



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation de la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*
traitées par fidaxomicine dans la vraie vie : Etude de cohorte
observationnelle de patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional
et Universitaire de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Octobre 2014 à 16h
au Pôle Recherche

Par Rozenn Héquette-Ruz

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François Puisieux

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoit Guery

Monsieur le Docteur Bruno Grandbastien

Madame le Docteur Tatiana Galperine

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Marie Pichenot

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADL	Activity of Daily Living
ATB	Antibiothérapie
CD	<i>Clostridium difficile</i>
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CMI ₉₀	Concentration Minimale Inhibitrice 90%
CRP	C Reactive Protein
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD	Infection à <i>Clostridium difficile</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFGE	Pulsed-field Gel Electrophoresis
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Objectifs	7
Materiels et Methodes	8
I. Type, lieu et période de l'étude	8
II. Critères d'inclusion	8
III. Critère d'exclusion.....	8
IV. Microbiologie	8
V. Définitions	8
VI. Echelles et outils	9
VII. Données recueillies	11
VIII. Schéma expérimental	14
IX. Analyse statistique	14
X. Ethique.....	16
Résultats	17
I. Description de la cohorte et caractéristiques des patients à l'inclusion	17
II. Réponse au traitement	20
A. Evaluation de la réponse thérapeutique pour l'ensemble des patients	20
B. Evaluation de la réponse thérapeutique en sous-groupes.....	24
C. Analyse des données de l'étude selon les critères retenus dans les études princeps : « cohorte théorique ».....	26
Discussion	29
Conclusion	39
References	40
Annexes	45
Annexe 1 : Classification de Bristol	45
Annexe 2 : ADL (Activity of Daily Living)	46
Annexe 3 : Index de comorbidité de Charlson ajusté à l'âge	47
Annexe 4 : Score ATLAS	48
Annexe 5 : Grille de recueil	49
Annexe 6 : Formulaire de consentement	59

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Guérison et récurrence des patients traités par fidaxomicine <i>versus</i> vancomycine	5
Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge	19
Figure 3 : Répartition des patients au cours du suivi	21
Figure 4 : Réponse thérapeutique à l'issue du traitement et à 10 semaines	22
Figure 5 : Réponse à l'issue du traitement en utilisant les critères d'inclusion des études princeps («Cohorte théorique»)	28
Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion des 36 patients.....	18
Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients présentant une récurrence d'ICD	23
Tableau 3 : Réponse thérapeutique des patients évalués en sous- groupe	25
Tableau 4 : Caractéristiques des patients de la «cohorte théorique»	27

RESUME

CONTEXTE : 2 essais contrôlés randomisés ont montré la non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) ainsi qu'une diminution significative du nombre de récurrences à 28 jours. Néanmoins, les critères d'inclusion retenus dans ces études rendent difficile l'extrapolation des résultats à la population prise en charge dans notre pratique clinique quotidienne.

OBJECTIF : Le but de ce travail est d'évaluer la réponse thérapeutique des patients traités par fidaxomicine pour une ICD dans la vraie vie.

MATERIEL et METHODES : Il s'agit d'une cohorte observationnelle prospective mono-centrique incluant tous les patients consécutifs traités par fidaxomicine pour une ICD au CHRU de Lille. On évaluait la guérison clinique à l'issue du traitement ainsi que la récurrence et la guérison soutenue à 10 semaines (S10). Une analyse en sous-groupe était réalisée ainsi qu'une évaluation de nos patients selon les critères d'inclusion des essais princeps (« cohorte théorique »).

RESULTATS : 36 patients ont été inclus de septembre 2013 à mars 2014. 64% des patients présentaient une forme grave ou compliquée, 50% avaient au moins un antécédent d'ICD et 53% recevaient une antibiothérapie concomitante. 83% présentaient une guérison clinique en fin de traitement, 27% une récurrence (17% à 4 semaines) et 50% une guérison soutenue à S10. L'analyse en sous-groupe montrait une guérison clinique significativement moindre pour les formes compliquées par rapport aux formes non graves (63% vs 100%, $p=0.042$). On ne mettait pas en évidence de différence significative dans les autres sous-groupes. L'analyse de la cohorte selon les critères des essais princeps retrouvait un taux de guérison clinique de 92% et un taux de récurrence de 14% à 4 semaines (22% à S10).

CONCLUSION : L'évaluation de la fidaxomicine dans la vraie vie retrouve un taux de guérison clinique et soutenue moindre et un taux de récurrence supérieur à ceux des

études princeps. Ces discordances s'expliquent par les différences entre les populations à l'inclusion (formes plus graves d'ICD, plus de facteurs de risques de récurrence) et par la différence de durée du suivi. Ces résultats nécessitent d'être confirmés afin de définir la place de la fidaxomicine dans le traitement des ICD chez ces patients et de hiérarchiser sa prescription.

2367 caractères

MOTS-CLES : Infection à *Clostridium difficile*, fidaxomicine, guérison soutenue, récurrence.

INTRODUCTION

Clostridium difficile est un bacille gram positif anaérobie sporulé toxigène responsable d'environ 25% des diarrhées post-antibiotiques (1) et à l'origine de colites potentiellement sévères (2).

Les colites à *Clostridium difficile* sont considérées comme un enjeu majeur de santé publique en raison de l'augmentation de leur incidence et de leur sévérité depuis une quinzaine d'années (3). *Clostridium difficile* est désormais le pathogène responsable d'infections liées aux soins le plus fréquemment identifié aux Etats-Unis (4,5). L'incidence des infections à *Clostridium difficile* (ICD) chez les patients hospitalisés y est passée de 33/100 000 en 1993 à 110/100 000 en 2009 (6). En France en 2009, l'incidence est estimée à 2,28/10 000 patients-jour contre 4,1/10 000 patients-jours en Europe (7,8). Les sujets âgés, qui cumulent les facteurs de risque d'acquisition de *Clostridium difficile*, sont particulièrement touchés avec une incidence s'élevant à 465/100 000 chez les 65-84 ans (9).

On observe également une augmentation des formes graves d'ICD et du taux de mortalité. Ainsi, la mortalité directement imputable aux ICD est passée de 793 à 7476 décès de 1999 à 2008 aux Etats-Unis, ce qui correspond à un taux de mortalité de 2,5/100 000. On estime que 92% des décès liés à une ICD surviennent chez les plus de 65 ans (10). Ces changements épidémiologiques semblent en partie liés au type de souche (11,12). En effet, des souches de *Clostridium difficile* particulièrement virulentes comme la souche toxinotype III, North American PFGE type 1, PCR 027 ont été mises en évidence au cours d'épidémies de cas graves avec une forte mortalité survenues en Europe et en Amérique du Nord (13–15).

L'un des enjeux de la prise en charge des ICD est lié au problème des récurrences. On estime que 25% des patients présentent une récurrence après un premier épisode et que ce taux peut atteindre 65% à partir de la deuxième récurrence (16). Les récurrences surviennent en moyenne 40 jours après le premier épisode (17). Les principaux

facteurs de risque de récurrence sont l'âge supérieur à 65 ans, les comorbidités sévères dont l'insuffisance rénale, les épisodes antérieurs d'ICD, la poursuite d'une antibiothérapie, la sévérité de l'épisode initial et l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (18–21). Les récurrences sont associées à une altération de la qualité de vie, à de nouvelles hospitalisations ou à un allongement de leur durée avec un risque de perte d'autonomie et de complications intercurrentes ainsi qu'à une augmentation des dépenses de santé (22,23).

Jusqu'en 2011, les antibiotiques disponibles pour le traitement des ICD étaient le métronidazole et la vancomycine. Compte-tenu du nombre élevé de récurrences et du nombre croissant d'échecs sous traitement, de nouvelles molécules ont été développées pour compléter l'arsenal thérapeutique (24–27). La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique à spectre étroit (limité aux bactéries gram positif) dont la CMI₉₀ pour *Clostridium difficile* est basse (0.125µg/mL). Cette molécule et son métabolite principal (OP 1118) inhibent la sporulation et la production de toxine in vitro (28,29). Les concentrations plasmatiques très faibles et l'excrétion uniquement fécale signent l'absence d'absorption digestive avec un moindre risque de survenue d'effets indésirables systémiques (30,31). L'effet post-antibiotique de la fidaxomicine et d'OP 1118 est prolongé (32). Enfin, l'évaluation du biotope fécal sous fidaxomicine n'a pas montré d'altération de la flore normale (33).

Deux larges essais contrôlés randomisés multicentriques en double aveugle ont été réalisés en Amérique du Nord (34) et en Europe (35) pour évaluer l'efficacité de la fidaxomicine dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*.

Les 1164 patients inclus recevaient soit de la fidaxomicine (200mg x 2/j) soit de la vancomycine (125mg x 4/j) pendant 10 jours. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique à l'issue du traitement. Les critères secondaires étaient la survenue de récurrence dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement et la guérison globale.

La guérison à l'issue du traitement était similaire dans les 2 bras (91,9% dans le groupe fidaxomicine contre 90,2% dans le groupe vancomycine). Le traitement par fidaxomicine était associé à un taux de récurrence à 4 semaines significativement plus faible (14,1% dans le groupe fidaxomicine contre 26% dans le groupe vancomycine, p<0,001).

Ces résultats sont illustrés dans la **figure 1** (36,37).

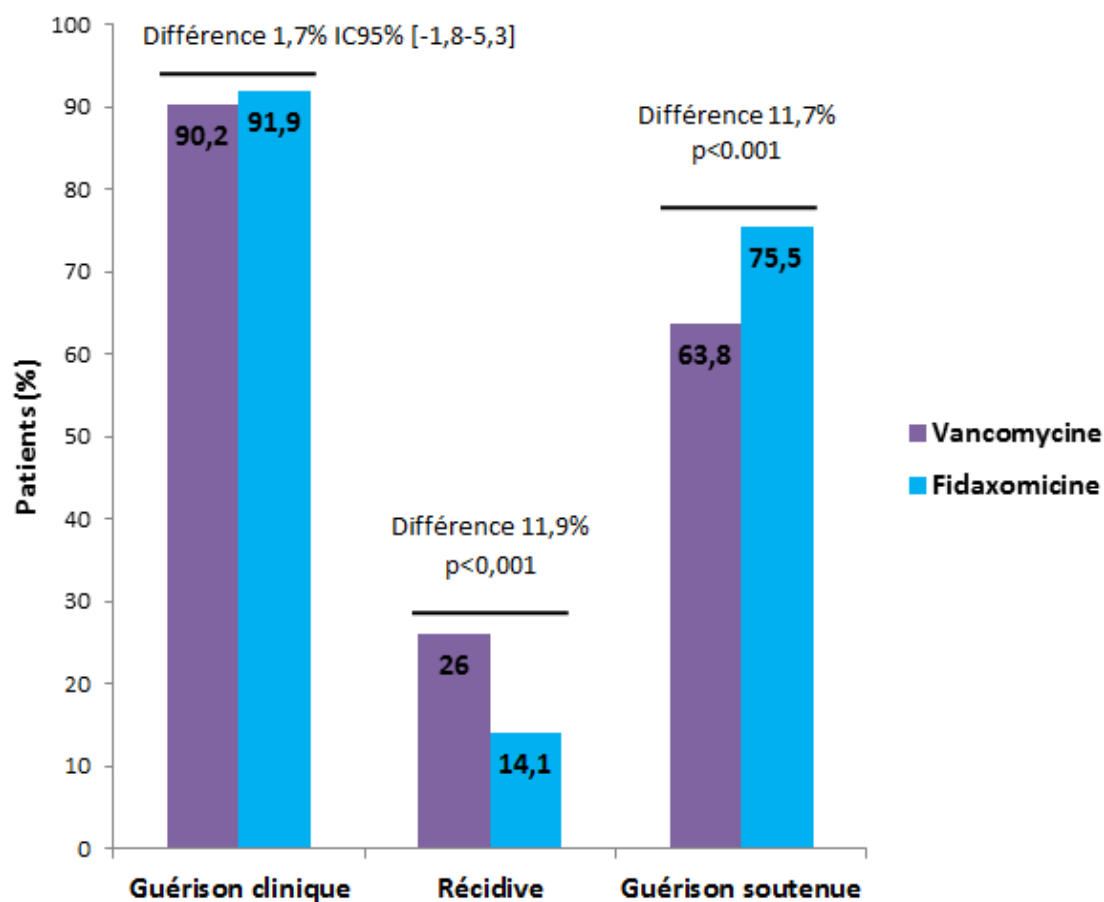


Figure 1 : Guérison et récurrence des patients traités par fidaxomicine versus vancomycine

Issu de Mullane *et al.* Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011 (37)

Ces résultats ont permis l'autorisation de mise sur le marché de la fidaxomicine dans le traitement des ICD aux Etats-Unis en Mai 2011 et en France en Octobre 2012.

Les dernières recommandations de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) placent désormais la fidaxomicine en première intention pour les patients présentant une récurrence ou à risque de récurrence et en deuxième intention pour un premier épisode d'ICD et dans les formes sévères (38).

Néanmoins, les essais pivots présentent certaines limites qui restreignent l'extrapolation de leurs résultats à la population générale. En effet, les patients ayant

présenté plus d'une récurrence d'ICD étaient exclus et 85% des patients inclus présentaient un premier épisode d'ICD. De plus, les formes sévères étaient peu représentées (24,4% pour Cornely *et al*, 39,4% pour Louie *et al*) et les patients les plus graves étaient exclus (34,35). Enfin, la récurrence était évaluée à 4 semaines de l'arrêt du traitement alors qu'elle est généralement définie à 8 semaines dans la littérature (38).

Au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille, la fidaxomicine est disponible depuis Novembre 2012. Elle est proposée pour la prise en charge des récurrences d'ICD ou lors d'un premier épisode en cas de facteur de risque de récurrence associé.

Le but de ce travail est d'évaluer l'utilisation de la fidaxomicine au CHRU de Lille dans des conditions de la vie « réelle ».

OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la réponse thérapeutique à l'issue du traitement et à 10 semaines dans une cohorte de patients présentant une infection à *Clostridium difficile* traitée par fidaxomicine au CHRU de Lille.

Les objectifs secondaires sont :

- de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients de cette cohorte,
- de décrire l'efficacité thérapeutique de la fidaxomicine en sous-groupes (sujets âgés, immunodéprimés, récurrences multiples, formes graves ou compliquées, antibiothérapie concomitante, ribotype 027),
- de décrire la réponse thérapeutique théorique en utilisant les critères des études princeps.

MATERIELS ET METHODES

I. Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle mono-centrique prospective menée du 23 Septembre 2013 au 29 mars 2014 incluant tous les patients consécutifs hospitalisés au CHRU de Lille qui présentaient une infection à *Clostridium difficile* traitée par fidaxomicine.

II. Critères d'inclusion

Les patients inclus avaient plus de 18 ans. Ils présentaient une ICD selon les définitions retenues. Les patients devaient être initialement hospitalisés et avoir accepté la participation à l'étude avec signature de consentement.

III. Critère d'exclusion

Le critère d'exclusion était une durée de traitement par fidaxomicine de moins de 48h.

IV. Microbiologie

Le diagnostic était basé sur la détection de toxine B dans les selles par PCR selon le protocole utilisé au CHRU de Lille (Xpert *C. difficile*/Epi ; Cepheid, Sunnyvale, CA).

La recherche des souches de ribotype O27 était basée sur la détection de mutation du gène *tcdC* et la détection du gène *cdt* de la toxine binaire (Xpert *C. difficile*/Epi ; Cepheid, Sunnyvale, CA).

La coproculture à la recherche de *C. difficile* pouvait être réalisée dans certains cas. En cas de mise en évidence de souches de *C. difficile*, une PCR était ensuite réalisée afin de démontrer leur caractère toxigène.

V. Définitions

L'**infection à *Clostridium difficile*** était définie par un tableau clinique compatible (diarrhées, iléus ou mégacôlon toxique) **et** la mise en évidence dans les selles de *C. difficile* toxinogène **ou** d'une colite pseudo-membraneuse à l'endoscopie.

Les **diarrhées** étaient définies comme des selles liquides correspondant aux stades 5 à 7 de la classification de Bristol (**annexe 1**) ou prenant la forme du réceptacle, plus de 3 fois par jour pendant plus de 48h.

Le caractère **nosocomial** d'une infection à *Clostridium difficile* était défini comme survenant 48h après le début de l'hospitalisation ou dans les 4 semaines suivant la sortie d'un établissement de santé ou d'un EHPAD.

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

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

La **récidive** était définie par la survenue après la guérison de diarrhées sans autre cause retrouvée, nécessitant la mise en route d'un nouveau traitement dans les 10 semaines suivant l'épisode. La mise en évidence d'une toxine dans les selles n'était pas nécessaire mais une toxine négative éliminait le diagnostic.

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

Formes cliniques :

Un épisode d'ICD était défini comme **non grave** si aucun critère de gravité n'était retrouvé.

Un épisode d'ICD était défini comme **grave** selon des critères :

- Cliniques : Température > 38.5°C, frissons, sepsis sévère, ascite sans autre cause.

- Biologiques : hyperleucocytose > 15 000/mm³, créatininémie à 1,5 fois la valeur de base, hypoalbuminémie < 30g/L (sauf en cas de dénutrition connue), hyperlactatémie > 2 mmol/L.
- Radiologiques : distension colique > 6 cm.
- Endoscopiques : colite pseudo-membraneuse.

Un épisode d'ICD était défini comme **compliqué** si au moins 1 critère était retrouvé :

- Nécessité de prise en charge en soins intensifs ou réanimation, décès attribuable à l'ICD
- Choc septique, lactates > 5mmol/L
- Iléus, mégacôlon toxique, indication chirurgicale

Le **sepsis** était défini comme l'association d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et de signes infectieux. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique était lui-même défini comme la présence d'au moins deux des critères suivants :

- Température <36°C ou >38°,
- Fréquence Cardiaque >90/mn,
- Leucocytes > 12000/mm³ ou <4000/mm³

Le **sepsis sévère** était défini par l'association d'un sepsis et

- D'une hyperlactémie > 4mmol/L OU
- D'une hypotension artérielle avant remplissage

Ces définitions sont issues des recommandations de la SFAR (Société Française de Réanimation) « Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère, 2005 » (39). La dysfonction d'organe fait théoriquement partie des items qui définissent le sepsis sévère mais n'a pas été retenue dans cette étude compte-tenu de données manquantes.

L'**iléus** correspondait à des vomissements et/ou arrêt du transit avec signes radiologiques de distension digestive.

Le **mégacôlon toxique** associait des signes radiologiques de distension colique (lumière colique de plus de 6 cm) associés à un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Les **facteurs de risque de récurrence** étaient définis par au moins un des critères suivants :

- Antécédent d'infection à *C. difficile*
- Age > 65 ans **et** les comorbidités multiples (Charlson \geq 4) ou insuffisance rénale chronique
- Antibiothérapie concomitante

Pour la comparaison avec les essais princeps (34,35), la définition d'infection grave utilisée était celle des études et répondait aux critères suivants :

- Température > 38,5°C
- Leucocytes > 15000/mm³
- Créatininémie > 15 mg/L soit 133 μ mol/L

VI. Echelles et outils

L'**ADL** (activity of daily living) permettait d'estimer le degré d'autonomie des patients. Il comporte 6 items avec au maximum 1 point pour chaque item : alimentation, aller aux toilettes, hygiène corporelle, habillage, locomotion et continence (**annexe 2**).

Le score de **Charlson** est un index de comorbidité incluant l'âge (**annexe 3**).

L'**insuffisance rénale chronique** était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60mL/mn selon la formule MDRD et divisée en 3 stades : insuffisance rénale modérée (clairance comprise entre 30 et 59 mL/mn), insuffisance rénale sévère (clairance comprise entre 15 et 29 mL/mn), insuffisance rénale terminale (clairance strictement inférieure à 15mL/mn) d'après les recommandations de l'HAS « maladie rénale chronique de l'adulte » (40).

La **dénutrition sévère** était définie selon les recommandations de l'HAS « évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés » (41) :

- Chez les plus de 70 ans : perte de poids > 15% en 6 mois ou > 10% en 1 mois et/ou albuminémie < 25g/L
- Chez les moins de 70 ans : perte de poids > 15% en 6 mois ou > 10% en 1 mois et/ou albuminémie < 20g/L

L'**obésité** était définie par un IMC (indice de masse corporelle) supérieur à 30 Kg/m² calculé selon la formule $IMC = [poids (Kg) / [taille (m)]^2$.

La **corticothérapie au long cours** était définie par plus de 30 mg/j d'équivalent hydrocortisone soit 7 mg/j de prednisone pendant 4 semaines, quelle que soit la voie d'administration.

L'**éthylisme chronique** était défini par les critères d'usage à risque soit plus de 3 verres d'alcool par jour pour les hommes et plus de 2 verres pour les femmes.

L'**immunodépression** était définie devant :

- Tout traitement diminuant la résistance à l'infection : traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie au long cours
- Ou l'une des pathologies suivantes : hémopathie, cancer métastatique, VIH+ avec $CD4 < 500/mm^3$

Cette définition est celle que l'institut national de veille sanitaire (InVS) utilise pour la surveillance des infections associées aux soins (42).

Le score **ATLAS** est un score pronostic qui comprend 5 items : l'âge, la température au diagnostic, le taux de leucocytes, l'albuminémie et la nécessité de poursuivre une antibiothérapie. Ce score est coté sur 10 (**annexe 4**).

VII. Données recueillies

Les données ont été recueillies grâce à une fiche de recueil standardisée. Il s'agissait de données démographiques, cliniques et paracliniques.

Sur le plan socio-démographique, les données recueillies concernaient l'âge, le sexe, le degré d'autonomie et le mode de vie avant l'hospitalisation.

Sur le plan clinique, les antécédents médicaux et chirurgicaux étaient recueillis ainsi que les traitements en cours. Les épisodes antérieurs d'ICD étaient consignés et détaillés (date, traitement, gravité et évolution). On relevait les facteurs de risque de survenue et de récurrence d'une ICD.

Concernant l'épisode en cours, les données cliniques à l'entrée étaient recueillies. Les examens biologiques au jour du diagnostic (technique du diagnostic microbiologique, numération formule sanguine, créatininémie, albuminémie, lactatémie, dosage de la Protéine C Réactive (CRP)) étaient également consignés. En cas d'imagerie, le type et les résultats étaient décrits.

Si la créatininémie de base n'était pas connue, on utilisait chez les femmes un chiffre estimé de créatininémie à 70 µmol/L et à 90 µmol/L chez les hommes.

Les formes non graves, graves ou compliquées étaient identifiées selon les définitions sus-citées. On recherchait également les facteurs de risque de récurrence.

Le traitement par fidaxomicine était décrit : date d'instauration, posologie et durée de traitement.

Le succès ou l'échec à l'issue de traitement était recherché avec la date de normalisation du transit ou les éventuelles modifications thérapeutiques.

A 10 semaines de l'instauration du traitement, l'investigateur recherchait une récurrence intercurrente grâce à l'interrogatoire et au carnet de surveillance des selles. La date de survenue et une éventuelle preuve microbiologique étaient recherchées. En l'absence de récurrence, on confirmait la guérison soutenue. Les événements intercurrents (infection, hospitalisation...) et les modifications thérapeutiques (antibiothérapie, instauration d'IPP...) étaient recueillis. En cas de décès intercurrent, l'investigateur recherchait des arguments pour une récurrence d'ICD et pour définir le caractère attribuable ou non du décès à l'ICD.

La grille de recueil complète est disponible en **annexe 5**.

VIII. Schéma expérimental

La prescription de fidaxomicine était laissée au libre choix du prescripteur sans recours systématique à l'avis spécialisé d'un infectiologue. Si un avis était demandé, l'infectiologue conseillait la fidaxomicine pour un premier épisode d'ICD non compliqué avec facteurs de risque de récurrence ou d'emblée pour une première récurrence. Les patients traités étaient identifiés via le service de pharmacie hospitalière grâce aux ordonnances nominatives de fidaxomicine. Les investigateurs étaient immédiatement prévenus de chaque nouvelle prescription de fidaxomicine.

L'étude s'est déroulée en 2 temps. **Le premier temps** correspondait à la visite de l'investigateur au patient. Les données démographiques et cliniques étaient recueillies lors de l'interrogatoire. Si nécessaire, le dossier médical et paramédical était consulté pour recueillir les données manquantes. Les données paracliniques (biologiques et radiologiques) étaient recueillies grâce au logiciel informatique employé dans le service de soins (Cirus et Sillage au CHRU de Lille).

Lors de cette première visite, le schéma de l'étude était expliqué au patient et un formulaire de consentement lui était remis en 3 exemplaires. Les coordonnées de l'investigateur étaient remises au patient en cas de questions relatives à l'étude. En cas d'impossibilité de consentement éclairé (troubles cognitifs, troubles de conscience...), la famille était consultée si elle était présente. Dans le cas contraire, les données étaient toutes recueillies via les dossiers médicaux et paramédicaux et le consentement était recueilli au cours de la deuxième visite.

A la fin de ce premier entretien, un carnet de surveillance du transit basé sur la classification de Bristol était remis au patient. Il avait pour consigne de le remplir jusqu'à la consultation de contrôle.

La date de la consultation de contrôle lui était communiquée. Les critères cliniques de récurrence étaient expliqués au patient ; il lui était proposé de contacter le service d'infectiologie du CHRU de Lille en cas de suspicion de récurrence.

Chez les patients qui étaient incapables de comprendre ces consignes, le carnet de suivi était remis à l'équipe soignante et il lui était demandé d'expliquer les modalités de surveillance au patient dès que possible.

Les patients présentant une guérison clinique étaient suivis et évalués pour la récurrence et la guérison soutenue à 10 semaines. En cas d'échec de la fidaxomicine, les patients n'étaient pas suivis pendant les 10 semaines mais on recueillait l'évolution clinique et les alternatives thérapeutiques proposées au décours de l'échec.

Le deuxième temps correspondait à la consultation de contrôle réalisée à 10 semaines du début du traitement (à 8 semaines de la fin du traitement) par un infectiologue. Le carnet de surveillance des selles y était analysé pour rechercher une récurrence, on consignait les événements intercurrents et les éventuelles modifications de traitement. En l'absence de récurrence à S10, le patient était considéré comme présentant une guérison soutenue.

En cas de décès avant la consultation de contrôle, les dossiers des patients étaient consultés de façon rétrospective. Des arguments pour la survenue d'une récurrence avant le décès ainsi que le caractère attribuable du décès à l'ICD étaient recherchés. En cas de décès sans récurrence au cours du suivi, ce décès était considéré comme un arrêt prématuré de suivi.

IX. Analyse statistique

Les données recueillies ont été reportées dans un masque de saisie utilisant le logiciel EPIDATA® ; l'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel EPI-INFO®.

Les variables quantitatives étaient présentées par leur médiane associée à l'étendue interquartile (Q1-Q3), les variables qualitatives par des pourcentages.

Les comparaisons reposaient sur le test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives ; Pour les variables qualitatives, on utilisait un test de Khi2 ou un test exact de Fischer quand les effectifs l'imposaient.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

X. Ethique

Chaque patient a signé un formulaire de consentement éclairé en 3 exemplaires à l'issue de la première visite de l'investigateur ou à défaut (en cas d'impossibilité de signer à l'occasion de cette première visite) lors de la consultation de suivi.

Le formulaire de consentement est présenté en **annexe 6**.

RESULTATS

I. Description de la cohorte et caractéristiques des patients à l'inclusion

Du 23 Septembre 2013 au 29 Mars 2014, 36 patients consécutifs traités par fidaxomicine au CHRU de Lille ont été inclus dans notre cohorte. Un seul patient a été exclu en raison d'une prise de fidaxomicine de moins de 48h. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le **tableau 1**.

L'analyse socio-démographique des 36 patients inclus retrouvait 17 femmes (47%) et 19 hommes (53%). L'âge médian était de 67,5 ans. La proportion des plus de 65 ans était de 72%. L'âge médian des hommes était de 75 ans (65-79) contre 66 ans (53-69) pour les femmes. La répartition des patients en fonction de l'âge est illustrée dans la **figure 2**.

Aucun patient n'était hospitalisé dans un service de chirurgie ; 27 (75%) en médecine, 9 (25%) en réanimation. L'ADL médian était de 3 (1-6). Parmi les patients inclus, 17 (47%) n'avaient pas d'aides à domicile, 6 (17%) étaient institutionnalisés et 13 (36%) vivaient à domicile avec des aides.

L'analyse des antécédents retrouvait un score de Charlson médian de 5 (3,5-8). On comptait 16 (44%) immunodéprimés dont 10 patients traités par immunosuppresseurs, 6 sous corticothérapie au long cours, 5 en cours de chimiothérapie, 6 suivis pour une hémopathie évolutive et 2 atteints d'un cancer actif. Aucun patient de la cohorte n'était suivi pour le VIH. 14 patients (39%) présentaient une dénutrition.

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion des 36 patients

Caractéristiques	Nombre de patients (%)*
Age §	67,5 (61,5-77)
Sexe	
<i>Femmes</i>	17 (47)
<i>Hommes</i>	19 (53)
ADL §	3 (1-6)
Antécédents	
<i>Charlson §</i>	5 (3.5-8)
<i>Immunodépression</i>	16 (44)
Episode actuel	
<i>Premier épisode</i>	18 (50)
<i>Première récurrence</i>	11 (31)
<i>Plus d'une récurrence</i>	7 (19)
Antibiothérapie préalable (n=35)	31 (91)
Nosocomial	31 (86)
souche O27 (n=35)	4 (11)
IPP	26 (72)
Antibiothérapie concomitante	19 (53)
Score ATLAS §	3 (2-5)
Forme clinique	
<i>Non grave</i>	13 (36)
<i>Grave</i>	15 (42)
<i>Complicquée</i>	8 (22)
Patients à risque de récurrence	34 (92)

* sauf variables marquées par § : médiane (1^{er} quartile-3^{ème} quartile)
ADL : activity of daily living ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

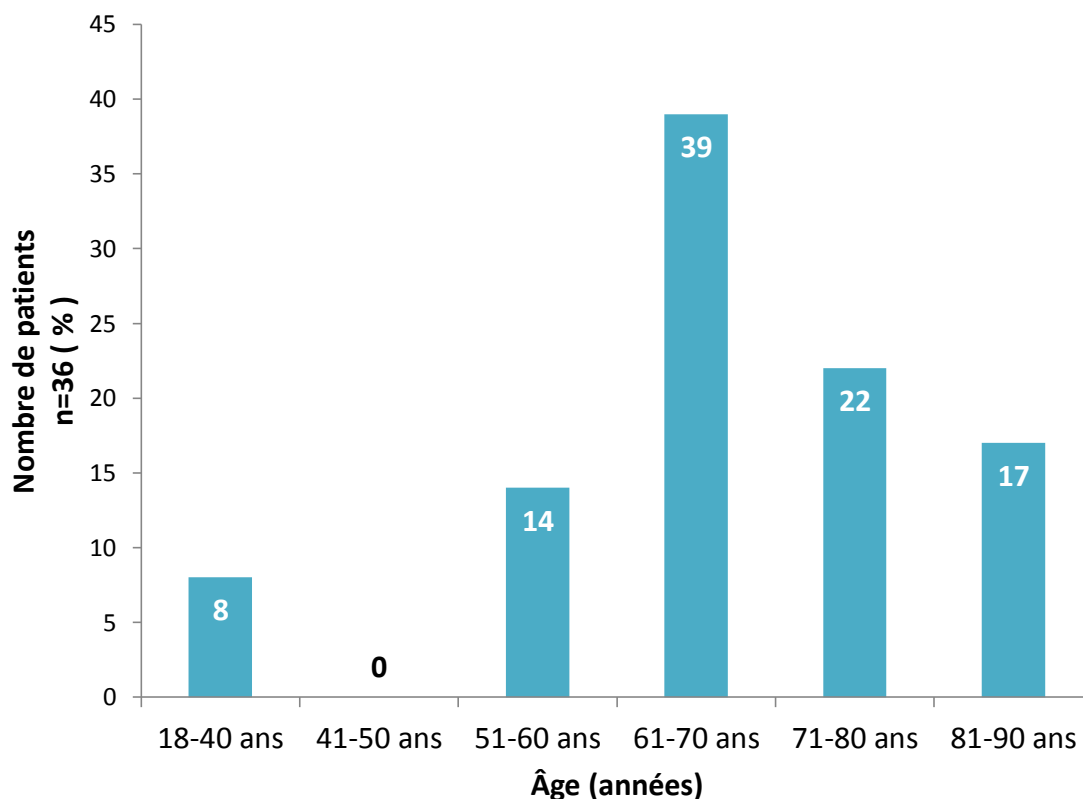


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge

Concernant l'épisode d'ICD étudié, il s'agissait d'un premier épisode pour 18 patients (50%), d'une première récurrence pour 11 patients (31%) et d'une deuxième récurrence pour 4 patients (11%). On comptait 3 cas (8%) de plus de 2 récurrences. A noter que ces épisodes antérieurs étaient traités par les molécules usuelles (métronidazole, vancomycine) mais que 2 patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par fidaxomicine et 1 d'une greffe de flore fécale.

L'ICD était nosocomiale chez 31 patients (86%).

Une souche O27 était mise en évidence chez 4 patients (11%).

32 patients (91%) avaient reçu une antibiothérapie dans les 3 mois précédant le traitement ; il s'agissait des β -lactamines associées à un inhibiteur de β -lactamase (63%) suivi des céphalosporines (44%) puis le triméthoprime-sulfaméthoxazole (19%) et les fluoroquinolones (19%).

Une antibiothérapie concomitante était prescrite pour 19 patients (53%) avec par ordre décroissant les molécules autres que les β -lactamines associées à un inhibiteur, les fluoroquinolones ou les macrolides (13 patients) suivi des β Lactamines associées à un inhibiteur (10 patients) puis les céphalosporines (8 patients).

Enfin, 18 patients (50%) étaient sous fidaxomicine suite à l'échec d'un traitement initial : 4 patients après métronidazole, 3 après vancomycine et 11 après une bithérapie associant métronidazole et vancomycine. Aucun patient n'était en échec de greffe de flore fécale.

26 patients (72%) étaient traités au long cours par IPP.

L'évaluation des formes cliniques retrouvait 13 patients (36%) avec une forme non grave. 15 patients (42%) présentaient une forme grave : 3 patients avaient des signes de gravité clinique dont 1 sepsis sévère, 13 patients avaient au moins un critère de gravité biologique, la distension colique était présente pour 1 patient et on mettait en évidence une colite pseudo-membraneuse pour 2 patients. 8 patients (22%) présentaient une forme compliquée. Parmi les formes compliquées, un décès lié à l'ICD survenait au cours du traitement, 7 patients étaient admis en réanimation pour leur épisode d'ICD. Parmi les 7 patients de réanimation, 2 présentaient des complications digestives sans geste chirurgical au décours.

Le score ATLAS médian était de 3 (2-5).

34 patients (92%) présentaient des facteurs de risque de récurrence.

II. Réponse au traitement

A. Evaluation de la réponse thérapeutique pour l'ensemble des patients

Aucun patient n'a été perdu de vue au cours de cette étude. La répartition des patients au cours du suivi est schématisée dans la **figure 3**.

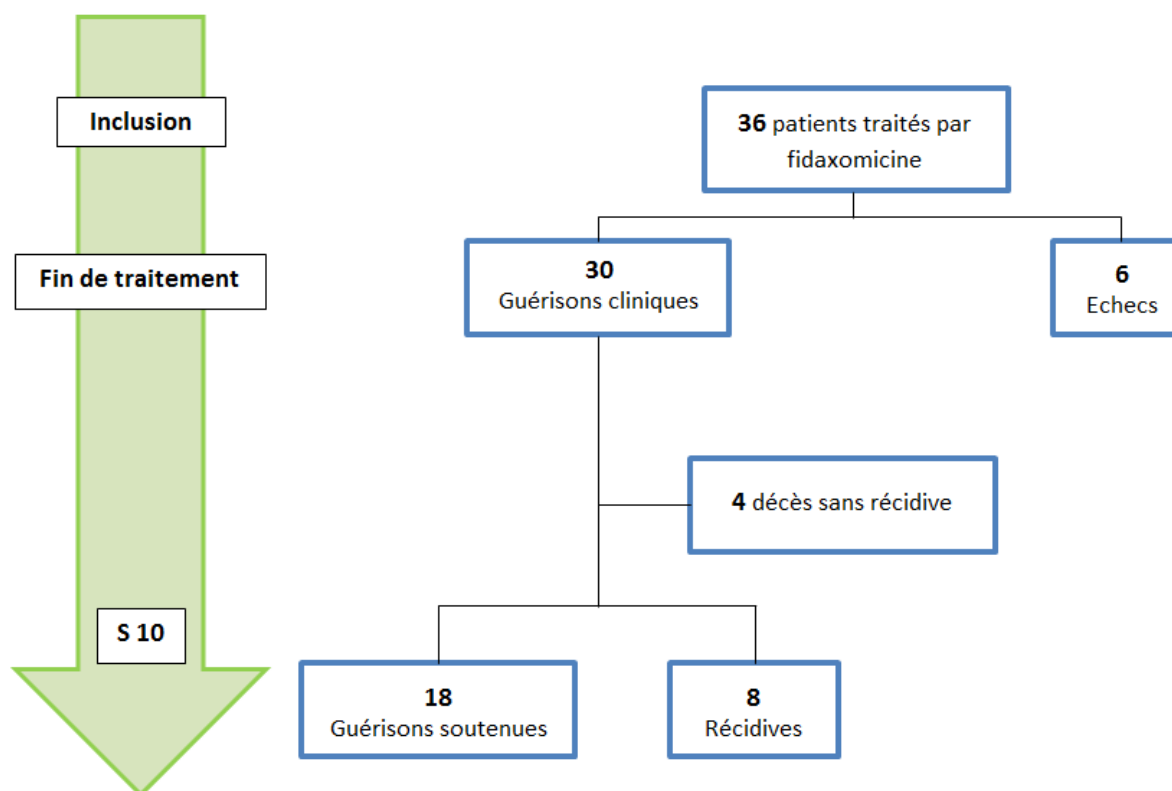


Figure 3 : Répartition des patients au cours du suivi

Les données à l'issue du traitement pour l'évaluation de la réponse clinique ont pu être définies pour l'ensemble des 36 patients et montraient une guérison clinique pour 30 patients (83%).

Le temps moyen de résolution des diarrhées était de 4,5 jours. A noter cependant que 2 patients ont été traités par fidaxomicine alors que leur transit s'était déjà normalisé sous vancomycine.

Pour 6 patients (17%), le traitement par fidaxomicine s'est soldé par un échec. Parmi ces patients, on observait 1 décès (imputable à l'ICD), une décision de limitation thérapeutique et 4 alternatives thérapeutiques (3 greffes de flore fécale et 1 traitement par vancomycine associée au métronidazole).

Les 30 patients présentant une guérison clinique ont été évalués à S10 pour la récurrence ou la guérison soutenue. Parmi eux, 4 sont décédés avant la consultation de contrôle et ont été considérés en arrêt prématuré de suivi. Ces patients ne

présentaient pas de critères de récurrence au moment du décès. Ces décès n'étaient pas attribuables à l'ICD.

Au terme des 10 semaines de suivi, 8 patients (27%) présentaient une récurrence et 18 (50%) obtenaient une guérison soutenue. La réponse thérapeutique sous traitement est illustrée par la **figure 4**.

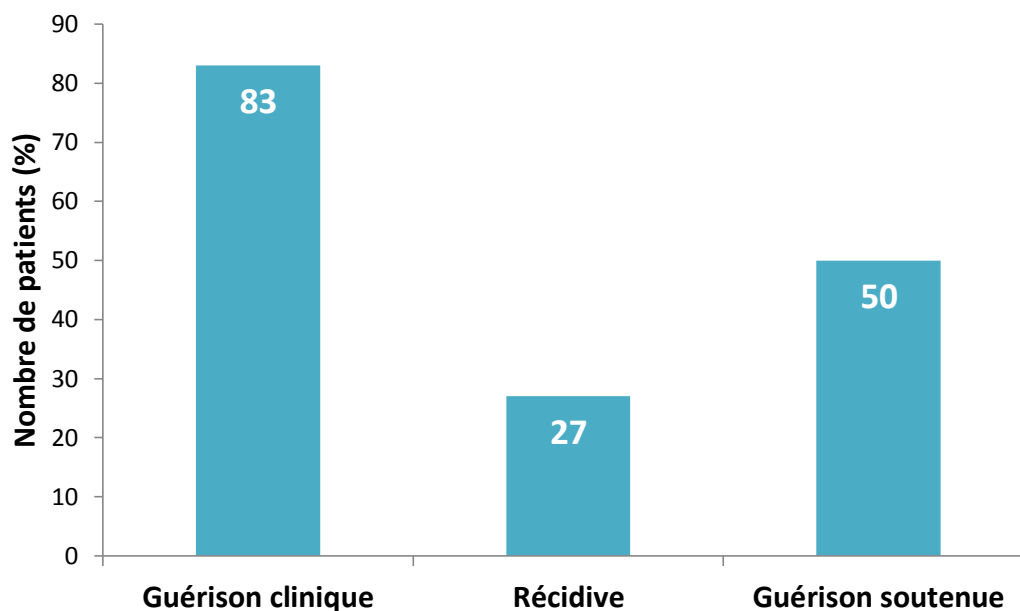


Figure 4 : Réponse thérapeutique à l'issue du traitement et à 10 semaines

Parmi les 8 patients ayant présenté une récurrence, 3 sont décédés (décès imputables à l'ICD). Les 5 autres patients ont ensuite été traités soit par greffe de flore fécale (1 patient), soit par vancomycine (2 patients) ou à nouveau par fidaxomicine (2 patients dont un en vue d'une greffe de flore fécale). Tous les patients ayant récidivé présentaient des facteurs de risque de récurrence.

La récurrence survenait en moyenne 28 jours après l'arrêt du traitement. Le délai médian de récurrence était de 24 jours.

Au sein des 8 récurrences, 3 survenaient au-delà de 28 jours de l'arrêt du traitement par fidaxomicine (respectivement à 46, 54 et 33 jours).

Le taux de récurrence à 4 semaines de l'arrêt du traitement concernait donc 5 patients, soit un taux de récurrence de 17%. Les caractéristiques des récurrences sont illustrées dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients présentant une récurrence d'ICD

Récurrence N°	Age	Sexe	ID	Nombre épisodes antérieurs	Antibiothérapie concomitante	IPP	Micro biologie	027	Forme clinique initiale	Délai récurrence (jours)	Traitement	Décès
1	65	F	Non	1	Oui	Oui	Non	Non	Complicquée	46	LATA	Oui
2	61	M	Non	1	Oui	Oui	Oui ¹	Non	Non grave	54	Vancomycine et métronidazole	Non
3	89	F	Non	0	Oui	Oui	Oui ¹	Oui	Grave	19	Vancomycine	Non
4	66	F	Oui	3	Non	Non	Oui ²	Non	Complicquée	21	LATA	Oui
5	79	H	Non	1	Non	Oui	Non*	ND*	Grave	33	Vancomycine	Non
6	71	F	Non	0	Oui	Non	Oui ²	Non	Complicquée	19	LATA	Oui
7	52	F	Oui	1	Non	Oui	Oui ¹	Non	Grave	25	Fidaxomicine	Non
8	52	F	Oui	2	Oui	Oui	Oui ²	Non	Non grave	24	Fidaxomicine puis greffe de flore fécale	Non

ICD= infection à *Clostridium difficile* ; ID = immunodépression ; IPP = inhibiteurs de la pompe à protons ;

LATA = limitation ou arrêt des thérapeutiques actives ;

* refus du laboratoire

¹ : recherche de toxine par PCR positive

² : coproculture et recherche de toxine par PCR positives

Concernant la mortalité, 8 patients (22%) sont décédés au cours du suivi. 4 décès étaient imputables à l'ICD (1 au décours d'un échec, 3 lors d'une récurrence).

Les décès imputables à l'ICD survenaient par définition chez des patients présentant une forme compliquée.

La mortalité des patients atteints de formes compliquées à 10 semaines de l'instauration du traitement par fidaxomicine atteignait 75% dont 50% étaient imputables à l'ICD.

B. Evaluation de la réponse thérapeutique en sous-groupes

La réponse thérapeutique sous fidaxomicine selon les sous-groupes est illustrée dans le **tableau 3**.

Les patients de moins de 65 ans avaient un taux de guérison clinique supérieur à celui des plus de 65 ans (90% vs 81%). Néanmoins, ils présentaient un taux de récurrence plus important (33% vs 24%) et donc un taux moindre de guérisons soutenues (40% vs 54%).

Les patients immunodéprimés présentaient un taux de guérison soutenu plus élevé et un taux plus bas de récurrences que les patients immunocompétents (respectivement 88% vs 80% et 21% vs 31%).

Les patients ayant présenté au moins un épisode antérieur d'ICD avaient un taux de guérison clinique identique à celle des patients traités pour un premier épisode (83%). Les patients traités pour un premier épisode présentaient un taux de récurrences moindre (13% vs 40%). Par ailleurs, chez les patients ayant déjà présenté un épisode d'ICD, le taux de guérison clinique était plus faible pour les patients ayant plus de 2 récurrences que pour ceux avec une première récurrence (5 patients sur 7 soit 71% contre 10 patients sur 11 soit 91%). Le taux de récurrence entre ces 2 groupes était identique à 40% (2 patients sur 5 au-delà de 2 récurrences, 4 patients sur 10 en deçà). La guérison soutenue était moins importante au-delà de 2 récurrences (2 patients sur 7 soit 29% vs 6 patients sur 11 soit 55%). Ces résultats ne sont pas reportés dans le tableau.

Tableau 3 : Réponse thérapeutique des patients évalués en sous-groupe

Sous-groupe	Guérison clinique n=30	Récidive n=8	Guérison soutenue n=18
	<i>Nombre de patients (%)</i>		
<u>Age</u>			
≤65 ans (n=10)	9 (90)	3 (33)	4 (40)
>65 ans (n=26)	21 (81)	5 (24)	14 (54)
<u>Immunodépression</u>			
Oui (n=16)	14 (88)	3 (21)	9 (56)
Non (n=20)	16 (80)	5 (31)	9 (45)
<u>Episodes antérieurs</u>			
0 (n=18)	15 (83)	2 (13)	10 (56)
≥1 (n=18)	15 (83)	6 (40)	8 (44)
<u>Forme clinique</u>			
Non grave (n=13)	13 (100)	3 (23)	8 (62)
Grave (n=15)	12 (80)	3 (25)	8 (53)
Complicquée (n=8)	5 (63)*	2 (40)	2 (25)
<u>Facteurs de risque de récurrence</u>			
Oui (n=34)	29 (85)	8 (28)	18 (53)
Non (n=2)	1 (50)	0	0
<u>Antibiothérapie concomitante</u>			
Oui (n=19)	16 (84)	5 (31)	9 (47)
Non (n=17)	14 (82)	3 (21)	9 (53)
<u>027 §</u>			
Oui (n=4)	2 (50)	1 (50)	1 (25)
Non (n=31)	27 (87)	6 (22)	17 (55)

* p=0.042 (vs taux de guérison clinique des formes non graves)
§ Donnée manquante pour 1 patient donc n=35

En ce qui concerne les formes cliniques, les patients avec une forme compliquée avaient un taux de guérison clinique significativement plus faible que celui des patients suivis pour une forme non grave (63% vs 100%, p<0.05). On retrouvait un taux plus faible de guérison clinique chez les patients avec une forme grave par

rapport aux formes non graves (80% vs 100%) sans différence significative. Le taux de récurrence était plus important pour les patients avec des formes compliquées que pour les patients avec des formes graves et non graves (respectivement 40% vs 25% et 23%) sans différence significative. On observait également un taux de guérison soutenue moindre pour les formes compliquées (25%) que pour les formes graves (53%) et non graves (62%) ; ces résultats ne sont pas significatifs.

Toutes les récurrences survenaient chez des patients à risque de récurrence. Dans ce sous-groupe, le taux de récurrences était de 28%.

Le taux de guérison clinique des patients était similaire, qu'ils aient reçu ou non une antibiothérapie concomitante (84% vs 82%). Cependant, l'antibiothérapie concomitante était associée à un taux de récurrence plus élevé (31% vs 21%) avec un taux de guérison soutenue plus faible (47% vs 53%).

Le taux de guérison clinique était plus faible pour les ICD à ribotype 027 (50% vs 87%) ; de même, le ribotype 027 était associé de façon non significative à un taux de récurrence plus élevé et à une moins bonne guérison soutenue (respectivement 50% vs 22% et 25% vs 55%).

L'analyse statistique ne mettait pas en évidence de différence significative pour la guérison clinique, la récurrence et la guérison soutenue selon l'âge, l'immunodépression, le nombre d'épisodes antérieurs, les facteurs de risque de récurrence et l'antibiothérapie concomitante.

C. Analyse des données de l'étude selon les critères retenus dans les études princeps : « cohorte théorique »

En excluant de l'analyse les patients ayant présenté une forme compliquée (8 patients) et les patients ayant présenté plus d'une récurrence (7 patients), on évaluait en tout 24 patients. Les caractéristiques des patients de la « cohorte théorique » sont illustrées dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de la «cohorte théorique»

<i>Caractéristiques</i>	<i>Nombre de patients (%)*</i>
Age §	69 (63 ; 79)
Sexe	
<i>Femmes</i>	13 (54)
<i>Hommes</i>	11 (46)
Episode actuel	
<i>Premier épisode</i>	13 (54)
<i>Première récurrence</i>	11 (46)
Nosocomial	21 (88)
souche O27	2 (8)
Antibiothérapie concomitante	12 (50)
Forme clinique	
<i>Non grave</i>	10 (42)
<i>Grave</i>	14 (58)
<i>Grave selon les critères « princeps »</i>	11 (46)
* sauf variables marquées par §	
§ : médiane (1 ^{er} quartile-3 ^{ème} quartile)	

Cette « cohorte théorique » comportait plus de femmes que d'hommes (53% vs 47%), il s'agissait d'un premier épisode pour 54% des patients. L'ICD était nosocomiale dans 88% des cas. Une antibiothérapie concomitante était prescrite à la moitié des patients. En utilisant les définitions des auteurs des études princeps, notre « cohorte théorique » comportait 11 formes graves (46%). Les souches de ribotype O27 n'étaient identifiées que pour 8% des patients.

Parmi ces 24 patients, 22 présentaient une guérison clinique (92%). A 10 semaines de l'instauration de la fidaxomicine, 5 patients (22%) présentaient une récurrence, 15 patients (63%) une guérison soutenue.

2 patients décédaient avant S10 sans critères de récurrence.

En évaluant les patients à 4 semaines de la fin du traitement par fidaxomicine, on comptait 3 récurrences (14%) et 19 guérisons soutenues (79%). Ces résultats sont illustrés dans la **figure 5**.

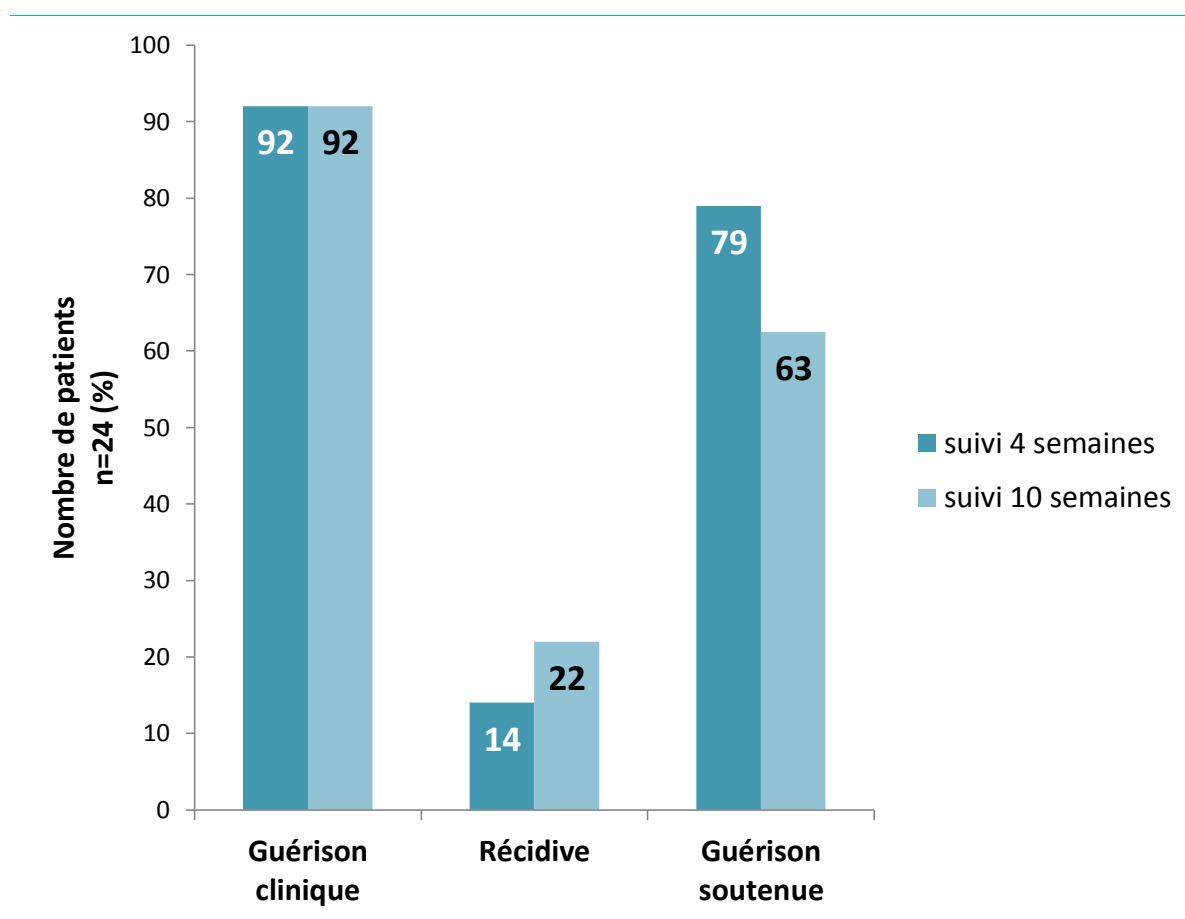


Figure 5 : Réponse thérapeutique à l'issue du traitement à 4 et 10 semaines pour la « cohorte théorique » avec les critères d'inclusion des études princeps

DISCUSSION

Clostridium difficile est désormais le pathogène responsable d'infections liées aux soins le plus fréquemment identifié aux Etats-Unis (4,5). En Europe, la mortalité attribuable aux ICD a doublé entre 1999 et 2004 et concerne jusqu'à 30% des patients (43). Au-delà de l'augmentation de la morbi-mortalité liée aux ICD, les récurrences constituent un enjeu majeur santé publique (18). Cependant, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des ICD est restreint et se limitait au métronidazole et à la vancomycine. Disponible depuis 2011, la fidaxomicine a montré sa non-infériorité par rapport à la vancomycine pour la guérison clinique des patients atteints d'ICD dans 2 larges études contrôlées randomisées ainsi qu'une diminution significative du taux de récurrence à 4 semaines (31,32). Néanmoins, les critères d'inclusion et d'exclusion choisis dans ces essais rendent difficile l'extrapolation des résultats à la population prise en charge en pratique clinique quotidienne. Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la fidaxomicine dans la « vraie vie » sur une cohorte de patients traités au CHRU de Lille. Cette étude est à notre connaissance la première étude prospective évaluant l'efficacité de la fidaxomicine dans les conditions de pratique clinique quotidienne.

Plus de 100 patients ont été traités par fidaxomicine au CHRU de Lille depuis sa disponibilité en novembre 2012. Dans notre étude qui s'est déroulée de Septembre 2013 à Mars 2014, 36 patients atteints d'ICD traités par fidaxomicine ont été inclus et suivis pendant 10 semaines. La guérison à l'issue du traitement s'élevait à 83%. L'évaluation à 10 semaines de l'instauration du traitement montrait un taux de récurrence de 27% et une guérison soutenue de 50%.

Ces chiffres diffèrent de ceux des études princeps qui font état d'une meilleure guérison clinique (87,9%) et d'un taux de récurrence moindre (14,1%) sous fidaxomicine

(37). Ces discordances peuvent être expliquées par d'importantes différences entre les populations évaluées et par des choix méthodologiques distincts.

En effet, si notre population à l'inclusion était relativement semblable à celle des études princeps pour l'âge (âge médian de 67 ans dans notre cohorte contre 62 ans dans les études princeps) et le sexe, on observait de nombreuses différences pour les formes cliniques, les antécédents d'ICD et les facteurs de risque de récurrence.

Dans notre cohorte, 22% des patients présentaient une forme compliquée et 25% des patients étaient hospitalisés en réanimation ; ces patients étaient systématiquement exclus des études pivots. L'indication de la fidaxomicine chez ces patients est peu établie en l'absence de données sur son efficacité dans la littérature. Néanmoins, la prescription de la molécule était laissée au libre choix du praticien prenant en charge le patient et nous a permis d'évaluer la fidaxomicine dans cette population. Notre analyse en sous-groupe retrouvait un taux de guérison clinique significativement plus faible pour les patients avec une forme compliquée par rapport aux patients traités pour une forme non grave. Ceci concorde avec les études qui ont montré que les formes compliquées sont associées à une évolution défavorable sous traitement et à un taux de mortalité élevé qui peut atteindre 50% des cas (44,45). Dans cette cohorte, le taux de mortalité global des patients traités pour une forme compliquée atteignait 75% avec une mortalité imputable de 50%. Par ailleurs, le taux de récurrence chez ces patients était supérieur à celui des autres formes cliniques (40% vs 25% pour les patients atteints de formes graves et 23% pour les non graves) sans différence statistiquement significative. Les formes compliquées n'ont pas été décrites comme étant associées à un risque de récurrence accrue. Cependant, les formes graves constituant un facteur de risque de récurrence, il est licite de penser que les formes compliquées le sont également (46,47).

De la même manière, notre cohorte comportait un nombre plus important de patients avec une forme grave. Celles-ci représentaient 42% des patients inclus contre 36% dans les études de phase III. La gravité de la maladie est associée à risque accru d'échec et de récurrence (47,48). Notre analyse en sous-groupe montre que les patients présentant une forme grave avaient un taux de guérison clinique et soutenue moindre que ceux des patients avec une forme non grave (différence non

significative). Cette tendance n'était pas retrouvée pour la survenue de récurrence mais l'ensemble de ces éléments pourrait en partie expliquer le taux global de récurrence plus élevé et de guérison soutenue moindre au sein de notre cohorte. La définition des formes graves employée dans notre étude est celle validée par l'ESCMID en 2014 alors que les études princeps ont uniquement retenu les critères suivants : nombre de selles > 10/j ou plus de 15000 leucocytes/mm³ pour Louie *et al.* (34) ; température > 38.5°C, plus de 15000 leucocytes/mm³ ou créatininémie supérieure à 15 mg/L pour Cornely *et al.* (35). Ce constat était également valable lorsqu'on utilisait la définition des cas graves issue des études princeps puisque la proportion élevée de formes graves (56%) persistait dans notre cohorte. Ainsi, nous confirmons que les patients pris en charge en pratique clinique quotidienne sont probablement plus graves que ceux décrits dans les études princeps et que l'impact de la fidaxomicine dans cette population est potentiellement plus limité.

Les antécédents d'ICD constituent également une différence majeure entre notre population et celle des études pivots. Notre cohorte comptait 7 patients (19%) ayant présenté plus d'une récurrence alors que ces patients étaient exclus des études princeps. 50% des patients inclus dans la cohorte avaient déjà un antécédent d'ICD (contre 15,3% dans les études de phase III). Ce taux élevé est probablement lié au fait que cette nouvelle molécule est indiquée en particulier dans la prise en charge des récurrences et donc plus volontiers choisie chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques. Notre analyse en sous-groupe ne retrouvait pas de différence pour la guérison clinique entre les patients ayant présenté au moins 1 récurrence et les patients traités pour un premier épisode. Néanmoins, le taux de récurrence était plus faible chez les patients traités pour un premier épisode même si on ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative. D'après les données issues des études de phase III, le taux de guérison à l'issue du traitement par fidaxomicine pour une première récurrence est identique à celui de la vancomycine mais le taux de récurrence reste significativement plus faible dans l'analyse per-protocole (différence non significative dans l'analyse en intention de traiter) (49). Il a été démontré qu'un antécédent d'ICD est associé à une augmentation du risque de récurrence (19). La proportion élevée de patients ayant présenté au moins une récurrence dans notre cohorte participe probablement au taux de récurrences élevé retrouvé dans

notre étude. Aucun essai comparatif concernant l'efficacité de la fidaxomicine chez les patients ayant présenté des récurrences multiples n'a été publié. Orenstein décrit le cas de 2 patientes aux multiples récurrences pour qui le traitement par fidaxomicine s'est soldé par une récurrence précoce (50). Il soulève ici la problématique du délai d'administration de la fidaxomicine dans la « maladie à *Clostridium difficile* ». En cas de récurrences multiples, une étude a montré que la transplantation de microbiote fécal permet une guérison dans 83% des cas (51,52). La transplantation de flore fécale est supérieure à la vancomycine pour la guérison clinique à 10 semaines mais aucune étude ne compare la fidaxomicine à la greffe de flore fécale (53).

Enfin, la majorité de nos patients recevaient une antibiothérapie concomitante (53%). Ce taux est très supérieur à celui des patients inclus dans les études de phase III (27,5%) (54). En altérant la flore digestive normale, toute antibiothérapie est susceptible de favoriser la survenue d'une ICD. Certaines molécules sont associées à un risque accru comme la clindamycine, les céphalosporines de 3ème et 4ème générations, les pénicillines et les fluoroquinolones ; ce risque est majoré en cas d'antibiothérapies multiples ou répétées (55–57). Dans notre étude, la guérison clinique des patients recevant une antibiothérapie était paradoxalement meilleure qu'en l'absence d'antibiothérapie concomitante. Ce résultat surprenant est probablement lié au petit nombre de patients inclus. La récurrence chez les patients qui recevaient une antibiothérapie concomitante était plus importante avec de ce fait une guérison soutenue moindre. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature puisqu'il a été démontré qu'une antibiothérapie concomitante est associée à un risque accru de récurrence (16,20,47). Compte-tenu du petit nombre de patients inclus dans notre étude, nous n'avons pas réalisé d'analyse statistique en fonction des différentes classes d'antibiotiques employées.

Des différences méthodologiques peuvent également participer à la discordance entre nos résultats et ceux des essais contrôlés. En effet, nous avons choisi de suivre les patients de la cohorte pendant 10 semaines pour évaluer la récurrence et la guérison soutenue alors que les études princeps se limitaient à 4 semaines. D'après l'étude de Barbut *et al.* (17) qui s'appuie sur 93 cas de récurrence d'ICD, le délai moyen de récurrence est de 42 jours (10 à 211 jours). Nos résultats montrent que plus d'un tiers des récurrences survenaient entre 4 et 10 semaines après l'arrêt du traitement par

fidaxomicine avec un taux de récurrence de 17% à 4 semaines (contre 14% pour les études princeps) et de 27% à 10 semaines. On peut donc supposer que le taux de récurrence des études de phase III est potentiellement sous-estimé en raison d'un suivi plus court.

Pour appuyer nos arguments et aplanir les différences entre notre cohorte et les études princeps, nous avons construit une « cohorte théorique ». Celle-ci excluait les formes compliquées et les récurrences multiples. Les patients de la « cohorte théorique » semblaient comparables à ceux des études pivots pour l'âge et le sexe. La cohorte comptait plus de premières récurrences (46% vs 15,3%), d'ICD nosocomiales (88% vs 64%), d'antibiothérapie concomitante (50% vs 27,5%) et de formes graves (46% vs 36%) que dans les études princeps. Le taux de souche ribotype 027 était plus élevé dans les études princeps (35,8% vs 8%).

Au sein de la « cohorte théorique », le taux de guérison soutenue atteignait 92%. Le taux de récurrence était de 14% à 4 semaines de l'arrêt du traitement et de 22% après 10 semaines soit un taux de guérison soutenue de 79% à 4 semaines (63% à 10 semaines). Ces résultats à 4 semaines sont similaires à ceux des essais princeps et renforcent l'idée d'un défaut de mise en évidence des récurrences tardives en raison d'un suivi insuffisant. Ceci met en exergue l'importance des récurrences tardives et la nécessité d'un suivi prolongé.

Nos résultats concordent également avec ceux de l'étude rétrospective récente de Vargo *et al.* à propos de 61 patients traités par fidaxomicine suivis 4 semaines après l'arrêt du traitement (51). En effet, la guérison à l'issue du traitement y concerne 72% et la guérison soutenue 45,9% de l'effectif. Il s'agit également d'une étude menée dans les conditions de la « vraie vie » et les caractéristiques des patients à l'inclusion sont proches de celles de notre cohorte. Le taux de récurrence observé dans cette étude est cependant plus faible (13,6%), cette différence est possiblement liée au suivi limité à 4 semaines.

Le taux de mortalité de notre cohorte est élevé puisqu'elle concerne 22 % de l'effectif total avec une mortalité attribuable à l'ICD de 11%. A nouveau, ces résultats sont similaires à ceux de Vargo *et al.* alors que les décès concernent 6,5% de la population des études princeps. La mortalité des patients traités pour une ICD est

généralement plus faible que celle décrite dans notre cohorte. Ainsi, une étude prospective multicentrique menée auprès de 1366 patients atteints d'ICD entre 2006 et 2009 aux Pays-Bas retrouve un taux de mortalité toutes causes à 30 jours de 13% (58). Dans cette étude, les auteurs montrent que l'ICD augmente de 2,5 fois le risque de décès à 30 jours, indépendamment de l'âge et des comorbidités. On peut expliquer ces différences par la conception même de notre cohorte : les patients inclus étaient par définition traités par fidaxomicine ; cette molécule n'était généralement pas choisie pour des cas d'ICD « classiques » mais plutôt chez des patients en échec d'un traitement préalable (50%), présentant des formes graves ou compliquées (64%) ou avec un nombre plus important de récurrences (50%). Sur ce dernier point, une étude récente a montré que les récurrences sont associées à une surmortalité (60).

Afin de rechercher une population pour laquelle le traitement par fidaxomicine serait particulièrement intéressant ou, à l'inverse, perdrait son bénéfice quant à la survenue de récurrences, nous avons réalisé une analyse en sous-groupe au sein de notre cohorte.

En dehors du taux de guérison clinique moindre des patients traités pour une forme compliquée par rapport à ceux atteints de formes non graves, on ne retrouvait pas de différence significative d'évolution sous traitement selon l'âge, l'immunodépression, le nombre antérieur d'ICD ou l'antibiothérapie concomitante. Cette absence de différence significative est probablement liée au défaut de puissance de cette cohorte en raison d'effectifs de trop petite taille.

Ainsi, l'âge supérieur à 65 ans est décrit dans de nombreuses études comme l'un des principaux facteurs prédictifs d'évolution défavorable sous traitement : c'est à la fois un facteur de risque de sévérité et de récurrence d'ICD (40,54). Dans notre cohorte, on observe une meilleure évolution à l'issue du traitement chez les moins de 65 ans mais ceux-ci expérimentent plus de récurrences. Ces résultats surprenants ne sont pas significatifs et sont très certainement liés à la petite taille de notre échantillon. Par ailleurs, les patients jeunes inclus dans notre étude avaient de nombreuses comorbidités. Une étude récente visant à déterminer l'effet de l'âge sur la réponse au traitement chez 999 patients traités par vancomycine ou par fidaxomicine a montré

que chaque décennie supplémentaire à partir de 40 ans est corrélée à une guérison clinique 17% plus basse et à un taux de récurrence 17% plus élevé (55). Dans cette étude, le traitement par fidaxomicine était associé à un risque moindre de récurrence quel que soit l'âge.

Le taux de souches 027 dans notre étude était plus bas que dans les études princeps (11% vs 35,9%). Le ribotype 027 est plus fréquent en Amérique du Nord qu'en Europe. L'étude de Bauer *et al.* publiée en 2010 qui reprend les données issues de 389 patients provenant de 34 pays européens retrouve une prévalence de 5% pour le ribotype 027 (8). A contrario, parmi 548 isolats de *C. difficile* collectés dans 25 états américains entre 2006 et 2009, le ribotype 027 représente 54% des échantillons testés (3). Cornely retrouve des résultats similaires avec 10,4% de souches 027 en Europe contre 45,9% en Amérique du nord (35). L'analyse en sous-groupe de nos patients n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes 027 et non 027 mais la réponse clinique était moins bonne chez les patients porteurs d'une souche 027, quel que soit le critère retenu (guérison clinique, guérison soutenue et récurrence). Certains travaux ont montré que le ribotype 027 est associé à un nombre d'échecs et de décès plus élevé mais son rôle en tant que facteur de risque de récurrence est mal connu (15).

Dans notre cohorte 44% des patients étaient immunodéprimés. La guérison clinique était meilleure chez ces patients qui présentaient également un taux de récurrence plus faible avec de ce fait une meilleure guérison soutenue sans différence significative entre les deux groupes. Ces résultats paradoxaux sont probablement liés à la petite taille de l'échantillon. Les études princeps ne détaillent pas les caractéristiques des patients inclus sur le plan de l'état général et du statut immunitaire, il est seulement précisé que 183 patients sur 1164 étaient traités pour un cancer. La guérison clinique était moins bonne chez les patients atteints d'un cancer mais le taux de récurrences était identique à celui des patients indemnes de cancer. Les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer une ICD par rapport à la population générale. Ainsi, l'incidence des ICD était estimée à 9,2% chez 999 patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (54). A l'heure actuelle, peu d'études ont été publiées à propos de l'efficacité de la fidaxomicine chez les patients immunodéprimés. Chez 59 patients greffés (cellules souches

hématopoïétiques ou organes solides) traités pour une ICD, il n'y avait pas de différence significative en matière de réponse thérapeutique entre le traitement par fidaxomicine et les thérapeutiques dites conventionnelles (métronidazole et/ou vancomycine) (56,57). Enfin, une cohorte rétrospective de 22 patients suivis pour un cancer et traités par fidaxomicine pour une ICD retrouvait 91% de guérisons cliniques et 82% de guérisons soutenues malgré une majorité de patients ayant déjà présenté plus d'une récurrence (53).

Notre étude comportait plusieurs limites. La principale est le petit nombre de patients inclus. Ce manque de puissance ne nous a pas permis de mettre en évidence des différences significatives d'évolution sous traitement pour des sous-groupes déjà identifiés comme à risque d'évolution défavorable. Il s'agit cependant d'une étude préliminaire dont le recueil se poursuit actuellement. L'inclusion de 150 patients permettrait de mettre en évidence des différences significatives et de définir des sous-groupes de patients pour lesquels la fidaxomicine serait associée à une meilleure réponse thérapeutique ou au contraire à une perte de bénéfice. Devant une prescription croissante de cette molécule et l'élargissement des indications retenues par les recommandations, une hiérarchisation de ses indications pourraient être intéressante. Aucune étude n'a jusqu'à maintenant démontré l'efficacité de la fidaxomicine en cas de multiples récurrences et il semble que sa prescription tardive ne soit pas associée à une bonne réponse clinique (50). L'inclusion d'un plus grand nombre de patients nous permettrait de confirmer cette hypothèse. De même, la fidaxomicine n'est pas recommandée pour les formes compliquées ; la constitution d'un échantillon plus large nous permettrait d'évaluer précisément la réponse thérapeutique chez ces patients.

Dans notre cohorte, la prescription de fidaxomicine était laissée au libre choix du clinicien prenant en charge le patient. Ceci diminue l'homogénéité des prescriptions et il est possible que certains patients théoriquement éligibles à un traitement par fidaxomicine n'en aient pas bénéficié. En cas d'avis auprès d'un infectiologue, la fidaxomicine était proposée pour un premier épisode d'ICD non compliqué avec facteurs de risque de récurrence ou d'emblée pour une première récurrence. Le protocole d'établissement disponible sur le portail intranet du CHRU proposait la fidaxomicine en cas d'échec de traitement ou pour la première récurrence. Un protocole modifié, qui

élargit la place de la fidaxomicine dans le traitement des ICD aux formes à risque de récurrence est en cours d'élaboration et s'accompagnera probablement d'une augmentation du nombre de prescriptions au CHRU de Lille. A contrario, il semble que nombre de patients aient reçu de la fidaxomicine en dehors des recommandations (au-delà de la première récurrence, chez les patients présentant des formes compliquées...). En tant que nouvelle molécule, la fidaxomicine a pu être choisie plus volontiers chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques incluant les molécules usuelles. Le fait que la fidaxomicine soit prescrite pour des populations où son efficacité n'est pas démontrée constitue un avantage pour l'évaluation de ce traitement dans la « vraie vie ».

Les définitions retenues dans notre étude, principalement basées sur celles de l'ESCMID, peuvent aussi être remises en question. Si la définition du diagnostic est bien validée, la définition de la récurrence l'est moins et est actuellement en cours de modification en faveur d'une définition composite incluant un critère microbiologique. Ce critère microbiologique (mise en évidence de toxine dans les selles), lorsqu'il était absent, n'écartait pas le diagnostic. Il n'a d'ailleurs pas été retrouvé pour 2 patients pour qui nous sommes basés sur la définition clinique (actuellement validée par l'ESCMID) (38). Par ailleurs, les facteurs de risques de récurrence ne sont pas clairement établis et aucune définition n'est actuellement approuvée. Nous avons choisi de définir les patients à risque de récurrence en tenant compte de l'âge, de l'antécédent d'ICD, de l'antibiothérapie concomitante, de l'insuffisance rénale et des comorbidités sur la base de plusieurs travaux récents (16,48,61). La notion de comorbidités est vague ; en l'absence de définition consensuelle dans les études relatives aux ICD, nous avons arbitrairement retenu un score de Charlson ≥ 4 .

Il faut cependant noter que 2 patients de l'étude ont été inclus alors qu'ils ne répondaient pas *stricto sensu* à la définition de l'ICD lors de l'instauration de la fidaxomicine (moins de 3 selles par jour). Le maintien de ces patients dans l'analyse est donc discutable.

Certains biais de sélection posent le problème de représentativité de notre population. En effet, notre population était uniquement hospitalière. Les formes communautaires représentant désormais entre 20 et 27% des cas d'ICD, les

résultats de cette étude ne peuvent pas leur être appliqués (57). La fidaxomicine est désormais disponible en ville via une rétrocession hospitalière, d'autres études visant à évaluer son efficacité pour les cas communautaires semblent nécessaires. Par ailleurs, les alertes étaient données par les pharmaciens lors de l'initiation du traitement par fidaxomicine. Certains services ont une réserve de médicaments et ont pu débiter un traitement sans avoir recours à la pharmacie. En conséquence, les patients concernés pouvaient ne pas être inclus ou inclus tardivement. Afin d'améliorer ce point, une alerte par les microbiologistes sera bientôt mise en place, nous permettant de contacter le service dès le diagnostic d'ICD posé. Nous pourrions ainsi intervenir auprès du clinicien pour le choix de la molécule s'il le souhaite et, en cas de traitement par fidaxomicine, débiter le recueil des données.

Notre protocole permettait l'inclusion multiple du même patient présentant plusieurs épisodes d'ICD traités par fidaxomicine afin de ne pas limiter le nombre d'épisodes antérieurs d'ICD dans notre population. Ce choix n'est généralement pas retenu dans les autres études, compliquant la comparaison de nos données avec la littérature.

Enfin, l'impact de la récurrence quant à la nécessité d'une nouvelle hospitalisation ou d'allongement de la durée de séjour n'a pas été recueillie alors qu'il s'agit d'une donnée précieuse, notamment pour évaluer le rapport coût-efficacité de cette molécule (23).

CONCLUSION

Depuis 2011, la fidaxomicine est proposée pour le traitement des infections à *Clostridium difficile* puisqu'elle a démontré sa non-infériorité quant à la guérison clinique et sa supériorité par rapport à la vancomycine quant au nombre de récurrences dans 2 études randomisées contrôlées en double aveugle. Notre étude est la première étude observationnelle prospective évaluant l'évolution clinique sous fidaxomicine dans la vraie vie, c'est-à-dire chez les patients traités en pratique clinique quotidienne. Les 36 patients de notre cohorte présentaient plus de formes graves et compliquées d'ICD, plus d'épisodes antérieurs d'ICD et plus d'antibiothérapie concomitante que ceux des études de phase III. Nous avons mis en évidence un taux de guérison clinique et soutenue plus faible mais surtout un taux de récurrence plus important par rapport aux études princeps. Ces différences s'expliquent par les multiples facteurs de risques de récurrence que présentaient les patients de notre cohorte. Par ailleurs, le suivi des patients prolongé à 10 semaines a mis en lumière la proportion importante de récurrences survenant au-delà de 4 semaines de suivi. La poursuite de ce travail préliminaire et l'inclusion d'un plus grand nombre de patients pourrait permettre d'identifier certains groupes pour lesquels la fidaxomicine s'accompagne d'un bénéfice plus important afin de définir de façon plus précise sa place dans la stratégie de prise en charge des ICD.

REFERENCES

1. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. *Annu Rev Med.* 1998;49:375 - 90.
2. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med.* 27 janv 1994;330(4):257-62.
3. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev.* juill 2010;23(3):529-49.
4. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 27 mars 2014;370(13):1198-208.
5. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* avr 2011;32(4):387-90.
6. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. Clostridium Difficile Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2006 [cité 23 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92613/>
7. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Médecine Mal Infect.* févr 2013;43(2):67-74.
8. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 1 janv 2011;377(9759):63-73.
9. Keller JM, Surawicz CM. Clostridium difficile infection in the elderly. *Clin Geriatr Med.* févr 2014;30(1):79-93.
10. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 7 déc 2011;59(10):1-126.
11. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 8 déc 2005;353(23):2433-41.
12. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 24 sept 2005;366(9491):1079-84.

13. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 31 août 2004;171(5):466-72.
14. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis.* sept 2007;13(9):1417-9.
15. 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 Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 25 oct 2005;173(9):1037-42.
16. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2012;18 Suppl 6:21-7.
17. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* juin 2000;38(6):2386-8.
18. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect.* juin 2009;58(6):403-10.
19. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 1997;24(3):324-33.
20. 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.
21. D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk Estimation for Recurrent Clostridium Difficile Infection Based on Clinical Factors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 mars 2014;
22. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* janv 2009;30(1):57-66.
23. Le Monnier A, GMC study group. Résultats de l'étude ECODIF. 15èmes Journées Nationales d'Infectiologie; Juin 2014; Bordeaux, France [Internet]. [cité 26 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI14/2014-JNI-symposium-astellas-lemonnier.pdf>
24. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in Clostridium difficile. *J Antimicrob Chemother.* nov 2008;62(5):1046-52.
25. Pépin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol.* déc 2007;102(12):2781-8.

26. Brazier JS, Fawley W, Freeman J, Wilcox MH. Reduced susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole. *J Antimicrob Chemother.* nov 2001;48(5):741-2.
27. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juin 2005;40(11):1586-90.
28. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2012;55 Suppl 2:S162-9.
29. Babakhani F, Bouillaut L, Sears P, Sims C, Gomez A, Sonenshein AL. Fidaxomicin inhibits toxin production in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother.* mars 2013;68(3):515-22.
30. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2012;55 Suppl 2:S116-20.
31. Shue YK, Sears PS, Shangle S, Walsh RB, Lee C, Gorbach SL, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2008;52(4):1391-5.
32. Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2011;55(9):4427-9.
33. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2012;55 Suppl 2:S132-42.
34. 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.* 3 févr 2011;364(5):422-31.
35. 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.
36. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2012;55 Suppl 2:S93-103.
37. Mullane KM, Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juill 2011;9(7):767-77.
38. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2014;20 Suppl 2:1-26.








39. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gerbeaux P, SFAR/SRLF workgroup. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(4):311.
40. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte. HAS;2012 [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
41. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles - Stratégie de prise en charge dénutrition protéino-énergétique du sujet âgé, HAS; 2007 [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf
42. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2012;17(46).
43. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. mai 2012;81(1):1-14.
44. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. mars 2002;235(3):363-72.
45. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg Chic Ill 1960*. mai 2009;144(5):433-9; discussion 439-40.
46. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 2012;55 Suppl 2:S77-87.
47. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. avr 2009;136(4):1206-14.
48. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS One*. 2012;7(1):e30258.
49. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2012;55(Suppl 2):S154-61.
50. Orenstein R. Fidaxomicin failures in recurrent *Clostridium difficile* infection: a problem of timing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 2012;55(4):613-4.

51. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. déc 2010;42(11-12):857-61.
52. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. nov 2011;53(10):994-1002.
53. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 31 janv 2013;368(5):407-15.
54. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 2011;53(5):440-7.
55. Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 25 nov 1999;341(22):1690-1.
56. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, Harpe SE. Medication risk factors associated with healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: a multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 9 déc 2013;
57. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 8 déc 2013;
58. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, van Benthem BHB, Kuijper EJ. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2013;56(8):1108-16.
59. Wensch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo H-W, Allerberger F, Michl V, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection*. oct 2012;40(5):479-84.
60. Taori SK, Wroe A, Poxton IR. *Clostridium difficile* infections in South East Scotland: mortality and recurrence in a region without PCR ribotype 027. *J Med Microbiol*. sept 2013;62(Pt 9):1468-77.
61. Bauer MP, Hensgens MPM, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 2012;55 Suppl 2:S149-53.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Bristol

Issu de Scand J Gastroenterol. 1997; Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time, Lewis SJ1, Heaton KW.

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Annexe 2 : ADL (Activity of Daily Living)

Issu de Med Care. 1976; Index of ADL, Katz S, Akpom CA.

Hygiène corporelle : autonome (1) / aide (0.5) / dépendant (0)

Habillage : autonome (1) / aide pour le chaussage (0.5) / dépendant (0)

Aller aux toilettes : autonome (1) / aide pour se deshabiller-rhabiller ou besoin accompagnant (0.5) / ne peut pas y aller seul (0)

Locomotion : autonome (1) / aide (0.5) / grabataire (0)

Continence : normale (1) / incontinence occasionnelle (0.5) / incontinent (0)

Repas : autonome (1) / aide pour couper viande ou peler les fruits (0.5) / dépendant (0)

Annexe 3 : Index de comorbidité de Charlson ajusté à l'âge

Issu de *J Clin Epidemiol.* 1994; Validation of a combined comorbidity index, Charlson M1, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J.

Nombre de points attribuables	Données cliniques
1	Age de 50 à 59 ans Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Maladie vasculaire périphérique Démence Pathologie cérébro-vasculaire Pathologie pulmonaire chronique Maladies inflammatoires Diabète sans complications Ulcères Pathologie chronique hépatique ou rénale
2	Age de 60 à 69 ans Hémiplégie Insuffisance rénale modérée à sévère Diabète compliqué Tumeurs Leucémie Lymphome
3	Age de 70 à 79 ans Pathologie hépatique modérée à sévère
4	Age de 80 à 89 ans
5	Age de 90 à 99 ans
6	Tumeur maligne, métastases SIDA*
* Syndrome de l'immunodéficience acquise	

Annexe 4 : Score ATLAS

Issu de BMC Infect Dis. 2013 ; Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy.

Miller M, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Kean Y, Sears P.

Paramètre	0 points	1 point	2 points
Age	< 60 ans	60 - 79 ans	≥ 80 ans
Antibiothérapie concomitante	Non	-	Oui
Température (°C)	≤ 37.5	37.6 - 38.5	≥ 38.6
Leucocytes (/mm ³)	< 16 000	16 000 – 25 000	> 25 000
Albumine (g/L)	> 35	26 - 35	≤ 25
Créatininémie (μmol/L)	≤ 120	121 - 179	≥ 180

Annexe 5 : Grille de recueil

Recueil fidaxomicine

Date __/__/____

Numéro de Fiche : _____

NOM : (3 premières lettres) ___

Prénom (initiale) _

DDN : JJ/MM/YYYY __/__/____

Age ___

Service (tel) : _____ POSTE _____

Sexe _ (1) homme, (2) femme

UF : _____

Mode de vie/Autonomie

Mode de vie : _

Domicile sans aides techniques/humaines (1) ; Domicile avec aide (2) ; Autre : EHPAD, foyer logement (3) ; ND (9)

Entourage : _

Seul(e) (0), Entourage familial + (1), ND (9)

ADL au diagnostic : _ . _ /6 ; **ADL ND :** _ oui (1) / non (2)

Antécédents

Médicaux : _ oui (1) / non (2)

Chirurgicaux : _ oui (1) / non (2)

Charlson : ___ ; **Charlson ND :** _ oui (1) / non (2)

Immunodépression : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

- *Ethylisme chronique :* _ oui (1) / non (2)

- *Diabète :* _ oui (1) / non (2)

Si oui : _ type 1(1) / type 2 (2)

- *Insuffisance rénale chronique* : _ oui (1) / non (2)
Si oui : _
IRC modérée (1) : 30<clairance<60 ; IRC sévère (2) : 15<clairance<30 ; IRC terminale (3) : clairance<15;
Dialyse (4)
- *Grossesse en cours* : _ oui (1) / non (2)
- *Tumeur solide évolutive* : _ oui (1) / non (2)
- *Tumeur solide traitée* : _ oui (1) / non (2)
- *Hémopathie maligne évolutive* : _ oui (1) / non (2)
- *Hémopathie maligne traitée* : _ oui (1) / non (2)
- *Greffe (organe solide, cellules souches...)* : _ oui (1) / non (2)
- *Maladie inflammatoire/auto-immune* : _ oui (1) / non (2)
- *MICI* : _ oui (1) / non (2)
- *VIH* : _ oui (1) / non (2)
- *Déficit immunitaire constitutionnel* : _ oui (1) / non (2)
- *Induit par les traitements* : _ oui (1) / non (2)
- *Dénutrition sévère* : _ oui (1) / non (2)
- *Obésité (= IMC > 30)* : _ oui (1) / non (2)
- *Autres* : _ oui (1) / non (2)

Créatininémie de base ($\mu\text{mol/L}$) _ _ _ ;

créatininémie de base ND _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Traitements

Immunosupresseurs : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Corticothérapie au long cours : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Immunomodulateur (anti-TNF, antiIL6, antiCD20...) : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Chimiothérapie tumeur solide/hémopathie : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Anti-rejet : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Autre : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

IPP : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Modificateurs du transit : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

- **Laxatifs** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Ralentisseurs transit** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Morphiniques** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Autres** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Nutrition entérale : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

ATCD ICD

Episodes antérieurs d'ICD : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Nombre d'épisodes antérieurs : __

Nombre d'épisodes antérieurs ND : _ oui (1) / non (2)

	<u>Episode</u> <u>1</u>	<u>Episode</u> <u>2</u>	<u>Episode</u> <u>3</u>	<u>Episode</u> <u>4</u>	<u>Episode</u> <u>5</u>
Date de début					
Technique diagnostique PCR (1) / Culture + toxine (2) / EIA GDH + toxine (3) / EIA toxine (4) / ND (9)					
O27 oui (1)/non (2)/ND(9)					
Antibiothérapie préalable oui (1)/non (2)/ND(9)					
Nosocomial : oui (1)/non (2)/ND(9)					
Gravité : oui (1)/non (2)/ND(9)					
Si oui : sur des critères 1. Terrain oui (1)/non (2)/ND(9) 2. Cliniques oui (1)/non (2)/ND(9) 3. Biologiques oui (1)/non (2)/ND(9) 4. Imagerie oui (1)/non (2)/ND(9) 5. Endoscopie oui (1)/non (2)/ND(9)					
Traitement Métronidazole oui (1) / non (2) / ND (9)					

Vancomycine oui (1) / non (2) / ND (9)					
Fidaxomicine oui (1) / non (2) / ND (9)					
Greffe flore fécale oui (1) / non (2) / ND (9)					
Chirurgie oui (1) / non (2) / ND (9)					

Date de fin du dernier traitement ICD : __/__/____

Episode actuel : caractéristiques générales
--

- Date du diagnostic: __/__/____
- Premier épisode (1) / récurrence (2) _
- Echec d'un traitement en cours : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- Si Echec d'un traitement en cours : **quel traitement**

Métronidazole : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

500 mg x 3/j 10j PO : _ oui (1) / non (2)

500mg x 3/j PO >10j : _ oui (1) / non (2)

500 mg x 3/j IV : _ oui (1) / non (2)

Autre : _ oui (1) / non (2)

Vancomycine : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

125 mg x 4/j 10j PO : _ oui (1) / non (2)

125mg x 4/j PO >10j : _ oui (1) / non (2)

pulsée : _ oui (1) / non (2)

autre : _ oui (1) / non (2)

Fidaxomicine : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

200 mg x 2/j 10j PO : _ oui (1) / non (2)

autre : _ oui (1) / non (2)

Greffe flore fécale : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Autres : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

- Date de début des symptômes : __/__/____
- Si nouvel épisode ICD : délai symptômes / épisode précédent (jours) __

- **Date d'hospitalisation** : __/__/____
- **Nosocomial** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Antibiothérapie préalable** (antibiothérapie dans les 3 mois) : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui :

1. Pénicilline
2. Céphalosporines
3. Carbapénèmes
4. Béta-lactamines+inh
5. Clindamycine
6. Fluoroquinolones
7. Trimethoprim/Sulfaméthoxazole
8. Macrolides
9. Autres

Molécule 1 : _

Molécule 2 : _

Molécule 3 : _

- **Antibiothérapie concomitante** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

1. Pénicilline
2. Céphalosporines
3. Carbapénèmes
4. Béta-lactamines+inh
5. Clindamycine
6. Fluoroquinolones
7. Trimethoprim/Sulfaméthoxazole
8. Macrolides
9. Autres

Molécule 1 : _

Molécule 2 : _

Molécule 3 : _

Episode actuel : données cliniques au diagnostic

Poids (valeur chiffrée ou 0 : ND) ___

Taille (valeur chiffrée ou 0 : ND) ___ cm

IMC (valeur chiffrée ou 0 : ND) ___

Nombre de selles/j (valeur chiffrée ou 0.5 : ND) au diagnostic : ___

T° (valeur chiffrée ou 0.5: ND) ___

Frissons : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

TA systolique (mmHg) ___

TA diastolique (mmHg) __

Fréquence cardiaque (bpm) __

Réanimation/soins intensifs : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Décès : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Complications digestives (iléus, défense, péritonite, ascite...) : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

chirurgie : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Episode actuel : données biologiques au diagnostic

- **Technique diagnostique** : _ PCR (1) / Culture + toxine (2) / EIA GDH + toxine (3) / EIA toxine (4) / ND (9)
- **O27** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Date du test** diagnostique : __/__/_____
- **Leucocytes** (/mm3) : _____
- **PNN** _____/mm3
- **Eo** _____/mm3
- **Lymphocytes** _____/mm3
- **Hb**(g/dL) ___
- **Créatininémie** ($\mu\text{mol/L}$) _____ **Clairance MDRD**(mL/mn) __
- **Lactates** (mmol/L) _ . ___
- **Albumine** (g/L) __

- **CRP (mg/L)** _ _ _
- **EPPS** _ normale (1) hypogamma (2) autre (3) ND (9)
- **Coproculture effectuée** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
Si oui : _ entéropathogène (1) / normale (2) / ND (9)
- **examen parasitologique effectué des selles** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
Si oui : _ parasite (1) / normal (2) / ND(9)

Autres données paracliniques

IMAGERIE effectuée : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

type d'imagerie

- **TDM** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Echographie** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Autre** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

résultats

- **normale** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **distension colique** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **perforation** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **épaississement muqueux** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **rehaussement de la graisse péri-colique** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **autre** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

ENDOSCOPIE : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

- **normale** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **colite pseudo-membraneuse** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **autre** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

GRAVITE

ATLAS : _ _ /10 ; **Atlas ND** : _ oui (1) / non (2)

ICD grave : _ oui (1) / non (2)

FIDAXOMICINE

Date d'instauration : __/__/____

Posologie 200mg x 2/j : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Date de fin de traitement : __/__/____

Durée (j) __

Effets indésirables : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui :

- **Céphalées** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Réaction cutanée** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Nausées, vomissements** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Perturbation BH** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Anomalie hémato** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Autre** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Date transit normal __/__/____

Date de levée d'isolement __/__/____

Date sortie hospitalisation __/__/____

Guérison (moins de 3 selles/j pdt 48h OU retour à transit habituel) : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Echec : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

- **persistance selles liquides** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **apparition signes de colite grave** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **autre** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui :

- **Grefe de flore fécale** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Vancomycine** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Vanco/flagyl** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)
- **Autre traitement** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Consultation S10

Date __/__/____

Carnet de suivi des selles vu : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Rempli : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

< 4 semaines : _ oui (1) / non (2)

>4 semaines : _ oui (1) / non (2)

ATBthérapie depuis arrêt fidaxo : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

Date de début __/__/____

Date d'arrêt __/__/____

1. Pénicilline
2. Céphalosporines
3. Carbapénèmes
4. Béta-lactamines+inh
5. Clindamycine
6. Fluoroquinolones
7. Trimethoprim/Sulfaméthoxazole
8. Macrolides
9. Autres

Molécule 1 : _

Molécule 2 : _

Molécule 3 : _

Autres modifications de traitement : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

IPP : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Guérison : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Récurrence : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

- **Date des nouveaux symptômes** __/__/_____
- **Date du diagnostic** __/__/_____
- **Méthode diagnostique** : _ PCR (1) / Culture + toxine (2) / EIA GDH + toxine (3) / EIA toxine (4) / ND (9)
- **Gravité** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui, sur des critères:

Terrain (âge / ID / comorbidités) : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Cliniques : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Biologiques : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Imagerie : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Endoscopiques : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

▪ **Traitement**

Métronidazole : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Vancomycine : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Fidaxomicine : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Greffe flore fécale : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Autre : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Chirurgie : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Décès avant S10 : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Si oui

- **date de décès** : __/__/_____
- **décès imputable à l'ICD** : _ oui (1) / non (2) / ND (9)

Annexe 6 : Formulaire de consentement

Note d'information pour les participants à la recherche biomédicale
intitulée

Cohorte prospective des patients traités par fidaxomicine

Promoteur : CHRU de Lille

Investigateur coordonnateur

Docteur Tatiana Galpérine

Service des Maladies Infectieuses,

CHRU Hôpital Huriez, Lille

03 20 44 57 43 / 06 10 26 62 84

tatiana.galperine@chru-lille.fr

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.

1) Pourquoi me propose-t-on de participer à cette étude?

Les patients présentant une colite à *Clostridium Difficile* présentent des diarrhées parfois sévères qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. De plus, les infections à *Clostridium Difficile* sont à haut risque de récurrence, avec à chaque épisode une altération majeure de la qualité de vie du patient.

Dans deux études récentes réalisées sur plusieurs centaines de patients, les auteurs ont montré qu'un nouvel antibiotique, la fidaxomicine, permettait de guérir les infections à *Clostridium Difficile* dans les mêmes proportions que le traitement habituel en diminuant de façon significative le nombre de récurrences.

Cette étude vise à étudier les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients traités par fidaxomicine et d'étudier le taux de guérison et de récurrence 8 semaines après l'arrêt du traitement.

2) Quel est l'objectif de la recherche ?

L'objectif principal est d'étudier le taux de récurrence d'infections à *Clostridium Difficile* à 8 semaines du traitement par fidaxomicine.

Les objectifs secondaires sont de décrire la population des patients sous fidaxomicine, de déterminer les facteurs de risque de récurrence sous fidaxomicine et d'établir les règles de bon usage de cet antibiotique.

3) Comment va se dérouler la recherche ?

1^{ère} étape

Première visite : C'est un entretien individuel entre le médecin ou le pharmacien investigateur et le patient.

Au cours de cette visite, l'étude sera expliquée au patient et celui-ci décide ou non d'y participer.

Si vous décidez de participer à cette étude, vous pourrez signer le formulaire de consentement (c'est-à-dire le document que vous êtes en train de lire).

Seront alors recueillis :

- Les données démographiques (âge, lieu de vie, autonomie)
- Les informations concernant les antécédents médicaux
- Les caractéristiques éventuelles des épisodes antérieurs d'infection à *Clostridium Difficile*
- Les traitements antérieurs et actuels

Si nécessaire, l'investigateur complètera le recueil de ces données en consultant le dossier médical du patient. Il y recueillera ensuite les données biologiques et microbiologiques au diagnostic.

Au terme de cette première visite, le médecin ou pharmacien investigateur remettra au patient un carnet de surveillance quotidienne des selles, à remplir si possible tous les jours jusqu'à la consultation de suivi.

2^{ème} étape

Consultation à 8 semaines de la fin du traitement

La consultation sera réalisée par un infectiologue du service de maladies infectieuses du CHRU de Lille.

Le carnet de surveillance des selles permettra de déterminer si une récurrence est survenue pendant les 8 semaines.

Un bilan biologique de contrôle sera réalisé. En cas de suspicion de récurrence, un prélèvement de selles sera nécessaire.

4) Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette recherche ?

Il n'y aura pas de suivi particulier ; en cas de questions relatives à l'étude, le patient pourra s'il le souhaite contacter l'investigateur pour des renseignements complémentaires.

5) Quels sont les bénéfices attendus ?

Etant donné que cette étude est uniquement observationnelle, il n'y a pas de bénéfice spécifique pour le patient en dehors de ceux attribués au traitement par fidaxomicine (taux de guérison identique aux traitements alternatifs, diminution du taux de récurrence).

En revanche, cette étude permettra de dresser l'état des lieux des prescriptions de fidaxomicine et de comparer la population traitée aux sujets des études pivots. Grâce à cette étude, les prescriptions seront plus adaptées aux situations cliniques et permettront d'instaurer le traitement adéquat de façon précoce. Ainsi, on espère à terme diminuer le taux de colites graves et de récurrences.

6) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Cette recherche ne comporte aucun effet indésirable en dehors de ceux habituellement liés à la fidaxomicine (chiffres issus des 2 études pivot randomisées, Louie et al, NEJM 2011 et Cornely et al, Lancet 2012) : nausées (2.7%), vomissements (1.2%), constipation (1.2%), sensation vertigineuse (0.9%).

Il n'y a pas de réelles contraintes liées à l'étude en dehors de la nécessité de se rendre à la deuxième consultation de suivi à 8 semaines.

Une prise de sang sera alors effectuée : celle-ci expose à très peu de risques, mais le patient pourra ressentir un inconfort. Une ecchymose (« bleu ») pourra apparaître au point de piqûre.

7) Existe-t-il des alternatives au traitement ou à la prise en charge ?

Chez les patients qui présentent une récurrence d'infection à *Clostridium Difficile*, les recommandations de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) 2013 proposent en première intention la fidaxomicine ou la **vancomycine** (un autre antibiotique).

8) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant, sauf si vous le refusez.

9) Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge. Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données existantes seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci (préciser les modalités de transmission des résultats : rdvs, courrier...).

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

11) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant à :

Docteur Tatiana Galpérine
Service des Maladies Infectieuses,
CHRU Hôpital Huriez, Lille

03 20 44 57 43 / 06 10 26 62 84

tatiana.galperine@chru-lille.fr

En cas d'urgence, vous pouvez contacter directement le service de maladies infectieuses au CHRU de Lille au 03 20 44 57 49 ; l'infectiologue d'astreinte peut être contacté **uniquement par votre médecin traitant** au 03 20 44 59 62 – poste 30 238.

Nous vous remercions de parapher chaque page de ce document (réalisé en trois exemplaires), afin d'attester que vous l'avez lu et compris.

AUTEUR : HEQUETTE-RUZ Rozenn

Date de Soutenance : 6 Octobre 2014

Titre de la Thèse : Evaluation de la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* traitées par fidaxomicine dans la vraie vie : Etude de cohorte observationnelle de patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Maladies infectieuses - Médecine générale

Mots-clés : Infection à *Clostridium difficile*, fidaxomicine, guérison soutenue, récurrence

Contexte : 2 essais contrôlés randomisés ont montré la non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) ainsi qu'une diminution significative du nombre de récurrences à 28 jours. Néanmoins, les critères d'inclusion retenus dans ces études rendent difficile l'extrapolation des résultats à la population prise en charge dans notre pratique clinique quotidienne.

Objectif : Le but de ce travail est d'évaluer la réponse thérapeutique des patients traités par fidaxomicine pour une ICD dans la vraie vie.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une cohorte observationnelle prospective mono-centrique incluant tous les patients consécutifs traités par fidaxomicine pour une ICD au CHRU de Lille. On évaluait la guérison clinique à l'issue du traitement ainsi que la récurrence et la guérison soutenue à 10 semaines (S10). Une analyse en sous-groupe était réalisée ainsi qu'une évaluation de nos patients selon les critères d'inclusion des essais princeps (« cohorte théorique »).

Résultats : 36 patients ont été inclus de septembre 2013 à mars 2014. 64% des patients présentaient une forme grave ou compliquée, 50% avaient au moins un antécédent d'ICD et 53% recevaient une antibiothérapie concomitante. 83% présentaient une guérison clinique en fin de traitement, 27% une récurrence (17% à 4 semaines) et 50% une guérison soutenue à S10. L'analyse en sous-groupe montrait une guérison clinique significativement moindre pour les formes compliquées par rapport aux formes non graves (63% vs 100%, $p=0.042$). On ne mettait pas en évidence de différence significative dans les autres sous-groupes. L'analyse de la cohorte selon les critères des essais princeps retrouvait un taux de guérison clinique de 92% et un taux de récurrence de 14% à 4 semaines (22% à S10).

Conclusion : L'évaluation de la fidaxomicine dans la vraie vie retrouve un taux de guérison clinique et soutenue moindre et un taux de récurrence supérieur à ceux des études princeps. Ces discordances s'expliquent par les différences entre les populations à l'inclusion (formes plus graves d'ICD, plus de facteurs de risques de récurrence) et par la différence de durée du suivi. Ces résultats nécessitent d'être confirmés afin de définir la place de la fidaxomicine dans le traitement des ICD chez ces patients et de hiérarchiser sa prescription.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoit GUERY, Monsieur le Docteur Bruno Grandbastien, Madame le Docteur Tatiana GALPERINE

