cohorte. Sur ce peu de données, il ne semble pas y avoir de lien entre guérison durable et précocité de l'utilisation de la TMF, mais cela reste à confirmer avec plus de données de vie réelle. Récemment, des études rétrospectives ont suggéré l'efficacité de la TMF (177) pour des premiers épisodes d'ICD mais cela reste à confirmer via des études contrôlées randomisées.

La prise en charge des ICD aux HUS semble donc globalement satisfaisante. De plus, la conformité aux recommandations semble corrélée positivement au succès thérapeutique (conformité ESCMID et guérison initiale (OR= 3.50 [2.03 ; 6.05], $p < 0.0001$), et guérison durable (OR= 2.16 [1.27 ; 3.67], $p < 0.01$)). Ainsi, certains axes d'améliorations peuvent être proposés. Lors de l'analyse pharmaceutique, le pharmacien pourrait plus spécifiquement axer son analyse sur le repérage de certaines non-conformités. Il pourrait ainsi intervenir sur la posologie et la durée des prescriptions standards et pulsées de vancomycine, sur la durée de prescription de la fidaxomicine particulièrement lorsqu'il ne s'agit pas d'un premier épisode. Une attention particulière pourrait également être apportée lors de la rédaction de l'ordonnance de sortie. Toutes ces initiatives, conjuguées à la récente simplification des posologies de vancomycine, pourraient améliorer la conformité du traitement et donc le succès thérapeutique.

Dans ce travail, différents facteurs ont été étudiés pour objectiver leur impact sur les taux de guérison initiale et durable. Bien qu'il existe une différence numérique, aucune différence significative ($p = 0.08$) n'a été mise en évidence concernant le taux de guérison durable selon la précocité d'utilisation de la fidaxomicine (d'un premier à un énième épisode : 62.5-56-44 %). Il en est de même concernant l'impact d'une première ou seconde utilisation de fidaxomicine sur la guérison initiale (94 % versus 85 %, $p = 0.13$) et durable (66 versus 62 %, $p = 0.33$). Certains auteurs ont montré que l'efficacité de la fidaxomicine s'amenuisait plus le nombre de récurrences augmentait (178). La comparaison des taux de guérison durable entre la vancomycine et la fidaxomicine à chaque épisode d'ICD a mis en évidence des données déjà existantes dans la littérature (137,171) : la guérison initiale sur un premier épisode d'ICD est comparable, mais la fidaxomicine présente un taux de guérison durable supérieur à celui de la vancomycine ($p < 0.01$). Un résultat identique au précédent a été obtenu

pour les premières récurrences d'ICD ($p < 0.01$). La supériorité de la fidaxomicine sur la vancomycine en termes de guérison durable sur des premières récurrences d'ICD a été démontrée dans une étude montrant un taux de récurrence à 28 jours post ICD supérieur pour la vancomycine (27 versus 8 %) (138). Concernant les énièmes récurrences d'ICD, une différence numérique a été mise en évidence sur la supériorité de la fidaxomicine en termes de guérison durable sans différence significative (91 % versus 57 %, $p = 0.12$). Inclure les patients uniquement traités par vancomycine permettrait probablement de mettre en évidence une supériorité de la fidaxomicine dans ce type d'épisode d'ICD.

Le statut immunitaire des patients de la population d'étude ne semble pas influencer sur le taux de guérison initiale puisque leur taux est comparable et égal à 80 %. Ce même statut semble avoir un impact sur le taux de guérison durable avec un plus faible taux chez les patients immunocompétents (39 %) que chez les patients immunodéprimés (53 %) ($p = 0.04$). Ce résultat semble contre intuitif. De plus, on observe de haut taux de récurrence chez les patients immunodéprimés dans la littérature jusqu'à 40 % notamment chez ceux transplantés d'organes (179). Une explication à ce résultat serait que les patients immunocompétents ont été plus fréquemment traités par métronidazole et vancomycine ayant des taux de guérison durable bas dans cette étude. A l'inverse, on observe plus de fidaxomicine prescrites dans le groupe immunodéprimé. La fidaxomicine dans cette étude présente un bon taux de guérison durable.

Le score de comorbidités des patients de la population d'étude semble influencer sur le taux de guérison initiale puisqu'il existe une différence significative entre le taux de guérison initiale chez les patients présentant un score de Charlson inférieur à 6 (85 %) et ceux avec un score supérieur ou égal à 6 (77 %) ($p = 0.05$). Cela ne s'observe pas sur la guérison durable (45 % versus 42 %, $p = 0.60$).

Concernant l'impact de l'antibiothérapie préalable sur la guérison, ce travail montre que 3 récurrences sur 5 seraient imputables à la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD. Une récurrence sur 10 serait imputable à la poursuite de l'antibiothérapie favorisante d'ICD instaurée en amont. De plus, il semble exister une association positive entre la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD et la survenue d'une récurrence d'ICD (OR= 1.74 [1.06 ; 2.83] $p = 0.029$). Il semble aussi exister une association positive entre la présence d'une antibiothérapie favorisante d'ICD et

la survenue d'une forme réfractaire d'ICD (OR= 1.92 [1.12 ; 3.29] p=0.019). D'autres études ont également rapporté des observations similaires avec par exemple un risque de récurrence plus important avec la poursuite de l'antibiothérapie favorisante (OR 4.23, 95 %CI 2.10 - 8.55)(180).

Concernant l'impact des IPP sur la survenue d'ICD et sa guérison, de multiples études ont été réalisées avec des résultats contradictoires et inconstants (12). Une méta-analyse de 2021 suggère cependant un risque de récurrence d'ICD plus important en cas de prise d'IPP en amont (OR= 1.49, 95 %CI 1.12 - 2.00) (181). Dans cette cohorte, il semble exister une association positive entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une forme compliquée d'ICD (OR= 2.26 [1.17 ; 4.38] p=0.018). Il semble aussi exister une association positive entre la prise d'IPP en amont d'une ICD et la survenue d'une forme réfractaire d'ICD (OR= 2.13 [1.20 ; 3.77] p=0.011). Ces deux constats semblent cohérents avec un risque de récurrence plus important.

Les principales limites de ce travail résident dans le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude. Un certain nombre de données étaient manquantes et non renseignées notamment le critère de guérison durable. En effet, la connaissance de l'état du patient à 12 semaines post ICD n'était pas toujours possible dans le dossier patient. Par ailleurs, ce travail n'évalue qu'un seul type de pratiques, celle des HUS. Une autre limite est que la population d'étude n'est pas représentative de l'intégralité des ICD traitées aux HUS sur la période. En effet, il n'a pas été inclus la cohorte de patients ayant été traité uniquement par métronidazole et ou vancomycine. L'hypoalbuminémie (critère de gravité de l'ESCMID 2014) n'a pas été prise en compte dans les critères objectivant la gravité des ICD de la cohorte car elle était peu interprétable du fait des techniques de dosage utilisées aux HUS et également dû au contexte du patient âgé fréquemment dénutri. Un changement des recommandations européennes et américaines a eu lieu fin 2021 sur la période d'étude de ce travail. Cela pose la question de la part de non-conformités retrouvées dans l'étude qui n'en sont pas en termes de pratique clinique puisque les praticiens appliquaient déjà certaines recommandations avant leur publication (exemple : utilisation de la fidaxomicine en première intention chez un patient à risque de récurrence). De plus, l'arrêt de la disponibilité de la TMF durant la période de pandémie virale à SARS-CoV2 a induit des utilisations de bezlotoxumab, vancomycine pulsée ou fidaxomicine pour des énièmes récurrences d'ICD où la TMF était indiquée. L'exploration de l'association de

différents paramètres a été réalisée sans la prise en compte de facteurs confondant via une analyse multivariée. Ces résultats sont donc uniquement indicatifs d'une tendance. En termes de perspectives, il serait pertinent de recueillir et inclure les données concernant les patients ayant eu une ICD aux HUS uniquement traitée par métronidazole et ou vancomycine. Il serait également intéressant d'étudier la conformité de traitement des ICD communautaires. Sensibiliser les pharmaciens au respect des recommandations lors de l'analyse pharmaceutique pourrait augmenter la part de conformités et le succès thérapeutique. Sensibiliser les prescripteurs de ville sur le choix adéquat du traitement anti-infectieux et la reconnaissance des facteurs de risque de récurrence semble important, car les ICD communautaires sont en augmentation ces dernières années et semblent être une cause non négligeable d'hospitalisation pour ICD (10,55). A long terme, recueillir et comparer l'efficacité de plus de traitements par TMF et bezlotoxumab permettrait sûrement de rediscuter leur place dans l'arsenal thérapeutique. De plus, évaluer leur utilisation dès un premier épisode d'ICD semble être un questionnement d'intérêt à l'avenir.

Bibliographie

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. août 2016;40:95-9.
2. Sandhu BK, McBride SM. *Clostridioides difficile*. *Trends Microbiol*. déc 2018;26(12):1049-50.
3. Hall IC, O'toole E. Intestinal flora in new-born infants : with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. févr 1935;49(2):390-402.
4. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the etiology of pseudomembranous colitis. *Lancet*. mai 1978;311(8073):1063-6.

5. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Dis Primer. avr 2016;2(1):1-20.
6. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. juill 2019;38(7):1211-21.
7. Ho J, Wong SH, Doddangoudar VC, Boost MV, Tse G, Ip M. Regional differences in temporal incidence of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control. janv 2020;48(1):89-94.
8. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017. Eurosurveillance. août 2019;24(35):1800638.
9. Czepiel J, Krutova M, Mizrahi A, Khanafer N, Enoch DA, Patyi M, et al. Mortality Following *Clostridioides difficile* Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. Antibiotics. mars 2021;10(3):299.
10. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. Ther Adv Gastroenterol. janv 2021;14:17562848211016248.
11. Negrut N, Bungau S, Behl T, Khan SA, Vesa CM, Bustea C, et al. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. Healthcare. sept 2020;8(3):352.
12. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. déc 2021;27:S1-21.
13. 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. mars 2018;66(7):e1-48.

14. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. juin 2021;116(6):1124-47.
15. Bainum TB, Reveles KR, Hall RG, Cornell K, Alvarez CA. Controversies in the Prevention and Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Adults: A Narrative Review. *Microorganisms*. févr 2023;11(2):387.
16. Dinh A, Bouchand F, Le Monnier A. Current treatment and epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Rev Med Interne*. sept 2015;36(9):596-602.
17. Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. *Virulence*. déc 2023;14(1):2150452.
18. Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, et al. Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. juin 2017;55(7):1998-2008.
19. Wickramage I, Spigaglia P, Sun X. Mechanisms of antibiotic resistance of *Clostridioides difficile*. *J Antimicrob Chemother*. déc 2021;76(12):3077-90.
20. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. juill 2009;7(7):526-36.
21. Monot M, Eckert C, Lemire A, Hamiot A, Dubois T, Tessier C, et al. *Clostridium difficile*: New Insights into the Evolution of the Pathogenicity Locus. *Sci Rep*. oct 2015;5(1):15023.
22. HAS (Haute Autorité de Santé). Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile* [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607794/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-diagnostic-biologique-des-infections-a-clostridium-difficile
23. 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*. déc 2005;353(23):2433-41.

24. Seksik P. Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ? [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2019/03/081_019_Seksik.pdf
25. Barbut F, Guery B, Eckert C. Comment traiter une infection digestive à *Clostridium difficile* en 2014 ? Réanimation. mai 2014;23(3):284-97.
26. Eckert C, Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. médecine/sciences. févr 2010;26(2):153-8.
27. Imwattana K, Knight DR, Kullin B, Collins DA, Putsathit P, Kiratisin P, et al. *Clostridium difficile* ribotype 017 – characterization, evolution and epidemiology of the dominant strain in Asia. Emerg Microbes Infect. janv 2019;8(1):796-807.
28. Clements AC, Magalhães RJS, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. Lancet Infect Dis. juin 2010;10(6):395-404.
29. Barbut F, Couturier J, Gateau C. Actualités sur le diagnostic des infections à *Clostridium difficile* [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.cpias.fr/bulletin/2017/09/09-pdf/09-barbut.pdf>
30. Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. Trends Microbiol. juill 2012;20(7):313-9.
31. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. juill 2004;171(1):51-8.
32. Shen A. *Clostridium difficile* Toxins: Mediators of Inflammation. J Innate Immun. janv 2012;4(2):149-58.
33. Rineh A, Kelso MJ, Vatansever F, Tegos GP, Hamblin MR. *Clostridium difficile* infection: molecular pathogenesis and novel therapeutics. Expert Rev Anti Infect Ther. janv 2014;12(1):131-50.
34. Martin JSH, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. avr 2016;13(4):206-16.

35. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect. oct 2018;24(10):1051-4.
36. Kee VR. *Clostridium Difficile* Infection in Older Adults: A Review and Update on Its Management. Am J Geriatr Pharmacother. févr 2012;10(1):14-24.
37. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. avr 2015;372(16):1539-48.
38. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. Clin Infect Dis. août 2012;55(suppl_2):S65-70.
39. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*–associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ. oct 2005;173(9):1037-42.
40. Hong SH, Lee EK, Shin JY. Proton-pump inhibitors and the risk of *Clostridium difficile*–associated diarrhea in high-risk antibiotics users: A population-based case-crossover study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. avr 2019;28(4):479-88.
41. Park YH, Seong JM, Cho S, Han HW, Kim JY, An SH, et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of *Clostridium difficile* infection: a hospital cohort study. J Gastroenterol. déc 2019;54(12):1052-60.
42. Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W, Nakkala K. The risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea in nasogastric tube insertion: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. mai 2016;48(5):468-72.
43. Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W. Nasogastric tube and outcomes of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. J Evid-Based Med. févr 2018;11(1):40-5.
44. Larentis DZ, Rosa RG, dos Santos RP, Goldani LZ. Outcomes and Risk Factors Associated with *Clostridium difficile* Diarrhea in Hospitalized Adult Patients. Gastroenterol Res Pract. mai 2015;2015:e346341.

45. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. mars 2007;5(3):345-51.
46. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. mars 2007;5(3):339-44.
47. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* Infection in the Inflammatory Bowel Disease Patient: Inflamm Bowel Dis. janv 2013;19(1):194-204.
48. CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Dossier du CNHIM 2020 XLI, 2 - *Clostridioides difficile*: physiopathologie, diagnostic et prise en charge chez l'adulte [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://cnhim.org/dossier-du-cnhim-2020-xli-2-clostridioides-difficile-physiopathologie-diagnostic-et-prise-en-charge-chez-ladulte/>
49. VIDAL. Recommandations Diarrhée aiguë de l'adulte [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diarrhee-aigue-de-ladulte-1622.html>
50. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. N Engl J Med. déc 2005;353(23):2442-9.
51. Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Pujol I, Carbonne A, Barbut F, et al. First cluster of *C. difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report. Wkly Releases 1997–2007. mai 2006;11(18):2951.
52. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding Colectomy during Surgical Management of Fulminant *Clostridium difficile* Colitis. Surg Infect. juin 2010;11(3):299-305.
53. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. Clin Microbiol Infect. mars 2014;20:1-26.

54. Liu C, Monaghan T, Yadegar A, Louie T, Kao D. Insights into the Evolving Epidemiology of *Clostridioides difficile* Infection and Treatment: A Global Perspective. *Antibiotics*. juill 2023;12(7):1141.
55. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections - Annual Epidemiological Report for 2016–2017 [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/clostridioides-difficile-infections-annual-epidemiological-report-2016-2017>
56. Centers for Disease Control and Prevention. Emerging Infections Program, Healthcare-Associated Infections – Community Interface Surveillance Report, *Clostridioides difficile* infection (CDI), 2020 [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hai/eip/Annual-CDI-Report-2020.html>
57. McDermott LA, Thorpe CM, Goldstein E, Schuetz A, Johnson S, Gerding DN, et al. 1669. A US Based National Surveillance Study for the Susceptibility and Epidemiology of *Clostridioides difficile* Associated Diarrheal Isolates with Special Reference to Ridinilazole: 2020-2021. *Open Forum Infect Dis*. déc 2022;9(Supplement_2):ofac492.1299.
58. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. avr 2020;382(14):1320-30.
59. Gentry CA, Williams RJ, Campbell D. Continued decline in the prevalence of the *Clostridioides difficile* BI/NAP1/027 strain across the United States Veterans Health Administration. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juin 2021;100(2):115308.
60. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing Incidence of Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. août 2017;167(3):152.
61. Du T, Choi KB, Silva A, Golding GR, Pelude L, Hizon R, et al. Characterization of Healthcare-Associated and Community-Associated *Clostridioides difficile* Infections among Adults, Canada, 2015–2019. *Emerg Infect Dis*. juin 2022;28(6):1128-36.

62. Rao K, Micic D, Natarajan M, Winters S, Kiel MJ, Walk ST, et al. *Clostridium difficile* Ribotype 027: Relationship to Age, Detectability of Toxins A or B in Stool With Rapid Testing, Severe Infection, and Mortality. *Clin Infect Dis.* juill 2015;61(2):233-41.
63. Barbut F, Meynard JL, Eckert C. Traitement des infections digestives à *Clostridium difficile* : anciennes et nouvelles approches. *J Anti-Infect.* juin 2011;13(2):74-86.
64. Gupta A, Ananthkrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2021;14:175628482110186.
65. Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, Nair H, Chit A, Kyaw MH. Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States—a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis.* août 2016;16(1):447.
66. Desai K, Gupta SB, Dubberke ER, Prabhu VS, Browne C, Mast TC. Epidemiological and economic burden of *Clostridium difficile* in the United States: estimates from a modeling approach. *BMC Infect Dis.* déc 2016;16(1):303.
67. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect.* oct 2015;91(2):117-22.
68. Dinh A, Le Monnier A, Emery C, Alami S, Torreton É, Duburcq A, et al. Predictors and burden of hospital readmission with recurrent *Clostridioides difficile* infection: a French nation-wide inception cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2019;38(7):1297-305.
69. Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinghof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Médecine Mal Infect.* févr 2018;48(1):23-9.
70. Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, Dodgson A, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: hospitalization and patient quality of life. *J Antimicrob Chemother.* sept 2017;72(9):2647-56.

71. Barbut F, Galperine T, Vanhems P, Le Monnier A, Durand-Gasselien B, Canis F, et al. Quality of life and utility decrement associated with *Clostridium difficile* infection in a French hospital setting. *Health Qual Life Outcomes*. janv 2019;17(1):6.
72. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. août 2016;22:S63-81.
73. Delmée M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol*. févr 2005;54(2):187-91.
74. Eckert C, Lalande V, Barbut F. Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. *J Anti-Infect*. juin 2011;13(2):67-73.
75. Hoellinger B. Accidents digestifs des antibiotiques. [Document procuré le 6 février 2023 par Hoellinger B, service de maladies infectieuses et tropicales, Nouvel Hôpital Civil, 1 place de l'hôpital 67000 Strasbourg].
76. HCSP (Haut conseil de la santé publique). Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français. 20 juin 2008. [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080620_cdiffficile.pdf
77. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - Métronidazole Arrow 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60416081&typedoc=R>
78. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - Vancomycine Sandoz 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66193112&typedoc=R>
79. Ministère des solidarités et de la santé. Fiche info - Difclir 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 août 2023].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61973350>

80. Marchandin H, Anjou C, Poulen G, Freeman J, Wilcox M, Jean-Pierre H, et al. In vivo emergence of a still uncommon resistance to fidaxomicin in the urgent antimicrobial resistance threat *Clostridioïdes difficile*. J Antimicrob Chemother. août 2023;78(8):1992-9.

81. HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la commission de la transparence du 7 octobre 2020 concernant une nouvelle indication et mise à disposition d'une nouvelle présentation de fidaxomicine (Dificlir). [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18671_DIFICLIR_PIC_EI_AvisDef_CT18670&18671.pdf

82. Ministère des solidarités et de la santé. Fiche info - Zinplava 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69894104#>

83. HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la commission de la transparence du 19 juillet 2017 concernant le bezlotoxumab (Zinplava). [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16139_ZINPLAVA_PIC_INS_Avis2_CT16139.pdf

84. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. janv 2017;376(4):305-17.

85. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. Nov 2016. [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/12/30/microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf>

86. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, Borody T, Kelly CR, Mellow M, et al. Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated *Clostridium difficile* Infection. J Clin Gastroenterol. mai 2016;50(5):398-402.

87. Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, et al. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2016;22(10):2402-9.
88. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol*. nov 2012;107(11):1755; author reply p.1755-6.
89. 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*. janv 2013;368(5):407-15.
90. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, et al. The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated *Clostridium difficile* Infection in 146 Elderly Individuals. *J Clin Gastroenterol*. mai 2016;50(5):403-7.
91. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. Sep 2021;73(5):e1029-e1044
92. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection: guidelines for clinical practice. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. avr 2015;22(4):278-290.
93. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. nov 2017;318(20):1985.
94. Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *PLOS ONE*. nov 2018;13(11):e0205064.

95. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLOS ONE. août 2016;11(8):e0161174.
96. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. N Engl J Med. nov 2019;381(21):2043-50.
97. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Recommandations pour la transplantation du microbiote fécal. [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/recommandations-pour-la-transplantation-du-microbiote-fecal>
98. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
99. Trang C, Scanzi J, Galperine T, Mosca A, Batista R, Sokol H. Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : actualisation des recommandations pour la pratique clinique courante. Hépatogastro-entérologie. avr 2017;24(4):319-25.
100. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(8):1011-8.
101. Seltman AK. Surgical Management of *Clostridium difficile* Colitis. Clin Colon Rectal Surg. déc 2012;25(4):204-9.
102. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD, Zakrison TL, et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. J Trauma Acute Care Surg. juill 2017;83(1):36.
103. Halabi WJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. *Clostridium Difficile* Colitis in the United States: A Decade of Trends, Outcomes, Risk

Factors for Colectomy, and Mortality after Colectomy. J Am Coll Surg. nov 2013;217(5):802-12.

104. Stewart DB, Hollenbeak CS, Wilson MZ. Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. Colorectal Dis. juill 2013;15(7):798-804.

105. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage: An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated: *Clostridium difficile*: Associated Disease. Ann Surg. sept 2011;254(3):423.

106. Hall BR, Leinicke JA, Armijo PR, Smith LM, Langenfeld SJ, Oleynikov D. No survival advantage exists for patients undergoing loop ileostomy for *Clostridium difficile* colitis. Am J Surg. janv 2019;217(1):34-9.

107. Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, Benharash P. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for *Clostridium difficile* Colitis. JAMA Surg. oct 2019;154(10):899-906.

108. Theriot CM, Schumacher CA, Bassis CM, Seekatz AM, Young VB. Effects of Tigecycline and Vancomycin Administration on Established *Clostridium difficile* Infection. Antimicrob Agents Chemother. mars 2015;59(3):1596-604.

109. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect. déc 2016;22(12):990-5.

110. Manea E, Sojo-Dorado J, Jipa RE, Benea SN, Rodríguez-Baño J, Hristea A. The role of tigecycline in the management of *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. févr 2018;24(2):180-4.

111. De Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother. oct 1992;36(10):2192-6.

112. Popovic N, Korac M, Nesic Z, Milosevic B, Urosevic A, Jevtovic D, et al. Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile*

infection: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2018;37(4):745-54.

113. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Which Antimicrobial Agent is Likely to be the Best for Treating *Clostridium difficile* Infections? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Res.* avr 2019;69(4):194-200.

114. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit – Tixtar 550 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63467355&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

115. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. In Vitro Activities of 15 Antimicrobial Agents against 110 Toxigenic *Clostridium difficile* Clinical Isolates Collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2007;51(8):2716-9.

116. Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, DuPont HL. Rifaximin in Treatment of Recurrent *Clostridium difficile*-associated Diarrhea: An Uncontrolled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol.* janv 2009;43(1):91.

117. Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin Redux: Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with Rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe.* déc 2009;15(6):290-1.

118. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang ZD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* déc 2011;66(12):2850-5.

119. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggle M, Montgomery A, et al. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut.* juill 2019;68(7):1224-31.

120. Ng QX, Loke W, Foo NX, Mo Y, Yeo WS, Soh AYS. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe.* févr 2019;55:35-9.

121. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. mai 2012;307(18):1959-69.
122. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr Bethesda Md*. janv 2019;10(suppl_1):S49-66.
123. Vernaya M, McAdam J, Hampton MD. Effectiveness of probiotics in reducing the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in elderly patients: a systematic review. *JB I Evid Synth*. janv 2017;15(1):140.
124. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. [cité 2 sept 2023];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub4/full>
125. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 12 oct 2013;382(9900):1249-57.
126. Wombwell E, Patterson ME, Bransteitter B, Gillen LR. The Effect of *Saccharomyces boulardii* Primary Prevention on Risk of Hospital-onset *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated With *C. difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. nov 2021;73(9):e2512-8.
127. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-134.
128. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. févr 2008;371(9613):651-9.
129. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. sept 2018;174(6):1406-1423.

130. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. Clin Infect Dis. août 2014;59(3):345-54.
131. Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. Braz J Infect Dis. août 2015;19:339-49.
132. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results From a National Cohort Study of Veterans With Initial Mild Disease. Clin Infect Dis. sept 2019;69(8):1288-95.
133. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Gunner Deery H. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: Comparison of two dosage regimens. Am J Med. janv 1989;86(1):15-9.
134. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents. déc 2013;42(6):553-8.
135. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. mars 2018;18(3):296-307.
136. Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C, Lum J, Gerding DN, Johnson S. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis. oct 2017;65(8):1396-9.
137. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. févr 2011;364(5):422-31.
138. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. Clin Infect Dis. août 2012;55(suppl_2):S154-61.

139. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Emerging Options for the Prevention and Management of *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. févr 2023;83(2):105-16.
140. Fujimoto K, Uematsu S. Phage therapy for *Clostridioides difficile* infection. *Front Immunol*. oct 2022;13:1057892.
141. Shahani L, Koirala J. Use of intravenous immunoglobulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Hosp Pract*. juill 2015;43(3):154-7.
142. Joseph J, Singhal S, Patel GM, Anand S. *Clostridium difficile* colitis: review of the therapeutic approach. *Am J Ther*. sept-oct 2014;21(5):385-94.
143. Inoue S, Dennie J, Nagasawa Y, Gajee R, Masuda N, Zamora C, et al. A Phase 1 Study in Healthy Subjects to Investigate Safety, Pharmacokinetics, and Effect on Intestinal Flora of Multiple Ascending Doses of DS-2969b, A Novel Oral DNA Gyrase B Inhibitor for The Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis*. oct 2017;4(suppl_1):S526.
144. Daley P, Louie T, Lutz JE, Khanna S, Stoutenburgh U, Jin M, et al. Surotomycin versus vancomycin in adults with *Clostridium difficile* infection: primary clinical outcomes from the second pivotal, randomized, double-blind, Phase 3 trial. *J Antimicrob Chemother*. déc 2017;72(12):3462-70.
145. Louie T, Nord CE, Talbot GH, Wilcox M, Gerding DN, Buitrago M, et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study Evaluating the Novel Antibiotic Cadazolid in Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2015;59(10):6266-73.
146. Gerding DN, Cornely OA, Grill S, Kracker H, Marrast AC, Nord CE, et al. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials. *Lancet Infect Dis*. mars 2019;19(3):265-74.
147. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med*. Janv 2022;386(3):220-9.
148. Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knapple W, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-

Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. oct 2022;82(15):1527-38.

149. Pfizer. A phase 3, placebo-controlled, randomized, observer-blinded Study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of a *Clostridium difficile* vaccine in adults 50 years of age and older [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090191>

150. de Bruyn G, Gordon DL, Steiner T, Tambyah P, Cosgrove C, Martens M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a *Clostridioides difficile* toxoid vaccine candidate: a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):252-62.

151. Valneva Austria GmbH. Dose Confirmation, Immunogenicity and Safety Study of the *Clostridium difficile* Vaccine Candidate VLA84 in Healthy Adults Aged 50 Years and Older. Randomized, Controlled, Observer Blind Phase II Study [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02316470>

152. GlaxoSmithKline. A Phase I, Single-center, Randomized, Observer-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK's *Clostridium difficile* Investigational Vaccine Based on the F2 Antigen With or Without AS01B Adjuvant, When Administered Intramuscularly According to a 0, 1-month Schedule to Healthy Adults Aged Between 18-45 Years and Between 50-70 Years, Followed by an Additional Dose Administered in a Partial Blind Manner Within an Interval of Approximately 15 Months After Dose 2, in a Subcohort of Subjects Aged 50-70 Years [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04026009>

153. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. janv 1987;40(5):373-83.

154. Zavascki AP, Fuchs SC. The need for reappraisal of AIDS score weight of Charlson comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. sept 2007;60(9):867-8.

155. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother*. nov 1992;30(5):724-7.

156. Afekouh H, Baune P, Falvelly DD, Guermah F, Ghitri S, Haber N. Antibiothérapie des infections urinaires en soins de suite et de réadaptation gériatrique. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2017;15(1):47-54.
157. Esteban-Vasallo MD, de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R. *Clostridium difficile*-related hospitalizations and risk factors for in-hospital mortality in Spain between 2001 and 2015. *J Hosp Infect*. juin 2019;102(2):148-56.
158. Balsells E, Shi T, Leese C, Lyell I, Burrows J, Wiuff C, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. juin 2019;9(1):010407.
159. Alrahmany D, Ereshefsky BJ, El Nekidy WS, Harb G, Pontiggia L, Ghazi IM. Risk Factors for Recurrence of *Clostridioides difficile* in Hospitalized Patients. *J Infect Public Health*. nov 2021;14(11):1642-9.
160. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, et al. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect*. juin 2015;48(3):241-8.
161. Monfort E. Infection à *Clostridioides difficile* : évaluation des pratiques et implication du pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers [Thèse d'exercice]. [Tours, France]: Université de Tours. Faculté de pharmacie; 2022.
162. Sabri A. Infections à *Clostridium difficile*: étude rétrospective réalisée au CHU de Rouen. [Thèse d'exercice]. [Rouen, France]: Université de Rouen Normandie. Ufr Santé– Département Pharmacie; 2019.
163. Chavan E. Traitement des infections à *Clostridioides difficile* chez l'adulte : étude observationnelle rétrospective bicentrique. [Maîtrise universitaire d'études avancées (MAS) en pharmacie hospitalière]. [Genève, Suisse]: Université de Genève. Faculté des sciences; 2020.
164. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. janv 2012;107(1):89-95.

165. Guh AY, Adkins SH, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* oct 2017;4(4):ofx171.
166. Bendjilali-Sabiani JJ, Dubois-Delage E, Crouzet J. Prise en charge des patients hospitalisés pour colite à *Clostridium difficile* : évaluation des pratiques dans un centre hospitalier. *Médecine Mal Infect Form.* juin 2022;1(2, Supplement):S40.
167. Patel I, Wungjiranirun M, Theethira T, Villafuerte-Galvez J, Castillo N, Akbari M, et al. Lack of adherence to SHEA-IDSA treatment guidelines for *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother.* févr 2017;72(2):574-81.
168. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* juill 2002;97(7):1769-75.
169. Lauda-Maillen M, Liuu E, Catroux M, Caupenne A, Priner M, Cazenave-Roblot F, et al. Treatment compliance with European guidelines and prognosis of *Clostridium difficile* infection according to age. *Med Mal Infect.* mai 2019;49(3):173-9.
170. Kobayashi K, Sekiya N, Ainoda Y, Kurai H, Imamura A. Adherence to clinical practice guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in Japan: a multicenter retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2017;36(10):1947-53.
171. 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.
172. 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.* août 2007;45(3):302-7.
173. Wensch JM, Schmid D, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, Tesik P, et al. Prospective observational study comparing three different treatment regimes in

patients with *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother. avr 2012;56(4):1974-8.

174. Rokas KEE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis. sept 2015;61(6):934-41.

175. Murphy MM, Patatanian E, Gales MA. Extended duration vancomycin in recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Ther Adv Infect Dis. nov 2018;5(6):111-9.

176. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. janv 2017;376(4):305-17.

177. Roshan N, Clancy AK, Borody TJ. Faecal Microbiota Transplantation is Effective for the Initial Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Retrospective Clinical Review. Infect Dis Ther. déc 2020;9(4):935-42.

178. Spiceland CM, Khanna S, Pardi DS. Outcomes With Fidaxomicin Therapy in *Clostridium difficile* Infection. J Clin Gastroenterol. févr 2018;52(2):151.

179. Revolinski SL, Munoz-Price LS. *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. Clin Infect Dis. mai 2019;68(12):2144-53.

180. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect. déc 2008;70(4):298-304.

181. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V, Wilson MG, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. mai 2021;27(5):697-703.

182. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. Gut. juin 1992;33(6):818-24.

183. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* avr 2011;64(4):383-94.

Table des abréviations

ACG : American College of Gastroenterology (collège américain de gastro-entérologie)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

BLSE : Béta Lactamases de Spectre Etendu

CxG : Céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} génération

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CCFA : milieu sélectif Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar

CDI : *Clostridioides difficile* Infection (= ICD)

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

EIA : Enzyme ImmunoAssay (test immunoenzymatique)

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (société savante européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses)

FDX : Fidaxomicin (fidaxomicine)

FMT : Fecal Microbiota Transplantation (= TMF)

GDH : Glutamate DésHydrogénase

GHS : Groupes Homogènes de Séjour

GRADE : Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (notation des recommandations, de l'appréciation, du développement et de l'évaluation)

GVH : Graft Versus Host (greffon contre hôte)

HAS : Haute Autorité de Santé

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IBD : Inflammatory Bowel Disease (malaise inflammatoire de l'intestin)

ICD : Infection à *Clostridioides difficile*

IDSA : Infectious Diseases Society of America (société savante américaine de maladies infectieuses)

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IV : Intraveineux

LAMP : Loop-mediated isothermal amplification (amplification isotherme facilitée par boucle)

NA : Non applicable

NAAT : Nucleic Acid Amplification Test (test d'amplification d'acide nucléique)

NR : Non renseigné

OR : Odds ratio

P : p-value

PaLoc : Locus de Pathogénicité de *Clostridioides difficile*

PCR : Polymérase Chain Reaction (test de réaction en chaîne de la polymérase)

P-gp : Glycoprotéine P

PO : *Per os*

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCDI : Recurrent *Clostridioides difficile* Infection (ICD récidivante)

SARS-CoV2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2)

SHA : Solution Hydro Alcoolique

SHEA : Society for Healthcare Epidemiology of America (Société américaine d'épidémiologie des soins de santé)

SNG : Sonde naso-gastrique

SNJ : Sonde naso-jéjunale

SOC : Standard of care (= traitement de référence)

TC : Toxigenic Culture (culture toxinique)

Tcdx (x=A, B, C, E ou R) : séquences codant la production et la régulation toxinique

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

UFR : Unité de Formation et de Recherche

UV : Ultraviolet

VAN : VANcomycin (vancomycine)

Annexes

Annexe 1 : Echelle de Bristol Heaton (182)

1		Stool normal
2		Stool normal
3		Stool normal
4		Stool normal
5		Stool normal
6		Stool normal
7		Stool normal

Annexe 2 : Mode d'emploi de la vancomycine par voie orale aux HUS

The infographic is titled "Mode d'emploi - vancomycine par voie orale". It is divided into three horizontal sections, each with an illustration and a text box.

- Section 1:** Illustration shows a bottle of vancomycin capsules and a measuring cup. Text: "Préparer la suspension en versant le contenu des capsules dans le verre gradué." (Prepare the suspension by pouring the contents of the capsules into the graduated glass.)
- Section 2:** Illustration shows a measuring spoon being used to scoop the suspension from the glass. Text: "Mesurer la dose prescrite dans le verre gradué." (Measure the prescribed dose in the graduated glass.)
- Section 3:** Illustration shows a hand holding a glass with a spoon, and a clock icon. Text: "Prendre la dose prescrite à l'heure indiquée." (Take the prescribed dose at the indicated time.)

The diagram is contained within a rectangular border and is divided into three horizontal sections by thin lines.
1. **Top Section:** On the left, there is a small illustration of a person sitting at a desk with a computer monitor. A blue arrow curves from the person towards a trash can icon on the right. To the right of the trash can is a block of text, and below it is a small grid or table with several cells.
2. **Middle Section:** On the left is a red marker. A blue arrow points from the marker to a star icon on the right. To the right of the star is another block of text.
3. **Bottom Section:** This section contains a single block of text on the right side.

Annexe 3 : Liste des agents infectieux à dépister chez un donneur de selles dans le cadre d'une TMF (85)

[Illegible Header]	
[Illegible]	[Illegible]
[Illegible]	[Illegible]
[Illegible]	[Illegible]

Annexe 4 : Evaluation de la qualité des preuves et de la force des recommandations à l'aide de la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (183)



Annexe 6 : Score de comorbidité de Charlson (153,154)

Le score de comorbidité de Charlson (153) est un score allant de 0 à 37 qui se compose de 19 types de comorbidités chacune conférant 1 à 6 points selon le risque relatif ajusté de mortalité à un an. Ces risques sont additionnés pour obtenir un score total indiquant la charge morbide du contexte pathologique du patient. Ce score s'avère également être un bon estimateur de la mortalité avec l'estimation du taux de survie à 10 ans.

Annexe 7 : Répartition des posologies d'anti-infectieux utilisées dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

Fidaxomicine	189	40,30%
200mg x2	189	40,30%
Vancomycine	189	40,30%
500mg x4	74	15,78%
125mg x4	49	10,45%
250mg x4	40	8,53%
500mg x3	5	1,07%
125mg x4 puis 500mg x4	3	0,64%
250mg x4 puis 500mg x4	3	0,64%
125mg x4 puis 250mg x4	2	0,43%
500mg x4 puis 500mg x3	2	0,43%
1000mg x2 puis 500mg x4	1	0,21%
125mg x4 puis 250mg x4 puis 500mg x4 puis 500mg x3	1	0,21%
200mg x4 puis 125mg x4	1	0,21%
250mg x2	1	0,21%
250mg x3	1	0,21%
250mg x3 puis 500mg x4	1	0,21%
250mg x4 puis 125mg x4	1	0,21%
250mg x4 puis 500mg x3	1	0,21%
500mg x3 puis 500mg x4 puis 500mg x3	1	0,21%
500mg x4 puis 250mg x4	1	0,21%
500mg x4 puis 500mg x3 puis 500mg x2	1	0,21%
Métronidazole	49	10,45%
500mg x3	46	9,81%
250mg x3	2	0,43%
125mg x3 puis 500mg x3	1	0,21%
Métronidazole + Vancomycine	20	4,26%
500mg x3 + 500mg x4	11	2,35%
500mg x3 + 250mg x4	3	0,64%
500mg x3 + 500mg x3	3	0,64%
500mg x3 + 250mg x4 puis 500mg x4	1	0,21%
500mg x3 + 125mg x4	1	0,21%
500mg x3 puis 500mg x4 + 500mg x4	1	0,21%
Bezlotoxumab	8	1,71%
10 mg/kg sur 1h	8	1,71%
Vancomycine pulsée	8	1,71%
Vancomycine 500mg pulsée	5	1,07%
Vancomycine 125mg pulsée	2	0,43%
Vancomycine 250mg pulsée	1	0,21%
TMF	6	1,28%
NA	2	0,43%
Vancomycine 250mg x4	2	0,43%
Vancomycine 125mg x4	1	0,21%
Vancomycine 500mg x4	1	0,21%

Annexe 8 : Répartition des voies d'administrations d'anti-infectieux utilisées dans la prise en charge des ICD de la population d'étude

Voie d'administration	Nombre	%
per os	395	84,22%
SNG	31	6,61%
IV	9	1,92%
Gastrostomie	7	1,49%
IV + per os	5	1,07%
Voie haute (SNJ)	4	0,85%
IV + SNG	4	0,85%
Voie basse (lavement rectal)	3	0,64%
IV puis SNG	3	0,64%
SNG puis per os	3	0,64%
IV puis per os	2	0,43%
IV + lavement rectal	1	0,21%
per os puis SNG	1	0,21%
IV puis per os + SNG	1	0,21%
SNJ	0	0,00%
Voie haute (per os)	0	0,00%
Voie basse (coloscopie)	0	0,00%

Table des illustrations

Figure 1 : Principaux gènes du locus de pathogénicité PaLoc de <i>Clostridioides difficile</i> (23)	4
Figure 2 : Mécanisme de pathogénicité de <i>Clostridioides difficile</i> (32)	5
Figure 3 : Aspect endoscopique d'une colite pseudomembraneuse (24)	7
Figure 4 : Algorithme de l'ESCMID pour le diagnostic de <i>Clostridioides difficile</i> (72)	14
Figure 5 : Algorithme des HUS pour le diagnostic de <i>Clostridioides difficile</i> (75)	15
Figure 6 : Mesures de l'équipe opérationnelle d'hygiène en vigueur aux HUS.....	16
Figure 7 : Etapes de sélection du donneur de selles et réalisation de la TMF (92) ..	21
Figure 8 : Recommandations ESCMID 2014 de prise en charge des ICD (53)	27
Figure 9 : Recommandations ESCMID 2021 de prise en charge des ICD (12)	29
Figure 10 : Recommandations IDSA 2017 de prise en charge des ICD (13).....	31
Figure 11 : Recommandations IDSA 2021 de prise en charge des ICD (91).....	33
Figure 12 : Recommandations ACG 2021 de prise en charge des ICD (14)	35
Figure 13 : Synthèse des recommandations en 2023 des sociétés savantes dans la prise en charge des ICD (15).....	37
Figure 14 : Recommandations HUS 2018 de prise en charge des ICD.....	38
Figure 15 : Recommandations HUS 2022 de prise en charge des ICD.....	40
Figure 15 (suite) : Recommandations HUS 2022 de prise en charge des ICD.....	41
Figure 16 : Diagramme de flux d'évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques selon la méthode de Gyssens (155,156)	45
Figure 17 : Diagramme de flux de l'étude.....	47
Figure 18 : Top 15 des unités de soins prenant en charge les ICD de la population d'étude.....	48
Figure 19 : Répartition des épisodes d'ICD de la population d'étude	49
Tableau I : Caractéristiques des ICD de la population d'étude	51
Tableau II : Répartition des ICD de la population d'étude en fonction du nombre d'épisodes et des critères de complications, sévérités et récurrences	51
Tableau III : Répartition des critères de complications des ICD compliquées	52
Tableau IV : Répartition des critères de sévérités des ICD sévères.....	52
Tableau V : Répartition des facteurs de risques de récurrence des ICD à risques de récurrence	53
Tableau VI : Répartition des facteurs favorisant la survenue d'ICD.....	54

Figure 20 : Classe et nombre d'antibiotiques rencontrés en amont des ICD	55
Tableau VII : Antibiotiques prescrits en amont des ICD par classe	56
Figure 21 : Répartition des traitements anti-infectieux utilisés dans la cohorte	57
Figure 22 : Répartition des non-conformités aux recommandations HUS selon la classification de Gyssens	58
Figure 23 : Répartition des non-conformités aux recommandations ESCMID selon la classification de Gyssens	59
Figure 24 : Répartition des non-conformités de la fidaxomicine aux recommandations HUS selon la classification de Gyssens.....	60
Figure 25 : Répartition des non-conformités de la fidaxomicine aux recommandations ESCMID selon la classification de Gyssens	60
Tableau VIII : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations des HUS dans la prise en charge des ICD de la population d'étude	65
Tableau VIII (suite) : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations des HUS dans la prise en charge des ICD de la population d'étude	66
Tableau IX : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations de l'ESCMID dans la prise en charge des ICD de la population d'étude	68
Tableau IX (suite) : Répartition et nature des non-conformités aux recommandations de l'ESCMID dans la prise en charge des ICD de la population d'étude	69
Tableau X : Répartition des données de guérison initiale et durable dans la prise en charge des ICD de la population d'étude.....	76
Tableau X (suite) : Répartition des données de guérison initiale et durable dans la prise en charge des ICD de la population d'étude.....	76
Tableau XI : Répartition des données d'efficacité selon l'immunodépression et la comorbidité des patients de la population d'étude.....	83
Tableau XII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la présence d'une antibiothérapie favorisante	84
Tableau XIII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la poursuite d'une antibiothérapie favorisante	85
Tableau XIV : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD réfractaire selon la présence d'une antibiothérapie favorisante	85
Tableau XV : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD compliquée selon la présence d'IPP en amont de l'ICD.....	86

Tableau XVI : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD sévère selon la présence d'IPP en amont de l'ICD	86
Tableau XVII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés dans un contexte d'ICD réfractaire selon la présence d'IPP en amont de l'ICD	87
Tableau XVIII : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et la présence d'IPP en amont de l'ICD.....	88
Tableau XIX : Répartition du nombre de traitements anti-infectieux utilisés en fonction de la guérison durable et de la poursuite du traitement par IPP pendant ou post ICD	88

Table des matières

1. Introduction	1
2. Généralités	2
2.1. <i>Clostridioides difficile</i>	3
2.1.1. Caractéristiques bactériologiques	3
2.1.2. Physiopathologie	4
2.1.3. Mode de transmission et facteurs de risque	5
2.2. Infection à <i>Clostridioides difficile</i> (ICD)	6
2.2.1. Présentation clinique (48)	6
2.2.2. Définitions (12–14,53)	8
2.2.3. Epidémiologie (54)	9
2.2.4. Impact économique et hospitalier	10
2.3. Diagnostic biologique	11
2.3.1. Test de cytotoxicité des selles	11
2.3.2. Culture et recherche de toxines	11
2.3.3. Test de détection de la glutamate déshydrogénase (GDH)	12
2.3.4. Test immunoenzymatique recherchant les toxines	12
2.3.5. Test d'amplification des acides nucléiques (48)	12
2.3.6. Algorithme de diagnostic européens et local	13
2.4. Prise en charge de l'ICD	15
2.4.1. Mesures générales	15
2.4.2. Mesures de prévention et d'hygiène	16
2.4.3. Antibiothérapie	17
2.4.3.1. Métronidazole (48,77)	17
2.4.3.2. Vancomycine (48,78)	17
2.4.3.3. Fidaxomicine (48,79)	18
2.4.3.4. Bezlotoxumab (48,82)	19

2.4.3.5. Transplantation de microbiote fécal (TMF)	20
2.4.4. Prise en charge chirurgicale.....	22
2.4.5. Autres antibiotiques (12,14,25,48)	22
2.4.5.1. Tigécycline.....	22
2.4.5.2. Téricoplanine	23
2.4.5.3. Rifaximine	24
2.4.5.4. Probiotiques.....	24
2.4.6. Recommandations sociétés savantes.....	25
2.4.6.1. ESCMID 2014 (53).....	25
2.4.6.2. ESCMID 2021 (12).....	27
2.4.6.3. IDSA 2017 (13)	29
2.4.6.4. IDSA 2021 (91)	31
2.4.6.5. ACG 2021 (14).....	33
2.4.6.6. Synthèse (15)	35
2.4.7. Recommandations aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	38
2.4.7.1. Recommandations CAI 2018	38
2.4.7.2. Recommandations CAI 2022	39
2.4.8. Perspectives thérapeutiques (139,140).....	41
3. Matériels et méthodes	43
3.1. Objectifs	43
3.2. Population d'étude.....	43
3.3. Recueil de données.....	43
3.4. Ethique	44
3.5. Critères d'évaluations.....	44
3.5.1. Evaluation de la conformité de prescription.....	44
3.5.2. Evaluation de la réponse au traitement et guérison durable	46
3.6. Analyse statistique	46

4. Résultats.....	47
4.1. Description de la population d'étude	47
4.2. Caractéristiques des ICD de la population d'étude.....	49
4.2.1. Considérations générales	49
4.2.2. Facteurs de complications d'ICD.....	51
4.2.3. Facteurs de sévérité d'ICD.....	52
4.2.4. Facteurs de risque de récurrence d'ICD	53
4.2.5. Facteurs favorisant la survenue d'ICD	54
4.2.6. Antibiotiques favorisant la survenue d'ICD.....	54
4.3. Caractéristiques des traitements anti-infectieux utilisés	56
4.4. Conformité de la prise en charge des ICD	58
4.4.1. Tout type de traitement anti-infectieux	58
4.4.2. Par traitement anti-infectieux.....	59
4.4.2.1. Fidaxomicine.....	59
4.4.2.2. Bezlotoxumab	61
4.4.2.3. TMF	62
4.4.2.4. Autres traitements : vancomycine et métronidazole.....	62
4.4.3. Synthèse	65
4.5. Efficacité de la prise en charge des ICD	69
4.5.1. Tout type de traitement anti-infectieux	69
4.5.2. Par traitement anti-infectieux.....	71
4.5.2.1. Fidaxomicine.....	71
4.5.2.2. Bezlotoxumab	72
4.5.2.3. TMF	73
4.5.2.4. Autres traitements : vancomycine et métronidazole.....	73
4.5.3. Synthèse	76
4.6. Explorations d'autres résultats d'intérêts	77

4.6.1. Efficacité de la réponse à la fidaxomicine	77
4.6.1.1. Selon la ligne de traitement	78
4.6.1.2. Selon son nombre d'utilisation	78
4.6.2. Efficacité de la réponse à la vancomycine versus fidaxomicine	79
4.6.2.1. 1 ^{ère} ICD	79
4.6.2.2. 1 ^{ère} récurrence d'ICD	79
4.6.2.3. Nième récurrence d'ICD	80
4.6.3. Efficacité de la réponse selon la conformité du traitement	81
4.6.4. Efficacité de la réponse selon l'immunodépression et les comorbidités des patients	82
4.6.5. Taux de récurrence imputable à la présence ou la poursuite d'antibiotiques favorisant d'ICD.....	84
4.6.6. Impact de la prise d'IPP	86
4.6.6.1. Sur la survenue d'ICD compliquée, sévère.....	86
4.6.6.2. Sur la survenue d'ICD réfractaire, récurrente	87
5. Discussion et conclusion	88
Bibliographie.....	99
Table des abréviations.....	120
Annexes.....	124
Table des illustrations	133
Table des matières	136

ROUILLON David – Analyse des prescriptions d’anti-infectieux dans la prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

Thèse d’exercice : Pharmacie : Reims : 2023

RESUME

L’infection à *Clostridioides difficile* (ICD) constitue la première cause de diarrhées nosocomiales. On estime que 20 % des premiers épisodes récidivent et que cette proportion augmente à chaque nouvelle récurrence de 10 à 20 %, ce qui complique leur prise en charge sur le long terme. En 2021, les sociétés savantes européennes et américaines ont publié une mise à jour des recommandations de traitement des ICD. Cela a donc été l’occasion de s’interroger sur la conformité et l’efficacité des thérapeutiques choisies aux HUS pour traiter les ICD ces cinq dernières années. La population d’étude comprend 178 patients principalement âgés. La majorité des ICD étaient non compliquées, non sévères et à risque de récurrence. Huit ICD sur dix présentaient au moins un facteur favorisant de survenue d’ICD. Au total, 469 traitements ont été utilisés pour 342 ICD. Les traitements les plus utilisés étaient la vancomycine (n=189, 40.30 %) et la fidaxomicine (n=189, 40.30 %). La conformité globale aux recommandations locales et européennes était respectivement égale à 38.84 % (n=181) et 50.54 % (n=236). Les principales non-conformités concernaient la possibilité d’utiliser une alternative plus efficace pour le métronidazole, une alternative moins coûteuse pour la fidaxomicine, des schémas posologiques inadaptés et des durées de prescriptions inadéquates pour la vancomycine. Concernant l’efficacité des traitements, on observe 80 % de guérison initiale et 42 % de guérison durable. Le bezlotoxumab et la TMF ont une guérison durable de 75 % et 80 %. La fidaxomicine présente un taux de guérison durable supérieur à celui de la vancomycine sur les premiers épisodes et premières récurrences d’ICD ($p < 0.01$). Concernant les facteurs influençant la guérison, le statut immunitaire des patients ne semble pas influencer sur le taux de guérison initiale. Le score de comorbidités des patients semble influencer sur le taux de guérison initiale ($p = 0.05$). Trois récurrences sur cinq seraient imputables à la présence d’une antibiothérapie favorisant d’ICD et il semble exister une association positive entre la présence d’une antibiothérapie favorisant d’ICD et la survenue d’une récurrence d’ICD (OR= 1.74 [1.06 ; 2.83] $p = 0.029$).

MOTS-CLES

- Revue des pratiques de prescription des médicaments
- *Clostridioides difficile*
- Anti-infectieux
- Transplantation de microbiote fécal
- Bezlotoxumab

JURY

Président : Mme. GANGLOFF Sophie
 Directeur : Mme. REISZ Fanny
 Assesseur(s) : Mme. UBEAUD-SEQUIER Geneviève
 Mr. HOELLINGER Baptiste