

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* à risque de  
récurrence au CHU de Lille : étude observationnelle rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2021 à 18 heures  
au Pôle Formation  
par **Emmanuelle BONTEMPS**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Caroline LOIEZ**

**Madame le Docteur Manon PRUIT**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN**

---

# **Avertissement**

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

I.	Introduction.....	1
A.	Contexte .....	1
B.	Diagnostic.....	4
C.	Modalités thérapeutiques .....	5
D.	Référentiel de prise en charge .....	10
E.	Conclusion.....	13
II.	Objectifs .....	15
III.	Matériels et méthodes .....	17
A.	Définitions.....	17
B.	Inclusion des patients .....	19
C.	Recueil des données .....	20
D.	Analyses statistiques .....	23
IV.	Résultats.....	25
A.	Description de l'ensemble de la population .....	25
B.	Prise en charge thérapeutique : population globale .....	29
C.	Issue de traitement.....	32
D.	Description : sous-groupes.....	33
E.	Recherche de facteurs de risque de récurrence.....	50
F.	Délai de prise en charge .....	51
V.	Discussion .....	52
A.	Limites méthodologiques.....	52
B.	Epidémiologie .....	54
C.	Facteurs de risque de récurrence.....	55
D.	Modalités de traitement .....	57
E.	Impact du délai de prise en charge.....	67
VI.	Conclusion .....	69
VII.	Bibliographie .....	71
	Annexes.....	78

## Liste des sigles et abréviations

CAI	Commission des anti-infectieux
CHU	Centre hospitalier universitaire
COMED	Service de prise en charge des patients atteints de la COVID-19
CRP	C-reactive protein
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GDH	Glutamate déshydrogénase
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
ICD	Infection à <i>Clostridioides difficile</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IV	Intraveineux
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PO	<i>per os</i>
RR	Risque relatif
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TMF	Transplantation de microbiote fécal
USLD	Unité de soins de longue durée

# I. Introduction

## A. Contexte

### 1. Épidémiologie

Les infections à *Clostridioides difficile* (ICD) sont une cause majeure de diarrhées associées aux soins dans les pays développés. Elles se présentent la plupart du temps sous forme de diarrhées simples. L'atteinte peut également être sévère, avec dans 16,7% des cas une admission nécessaire en hospitalisation continue, un choc septique ou un mégacôlon toxique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Leur incidence est estimée à 3,19/10 000 journées d'hospitalisation par an en Europe, et à 4,12/10 000 journées d'hospitalisation en France en 2016 (1), avec un maximum d'incidence dans le Grand Est et les Hauts de France (figure 1) (2).

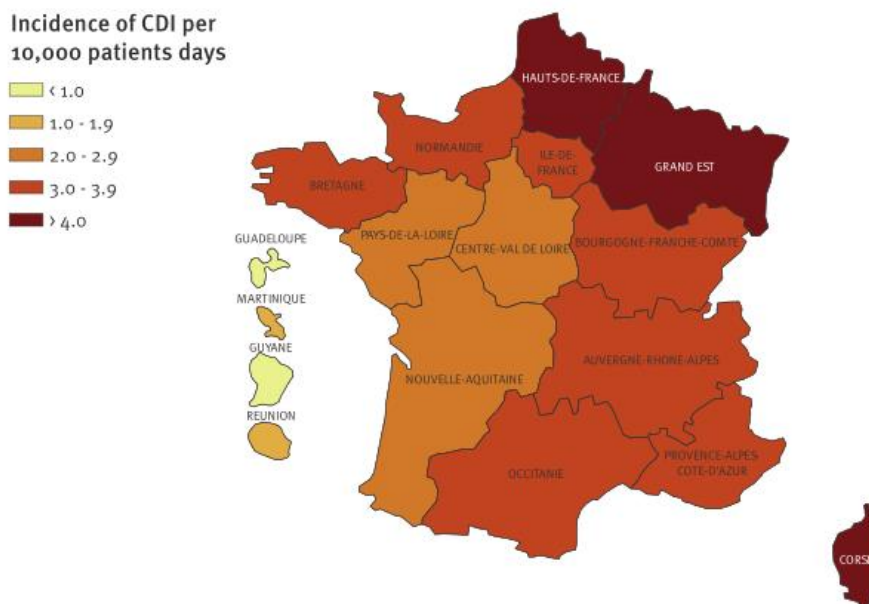


Figure 1 : estimation de l'incidence des infections à *Clostridioides difficile* en milieu hospitalier en France, d'après les données du programme de médicalisation des systèmes d'information de 2016 – Colomb-Cotinat *et al.* Eurosurveillance. 2019 (2)

Aux Etats-Unis, les ICD sont un problème majeur de santé publique. Leur incidence globale est estimée à 143 pour 100 000 habitants sur l'année 2017, dont près de la moitié surviennent en milieu communautaire (70 pour 100 000 habitants par an) (3).

## 2. Physiopathologie

L'agent responsable, *C. difficile*, est un bacille Gram positif anaérobie strict, sporulé. Les spores sont résistantes à de nombreux détergents et peuvent persister plusieurs jours dans l'environnement. La contamination se fait par voie oro-fécale, par ingestion de spores résistantes à l'acidité gastrique. A l'occasion d'une dysbiose, principalement dans les suites d'une antibiothérapie, *C. difficile* peut coloniser le tube digestif, et se retrouver dans des conditions favorables à l'expression de facteurs de virulence. Les principaux facteurs de virulence sont les toxines A et B, qui ont des effets à la fois cytopathiques et cytotoxiques sur les cellules de l'épithélium digestif. Une fois internalisées par les entérocytes, ces toxines entraînent une désorganisation du cytosquelette et des jonctions serrées de l'épithélium, aboutissant à une hypersécrétion liquidienne, la production de médiateurs pro-inflammatoires, l'afflux de polynucléaires neutrophiles, et à la formation de lésions muqueuses pouvant se présenter sous la forme d'une colite pseudo-membraneuse (4,5).

Dans les suites d'une ICD, la restauration d'un microbiote digestif sain est indispensable pour rétablir la résistance à la colonisation et à l'infection par *C. difficile*. En effet, certaines bactéries du microbiote digestif produisent des bactériocines capables d'inhiber la croissance et la virulence de *C. difficile*. De nombreuses bactéries peuvent entrer en compétition pour l'utilisation de nutriments, tandis que d'autres libèrent des molécules nécessaires à la croissance de *C. difficile*. De plus, différents métabolites du microbiote digestif, comme les acides gras à chaîne courte et les acides biliaires secondaires, inhibent la germination des spores et la croissance de *C. difficile*.

Certains acides biliaires secondaires pourraient également inhiber la production de toxines. En cas de dysbiose, les acides biliaires synthétisés par le foie restent majoritairement sous forme d'acides biliaires primaires, qui favorisent le passage de *C. difficile* sous forme végétative (6).

La réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle dans le contrôle de l'ICD. Des taux faibles d'anticorps dirigés contre les toxines A et/ou B sont retrouvés chez des patients qui passent d'une colonisation à une ICD symptomatique (7), et sont associés à un risque accru de récurrences dans les suites d'un traitement par métronidazole ou vancomycine (8,9).

### **3. Récurrences**

Dans les semaines suivant une ICD, en pratique courante, il n'est pas possible de distinguer une récurrence due à la même souche d'une nouvelle infection : on parle de récurrence (10,11).

Après un premier épisode d'ICD, le taux de récurrence est important, allant de 12 à 26 % dans les suites d'un traitement par fidaxomicine ou vancomycine en schéma standard (12–14). L'âge semble être un facteur de risque majeur, associé à la fois à la gravité de l'ICD et à la survenue d'une récurrence (15). L'utilisation concomitante d'une antibiothérapie ne visant pas *C. difficile* entretient la dysbiose et favorise le risque de nouvelle ICD (16). Les antécédents d'ICD augmentent également le risque de récurrence (17). De nombreux autres facteurs de risque sont discutés, parmi lesquels l'immunodépression, la présence de comorbidités, la sévérité de l'ICD, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (10,11).

Le risque de développer une nouvelle récurrence est majoré après une première récurrence (17). Le taux de rémission sous fidaxomicine en schéma standard ou vancomycine diminue jusqu'à 19% à 42% en cas de récurrences multiples (18–20).

En France, le coût des ICD récurrentes en milieu hospitalier a été estimé à près de 15 millions d'euros sur l'année 2015 (21).

## **B. Diagnostic**

Le diagnostic d'ICD repose sur un faisceau d'arguments cliniques, microbiologiques et/ou endoscopiques. Il doit être évoqué devant toute diarrhée liée aux soins, définie par l'émission d'au moins trois selles molles à liquides par jour (5 à 7 sur l'échelle de Bristol), ou toute diarrhée communautaire sévère. Une ICD peut également se présenter sous la forme d'un iléus. Une simple colonisation à *C. difficile* est possible, et ne doit pas conduire à l'introduction d'un traitement en l'absence de symptômes (22).

Sur le plan microbiologique, les méthodes diagnostiques de référence sont la culture toxigénique et le test de cytotoxicité des selles (23,24). Ces méthodes nécessitent au moins 24 à 48h et sont peu utilisées en pratique clinique. Actuellement, il est recommandé d'utiliser des tests de détection rapide de *C. difficile* dans les selles, par technique immuno-enzymatique et/ou par PCR (23).

Plusieurs tests immuno-enzymatiques sont commercialisés. Ils permettent de détecter l'antigène glutamate déshydrogénase (GDH) présent sur la membrane de *C. difficile*, la présence de toxines libres, ou une combinaison des deux. Les tests immuno-enzymatiques qui détectent l'antigène GDH ont une très bonne valeur prédictive négative, allant de 98% à 100% lorsque la prévalence d'ICD est de 5 à 20% dans la population testée. Par comparaison au test de cytotoxicité des selles, leur sensibilité et leur spécificité globales sont estimées respectivement à 94% (IC 95% [0,89 ; 0,97]) et 90% (IC 95% [0,88 ; 0,92]). Pour augmenter la spécificité, il est recommandé de leur associer une recherche immuno-enzymatique de toxines A et/ou



B, dont la sensibilité et la spécificité globales sont estimées respectivement à 83% (IC 95% [0,76 ; 0,88]) et 99% (IC 95% [0,98 ; 0,99]) (23).

Les tests PCR recherchent principalement les gènes *tcdA* et/ou *tcdB*, qui codent pour la production de toxines A et B. Ces tests ont une meilleure sensibilité que la recherche de toxines libres (96%, IC 95% [0,93 ; 0,98]), mais une spécificité moindre (94%, IC 95% [0,93 ; 0,95]). Ils sont recommandés en association avec des tests immuno-enzymatiques, notamment en cas de discordance entre la recherche de l'antigène GDH et la recherche de toxines libres (23). Certains tests PCR permettent également de dépister des facteurs de virulence supplémentaires, comme la présence de gènes codant pour la production de toxine binaire (24).

D'après les recommandations de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) de 2014, la présence d'une colite pseudomembraneuse en endoscopie signe le diagnostic d'ICD (10).

### **C. Modalités thérapeutiques**

Le traitement d'une ICD a longtemps reposé principalement sur le métronidazole et la vancomycine par voie orale ou en lavement. Le métronidazole est secondairement apparu inférieur à la vancomycine concernant le taux de rémission clinique initiale (25).

#### **1. Vancomycine**

Lors de la découverte de l'implication de *C. difficile* dans les colites pseudo-membraneuses liées aux antibiotiques, la vancomycine par voie orale a été testée, seule puis contre placebo, avec des posologies de 125 à 500mg toutes les six heures (26,27). Dans les études randomisées comparant la vancomycine et la fidaxomicine, un schéma standard de vancomycine permet d'obtenir une rémission lors de 82 à 88%

des épisodes d'ICD non compliquée. Toutefois, le taux de récurrence est élevé, estimé à 18% à 27% (12–14,28). Sur le plan microbiologique, la diversité du microbiote digestif est significativement réduite sous traitement (29). Par ailleurs, dans des contextes de forte prévalence d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), ce traitement peut favoriser l'acquisition et la persistance d'une colonisation à ERV (30).

En présence de facteurs de risque de récurrence, d'autres modalités thérapeutiques sont préférées lorsqu'elles sont disponibles.

Un schéma d'administration de vancomycine sur un mode pulsé/étendu peut être proposé dans le cadre d'ICD récurrentes (10,11). Les études concernant ce type de schéma sont pour la plupart rétrospectives et incluent de petits effectifs. Les posologies utilisées et les durées de traitement sont très variables, de même que l'efficacité observée, avec des taux de rémission soutenue de 26% à 100% selon les études (31).

## **2. Fidaxomicine**

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique à spectre étroit, qui a prouvé sa non-infériorité par rapport à la vancomycine lors de l'administration en schéma continu pendant 10 jours. Dans les études de phase 3 de Cornely *et al.* et Louie *et al.*, les taux de récurrence avec ce schéma atteignaient respectivement 12,7 % à 30 jours (28/221) et 15,4 % à 28 jours (39/253) (12,13). L'impact sur le microbiote digestif est plus faible et de plus courte durée que celui de la vancomycine (32,33).

Un schéma d'administration de fidaxomicine sur un mode pulsé/étendu a été comparé par Guery *et al.* à un schéma standard de vancomycine. Les patients inclus étaient tous âgés de plus de 65 ans, et présentaient pour la majorité des facteurs de risque de récurrence surajoutés. La fidaxomicine était administrée à raison de 200mg deux fois par jours pendant cinq jours, puis 200mg un jour sur deux pendant 20 jours.

L'administration pulsée/étendue de fidaxomicine a été suivie d'un taux de récurrence de 6 % (11/177) à 90 jours du début de traitement. Le taux de rémission soutenue 30 jours après la fin du traitement était de 70% (124/177), significativement supérieur au taux de rémission soutenue de 59% (106/179) parmi les patients traités par vancomycine (OR= 1,62, IC 95% [1,04 ; 2,54] ; p= 0,03) (28).

Skinner *et al.* rapportent l'utilisation d'un schéma pulsé/étendu de fidaxomicine après un traitement d'attaque par fidaxomicine ou vancomycine, en prévention de la survenue de récurrence. Cette étude rétrospective inclut 46 patients présentant des antécédents d'ICD unique ou multiples, dont 33 (75%) avaient récidivé après un traitement par vancomycine en schéma pulsé/étendu. La fidaxomicine était administrée à raison de 200mg par jour pendant sept jours puis 200mg un jour sur deux pendant 26 jours. Le taux de rémission soutenue était de 61% à 90 jours (34).

A ce jour, il n'y a pas de données de vie réelle de plus large ampleur, ni d'études publiées comparant la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu soit à un schéma similaire de vancomycine, soit à un schéma standard de fidaxomicine.

### **3. Bezlotoxumab**

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la toxine B de *C. difficile*. Son efficacité sur la réduction du taux de récurrence d'ICD a été démontrée lors de l'administration en une perfusion unique, chez des sujets recevant de manière concomitante un traitement standard choisi par le clinicien (35).

Dans l'étude de phase 3 de Wilcox *et al.*, le taux de récurrence d'ICD à 12 semaines était de 16,5 % chez l'ensemble des patients recevant du bezlotoxumab (129/781). Par comparaison au placebo, ce taux était significativement inférieur lorsque le traitement associé était la vancomycine ou le métronidazole : on observait respectivement 30,6% (114/373) et 18% (67/372) de récurrence dans les groupes

vancomycine seule et vancomycine associée au bezlotoxumab, et 22,7% (85/374) et 14,8% (56/379) dans les groupes métronidazole seul et métronidazole associé au bezlotoxumab. L'effectif de patients traités par fidaxomicine était trop faible pour conclure au bénéfice ou non de l'adjonction de bezlotoxumab (35). La réduction du taux de récurrence était significative en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de récurrence (36).

Plusieurs études de vie réelle rapportent des taux de récurrence allant de 14,3% à 27% après une association de traitements comprenant du bezlotoxumab (37–39). Dans la plus large de ces études observationnelles, le bezlotoxumab était principalement associé à la fidaxomicine en schéma standard, la vancomycine en schéma standard ou la vancomycine en schéma pulsé/étendu. Il n'y avait pas d'association significative entre le traitement reçu et la survenue d'une récurrence, avec 15,2% de récurrences dans le groupe fidaxomicine (9/59), 13,7% dans le groupe vancomycine standard (10/73), et 18,3% dans le groupe vancomycine en schéma pulsé/étendu (11/60) (39).

Nous manquons actuellement de données affirmant l'intérêt d'une bithérapie associant fidaxomicine et bezlotoxumab. De plus, les associations comprenant du bezlotoxumab n'ont jamais été directement comparées à la fidaxomicine seule, administrée en schéma standard ou en schéma pulsé/étendu.

#### **4. Accessibilité des principaux traitement médicamenteux**

La vancomycine et la fidaxomicine sont disponibles uniquement en pharmacie hospitalière, et peuvent faire l'objet d'une rétrocession. Le bezlotoxumab s'administre exclusivement en milieu hospitalier, en une injection unique de 10mg/kg.

La vancomycine, dont le brevet est dans le domaine public, a un coût d'environ 1,50€ à 2€ pour un conditionnement unitaire de 125mg, soit 60€ à 80€ pour dix jours

de traitement (40). Le tarif de responsabilité de la fidaxomicine est fixé à 64,149€ par comprimé de 200mg, soit 1282,98€ pour un traitement de 10 jours (41). Le tarif de responsabilité du bezlotoxumab est fixé à 2655€ pour un flacon de 1000mg (42). Dans une optique médico-économique, il est important de pouvoir décrire et mieux cibler la population qui peut tirer bénéfice de ces traitements coûteux.

## **5. Transplantation de microbiote fécal**

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une modalité thérapeutique utilisée en cas de récurrences multiples d'ICD, d'ICD réfractaire, ou d'ICD compliquée en dernier recours avant la colectomie subtotal. Son efficacité a été démontrée par l'essai de Van Nood *et al.* dans la prise en charge des ICD avec multiples récurrences. L'essai a été arrêté pour supériorité lors de l'analyse intermédiaire, avec 81 % de rémission dans le groupe TMF (13/16), contre respectivement 31% (4/13) et 23% (3/13) dans les groupes vancomycine seule et vancomycine avec lavement ( $p < 0,001$ ) (18).

Les études publiées manquent de standardisation concernant le traitement préalable, la préparation du transplant et la voie d'administration (43). La sélection des donneurs et la préparation du transplant ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale en 2019 (44). Au CHU de Lille, l'administration du transplant est réalisée dans un service référent unique qui est le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Professeur Faure. La procédure est standardisée selon les recommandations françaises et internationales des groupes de travail dédiés (44–46).

## **6. Autres modalités thérapeutiques**

D'autres modalités thérapeutiques n'ont pas fait l'objet d'études randomisées de grande ampleur et sont utilisées principalement en association, lors des ICD sévères, compliquées et/ou réfractaires.

L'association de métronidazole par voie intraveineuse et de vancomycine par voie entérale (voie haute ou lavement) est proposée en cas d'impossibilité de traitement oral d'une ICD sévère ou compliquée, selon les recommandations en vigueur au moment de l'étude (10,11). Cette association n'a pas fait l'objet d'essais comparatifs spécifiques.

L'utilisation de teicoplanine, glycopeptide actif sur *C. difficile*, a été décrite par voie orale ou rectale, en remplacement de la vancomycine (47,48). L'utilisation de la tigécycline par voie intraveineuse a été décrite principalement lors d'ICD graves ou compliquées, en association avec un traitement par vancomycine ou métronidazole (49). La place de ces molécules reste à définir dans l'arsenal thérapeutique des ICD.

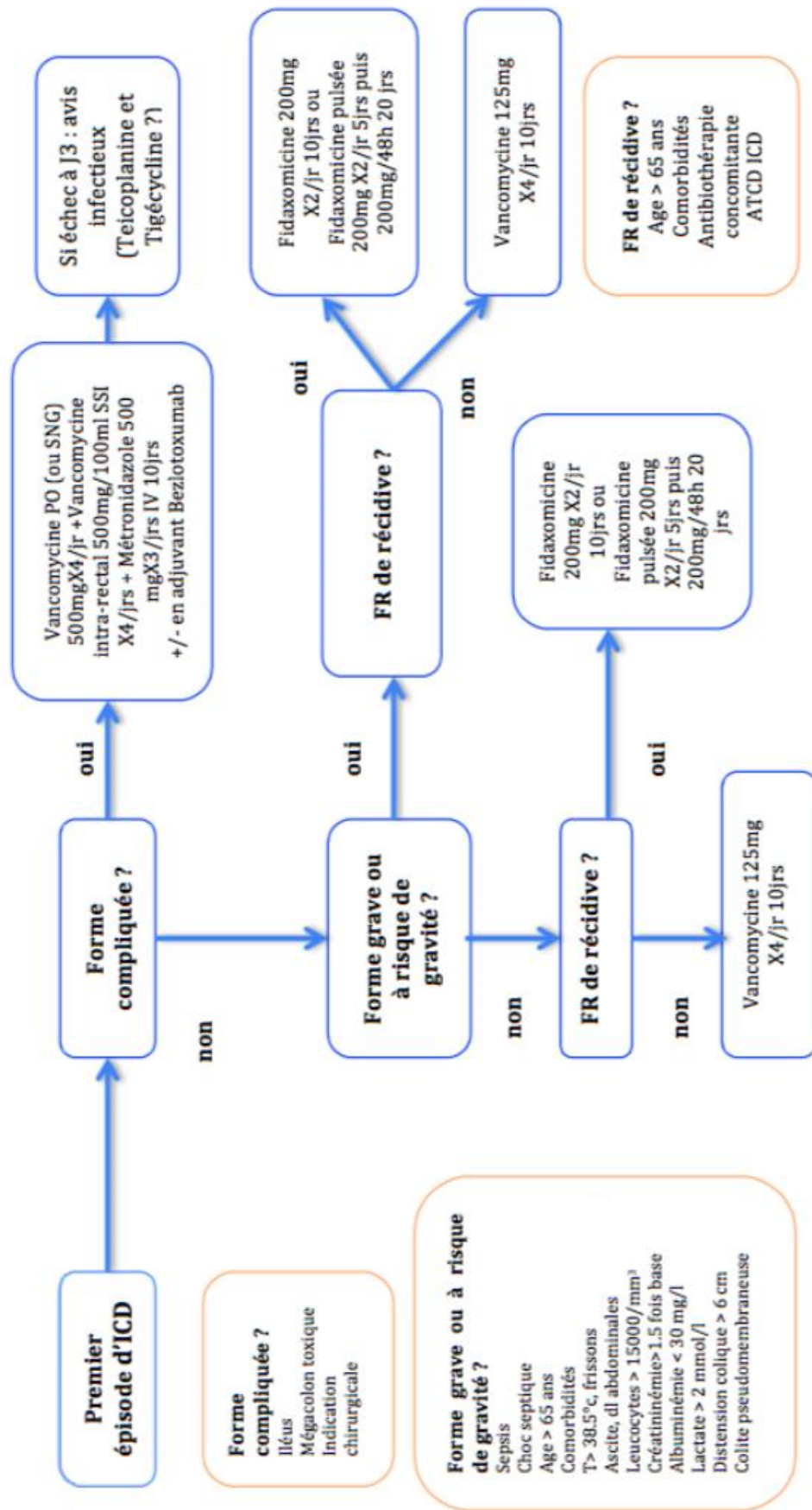
Une prise en charge chirurgicale allant jusqu'à la colectomie subtotalaire peut être nécessaire en cas de mégacôlon toxique ou de perforation. Un traitement conservateur peut être proposé en alternative, avec formation temporaire d'une iléostomie, permettant d'administrer des lavements de vancomycine voire une TMF de sauvetage (50).

### ***D. Référentiel de prise en charge***

Le référentiel de prise en charge en vigueur au CHU de Lille au moment de l'étude tient compte des recommandations émises en 2014 par l'ESCMID (10) et en 2017 par l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) (11). Selon les données de la littérature, il intègre également les modalités de traitement étudiées depuis 2017,

comme la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu et le bezlotoxumab (figures 2 et 3, annexe 1).

Figure 2 : Référentiel de prise en charge thérapeutique des infections à *Clostridioides difficile*, CHU de Lille, version 2, octobre 2018 : prise en charge d'un premier épisode d'infection à *Clostridioides difficile*.





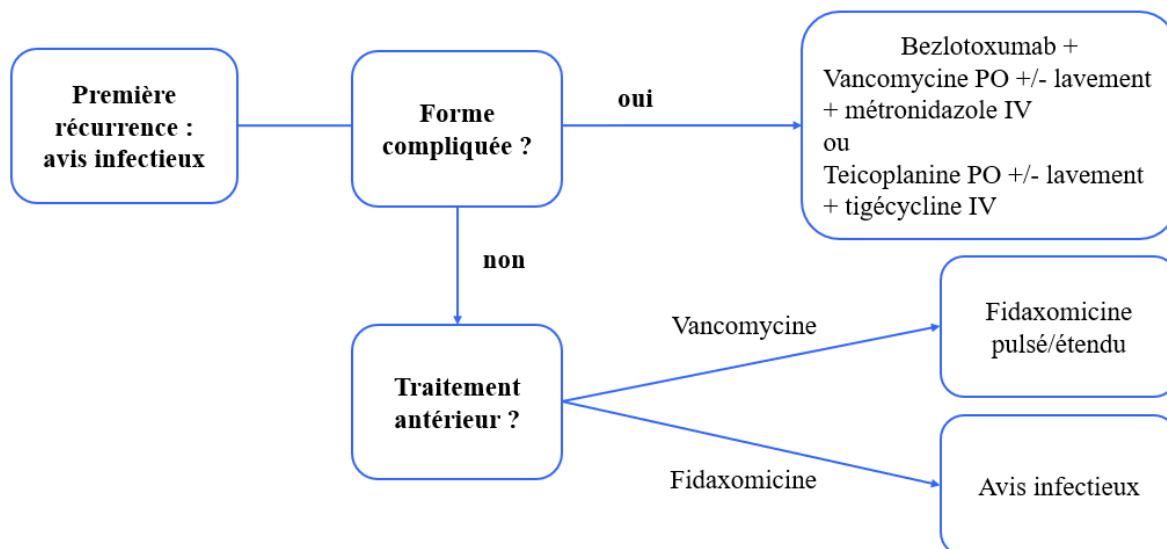


Figure 3 : D'après le référentiel de prise en charge thérapeutique des infections à *Clostridioides difficile*, CHU de Lille, version 2, octobre 2018 : prise en charge d'une première récurrence d'infection à *Clostridioides difficile*

## E. Conclusion

Ainsi, les ICD sont une cause majeure de diarrhées associées aux soins, fréquentes dans leur forme modérée, et pouvant rarement entraîner des complications nécessitant une prise en charge chirurgicale voire menaçant le pronostic vital. Elles sont marquées par un taux de récurrence important, avec des coûts de santé publique liés à la fois à la nécessité de soins en milieu hospitalier et au prix des traitements spécifiques de l'ICD.

Devant un épisode d'ICD, l'objectif thérapeutique est double : d'une part permettre la rémission de l'épisode en cours, et d'autre part prévenir l'apparition d'une récurrence. Le bezlotoxumab et la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu sont des thérapeutiques prometteuses concernant la prévention des récurrences, qui n'étaient jusqu'alors pas positionnées dans les recommandations des sociétés européenne et américaine de maladies infectieuses. Nous manquons de recul sur ces modalités de

traitement, intégrées dans le référentiel de prise en charge des ICD du CHU de Lille depuis octobre 2018.

En 2021, depuis la réalisation de ce travail, l'ESCMID et l'IDSA ont toutes deux formulé des recommandations d'expert actualisées (51,52).

Cette étude vise à obtenir un état des lieux de la prise en charge des patients présentant une ICD à risque de récurrence au CHU de Lille, dans le cadre du référentiel thérapeutique en place avant l'actualisation des recommandations.

## II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de décrire les modalités de traitement des ICD chez les patients présentant des facteurs de risque de récurrence pris en charge au CHU de Lille.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

### 1. Description :

- décrire les caractéristiques au diagnostic, le taux de rémission et la mortalité parmi l'ensemble de la population étudiée
- décrire les caractéristiques au diagnostic, les modalités de prise en charge thérapeutique, le taux de rémission et la mortalité :
  - o des patients ayant présenté un premier épisode, une première récurrence d'ICD, des récurrences multiples d'ICD
  - o des patients ayant présenté une ICD simple, une ICD sévère, une ICD compliquée, une ICD réfractaire

### 2. Déterminer le taux de récurrence des ICD :

- sur l'ensemble de la population étudiée
- en fonction des modalités de traitement choisies
- en fonction de la présentation clinique : ICD simple, ICD sévère, ICD compliquée, ICD réfractaire
- en fonction du nombre de récurrences : taux de récurrence après un premier épisode d'ICD, après une première récurrence, après des récurrences multiples

### 3. Rechercher des facteurs de risque de récurrence

### 4. Rechercher des facteurs associés au délai entre le début des symptômes et le début du traitement de l'ICD :

- gravité de la pathologie à l'initiation du traitement

- mortalité reliée à l'ICD
- survenue d'une ICD compliquée
- survenue d'une ICD réfractaire
- survenue d'une récurrence 56 jours après la fin du traitement

### III. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée au CHU de Lille entre mai 2020 et juin 2021, parmi les patients présentant une ICD avec des facteurs de risque de récurrence.

#### A. Définitions

Dans cette étude, une ICD est définie soit par un critère clinique associé à un critère microbiologique, soit par un critère endoscopique, ayant entraîné une décision de traitement spécifique d'ICD :

- Critère clinique : diarrhées définies par l'émission d'au moins trois selles molles à liquides par jour (5 à 7 sur l'échelle de Bristol), ou iléus et/ou mégacôlon toxique en l'absence de diagnostic différentiel identifié (10) ; à défaut, tableau clinique compatible avec une ICD selon le clinicien en charge du patient
- Critère microbiologique : présence de *C. difficile* toxinogène dans les selles, attesté selon la méthode suivante :
  - test immuno-enzymatique détectant l'antigène GDH et les toxines A et B de *C. difficile* dans les selles (test *C. diff Quik Chek Complete*®, Techlab)
  - en cas de positivité de l'antigène GDH sans mise en évidence de toxines libres : réalisation d'une PCR à la recherche du gène *tcdB* codant pour la toxine B (test *Xpert*® *C. difficile* BT, Cepheid)
- Critère endoscopique : présence d'une colite pseudo-membraneuse (en accord avec les recommandations de l'ESCMID de 2014).

Les facteurs de risque de récurrence ont été retenus d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014 (10) :

- âge supérieur ou égal à 65 ans
- comorbidités significatives
- antécédents d'ICD
- utilisation concomitante d'IPP
- antibiothérapie concomitante
- présentation sévère de l'ICD

Une ICD sévère est définie par la présence d'au moins un critère parmi : température supérieure à 38,5°C, ascite, douleurs abdominales intenses, iléus, mégacôlon toxique, péritonite, sepsis, choc septique, leucocytose supérieure à 15 G/L, insuffisance rénale aiguë définie par un taux de créatinine supérieur à 15mg/L ou supérieur à 1,5 fois le taux de créatinine basal, lactatémie supérieure ou égale à 5mmol/L, albuminémie inférieure à 30g/L, colite scanographique et/ou endoscopique (10).

L'ICD est considérée comme simple en l'absence de ces critères de sévérité.

Selon le référentiel de prise en charge des ICD au CHU de Lille, une ICD compliquée est définie par la présence d'un iléus, d'un mégacôlon toxique, ou d'une indication chirurgicale liée à l'ICD (figure 2).

Une ICD réfractaire est définie par l'absence d'amélioration ou l'aggravation de la symptomatologie après 5 jours de traitement adapté, en excluant les échecs de traitement par métronidazole en monothérapie au vu de l'infériorité établie de ce traitement (16).

La rémission est définie par l'arrêt des diarrhées maintenue 48h après l'arrêt du traitement : retour à un nombre de selles inférieur à trois par jour, échelle un à quatre sur l'échelle de Bristol, ou la régression des autres signes d'ICD (le cas échéant : levée

d'iléus ou de mégacôlon toxique). A défaut, la normalisation du transit ou la régression des signes d'ICD selon le clinicien en charge du patient sont considérés.

La survenue d'une récurrence est définie par la récurrence de critères cliniques d'ICD dans les huit semaines suivant la fin du traitement, avec ou non présence de *C. difficile* toxinogène dans les selles, ayant conduit à la prescription d'un traitement spécifique d'ICD, et en l'absence de diagnostic différentiel.

## **B. Inclusion des patients**

Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans, chez qui un diagnostic d'ICD a été posé, et présentant des facteurs de risque de récurrence.

Ont été exclus les patients dont le diagnostic microbiologique positif n'a pas conduit à la mise en route d'un traitement spécifique. Les patients âgés de moins de 18 ans, et les patients s'opposant au recueil de leur données n'ont pas été inclus.

Les patients dont le diagnostic d'ICD a été posé entre mai 2020 et avril 2021 ont été sélectionnés pour l'inclusion. Plusieurs méthodes d'identification ont été croisées :

- notification par le laboratoire de bactériologie du CHU de Lille de tous les patients présentant *C. difficile* toxinogène dans les selles
- notification des prescriptions de fidaxomicine et de bezlotoxumab par la pharmacie hospitalière du CHU de Lille
- notification des patients hospitalisés pour transplantation de microbiote fécal par l'unité de Maladies Infectieuses du CHU de Lille

Parmi les patients identifiés, la présence de facteurs de risque de récurrence a été attestée d'après les données du dossier médical informatisé du patient.

En cas de récurrence prise en charge au CHU de Lille durant la période de recueil de données, le patient a fait l'objet d'une nouvelle inclusion.

Chaque fois que cela a été possible, une information écrite et orale a été délivrée au patient lors d'un entretien en face-à-face ou par appel téléphonique. Tous les patients ont accès à une note d'information dédiée, rédigée avec l'appui de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Lille (annexe 2).

## **C. Recueil des données**

### **1. Origine des données**

Les données initiales et de suivi sous traitement ont été recueillies de manière anonymisée à partir du dossier informatisé et/ou papier du patient.

La survenue ou non d'une récurrence à J56 a été attestée à l'aide des données disponibles lors de la suite de l'hospitalisation, d'un nouveau passage au CHU de Lille pour une hospitalisation ou une consultation, ou par appel téléphonique du médecin traitant du patient.

Le protocole a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés via le service de protection des données du CHU de Lille.

### **2. Nature des données recueillies**

#### **a) Terrain**

Les caractéristiques générales des patients ont été recueillies au moment du diagnostic de l'ICD : sexe, âge, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC), score de comorbidités de Charlson, vie en institution, grossesse en cours, allaitement, service dans lequel le diagnostic d'ICD a été posé.

Les comorbidités notifiées sont les suivantes :



- diabète, insuffisance cardiaque ou cardiopathie ischémique, pathologie pulmonaire, pathologie hépatique, pathologie neurologique, insuffisance rénale chronique, taux de créatinine basal
- maladie de Crohn, recto-colite hémorragique (RCH), antécédent de résection digestive, troubles fonctionnels intestinaux, nutrition entérale
- immunodépression : transplantation d'organe solide, cancer solide actif, hémopathie maligne active, chimiothérapie, antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, corticothérapie, autres causes d'immunodépression

Les antécédents plus spécifiquement en lien avec l'ICD ont également été notifiés :

- antécédents d'ICD, leur sévérité et leur traitement
- antibiothérapie curative, prophylactique ou suppressive dans les trois mois précédant l'ICD (antibiothérapie préalable)
- prise d'IPP lors du diagnostic
- antécédent de traitement par transplantation de microbiote fécal toutes causes confondues

## **b) Caractéristiques de l'ICD au diagnostic**

Les caractéristiques de l'ICD ont été recueillies :

- ICD communautaire, nosocomiale, associée aux soins
- premier épisode, première récurrence, récurrences multiples
- mise en évidence ou non de toxines libres par test immuno-enzymatique
- mise en évidence de gènes spécifiques de *C. difficile* par PCR

Concernant la sévérité de l'ICD et son retentissement, les paramètres suivants ont été recueillis au diagnostic :

- données cliniques : température, fréquence cardiaque, tension artérielle, nécessité d'amines vasopressives, saturation pulsée en oxygène, oxygénorequérance, douleurs abdominales
- données biologiques : leucocytes, hémoglobine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, transaminases, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-transférase, bilirubine totale, albumine, pré-albumine, C-reactive protéine (CRP), procalcitonine, gazométrie artérielle, lactates
- bactériémie liée à l'ICD
- présence ou non d'une colite scanographique et/ou endoscopique
- complications de l'ICD : iléus, mégacôlon toxique, indication chirurgicale
- admission en soins continus ou en réanimation liée à l'ICD, le cas échéant : score SOFA, IGS-II, facteur V
- scores de sévérité de l'ICD : ZAR-score, présence ou non de critères de sévérité selon l'ESCMID (10)

### **c) Modalités de prise en charge**

La prise en charge de l'ICD a été décrite à l'aide des données suivantes :

- délai entre le début des symptômes et le début du traitement de l'ICD
- traitement choisi au diagnostic, lignes de traitement supplémentaires, justification du changement de ligne, durée totale de traitement
- prise en charge chirurgicale le cas échéant
- traitements concomitants : antibiothérapie ne visant pas *C. difficile*, IPP

## **d) Evolution**

L'évolution sous traitement a été décrite à l'aide des paramètres suivants :

- caractère réfractaire ou non de l'ICD
- délai d'apyrexie, délai d'arrêt des diarrhées
- survenue d'une ICD compliquée sous traitement, nécessité secondaire de prise en charge chirurgicale, de transfert en soins continus ou en réanimation
- issue de traitement : rémission, décès, le cas échéant : lien entre le décès et l'ICD, survenue d'effets indésirables, imputabilité du traitement

## **e) Données à J56**

Cinquante-six jours après la fin du traitement, les données suivantes ont été recueillies : statut vital, poids, IMC, survenue ou non d'une récurrence, antibiothérapie intercurrente, utilisation intercurrente d'IPP.

## ***D. Analyses statistiques***

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La fréquence des patients en rémission a été calculée avec son intervalle de confiance à 95%.

La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et l'incidence cumulée du décès lié à l'ICD a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès non lié à l'ICD en événement concurrent.

Chez les patients en rémission, l'incidence cumulée de la récurrence après la fin du traitement a été estimée par la méthode de de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès non lié à l'ICD en événement concurrent. La recherche des facteurs de risque de récurrence a été réalisée à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale.

La recherche des facteurs associés au délai entre le début des symptômes et le début du traitement a été réalisée à l'aide du test U de Mann-Whitney pour les variables qualitatives et à l'aide d'un modèle de Fine & Gray pour la récurrence.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## IV. Résultats

### A. Description de l'ensemble de la population

Sur la période allant du 1er mai 2020 au 31 mars 2021, 161 épisodes d'ICD ont été inclus, concernant 147 patients. Dix patients ont été inclus deux fois, deux patients ont été inclus trois fois. Le suivi de 119 épisodes a pu être mené jusqu'à 56 jours après la fin du traitement (figure 4).

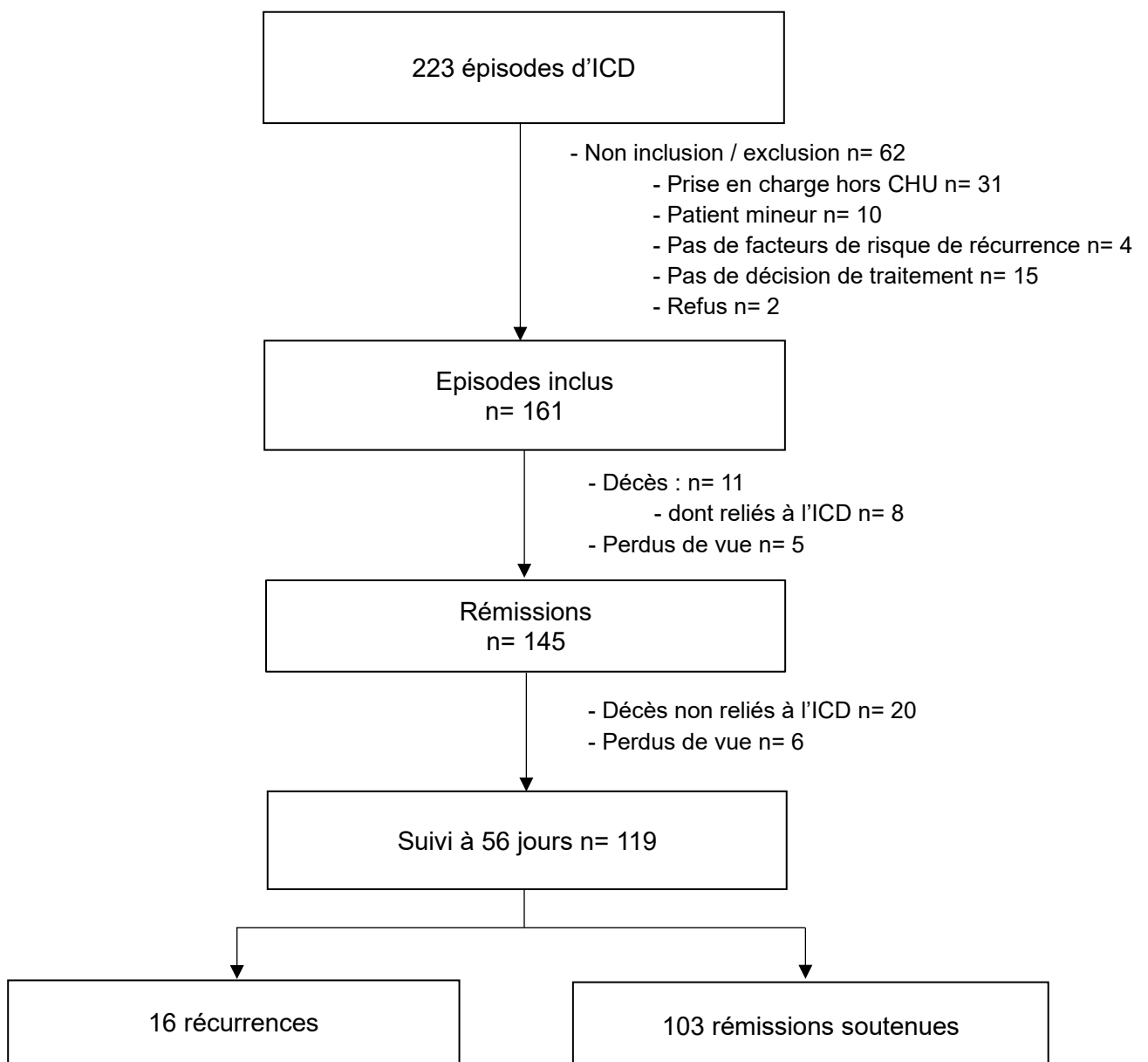


Figure 4: diagramme de flux de l'étude

## 1. Caractéristiques générales

Les patients étaient pris en charge dans l'ensemble du CHU de Lille (figure 5).

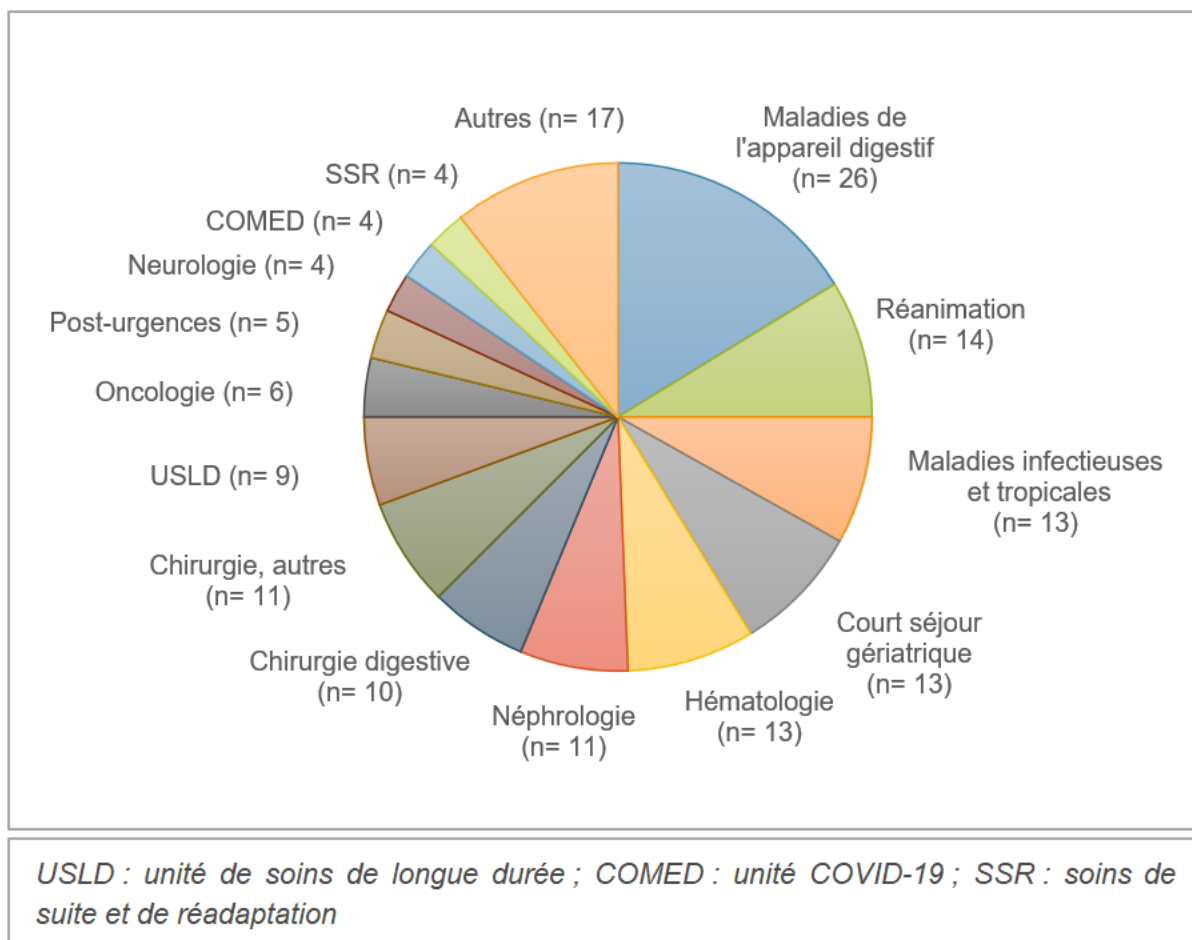


Figure 5: répartition des patients dans les différents services au moment du diagnostic (n= 161)

Tableau I : Caractéristiques générales et comorbidités des patients au diagnostic de l'infection à *Clostridioides difficile*

Variable	Médiane	(Q1-Q3)	(Min-Max)
<b>Age (années) (n= 161)</b>	65	(53-76)	(18-97)
<b>Poids (kg) (n= 157)</b>	68,9	(58-82)	(33-161)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) (n= 142)</b>	24,4	(20,9-28,5)	(12,0-56,3)
<b>Score de Charlson (n= 161)</b>	3	(2-6)	(0-11)
Variable	n	%	
<b>Sexe (n= 161)</b>			
Homme	68	42,2	
Femme	93	57,8	
<b>Grossesse, allaitement (n= 161)</b>	0	0	
<b>Comorbidités (n= 161)</b>			
Diabète	43	26,7	
Maladie rénale chronique	47	29,2	
Maladie cardio-vasculaire chronique	52	32,3	
Hépatopathie chronique	19	11,8	
Maladie respiratoire chronique	26	16,3	
Maladie neurologique chronique	43	26,7	
Immunodépression	88	54,7	
Transplantation d'organe solide	20	12,4	
Hémopathie maligne	21	13	
Allogreffe de CSH	5	3,1	
Cancer solide actif	35	21,7	
Chimiothérapie	30	18,6	
Corticothérapie	34	21,3	
Biothérapie	10	6,3	
Autres causes	7	4,3	
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	9	5,6	
Rectocolite hémorragique	1	0,6	
Maladie de Crohn	8	5	
Antécédent de résection digestive	26	16,1	
Syndrome du grêle court	0	0	
Colostomie, iléostomie terminale	3	1,9	
Troubles fonctionnels intestinaux	10	6,3	
Alimentation entérale (n= 160)	17	10,6	
<b>ICD communautaire (n= 161)</b>	15	9,3	
<b>ICD associée aux soins (n= 161)</b>	146	90,7	
<b>ICD nosocomiale (n= 161)</b>	105	65,2	
<b>Institutionnalisation (n= 160)</b>	10	6,3	
<b>Antécédent d'ICD (n= 161)</b>	25	15,5	
<b>Antécédent d'ICD dans les 6 mois (n= 161)</b>	20	12,4	
Légende : CSH : cellules souches hématopoïétiques			

## 2. Présentation initiale

Sur les 161 épisodes d'ICD, 143 correspondaient à un premier épisode (88,8%), 16 à une première récurrence (9,9%), un à une deuxième récurrence (0,6%), et un à une cinquième récurrence (0,6%).

Tableau II : Présentation clinique et paraclinique au diagnostic

Variable	n	%	
<b>Sévérité (n= 160)</b>			
ICD simple	49	30,6	
ICD sévère*	111	59,4	
ICD compliquée	5	3,1	
<b>Sepsis (n= 160)</b>	7	4,4	
<b>Choc septique (n= 160)</b>	4	2,5	
<b>Douleurs abdominales (n= 129)</b>	66	51,2	
<b>Iléus (n= 161)</b>	5	3,1	
<b>Mégacôlon toxique (n= 161)</b>	1	0,6	
<b>Perforation digestive (n= 161)</b>	0	-	
<b>Colite endoscopique (n= 6)</b>	4	66,7	
<b>Colite scanographique (n= 48)</b>	29	63	
<b>Insuffisance rénale aiguë (n= 149)</b>	32	21,5	
<b>Test immuno-enzymatique, toxine A/B (n= 158)</b>	82	51,9	
<b>PCR, toxine B (n= 78)</b>	78	100	
<b>PCR, toxine binaire (n= 74)</b>	10	13,5	
	<b>Médiane</b>	<b>(Q1-Q3)</b>	<b>(Min-Max)</b>
<b>Délai entre le début des symptômes et</b>			
- le diagnostic (jours) (n= 133)	2	(1-4)	(0-45)
- le traitement (jours) (n= 133)	3	(1-6)	(0-51)
<b>ZAR-score (n= 153)</b>	1	(1-2)	(0-6)
<b>Nombre de selles par jour (n= 128)</b>	4	(3-6)	(0-20)
<b>Température (°C) (n= 145)</b>	37,4	(36,8-38)	(35,2-39,9)
<b>Tension artérielle systolique (mmHg) (n= 137)</b>	114,0	(101-130)	(60-200)
<b>Fréquence cardiaque (bpm) (n= 137)</b>	90	(79-104)	(79-104)
<b>Saturation (%) (n= 135)</b>	97	(95-98)	(86-100)
<b>Paramètres biologiques</b>			
Leucocytes (G/L) (n= 156)	9,8	(7,1-14,4)	(0-107)
Hémoglobine (g/dL) (n= 156)	9,9	(8,6-12)	(4,2-15,4)
Albumine (g/L) (n= 122)	26	(23-30)	(15-42)
Préalbumine (g/L) (n= 28)	0,2	(0,1-0,2)	(0,0-0,3)
Créatinine (mg/L) (n= 152)	8,5	(6-13,5)	(1-479)
CRP (mg/L) (n= 152)	75,5	(33,5-130)	(1-83)

\*Sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID 2014



L'échelle de Bristol n'a pas pu être recueillie du fait d'un trop grand nombre de données manquantes.

## **B. Prise en charge thérapeutique : population globale**

### **1. Traitement médicamenteux de l'ICD**

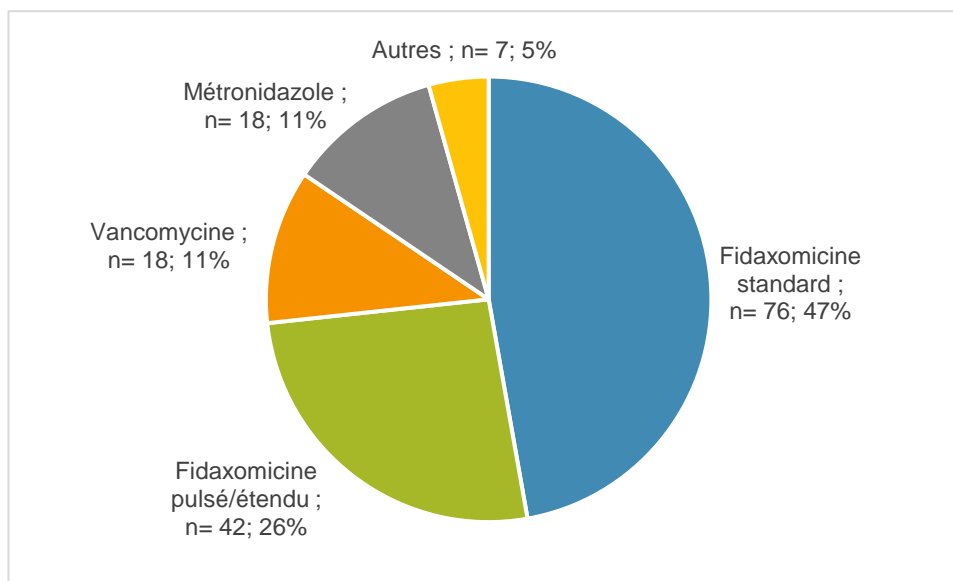


Figure 6: première ligne de traitement au diagnostic (n= 161)

Lors de la première ligne de traitement, les lignes thérapeutiques autres que la fidaxomicine, la vancomycine ou le métronidazole étaient des associations de traitements utilisées dans le cadre d'ICD sévères et/ou compliquées pour cinq épisodes (voir *IV.D.3 : ICD sévères et simples*), et des TMF pour deux épisodes correspondant à des récurrences multiples.

Sur les 160 épisodes suivis au-delà du premier jour de traitement, 144 (90%) ont été suivis d'une ligne de traitement, 12 (7,5%) ont été suivis de deux lignes de traitement, trois (1,9%) ont été suivis de trois lignes de traitement, et un (0,6%) a été suivi de quatre lignes de traitement. La deuxième ligne de traitement a été motivée dans six cas (37,5%) pour une mauvaise indication initiale, un cas (6,3%) pour faciliter le retour à domicile, et neuf cas (56,3%) pour un échec de traitement : deux échecs de

métronidazole en monothérapie, et sept ICD réfractaires (voir *IV.D.5 : ICD réfractaires*).

Un avis infectieux a été demandé pour 61 épisodes (37,9%).

## **2. Chirurgie**

Deux patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale :

- une patiente a présenté une ICD compliquée avec mégacôlon toxique et sepsis ayant motivé la réalisation d'une laparotomie, sans résection digestive au décours
- une patiente a présenté une poussée de maladie de Crohn pendant la prise en charge de l'ICD, avec un syndrome occlusif ayant nécessité une résection iléale de 20 cm

## **3. Autres traitements d'intérêt**

### **a) Antibiothérapie**

Une antibiothérapie avait été administrée dans les trois mois précédents lors de 86% des épisodes (139/152).

Une antibiothérapie concomitante a été administrée lors de 50% des épisodes (80/160). La durée médiane d'antibiothérapie concomitante était de 10 jours (Q1-Q3 : (5-14)).

Entre la résolution de l'ICD et la fin de la période de suivi, 33,3% des épisodes ont été suivis d'une antibiothérapie intercurrente (38/114) (figure 7).

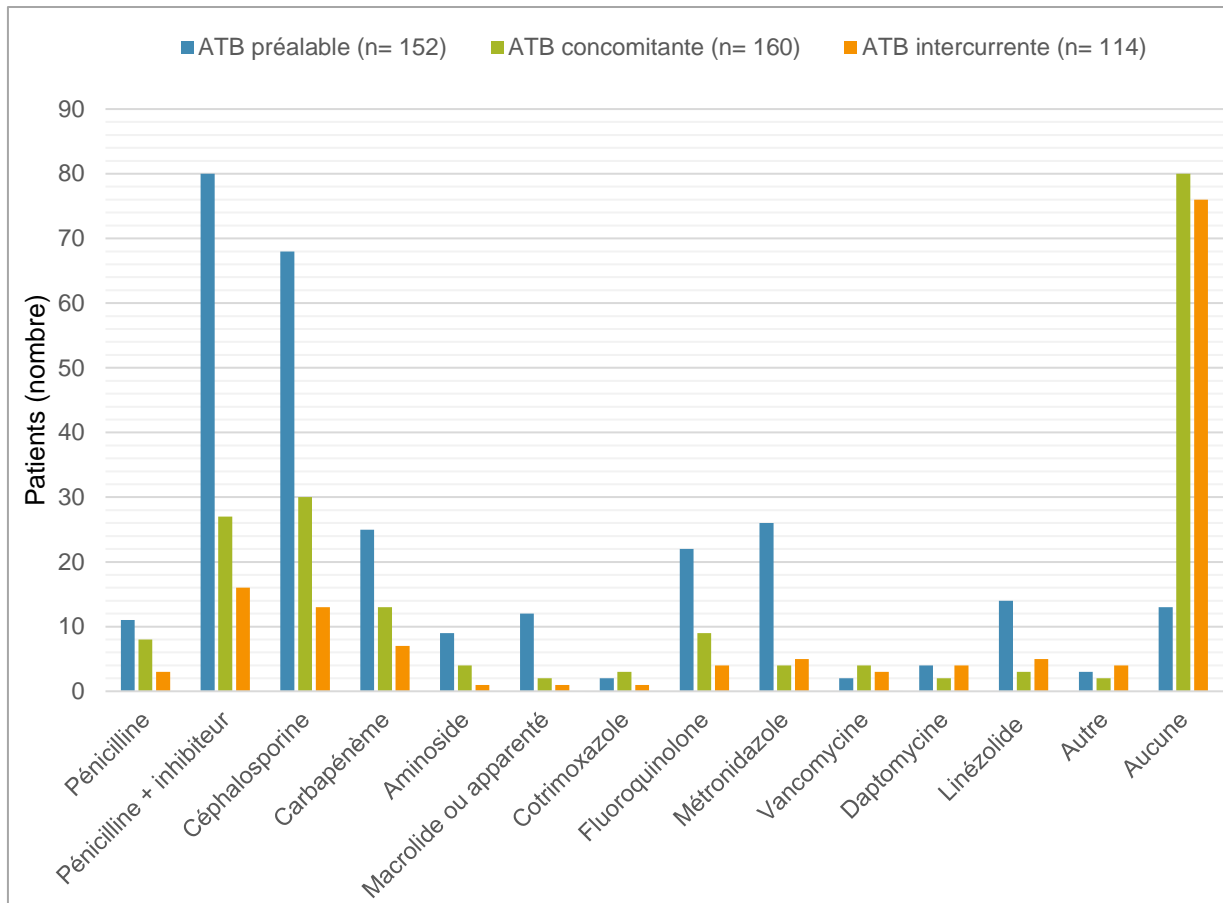


Figure 7: antibiothérapie avant, pendant et après le traitement spécifique de l'ICD

Par ailleurs, devant l'apparition de la symptomatologie digestive, 14 patients (8,7%) avaient reçu une antibiothérapie probabiliste, arrêtée lors du diagnostic d'ICD. Cette antibiothérapie comportait des céphalosporines par voie intraveineuse (IV) pour neuf patients, du métronidazole pour huit patients, une association pénicilline + inhibiteur de bêta-lactamase pour trois patients, du cotrimoxazole pour un patient.

### b) Inhibiteurs de la pompe à protons

Parmi les 161 épisodes d'ICD, 93 sont survenus chez des patients recevant des IPP (58,5%). Des IPP étaient prescrits de manière concomitante lors de 71 épisodes d'ICD (44,9%), et de manière intercurrente après la résolution de 48 épisodes (48 sur 103 soit 46,6%).

### C. Issue de traitement

Tableau III : issue de traitement des infections à *Clostridioides difficile* et suivi 56 jours après la fin du traitement

	n	%	
<b>Sous traitement :</b>			
ICD réfractaire (n= 157)	10	6,4	
Rémission (n= 153)	145	94,6	
<b>Fin de la période de suivi à J56</b>			
Récurrence (n= 122)	16	13,1	
Décès toutes causes (n= 150)	31	20,6	
Décès relié à l'ICD (n= 150)	8	5,3	
	Médiane	(Q1-Q3)	Min   Max
<b>Sous traitement :</b>			
Délai d'arrêt des diarrhées (jours) (n= 118)	3	(2-5)	(0-35)
Délai d'apyrexie (jours) (n= 23)	1	(1-2)	(0-4)
Durée totale de traitement (jours) (n= 153)	10	(10-20)	(1-35)
Durée d'hospitalisation (jours) (n= 136)	16,5	(8,5-28,5)	(0-147)
<b>Fin de la période de suivi à J56 :</b>			
Délai entre fin du traitement et récurrence (jours) (n= 14)	29	(14-45)	(5-55)
Nombre de selles par jour (n= 64)	2	(1-3)	(1-7)
Différence de poids (kg) (n= 88)	0	((-)-3-2)	((-)-26-14)

Légende : J56 : 56 jours après la fin du traitement

Le taux de rémission global était de 94,8% (IC 95% [89,9 ; 97,7]). Cinquante-six jours après la fin du traitement, l'incidence cumulée du risque de récurrence était de 10,3% (IC 95% [5,8 ; 16,1]).

Dix jours après le début du traitement, le taux de survie global était de 94,2%. Soixante-quinze jours après le début du traitement, ce taux était de 79,6%.

L'incidence cumulée du risque de décès lié à l'ICD était de 5,2% (IC 95% [2,4 ; 9,5]) (figure 8).

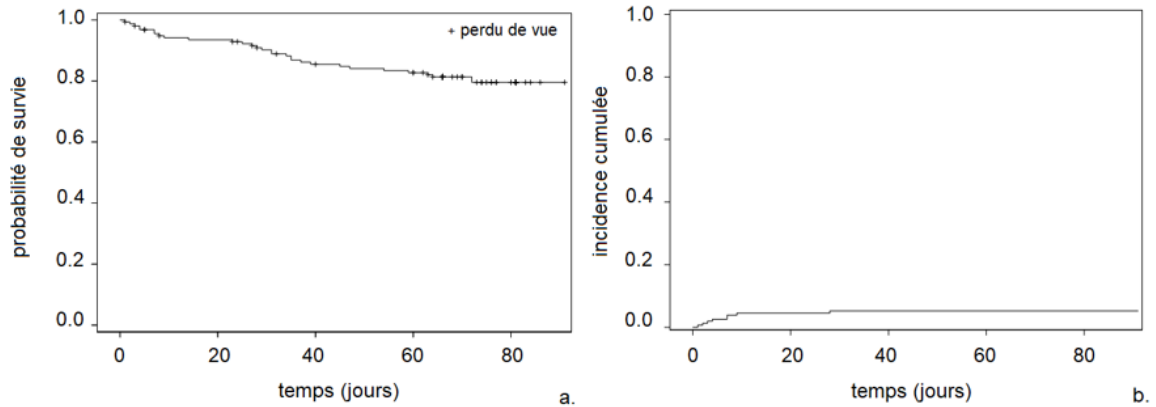


Figure 8 : courbe de survie des patients jusqu'à 56 jours après la fin du traitement  
 a. Courbe de survie globale  
 b. Incidence cumulée du risque de décès lié à l'infection à *Clostridioides difficile*

J0 : initiation du traitement

## **D. Description : sous-groupes**

### **1. Premier épisode**

Parmi les 161 épisodes inclus, 143 correspondaient à un premier épisode (88,8%) (tableaux IV et V).

Tableau IV : Terrain et présentation clinique au diagnostic des premiers épisodes d'infection à *Clostridioides difficile* à risque de récurrence

Terrain	Médiane	(Q1-Q3)	(Min-Max)
Age (années) (n= 143)	65	(54-77)	(19-97)
Poids (kg) (n= 140)	70	(58-83)	(36-161)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ) (n= 127)	25,1	(21,5- 29)	(12-53,6)
Score de Charlson (n= 143)	3	(2-6)	(0-11)
Variable	n	%	
<b>Sexe (n= 143)</b>			
Homme	59	41,3	
Femme	84	58,7	
<b>Comorbidités (n= 143)</b>			
Immunodépression	82	57,3	
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	8	5,6	
ICD communautaire (n= 143)	12	8,4	
ICD associée aux soins (n= 143)	131	91,6	
ICD nosocomiale (n= 143)	94	65,7	
Antécédents d'ICD < 6 mois (n= 143)	2	1,4	
Antibiothérapie préalable (n= 131)	123	93,9	
IPP préalable (n= 141)	83	58,9	
Présentation au diagnostic	n	%	
ICD simple (n= 142)	42	29,6	
ICD sévère* (n= 142)	100	70,4	
ICD compliquée (n= 142)	5	3,5	
Sepsis (n= 142)	7	4,9	
Choc (n= 143)	3	2,1	
Insuffisance rénale aiguë (n= 124)	31	22,6	
Test immuno-enzymatique, toxine libre (n= 140)	75	53,6	
PCR, toxine B (n= 67)	67	100	
PCR, toxine binaire (n= 67)	8	12,5	
Variable	Médiane	(Q1-Q3)	(Min-Max)
ZAR-score (n= 137)	1	(1-2)	(0-6)
Température (°C) (n= 131)	37,4	(36,8-38,1)	(36,1-39,9)
Nombre de selles par jour (n= 115)	4	(3-6)	(0-20)
Leucocytes (G/L) (n= 139)	9,8	(6,9-14,7)	(0-107)
Albumine (g/L) (n= 111)	26	(23-29)	(15-42)
CRP (mg/L) (n= 136)	79,5	(37,5-133)	(1-479)
<b>Délai entre début des symptômes et traitement (jours)</b>	3	(1-6)	(0-51)

\*Sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID 2014

Tableau V : Prise en charge, issue de traitement et suivi à J56 des premiers épisodes d'infection à *Clostridioides difficile*

Prise en charge au diagnostic	n	%	
<b>Traitement première ligne (n= 143)</b>			
Fidaxomicine standard	74	51,7	
Fidaxomicine pulsé/étendu	33	23,1	
Vancomycine	15	10,5	
Métronidazole	17	11,9	
Autre	4	2,8	
> 1 ligne de traitement (n= 142)	16	11,3	
ATB concomitant (n= 143)	73	51	
IPP concomitant (n= 140)	63	45	
<b>Evolution</b>			
ICD réfractaire (n= 136)	8	5,9	
Rémission globale (n= 135)	129	95,6	
<b>Rémission après une ligne de traitement*</b>			
fidaxomicine standard (n= 74)	69	93,2	
fidaxomicine pulsé/étendu (n= 29)	27	93,1	
vancomycine (n= 11)	9	81,8	
métronidazole (n= 13)	10	76,9	
<b>56 jours après la fin du traitement</b>			
Récurrence globale (n= 108)	15	13,9	
après fidaxomicine standard (n= 52)	6	11,5	
après fidaxomicine pulsé/étendu (n= 23)	3	13	
après vancomycine (n= 7)	3	42,9	
après métronidazole (n= 9)	2	22,2	
Décès toutes causes (n= 132)	27	20,4	
Décès relié à l'ICD (n= 132)	6	4,5	
	Médiane	(Q1-Q3)	(Min-Max)
Délai de résolution des diarrhées (jours) (n= 108)	3	(2-5)	(0-35)
Durée de traitement (jours) (n= 137)	10	(10-20)	(1-35)
Durée d'hospitalisation (jours) (n= 123)	17	(9-29)	(0-147)
Délai entre fin du traitement et récurrence (jours) (n= 13)	32	(20-45)	(20-45)

\*A l'exclusion des épisodes pour lesquels le traitement a été modifié par choix du clinicien

Parmi les patients ayant reçu plus d'une ligne traitement, six prescriptions de vancomycine ou métronidazole au diagnostic ont été modifiées par le clinicien en vue d'optimiser le traitement :

- parmi les 15 épisodes traités par vancomycine, quatre traitements ont été modifiés par de la fidaxomicine (26,7%), dont trois en schéma pulsé/étendu (20%)

- parmi les 17 épisodes traités par métronidazole, un traitement a été modifié par de la fidaxomicine en schéma standard (5,9%), et un traitement a été modifié par de la vancomycine (5,9%)

Par ailleurs, une patiente traitée par vancomycine a eu un changement de traitement pour du métronidazole à la sortie d'hospitalisation.

Les neuf autres modifications ont été réalisées en raison d'un échec de première ligne : deux échecs de métronidazole en monothérapie, et sept ICD réfractaires (voir IV.D.5 : *ICD réfractaires*).

## **2. Récurrences d'ICD**

### **a) Première récurrence**

Durant la période de suivi, 16 patients ont été pris en charge pour une première récurrence d'ICD, huit femmes et huit hommes. L'âge médian des patients était de 57,5 ans (Q1-Q3 : (38,5-71,0)). Le score de Charlson médian était de 2,5 (Q1-Q3 : (0-5,5)). Six patients étaient immunodéprimés (37,5%). Un patient présentait une maladie de Crohn.

Tous les patients avaient reçu des antibiotiques dans les trois mois précédant la récurrence, principalement des céphalosporines (n= 9 soit 56,3%), une association pénicilline + inhibiteur de bêta-lactamase (n= 8 soit 50%) ou des carbapénèmes (n= 4 soit 25%). Huit patients recevaient des IPP avant et pendant la prise en charge de l'ICD (50%).

Le diagnostic a été posé sur la présence de l'antigène GDH et de toxines libres dans les selles pour six patients (37,5%). Les dix autres épisodes avaient été diagnostiqués sur la positivité de la PCR ; parmi les PCR réalisées, deux mettaient en évidence le gène codant pour la toxine binaire (20%).



Dix épisodes étaient sévères selon les critères de l'ESCMID de 2014 (62,5%). Il n'y avait pas d'ICD compliquée.

Tous les patients ont bénéficié d'une seule ligne de traitement, comprenant de la fidaxomicine pour 12 patients (75%), en schéma pulsé/étendu pour neuf patients (56,3%). La fidaxomicine était combinée à du bezlotoxumab chez une patiente (6,3%) et à du métronidazole chez un patient (6,3%). Les autres patients ont reçu de la vancomycine seule (n= 3 soit 18,8%) ou du métronidazole seul (n= 1 soit 6,3%).

Sept patients recevaient une autre antibiothérapie de manière concomitante (43,8%). D'après les données disponibles, un avis infectieux a été demandé pour neuf patients (56,3%).

Le traitement a été suivi d'une rémission lors de 14 épisodes (87,5%).

Durant la période de suivi, on dénombre quatre décès (25%), dont deux en lien avec une ICD réfractaire (12,5%).

Parmi les 12 patients en vie à 56 jours de la fin du traitement, une patiente (8,3%) a présenté une seconde récurrence dix jours après la fin du traitement, sans avoir reçu d'IPP ni d'antibiothérapie intercurrente.

Trois patients avaient reçu une antibiothérapie intercurrente (25%).

Tableau VI : présentation au diagnostic, prise en charge et issue de traitement des premières récurrences d'infection à *Clostridioides difficile*

Cas	Age, sexe	Charlson	Episode antérieur		Episode actuel		Rémission	Récurrence
			Sévérité*	Traitement	Sévérité*	Traitement		
1	39, F	0	Simple	Métronidazole	Simple	Fidaxo. étendu	Oui	Non
2	65, F	6	Sévère	Vancomycine	Sévère	Fidaxo. étendu	Oui	Non
3	18, M	2	Sévère	Vancomycine	Sévère	Fidaxo. étendu	Oui	Non
4	38, F	0	Simple	Fidaxomicine	Simple	Fidaxo. étendu	Oui	Non
5	84, F	4	Sévère	Fidaxomicine	Simple	Fidaxo. étendu	Oui	Non
6	83, M	10	Simple	Fidaxomicine	Simple	Fidaxo. étendu	Non, décès J28	
7	62, F	2	Sévère	Fidaxo. étendu	Sévère	Fidaxo. étendu	Oui	Non
8	76, M	6	Simple	Fidaxo. étendu	Simple	Fidaxo. étendu	Oui	Non
9	38, F	0	Simple	Fidaxomicine	Sévère	Fidaxo. étendu + bezlotoxumab	Oui	Non
10	53, M	4	Sévère	Fidaxomicine	Simple	Fidaxomicine	Oui	Non
11	25, F	0	Sévère	Vancomycine	Sévère	Fidaxomicine	Oui	Récurrence J22
12	74, M	5	Sévère	NR	Sévère, choc septique	Fidaxomicine + métronidazole	Non, décès J7	
13	68, M	2	Sévère	Vancomycine	Simple	Vancomycine	Oui	Non
14	55, M	3	Sévère	Fidaxomicine	Simple	Vancomycine	Oui	Non
15	44, M	0	Simple	Métronidazole	Simple	Vancomycine	Oui	Décès autre cause
16	60, F	11	Sévère	Fidaxomicine	Simple	Métronidazole	Oui	Décès autre cause

Légende : M : masculin ; F : féminin ; fidaxo. étendu : fidaxomicine en schéma pulsé/étendu ; NR : non renseigné ; J0 : début du traitement  
\* sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014

## **b) Récurrences multiples**

Deux patients ont présenté plus d'une récurrence d'ICD :

- La patiente n°11 (tableau VI), âgée de 25 ans, présentant pour seul antécédent des troubles du transit d'étiologie indéterminée, a bénéficié d'une TMF au décours de sa deuxième récurrence d'ICD. L'épisode était sévère avec présence d'une colite scanographique. Le transplant a été administré par voie rectale après quatre jours de traitement par fidaxomicine et préparation colique. Il n'y a pas eu de récurrence par la suite.

- Une patiente de 74 ans, hémodialysée chronique, a été admise au CHU pour réalisation d'une TMF devant une cinquième récurrence d'ICD. Lors de l'épisode initial, la patiente avait été traitée depuis son centre d'hémodialyse habituel par dix jours de métronidazole, puis deux cures de dix jours de vancomycine pour la première et deuxième récurrence, une cure de dix jours de fidaxomicine lors de la troisième récurrence, et une cure de fidaxomicine en schéma pulsé/étendu lors de la quatrième récurrence.

La cinquième récurrence était sévère avec douleurs abdominales importantes et albuminémie à 23 g/L. Le transplant a été administré par voie naso-jéjunale après quatre jours de traitement par vancomycine et préparation colique. Il n'y a pas eu d'effets indésirables au décours, ni de récurrence durant la période de suivi.

### **3. ICD sévères et ICD simples**

On dénombre 50 épisodes d'ICD simples (31,3%) et 110 épisodes d'ICD sévères (68,8%).

Tableau VII : Présentation clinique et paraclinique de l'infection à *Clostridioides difficile* au diagnostic en fonction de la sévérité

Terrain	ICD simple			ICD sévère*			
	n	Médiane	(Q1-Q3)	n	Médiane	(Q1-Q3)	
<b>Age (années)</b>	50	71	(58-84)	110	64	(50-74)	
<b>Charlson</b>	50	3	(2-6)	110	3	(2-6)	
		n	%	n	%		
<b>Sexe</b>							
<b>Homme</b>		25/50	50	43/110	39,1		
<b>Femme</b>		25/50	50	67/110	60,9		
<b>Immunodépression</b>		23/50	46	64/110	58,2		
<b>MICI</b>		0/50	0	8/110	7,3		
<b>Présentation initiale</b>		n	%	n	%		
<b>Premier épisode d'ICD</b>		41/50	82	101/110	91,8		
<b>Première récurrence</b>		9/50	18	7/110	6,4		
<b>≥ deuxième récurrence</b>		0/50	-	2/110	1,8		
<b>ICD communautaire</b>		4/50	8	11/110	10		
<b>ICD liée aux soins</b>		46/50	92	99/110	90		
<b>ICD nosocomiale</b>		43/50	86	62/110	56,4		
<b>Douleurs abdominales</b>		0/30	-	59/91	64,8		
<b>Température ≥ 38,5°C</b>		0/49	-	23/100	23		
<b>Sepsis</b>		0/50	-	7/109	6,4		
<b>Choc septique</b>		0/50	-	4/109	3,7		
<b>Iléus</b>		0/50	-	5/110	4,5		
<b>Mégacôlon toxique</b>		0/50	-	1/110	0,9		
<b>Colite scanographique</b>		0/3	-	28/42	66,7		
<b>Colite endoscopique</b>		0/1	-	4/5	80		
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>		0/46	-	31/103	30,1		
<b>Test immuno-enzymatique, toxine libre</b>		22/50	44	60/109	55		
<b>PCR, toxine B</b>		28/28	100	49/49	100		
<b>PCR, toxine binaire</b>		3/26	11,6	7/47	14,9		
		n	Médiane	(Q1-Q3)	n	Médiane	(Q1-Q3)
<b>Délai entre début des symptômes et traitement</b>		38	2	(1-4)	93	3	(2-6)
<b>ZAR-score</b>		50	1	(0-1)	103	2	(1-2)
<b>Nombre de selles par jour</b>		42	4	(3-5)	85	4	(3-6)
<b>Leucocytes (G/L)</b>		50	8.7	(7,1-10,1)	106	11.4	(7,2-16)
<b>Albumine (g/L)</b>		36	28	(25-31,5)	86	25	(22-28)
<b>CRP (mg/L)</b>		47	55	(14-98)	105	92	(42-157)
<b>Lactates (mmol/L)</b>		0	-	-	18	1,6	(0,9-2,8)
<b>Bicarbonates (mmol/L)</b>		13	23,5	(23-25,3)	36	22	(18,1-25,3)
<b>SOFA</b>		0	-	-	9	5	(5-7)
<b>IGS-II</b>		0	-	-	9	53	(46-59)

\* sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014

Lorsque l'hypoalbuminémie précédait le début des symptômes de l'ICD, elle n'était pas considérée comme un marqueur de gravité de l'infection.

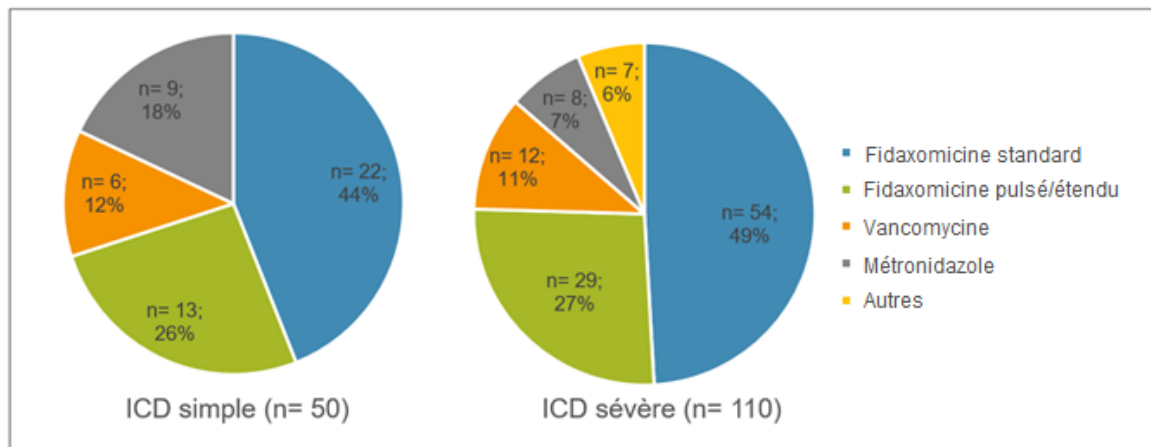


Figure 9 : traitement de première ligne des infections à *Clostridioides difficile* (ICD) en fonction de leur sévérité au diagnostic

Parmi les ICD sévères, les autres traitements correspondaient à une TMF dans le cadre de récurrences multiples (n= 2/110, 1,8% ; voir *IV.D.2.b : Récurrences multiples*), ou à des associations de traitements :

- vancomycine par voie orale et métronidazole par voie intraveineuse (n= 2 soit 1,8%)
- fidaxomicine par voie orale et métronidazole par voie intraveineuse (n= 2 soit 1,8%)
- fidaxomicine par voie entérale et lavement de vancomycine (n= 1 soit 1%)

Tableau VIII : évolution sous traitement et issue de traitement des infections à *Clostridioides difficile* selon la sévérité de la présentation au diagnostic

Période de traitement	ICD simple			ICD sévère*		
	n	%		n	%	
<b>Antibiothérapie concomitante</b>	23/49	46,9		57/110	51,8	
<b>IPP concomitant</b>	21/49	42,9		49/110	45,4	
<b>Avis infectieux</b>	19/50	38		42/110	38,2	
<b>Chirurgie</b>	0/50	0		2/110	1,8	
<b>&gt; 1 ligne de traitement</b>	5/49	10,2		11/110	10	
<b>ICD réfractaire</b>	1/47	2,1		9/105	8,6	
<b>Rémission</b>	46/47	97,9		98/105	95,7	
	n	Médiane	(Q1-Q3)	n	Médiane	(Q1-Q3)
<b>Délai de résolution des diarrhées (jours)</b>	41	2	(1-4)	77	3	(2-5)
<b>Durée de traitement (jours)</b>	46	10	(10-20)	106	10	(10-21)
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>	37	19	(11-37)	98	16	(7-26)
<b>56 jours après la fin du traitement</b>	n	%		n	%	
<b>Récurrence</b>	5/38	13,2		11/83	13,3	
<b>Décès relié à l'ICD</b>	1/48	2		7/106	6,4	
<b>Décès toutes causes</b>	9/46	19,6		22/103	21,4	
<b>Antibiothérapie intercurrente</b>	11/33	33,3		27/80	33,8	
<b>IPP intercurrent</b>	14/31	45,2		34/71	47,9	
	n	Médiane	(Q1-Q3)	n	Médiane	(Q1-Q3)
<b>Nombre de selles par jour</b>	24	1	(1-3)	39	2	(2-3)
<b>Différence de poids (kg)</b>	29	0	((-)-3-2)	58	(-)0.5	((-)-3-2)
<b>Délai entre fin du traitement et récurrence (jours)</b>	4	47	(37-54)	10	22	(12-35)

\*sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014

Parmi les épisodes traités par plus d'une ligne thérapeutique, le changement de traitement a été effectué par choix du clinicien en l'absence d'échec clinique dans 3/5 cas pour les ICD simples (60%) et dans 4/11 cas pour les ICD sévères (36,4%). Les autres modifications ont été faites en raison d'ICD réfractaires ou d'échec de métronidazole en monothérapie.

#### **4. ICD compliquées au diagnostic**

Cinq patients ont été pris en charge pour une ICD compliquée, quatre femmes (80%) et un homme (20%). L'âge médian des patients était de 68 ans ((Q1-Q3 : (42,5-88)). Le score de Charlson médian était de 4 (Q1-Q3 : (3-5,5)). Deux patients étaient immunodéprimés sur un cancer solide actif (40%). Aucun patient ne présentait de MICI. Tous correspondaient à un épisode initial d'ICD.

Tous les patients avaient reçu des antibiotiques dans les trois mois précédant l'ICD. Deux patients avaient reçu des IPP avant le début des symptômes (40%). Quatre épisodes étaient liés aux soins (80%), trois étaient nosocomiaux (60%), un était communautaire (20%).

Des toxines libres étaient détectables dans les selles de quatre patients (80%). Le dernier épisode a été diagnostiqué par PCR, sans mise en évidence de gène codant pour la toxine binaire. Le délai entre le début des symptômes et le traitement était évaluable lors de trois épisodes, et estimé respectivement à cinq, trois et deux jours.

Le traitement spécifique de l'ICD et l'issue de traitement sont détaillés dans le tableau IX. Trois patients recevaient une antibiothérapie de manière concomitante (60%). Trois patients recevaient des IPP de manière concomitante (60%). D'après les données disponibles, aucun avis infectieux n'a été demandé.

Durant la période de suivi, trois patients sont décédés (60%), avec deux décès imputables à l'ICD (40%). La troisième patiente présentait de lourdes comorbidités, avec une décision de limitations des thérapeutiques actives posée durant sa prise en charge.

Tableau IX : présentation au diagnostic, prise en charge et issue de traitement des infections à *Clostridioides difficile* compliquées

Cas	Age, sexe	Charlson	Sévérité*	1ère ligne	Chirurgie	Rémission	Durée de traitement (jours)	Réurrence
1	91, F	5	Mégacôlon toxique, choc septique Iléus	Vancomycine + métronidazole IV	Non	Non	Décès à J2	-
2	33, M	6	Iléus	Fidaxomicine	Non	Oui	10	Non
3	52, F	2	Iléus	Métronidazole IV 500mg*4/j	Non	Oui	6	Non
4	85, F	4	Iléus	Fidaxomicine	Non	Oui	4	Décès à J23 autre cause
5	68, F	4	Iléus, sepsis	Fidaxomicine + métronidazole IV	Laparotomie blanche	Non	Décès à J1	-

Légende : F : féminin ; M : masculin ; IV : intraveineux ; J0 : début du traitement

\* sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014



## 5. ICD réfractaires

Dix patients ont été pris en charge pour une ICD réfractaire, quatre femmes (40%) et six hommes (60%). L'âge médian des patients était de 70 ans ((Q1-Q3 : (53-82,3)). Le score de Charlson médian était de trois (Q1-Q3 : (2-5,5)). Quatre patients étaient immunodéprimés (40%). Aucun patient ne présentait de MICI.

Un seul patient n'avait pas reçu d'antibiothérapie dans les trois mois précédents le début des symptômes (1/8 soit 12,5%). Cinq patients avaient reçu des IPP avant le début des symptômes (5/9 soit 55,6%).

Huit épisodes étaient liés aux soins (80%), cinq épisodes étaient nosocomiaux (50%), deux étaient communautaires (20%). Deux patients étaient pris en charge pour une première récurrence d'ICD (20%) et sont également décrits au paragraphe *IV.D.2.a : Première récurrence*.

Des toxines libres étaient détectables dans les selles de cinq patients (50%). Parmi les cinq épisodes détectés par PCR, une PCR était positive pour le gène codant pour la toxine binaire (20%). Le délai médian entre le début des symptômes et le traitement était de quatre jours (n= 8, Q1-Q3 : (1,25-8)).

Neuf patients présentaient une ICD sévère au diagnostic (90%). Il n'y avait pas d'ICD compliquée.

Le traitement spécifique de l'ICD est détaillé dans le tableau X. Durant la prise en charge, huit patients ont reçu des antibiotiques de manière concomitante (80%). Quatre patients recevaient des IPP (40%). Un avis infectieux a été demandé lors de huit épisodes (80%).

Six épisodes ont été suivis d'une rémission (60%), avec un délai de résolution des diarrhées médian de 13 jours (Q1-Q3 : (6,8-19)). La durée médiane de traitement

était de 20 jours (Q1-Q3 : (19,5-25)), et la durée médiane d'hospitalisation de 24,5 jours (Q1-Q3 : (19-28,5)).

Quatre patients sont décédés avant la résolution des diarrhées (40%). Parmi eux, un patient était en cours de prise en charge pour une pancréatite aiguë, un patient a présenté une ischémie œsophagienne, un patient (n°10, tableau X) présentait un syndrome de glissement au moment du diagnostic et a présenté des troubles du transit fluctuants sans amélioration pendant 28 jours.

Parmi les six patients en vie à la fin de la période de suivi, on n'observe aucune récurrence d'ICD. Un patient a reçu une antibiothérapie intercurrente (16,7%).

Tableau X : présentation au diagnostic, prise en charge et issue de traitement des infections à *Clostridioides difficile* réfractaires

Cas	Age, sexe	Charlson	Sévérité*	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne	4ème ligne	Rémission	Durée de traitement (jours)
1	38, F	2	Sévère	Vancomycine	Fidaxo. étendu	Tigécycline + lavement teico.	-	Oui	25
2	58, M	7	Sévère	Vancomycine	Fidaxomicine	Fidaxomicine + lavement vanco.	-	Oui	25
3	29, F	2	Sévère	Fidaxo. étendu	Vancomycine	-	-	Oui	18
4	82, M	3	Sévère	Fidaxomicine	Vancomycine	-	-	Oui	20
5	66, M	2	Sévère	Fidaxomicine	Vancomycine + métronidazole + tigécycline	Vancomycine + tigécycline	TMF	Oui	20
6	65, F	3	Sévère, sepsis	Fidaxomicine	Vancomycine	-	-	Oui	20
7**	74, M	5	Sévère, choc	Fidaxomicine + métronidazole	-	-	-	Décès J7	7
8	84, F	2	Sévère, choc	Vancomycine + métronidazole	Tigécycline + lavement teico.	Fidaxo. étendu	-	Décès J9	9
9	74, M	4	Sévère	Fidaxo. étendu	-	-	-	Décès J7	7
10**	83, M	10	Simple	Fidaxo. étendu	-	-	-	Décès J28	25

Légende : M : masculin ; F : féminin, choc : choc septique ; fidaxo. : fidaxomicine ; teico. : teicoplanine ; vanco. : vancomycine ;

J0 : début du traitement

\* sévérité attestée d'après les recommandations de l'ESCMID de 2014

\*\* première récurrence

## 6. Episodes d'ICD suivis d'une récurrence

Durant la période de suivi, 16 épisodes pris en charge au CHU ont été suivis d'une récurrence, correspondant à 15 patients : huit femmes (53,3%) et sept hommes (46,7%). Ces épisodes correspondaient dans la majorité des cas à un premier épisode d'ICD (15/16 soit 93,8%). Une patiente a été prise en charge pour deux récurrences consécutives d'ICD (voir *IV.D.2.b : Récurrences multiples*).

L'âge médian était de 61 ans (Q1-Q3 : (42-72,5)). Le score de Charlson médian était de 3,1 (Q1-Q3 : (0,5-5)). Sept patients étaient immunodéprimés (46,7%). Une patiente présentait une maladie de Crohn, une patiente présentait des troubles du transit chroniques d'étiologie indéterminée, un patient présentait des troubles fonctionnels intestinaux, un patient présentait une colite radique.

Quatorze épisodes étaient liés aux soins (87,5%), neuf épisodes étaient nosocomiaux (56,3%), deux épisodes étaient communautaires (12,5%).

Des toxines libres étaient détectées dans les selles de lors de neuf épisodes (60%). Parmi les sept épisodes diagnostiqués par PCR, deux PCR mettaient en évidence le gène codant pour la toxine binaire (28,6%). Le délai médian entre le début des symptômes et le traitement était de 3,5 jours (n= 14, Q1-Q3 : (1-9)). L'ICD était sévère au diagnostic lors de 11 épisodes (68,8%). Il n'y avait pas d'ICD compliquée.

Le traitement spécifique des épisodes d'ICD ayant conduit à une récurrence est détaillé dans le tableau XI. Parmi les premiers épisodes d'ICD, la fidaxomicine avait été majoritairement choisie en première ligne (9 cas sur 15 soit 60%). Durant la prise en charge, une antibiothérapie a été prescrite de manière concomitante pour huit épisodes (60%), et des IPP pour 11 épisodes (68,8%). Un avis infectieux a été demandé lors de trois épisodes (18,8%).

Le délai de résolution des diarrhées médian était de 5 jours (n= 10, Q1-Q3 : (2-5)). La durée médiane de traitement était de 10 jours (Q1-Q3 : (10-15)).

Une antibiothérapie intercurrente a été administrée après la résolution de 10 épisodes (66,7%). Des IPP intercurrents ont été administrés après la résolution de sept épisodes (7/14 soit 50%). Le délai médian entre la fin du traitement et la récurrence était de 29 jours (n= 14, Q1-Q3 : (14-45)).

Tableau XI : présentation au diagnostic, prise en charge et délai de récurrence des épisodes d'infection à *Clostridioides difficile* suivis d'une récurrence

Patient	Age	Sexe	Charlson	Sévérité*	Traitement	Durée de traitement (jours)	Délai de récurrence (jours)
1	84	F	4	Sévère	Fidaxomicine	10	26
2	65	F	6	Sévère	Vancomycine	10	10
3	82	M	6	Simple	Fidaxomicine	10	41
4	69	M	2	Sévère	Vancomycine	8	20
5	55	M	3	Sévère	Fidaxomicine	10	24
6	62	F	2	Sévère	Fidaxo. pulsé/étendu	21	49
7	25	F	0	Sévère	Vancomycine	10	14
7**	"	"	"	Sévère	Fidaxomicine	10	12
8	60	F	11	Sévère	Fidaxo. pulsé/étendu	20	45
9	44	M	0	Sévère	Métronidazole	10	5
10	38	F	0	Sévère	Fidaxomicine	10	NR
11	85	F	2	Simple	Métronidazole : échec à J6, puis fidaxomicine	16	53
12	53	M	4	Sévère	Fidaxomicine	10	35
13	76	M	6	Simple	Fidaxo. pulsé/étendu	25	55
14	40	F	1	Simple	Métronidazole	10	32
15	69	M	2	Simple	Fidaxomicine	10	NR

\*sévérité attestée selon les critères de l'ESCMID de 2014

\*\*première récurrence

Délai de récurrence : délai entre la fin du traitement et la survenue de nouveaux symptômes d'ICD

## E. Recherche de facteurs de risque de récurrence

Parmi les différents critères étudiés, seuls l'administration concomitante d'IPP et le délai de prise en charge de l'ICD constituaient des facteurs significativement associés au risque de récurrence. On ne met pas en évidence de lien entre la survenue de récurrence et le type de traitement reçu, le comparateur étant la fidaxomicine en schéma standard (tableau XIII). Les effectifs des sous-groupes concernés étaient insuffisants pour évaluer l'impact des paramètres suivants : sepsis, choc septique, ICD réfractaire, ICD compliquée, présence du gène codant pour la toxine binaire.

Tableau XIII : lien entre différents critères et survenue d'une récurrence d'infection à *Clostridioïdes difficile* 56 jours après la fin du traitement

Paramètre étudié	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95%	p value
Age ≥ 65 ans	0,78	[0,27 ; 2,24]	0,65
Immunodépression	0,42	[0,14 ; 1,23]	0,11
ICD sévère, critères ESCMID	1,24	[0,40 ; 3,87]	0,70
Antécédent d'ICD	1,57	[0,43 ; 5,65]	0,49
Antécédent d'ICD dans les 6 mois	0,54	[0,07 ; 4,27]	0,56
Récurrence d'ICD	0,63	[0,07 ; 5,0]	0,66
Présence de toxines libres dans les selles	1,44	[0,50 ; 4,10]	0,49
Délai de prise en charge (pour une augmentation de 5 jours)	1,36	[1,18 ; 1,55]	<0,001
Traitement 1 <sup>ère</sup> ligne			0,29
Fidaxomicine standard	référence	référence	
Fidaxomicine étendu	1,14	[0,28 ; 4,60]	
Vancomycine	2,87	[0,66 ; 12,43]	
Métronidazole	3,06	[0,74 ; 12,60]	
Antibiothérapie curative concomitante	1,46	[0,50 ; 4,20]	0,48
Antibiothérapie préventive / suppressive	1,01	[0,29 ; 3,53]	0,98
IPP concomitant	3,30	[1,03 ; 10,48]	0,043

## **F. Délai de prise en charge**

Le délai de prise en charge était défini comme le délai entre le début des symptômes et l'initiation du traitement. Au moment du diagnostic, les patients qui présentaient des symptômes sévères avaient eu un délai de prise en charge plus long (tableau XIV). On ne retrouve pas d'association significative entre le délai de prise en charge et la survenue d'une ICD réfractaire ( $p= 0,49$ ). Les faibles effectifs dans les sous-groupes concernés n'ont pas permis d'analyser le lien entre délai de prise en charge et survenue d'une ICD compliquée ou d'un décès en lien avec l'ICD.

Tableau XIII : délai de prise en charge et présentation de l'infection à *Clostridioides difficile* au diagnostic

Critère de sévérité étudié	Absence de critères de sévérité au diagnostic		Présence de critères de sévérité au diagnostic		p
	n	Délai de prise en charge (jours) Médiane (Q1-Q3)	n	Délai de prise en charge (jours) Médiane (Q1-Q3)	
<b>ESCMID 2014</b>	50	2 (1-4)	110	3 (2-6)	0.01
<b>ZAR-score <math>\geq 2</math></b>	93	2 (1-5)	60	4 (2-6,5)	0.03
<b>Sepsis ou choc septique</b>	149	3 (1-5)	11	7 (5-9,5)	<0.001

## V. Discussion

### A. Limites méthodologiques

L'objectif principal de cette étude était de décrire les modalités de traitement des patients pris en charge au CHU pour une ICD à risque de récurrence.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, certaines données étaient manquantes, d'autant plus après la sortie d'hospitalisation. Pour certaines données, la précision du recueil a pu différer d'un patient à l'autre. Le nombre de selles par jour, par exemple, était principalement retranscrit d'après le plan de soins infirmier : selon l'autonomie du patient, ce paramètre pouvait être plus ou moins précisément renseigné. L'échelle de Bristol qui permet de qualifier les diarrhées n'a pas pu être recueillie, or celle-ci fait partie du critère composite de la définition d'un épisode d'ICD.

Certains épisodes ont peut-être été traités et inclus par excès. Le portage de *C. difficile* toxinogène peut être asymptomatique et persister plusieurs semaines à plusieurs mois (53,54) : un résultat microbiologique positif doit s'interpréter avec le tableau clinique du patient (22,23). Pour 78 épisodes sur 160 (48,8%), le diagnostic avait été posé sur l'identification de *C. difficile* toxinogène dans les selles par PCR, sans mise en évidence de toxines libres par méthode immuno-enzymatique. Les tests PCR sont sensibles mais peuvent manquer de spécificité pour le diagnostic d'ICD (24).

Le délai de résolution des symptômes et l'assertion de la rémission de l'ICD ont pu être impactés par la difficulté à évaluer les symptômes digestifs.

Cette étude inclut 161 épisodes d'ICD, parmi lesquels 143 correspondaient à un premier épisode (88,8%), 16 à une première récurrence (9,9%), un à une deuxième récurrence (0,6%), et un autre une cinquième récurrence (0,6%). Seules cinq ICD



compliquées (5/160 soit 3,1%), 10 ICD réfractaires (10/157 soit 6,4%) et 16 récurrences (16/122 soit 13,1%) ont été observées. En raison de la faible taille de ces échantillons, il n'a pas été possible de réaliser d'analyses comparatives dans les sous-groupes correspondant. De même, les résultats des analyses statistiques concernant les facteurs de risque de récurrence et l'impact du délai de prise en charge doivent être interprétés avec prudence, comparés à la littérature et confortés par d'autres études.

Au sein de la population globale, une expertise en infectiologie a été relevée pour 61 épisodes d'ICD (37,9%). Le fait d'avoir demandé un avis infectieux n'était peut-être pas toujours tracé dans le dossier médical. Un référentiel était à disposition des cliniciens pour aide à la prise en charge des patients : la consultation de ce référentiel n'est pas tracée, et n'a pu être appréhendée de manière rétrospective.

En cas d'ICD réfractaire ou de première récurrence, un recours à un avis infectieux spécialisé était préconisé par le référentiel, notamment en cas de récurrence suivant un traitement par fidaxomicine. Dans ces deux sous-groupes, les avis infectieux ont été sollicités dans respectivement 80% (8/10) et 56,3% des cas (9/16). Les récurrences multiples motivant une TMF ont été prises en charge au sein du service de maladies infectieuses.

Ce travail permet d'avoir une vision globale de l'application d'un référentiel de prise en charge des ICD au CHU de Lille. Ce référentiel inclut des propositions thérapeutiques mal définies dans les recommandations en vigueur au moment de l'étude (10,11), notamment concernant le recours à la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu ou au bezlotoxumab, le traitement des récurrences, la prise en charge des ICD réfractaire et/ou compliquées. L'IDSA et l'ESCMID ont toutes deux communiqué une actualisation des recommandations de prise en charge des patients

atteints d'ICD, respectivement en juillet et en octobre 2021 (51,52). Une actualisation du référentiel du CHU de Lille est nécessaire pour s'y conformer. Cette étude dresse un état des lieux des pratiques au sein du CHU de Lille, qui peut servir de base à la révision du référentiel.

## **B. Epidémiologie**

L'âge médian des patients inclus dans notre étude est de 65 ans, pour une médiane d'âge estimée à 75 ans parmi les patient pris en charge en milieu hospitalier pour une ICD en Europe (1). Dans les essais thérapeutiques les plus récents, la médiane d'âge des patients inclus va de 61 ans à 75 ans (12–14,28,35).

Notre étude inclut une population fragile et comorbide, avec un score de Charlson médian à 3. On note une grande part de patients immunodéprimés (88/161 soit 54,7%). Parmi les marqueurs de fragilité, l'albuminémie médiane était de 26g/L (n= 122, Q1-Q3 : (23-30)), pouvant témoigner de la gravité de l'atteinte mais aussi d'une dénutrition sous-jacente. Le taux de mortalité toutes causes à huit semaines de la fin du traitement est de 20,4%, comparable aux données européennes de surveillance des ICD en 2016 (1). Il est également comparable à celui de 22% retrouvé sur le même centre entre 2013 et 2015 par Pichenot *et al.*, dans une étude de cohorte s'intéressant aux patients traités par fidaxomicine, qui suivait 99 patients jusqu'à 10 semaines après le début du traitement (55).

L'incidence cumulée du risque de décès lié à l'ICD était de 5,2% (IC 95% [2,4 ; 9,5]), pour un taux de mortalité reliée à l'ICD estimé à 3,9% en Europe en 2016 (1).

Le taux de rémission global était de 94,8% (IC 95% [89,9 ; 97,7]). Cinquante-six jours après la fin du traitement, l'incidence cumulée du risque de récurrence était

évaluée à 10,3% (IC 95% [5,8 ; 16,1]). Ce chiffre est comparable aux taux de récurrence de 6,1% à 11,8% retrouvés dans les études épidémiologiques réalisées en France (56), bien que notre étude inclue uniquement des patients présentant des facteurs de risque de récurrence.

### **C. Facteurs de risque de récurrence**

Les critères d'inclusion de cette étude ont été retenus selon les recommandations de l'ESCMID de 2014. Sur les 223 épisodes d'ICD sélectionnés pour inclusion, seuls quatre ont été exclus devant l'absence de facteurs de risque de récurrence (1,8%) : d'après ces critères, chez les patients adultes pris en charge au CHU de Lille, la quasi-totalité des épisodes d'ICD était à risque de récurrence.

Dans la population étudiée, l'administration concomitante d'IPP apparaît être un facteur de risque de récurrence 56 jours après la fin du traitement (HR= 3,3, IC 95% [1,03 ; 10,48]). Le lien entre prise d'IPP et récurrence est inconstamment retrouvé dans les études publiées. Deux méta-analyses récentes semblent confirmer ce lien, avec un odds-ratio global allant de 1,49 (IC 95% [1,12 ; 2,0]) à 1,84 (IC 95% [1,18 ; 2,85]) selon les études retenues (57,58).

Dans notre étude, l'âge de 65 ans et plus, l'immunodépression, les antécédents d'ICD, la prescription d'une antibiothérapie concomitante, et la présence de toxines libres dans les selles n'ont pas été identifiés comme facteurs de risque de récurrence. Ces résultats peuvent être impactés par les faibles effectifs des sous-groupes concernés, et par la typologie de l'étude, dans laquelle seuls des patients présentant des facteurs de risque précédemment identifiés étaient inclus.

Les facteurs de risques de récurrence ont fait l'objet de nombreuses études avec des niveaux de preuves variés : études épidémiologiques, analyses de sous-groupes lors d'essais randomisés, méta-analyses... Les recommandations réactualisées de l'ESCMID et de l'IDSA présentent une analyse de la littérature différente et retiennent chacune des facteurs de risque différents, en lien avec la prise en charge proposée (51,52) (figure 10).

	IDSA	ESCMID
Facteurs de risque à prendre en compte	Age $\geq$ 65 ans Antécédent d'ICD dans les 6 mois ICD sévère Patient immunodéprimé	Age > 65-70 ans Antécédent d'ICD Nosocomial ou dans les 3 mois suivant une hospitalisation Antibiothérapie concomitante IPP concomitant
Prise en charge du premier épisode	Fidaxomicine 10 jours Considérer ajout bezlotoxumab	Fidaxomicine 10 jours Considérer fidaxomicine schéma pulsé/étendu Si fidaxomicine non disponible : considérer ajout bezlotoxumab

Figure 10 : extrait ciblé de l'actualisation des recommandations de l'ESCMID et de l'IDSA en 2021 : facteurs de risque de récurrence, et prise en charge d'un premier épisode d'infection à *Clostridioides difficile* à risque de récurrence

L'ESCMID a mené une méta-analyse récente, incluant les études de cohorte et cas-témoins menées en population globale qui étudiaient le risque de récurrence 2 à 12 semaines après la fin du traitement (59). Les facteurs de risque les plus pertinents sur le plan épidémiologique ont été retenus dans les recommandations : âge avancé, avec des seuils de 65 ans à 70 ans arbitrairement retenus dans la majorité des études, antécédents d'ICD, ICD liée aux soins, ICD survenant dans les 3 mois suivant une hospitalisation, administration concomitante d'une antibiothérapie ou d'IPP. La fidaxomicine en schéma/pulsé est préconisée préférentiellement pour les patients âgés de plus de 65-70 ans, d'autant plus en présence d'autres facteurs de risque de

réurrence, de manière à être en adéquation avec la population d'étude de l'essai de Guery *et al.* (28,52).

Les analyses complémentaires des études MODIFY I et II identifient des sous-groupes de patients chez qui l'ajout de bezlotoxumab diminue significativement le taux de récurrence : patients âgés de 65 ans ou plus (différence absolue -20,1%, IC 95% [-27,7 ; -13,2]), ICD sévère au diagnostic (différence absolue -15,6%, IC 95% [-28 ; -2,8]), antécédent d'ICD dans les six mois (différence absolue -17,9%, IC 95% [-27,7 ; -7,6]), immunodépression (différence absolue -17%, IC 95% [-28 ; -6]) (60). Ces quatre critères sont les facteurs de risque de récurrence retenus par l'IDSA, à prendre en compte pour considérer l'ajout de bezlotoxumab (51).

Dans notre étude, seuls trois patients inclus n'étaient pas à haut risque de récurrence selon les nouveaux critères de l'IDSA, et un patient selon les nouveaux critères de l'ESCMID. Le changement des critères retenus a donc peu d'impact sur la classification des patients vis-à-vis du risque de récurrence d'ICD au CHU de Lille.

#### ***D. Modalités de traitement***

Dans cette étude, tous épisodes confondus, le traitement de l'ICD n'avait pas d'impact significatif sur le risque de récurrence, contrairement aux résultats retrouvés lors des essais thérapeutiques (12–14,28,35). Ce résultat est probablement en lien avec le faible effectif des différents sous-groupes et la population incluse dans l'étude.

##### **1. Prise en charge du premier épisode**

La fidaxomicine a été majoritairement prescrite pour la prise en charge d'un premier épisode (107/143 soit 74,8% des cas). Elle constituait la première ligne de traitement d'ICD à risque de récurrence selon le référentiel du CHU de Lille. Le mode d'administration (schéma standard ou pulsé/étendu) était laissé à la discrétion du

clinicien, en tenant compte notamment de l'adhésion thérapeutique prévisible. A ce jour, ces deux modes d'administration n'ont pas été comparés l'un à l'autre lors d'études randomisées.

Le taux de rémission était de 93,2% (69/74) après fidaxomicine standard, par comparaison aux 87,7% à 88,2% observés dans les études de phase 3 de la fidaxomicine (12–14). Ce taux était de 93,1% (27/29) après fidaxomicine en schéma pulsé/étendu, comparable aux 94% (116/124) observés dans l'étude de Guery *et al.* (28). Les taux de récurrence 56 jours après la fin du traitement étaient de 11,5% (6/52) après fidaxomicine en schéma standard, ce qui concorde avec les résultats des études de Louie *et al.* et Cornely *et al.* (12,13), et 13% (3/23) après fidaxomicine en schéma pulsé/étendu, contre 6% (11/177) dans l'étude de Guery *et al.* (28).

L'ESCMID et l'IDSA ont réalisé des analyses groupées des principaux essais randomisés contrôlés (tableau XV). Dans les actualisations de leurs recommandations, la fidaxomicine est désormais recommandée en première intention pour tout premier épisode d'ICD, en raison d'une efficacité comparable à celle de la vancomycine, d'un risque de récurrences inférieur, avec un impact financier favorable selon certaines études de coût-efficacité (51,52).

Tableau XIV : infections à *Clostridioides difficile* : risque relatif de rémission initiale, de récurrence et de rémission soutenue fonction du traitement choisi, à partir des essais randomisés contrôlés. Analyses groupées réalisées par l'ESCMID et l'IDSA (51,52).

	Fidaxomicine		Vancomycine		RR [IC 95%]
	n	%	n	%	
<b>Rémission initiale</b>					
- ESCMID	327/374	87,4	336/405	83	<b>1,05 [0,99 ; 1,12]</b>
- IDSA	699/820	85,2	730/853	85,6	<b>1,00 [0,96 ; 1,04]</b>
<b>J28</b>					
- récurrence (ESCMID)	49/327	15	88/336	26,2	<b>0,57 [0,42 ; 0,78]</b>
- rémission soutenue (IDSA)	601/820	73,3	538/853	63,1	<b>1,16 [1,09 ; 1,24]</b>

Légende : J28 : 28 jours après la fin du traitement

On dénombre 32 épisodes traités par métronidazole ou vancomycine en première intention (22,4%), contrairement à ce que proposait le référentiel de prise en charge du CHU de Lille. Une rectification par fidaxomicine était plus souvent proposée lorsque le traitement initial était la vancomycine que le métronidazole (respectivement 4/15 épisodes soit 26,7%, et 1/17 soit 5,9%). Dans l'actualisation des recommandations de l'IDSA et de l'ESCMID de 2021, le métronidazole est désormais clairement positionné en dernière intention, à réserver à la prise en charge ambulatoire des patients jeunes sans facteurs de risque de récurrence, en cas d'impossibilité d'accéder à la fidaxomicine ou à la vancomycine (51,52). Au CHU de Lille, il n'existe à ce jour aucune raison logistique à la non-prescription de fidaxomicine lors d'un premier épisode d'ICD chez les patients hospitalisés. Seules l'impossibilité d'une prise orale ou l'allergie pourraient être retenues pour la prescription d'un traitement de deuxième intention.

## 2. Prise en charge des premières récurrences

D'après le référentiel de soins en place durant l'étude, il était conseillé de solliciter un avis infectieux lors d'une première récurrence.

Lorsque le premier épisode avait été traité par vancomycine, il était proposé de prescrire un traitement par fidaxomicine en schéma pulsé/étendu.

Lorsque le premier épisode avait été par fidaxomicine, un avis infectieux était préconisé, du fait de l'absence de hiérarchisation du bezlotoxumab et de la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu dans les recommandations en vigueur au moment de l'étude (10,11). Suite aux résultats de l'étude de Guery *et al.* et à l'autorisation de mise sur le marché du bezlotoxumab, la démarche avait été discutée en Commission des Anti-Infectieux (CAI) au CHU de Lille :

- si le premier épisode avait été traité par fidaxomicine standard, la prescription d'un schéma pulsé/étendu de fidaxomicine ou l'association vancomycine-bezlotoxumab étaient privilégiés lors d'une première récurrence, sur avis infectieux

- si le premier épisode avait été traité par fidaxomicine en schéma pulsé/étendu, l'association vancomycine et bezlotoxumab était à privilégier

- l'association fidaxomicine et bezlotoxumab était à réserver au cas par cas, notamment en présence de plusieurs facteurs de risque de récurrence associés (âge de 65 ans et plus, immunodépression...)

Un avis infectieux était tracé dans le dossier médical dans seulement neuf cas sur 16 (56,3%). La majorité des épisodes ont été traités par fidaxomicine (12/16 soit 75%). Quatre récurrences d'ICD ont été traitées par vancomycine en schéma standard ou métronidazole (25%).

Des études d'utilisation de la fidaxomicine en vie réelle font état d'un taux de récurrence de 8% à 15,2% après traitement d'un premier épisode, et de 19,6% à 26% après traitement d'une première récurrence (55,61,62). Lors des études de phase 3 de la fidaxomicine, parmi les patients traités pour une première récurrence d'ICD, on observait un taux de récurrence plus faible après traitement par fidaxomicine (13/66



soit 19,6%) qu'après traitement par vancomycine (22/62 soit 35,5% ; différence absolue -15,8%, IC 95% [-30,4 ; -0,3], p= 0,045).

Parmi les patients en vie à 56 jours de la fin du traitement, il a été observé une seule récurrence (1/12 soit 8,3%).

Les patients en rémission après un traitement par fidaxomicine en schéma pulsé/étendu n'ont pas présenté de seconde récurrence, sous réserve d'un effectif très restreint (n= 8, dont un patient traité en association avec du bezlotoxumab). Le premier épisode d'ICD avait été traité par fidaxomicine pour six de ces patients (75%). Dans l'étude de Guery *et al.*, 21% des patients (75/356) avaient eu un à deux épisodes d'ICD dans les trois mois précédant le début des symptômes (28). Les analyses de sous-groupe ne permettaient pas de conclure à une différence significative du taux de rémission soutenue dans ce sous-groupe, avec une puissance limitée (63). Il semblerait intéressant d'avoir plus de données concernant l'utilisation de la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu sur les premières récurrences d'ICD.

Une seule patiente a reçu du bezlotoxumab, en association avec de la fidaxomicine en schéma pulsé/étendu. Ce traitement avait été choisi après avis infectieux, devant les comorbidités de la patiente. L'association bezlotoxumab et fidaxomicine en schéma pulsé/étendu n'a pas fait l'objet d'études spécifiques, que ce soit dans le cadre d'un premier épisode d'ICD ou d'une première récurrence.

En l'absence de recommandations d'experts lors de la réalisation de ce travail, il apparaît difficile d'apporter une analyse critique des traitements réalisés. Depuis, l'ESCMID et l'IDSA clarifient chacune les recommandations de prise en charge, en positionnant le bezlotoxumab en traitement de choix des premières récurrences d'ICD (51,52). Il persiste des divergences entre les deux sociétés savantes, liées à l'absence d'études comparatives entre les schémas proposés (figure 12).



multiples d'ICD (51,52). Par comparaison à la vancomycine, une analyse groupée des données publiées réalisée par l'ESCMID retrouve une réponse clinique soutenue entre 8 et 12 semaines de 79,5% (35/44) après TMF, contre 31,4% (11/35) après traitement par vancomycine (RR= 2,53, IC 95% [1,52 ; 4,22]) (52).

Dans l'étude observationnelle de Hengel *et al.*, parmi 195 patients traités par une association comprenant du bezlotoxumab, 120 patients étaient pris en charge pour une ICD multi récidivante. Le taux de récurrence était de 20,8% (25/120) dans ce sous-groupe. Vingt-deux patients présentaient une récurrence après TMF : parmi eux, cinq ont présenté une récurrence après traitement par bezlotoxumab (22,7%) (39). A ce jour, la littérature ne permet pas de positionner clairement le bezlotoxumab par rapport à la transplantation de microbiote fécal dans le traitement des récurrences multiples, du fait de l'absence d'essais randomisés spécifiques.

#### **4. ICD sévères et compliquées**

Les recommandations de l'ESCMID de 2014 retenaient de nombreux critères de sévérité (10). Les ICD sévères correspondaient à des tableaux cliniques multiples, allant de la présence d'une fièvre isolée au mégacôlon toxique, ce qui pouvait nécessiter des prises en charges totalement différentes. Ainsi, dans cette étude, 110 épisodes (68,8%) correspondaient à des ICD sévères ; parmi eux, seuls cinq étaient accompagnés d'un iléus (4,5%), et 11 d'un sepsis ou d'un choc septique (10%).

Dans les différentes études, la définition d'ICD sévère est très variable, rendant les données publiées difficilement comparables. Au CHU de Lille, il a été décidé de réaliser une dichotomie entre la prise en charge d'une ICD sévère avec retentissement général (sepsis, choc septique), et la prise en charge d'une ICD compliquée, définie par la présence d'un iléus, d'un mégacôlon toxique ou d'une perforation digestive.

Selon les critères retenus dans cette étude, il y avait cinq épisodes d'ICD compliquée (3,1%). Trois épisodes ont été suivis du décès du patient (60%), avec deux décès imputables à l'ICD (40%), survenus avant le troisième jour de prise en charge. Par comparaison, une méta-analyse récente retrouve un taux de mortalité de 30,3% chez les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale de l'ICD (50). Dans notre étude, deux patients présentaient des comorbidités importantes qui limitaient les éventuelles prises en charge invasives.

Le traitement des ICD compliquées est mal codifié, les patients les plus sévères étant la plupart du temps exclus des essais thérapeutiques. Le référentiel de prise en charge du CHU de Lille proposait un traitement par vancomycine par voie orale ou en lavement, associé à du métronidazole par voie intraveineuse, conformément aux recommandations en vigueur. Ce traitement a été mis en place chez un seul des cinq patients (20%). En présence de facteurs de risque de récurrence, un traitement par bezlotoxumab pouvait être discuté ; en cas d'échec au troisième jour de traitement, un relai par teicoplanine par voie orale ou en lavement, associé à de la tigécycline par voie intraveineuse, pouvait être proposé. Les cinq patients présentaient un iléus ou un mégacôlon toxique ; aucune dispensation de vancomycine en lavement n'a été retrouvée. Aucun avis infectieux n'a été sollicité malgré la complexité de la prise en charge de tels patients.

La fidaxomicine a été utilisée seule ou en association chez trois des cinq patients présentant une ICD compliquée (60%), avec un décès et deux rémissions au décours. Chez les patients les plus sévères, les données publiées concernant l'utilisation de la fidaxomicine sont limitées à des études observationnelles sans comparateur (55,65), et des descriptions de cas d'utilisation de fidaxomicine en

traitement de dernier recours (66,67). Dans le référentiel de soins, la fidaxomicine était proposée en cas de sepsis ou choc septique, mais pas en cas d'ICD compliquée.

Les nouvelles recommandations de l'ESCMID conservent la notion d'ICD sévère (fièvre, hyperleucocytose >15000/mm<sup>3</sup>, insuffisance rénale aiguë en lien avec l'ICD), en positionnant la fidaxomicine en première intention que l'épisode soit simple ou sévère. De plus, elles font apparaître une catégorie d'ICD « sévère-complicquée », qui se rapproche de la définition d'ICD « fulminante » proposée par l'IDSA (51,52) (figure 13).

	IDSA - 2017 et 2021	ESCMID 2021
Facteurs à prendre en compte	<p><i>ICD fulminante</i></p> <p>Hypotension, choc Iléus Mégacôlon</p>	<p><i>ICD sévère-complicquée</i></p> <p>Hypotension, choc Lactates élevés Iléus, mégacôlon toxique, perforation + toute évolution « fulminante »</p>
Prise en charge	<p>Vancomycine 500mg x 4/jour (PO, voie entérale haute ou lavement)</p> <p>+/- métronidazole IV</p> <p>Avis chirurgical</p>	<p>Vancomycine 125mg x 4/jour (PO, voie entérale haute ou lavement) ou fidaxomicine 200mg x2/jour</p> <p>+/- tigécycline IV</p> <p>Avis chirurgical</p>

Figure 12 : extrait de l'actualisation des recommandations de l'ESCMID et de l'IDSA en 2021 : prise en charge d'une infection à *Clostridioides difficile* fulminante ou sévère-complicquée

Concernant les traitements, les recommandations divergent d'une société à l'autre. Devant l'absence de nouvelles données publiées solides concernant le traitement des ICD fulminantes, l'IDSA ne modifie pas les recommandations de 2017 (51). L'ESCMID positionne désormais la fidaxomicine au même titre que la vancomycine dans la prise en charge des ICD sévères-complicquées. Sur la base d'études rétrospectives, l'ESCMID propose désormais l'adjonction de tigécycline par voie intraveineuse (49,52).

## 5. ICD réfractaires

Parmi les 10 patients ayant développé une ICD réfractaire, la présentation de l'ICD au diagnostic était majoritairement sévère (9/10 soit 90%), avec un choc septique chez deux patients (20%) et un sepsis chez un patient (10%). Il n'y avait pas d'ICD compliquée. Parmi les patients décédés (4/10 soit 40%), l'imputabilité de l'ICD est difficile à affirmer, du fait de la survenue d'affections aiguës graves de manière concomitante. Un avis infectieux a été demandé lors de huit épisodes (80%). Un patient a nécessité une TMF en quatrième ligne de traitement (10%).

Trois patients ont reçu un traitement incluant de la tigécycline (30%), dont la place n'était pas définie dans les recommandations précédentes, mais en accord avec le référentiel de prise en charge discuté en CAI (10). Ce traitement a été étudié de manière rétrospective par Szabo *et al.* parmi 90 patients présentant une ICD sévère selon les critères de l'ESCMID de 2014. De 2014 à 2015, 45 patients avaient été traités par tigécycline en monothérapie, dont 38 (84,4%) après un échec de traitement par vancomycine et/ou métronidazole. Le groupe contrôle comprenait 45 patients traités par vancomycine et métronidazole. Cinquante-huit rémissions ont été observées (64,4%), dont 34 parmi le groupe tigécycline (75,6%) et 24 parmi le groupe contrôle (53,3%) (OR= 2,7, IC 95% [1,1 ; 6,6], p= 0,02) (68). D'autres études, principalement rétrospectives, concluent également à un signal positif en faveur de la tigécycline (49). A ce jour, aucune étude robuste ne permet d'asseoir scientifiquement la place de la tigécycline parmi les patients présentant une ICD sévère, sévère-complicée et/ou réfractaire.

La place de ces traitements est clarifiée dans les nouvelles recommandations de l'ESCMID : en cas d'aggravation d'une ICD sévère ou sévère-complicée sous traitement bien conduit, il est désormais conseillé de discuter l'ajout de tigécycline, de

prendre un avis chirurgical le cas échéant (iléus, mégacôlon toxique....) et de discuter au cas par cas une TMF dite « de sauvetage » (52).

Dans notre étude, trois épisodes en échec de prise en charge par fidaxomicine ont répondu secondairement à un traitement par vancomycine seule (tableau X). Les études randomisées comparant fidaxomicine et vancomycine n'ont pas mis en évidence de supériorité d'un traitement par rapport à l'autre concernant le taux de rémission (12–14,28). Un échec microbiologique est peu probable, la sensibilité de *C. difficile* à la fidaxomicine et à la vancomycine étant proche de 100% en Europe (69). Dans l'actualisation des recommandations, la modification de traitement n'est pas évoquée en l'absence d'aggravation sous traitement bien conduit : il est préconisé de chercher un diagnostic différentiel si les diarrhées persistent au-delà de trois à cinq jours (52). Néanmoins, en pratique clinique, certains patients présentent une ICD réfractaire trois à cinq jours après le début du traitement, sans que soit retrouvé de diagnostic différentiel. Pour ces patients, la rotation des molécules (entre fidaxomicine et vancomycine), l'adjonction de tigécycline par voie intraveineuse, ou encore la réalisation d'une TMF pourraient être discutées au cas par cas.

### ***E. Impact du délai de prise en charge***

Cette étude met en évidence un lien significatif entre l'allongement du délai de prise en charge de l'ICD (délai entre le début des symptômes et le début du traitement) et la sévérité des symptômes au diagnostic, avec notamment un délai de prise en charge médian de sept jours pour les patients en sepsis ou en choc septique contre trois jours pour les patients n'ayant pas de sepsis ( $p < 0,001$ ). Le risque de survenue de récurrence était également associé au délai de prise en charge, avec un hazard

ratio à 1,36 (IC 95% [1,18 ; 1,55]) pour une prise en charge retardée de cinq jours ( $p < 0,001$ ).

Dans notre étude, les symptômes d'ICD ont débuté en milieu communautaire pour 43,6% des épisodes sévères (48/110), et 14% des épisodes simples (7/50). Seules 9,3% des ICD n'étaient pas liées aux soins (15/161). Deux études rétrospectives monocentriques, incluant respectivement 136 et 631 épisodes d'ICD, rapportent une présentation plus sévère des ICD dont le début des symptômes a lieu en milieu communautaire. Le délai de prise en charge n'a pas été étudié. Les auteurs supposent que ce délai peut être allongé en milieu ambulatoire, soit par retard à la consultation, soit par retard à la recherche de *C. difficile* (70,71). La sensibilisation des professionnels de santé et des patients aux infections à *C. difficile* reste le premier challenge pour la prise en charge diagnostic et thérapeutique de ces malades.

L'impact du délai de prise en charge sur l'évolution de l'ICD a peu été étudié. Il est établi que certaines ICD simples peuvent évoluer naturellement vers la rémission (72). Dans les ICD compliquées de mégacôlon toxique, la mortalité est plus élevée en cas de retard à la prise en charge chirurgicale (73). Une étude rétrospective déclarative rapporte un allongement de la durée de résolution des symptômes et un impact sur la qualité de vie plus important si les symptômes sont pris en charge après plus de 30 jours d'évolution (74) ; dans notre étude, seuls six épisodes étaient pris en charge à plus de 10 jours d'évolution des symptômes (6/133 soit 4,5%).

Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer l'impact réel du délai de prise en charge.



## VI. Conclusion

Cette étude descriptive rétrospective rend compte de la prise en charge des patients atteints d'une infection à *C. difficile* à risque de récurrence au CHU de Lille, selon le référentiel de soins établi en 2018. Ce référentiel avait été construit sur la base des recommandations en vigueur, complétées par les données de littérature récentes. L'incidence cumulée du risque de récurrence de 10,3% est similaire aux données de la littérature, malgré une population de patients présentant tous des facteurs de risque de récurrence. On met en évidence une nouvelle fois une population de patients fragiles, marquée par un taux de mortalité toutes causes de 20,4% à 56 jours de la fin du traitement, avec une incidence cumulée du risque de décès lié à l'ICD de 5,2%. L'allongement du délai de prise en charge semble être significativement associé à la sévérité au diagnostic, ce qui mériterait d'être conforté par d'autres études.

Depuis, de nouvelles recommandations révisent les démarches thérapeutiques, les facteurs de risque de récurrence à prendre en compte, les critères de sévérité. Dans notre centre, référent pour prise en charge des ICD, la prescription précoce de la fidaxomicine, l'accès au bezlotoxumab et à la TMF, l'indication de la tigécycline en cas d'ICD compliquée ou réfractaire étaient déjà réfléchis au sein de la CAI, et proposés par le référentiel de soins. Les nouvelles recommandations, notamment celles de l'ESCMID, permettent d'apporter un éclairage sur la place des différentes thérapeutiques. Elles permettent d'homogénéiser la prise en charge des patients et d'apporter une aide thérapeutique aux cliniciens dans les situations les plus complexes.

Il persiste des divergences entre les recommandations européennes et américaines, qui soulignent la connaissance encore imparfaite de cette pathologie et de sa prise en charge optimale. Nous manquons d'études prospectives permettant de

comparer les stratégies thérapeutiques récentes entre elles : association de vancomycine et bezlotoxumab, fidaxomicine en schéma pulsé/étendu, intérêt d'associer la fidaxomicine au bezlotoxumab... Dans le cadre de récurrences multiples, le positionnement du bezlotoxumab par rapport à la TMF reste également à définir. De nouvelles études sont nécessaires pour optimiser la prise en charge des ICD compliquées ou réfractaires, encore marquées par une mortalité élevée. La place de la tigécycline reste à conforter dans ces deux types de présentation.

Actuellement, la prévention des ICD passe essentiellement par le bon usage des antibiotiques et la prévention de la transmission croisée. De nombreuses études s'attellent à développer des traitements préventifs des ICD : probiotiques,  $\beta$ -lactamase non absorbable, vaccins... A l'avenir, on espère pouvoir mieux cibler les patients à risque de développer une ICD afin de pouvoir leur proposer des mesures préventives adaptées.

## VII. Bibliographie

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018
2. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, *et al.* Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017. *Eurosurveillance*. 29 août 2019;24(35):1800638.
3. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, *et al.* Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2 avr 2020;382(14):1320-30.
4. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. oct 2016;14(10):609-20.
5. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature*. oct 2010;467(7316):711-3.
6. Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD, Hornung BVH, Corver J, Kuijper EJ, *et al.* Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 16 juin 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01242/full>
7. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic Carriage of *Clostridium difficile* and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A. *N Engl J Med*. 10 févr 2000;342(6):390-7.
8. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *THE LANCET*. 2001;357:5.
9. Leav BA, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, *et al.* Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). *Vaccine*. 22 janv 2010;28(4):965-9.
10. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 1 mars 2014;20:1-26.
11. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 19 mars 2018;66(7):e1-48.

12. 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.
13. 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.
14. Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, *et al.* Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* sept 2018;24(9):744-52.
15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, *et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet.* janv 2011;377(9759):63-73.
16. 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.
17. Sheitoyan-Pesant C, Chakra CNA, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62(5):574-80.
18. 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.
19. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, *et al.* Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2015;41(9):835-43.
20. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* avr 2019;156(5):1324-1332.e3.
21. Dinh A, Le Monnier A, Emery C, Alami S, Torreton É, Duburcq A, *et al.* Predictors and burden of hospital readmission with recurrent *Clostridioides difficile* infection: a French nation-wide inception cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2019;38(7):1297-305.
22. Krutova M, Kinross P, Barbut F, Hajdu A, Wilcox MH, Kuijper EJ, *et al.* How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2018;24(5):469-75.

23. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. août 2016;22 Suppl 4:S63-81.
24. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect. 1 mai 2018;24(5):463-8.
25. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, *et al.* Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2014;59(3):345-54.
26. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Lancet Lond Engl. 29 juill 1978;2(8083):226-8.
27. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Youngs D, *et al.* Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. Br Med J. 16 déc 1978;2(6153):1667-9.
28. Guery B, Menichetti F, Anttila V-J, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, *et al.* Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. mars 2018;18(3):296-307.
29. Thorpe CM, Kane AV, Chang J, Tai A, Vickers RJ, Snyderman DR. Enhanced preservation of the human intestinal microbiota by ridinilazole, a novel *Clostridium difficile*-targeting antibacterial, compared to vancomycin. Green J, éditeur. PLOS ONE. 2 août 2018;13(8):e0199810.
30. Al-Nassir WN, Sethi A, Li Y, Pultz MJ, Riggs M, Donskey C. Both Oral Metronidazole and Oral Vancomycin Promote Persistent Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci during Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2008;
31. Murphy MM, Patatianian E, Gales MA. Extended duration vancomycin in recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Ther Adv Infect Dis. 12 sept 2018;5(6):111-9.
32. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2012;55 Suppl 2:S121-126.
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. 1 août 2012;55(suppl 2):S132-42.

34. Skinner AM, Tan X, Sirbu BD, Danziger LH, Gerding DN, Johnson S. A Tapered-Pulsed Fidaxomicin Regimen following Treatment in Patients with Multiple *Clostridioides difficile* Infection Recurrences. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 14 mars 2021;ciab233.
35. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, *et al.* Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 26 janv 2017;376(4):305-17.
36. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, *et al.* Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 16 août 2018;67(5):649-56.
37. Mattila E. Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection : a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. [cité 6 juill 2021]; Disponible sur: <https://core.ac.uk/reader/245127536>
38. Escudero-Sánchez R, Ruiz-Ruigómez M, Fernández-Fradejas J, García Fernández S, Olmedo Samperio M, Cano Yuste A, *et al.* Real-World Experience with Bezlotoxumab for Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection. *J Clin Med*. janv 2021;10(1):2.
39. Hengel RL, Ritter TE, Nathan RV, Van Anglen LJ, Schroeder CP, Dillon RJ, *et al.* Real-world Experience of Bezlotoxumab for Prevention of *Clostridioides difficile* Infection: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. avr 2020;7(4):ofaa097.
40. BdM\_IT : Liste [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/fiche/index\\_lis\\_ucd.php?p\\_code\\_cip=&p\\_nom\\_commercial=VANCOMYCINE&p\\_nb=19&p\\_site=AMELI&p\\_homol\\_retro=retr o&p\\_homol\\_taa=taa](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_lis_ucd.php?p_code_cip=&p_nom_commercial=VANCOMYCINE&p_nb=19&p_site=AMELI&p_homol_retro=retr o&p_homol_taa=taa)
41. JO, 16 juill. 2019, texte n°119, Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale
42. JO, 24 oct. 2019, texte n°89, Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale
43. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 23 janv 2019 [cité 8 déc 2019];14(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343888/>
44. Cammarota G, Ianaro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, *et al.* International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. déc 2019;68(12):2111-21.
45. Cammarota G, Ianaro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 1 avr 2017;66(4):569-80.


46. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, *et al.* Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro-Oncol Dig.* 1 avr 2015;22(4):278-90.
47. Popovic N. Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;10.
48. de Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, *et al.* Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1992;36(10):2192-6.
49. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2020;39(6):1053-8.
50. Shellito AD, Russell MM. Diverting Loop Ileostomy for *Clostridium difficile* Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am Surg.* oct 2020;86(10):1269-76.
51. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, *et al.* Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 24 juin 2021 [cité 27 juin 2021];(ciab549). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
52. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* oct 2021;S1198743X21005681.
53. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology.* juill 1981;81(1):5-9.
54. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ. Asymptomatic Carriers Are a Potential Source for Transmission of Epidemic and Non-epidemic *Clostridium difficile* Strains among Long-Term Care Facility Residents. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2007;45(8):992-8.
55. Pichenot M, Héquette-Ruz R, Le Guern R, Grandbastien B, Charlet C, Wallet F, *et al.* Fidaxomicin for treatment of *Clostridium difficile* infection in clinical practice: a prospective cohort study in a French University Hospital. *Infection.* août 2017;45(4):425-31.
56. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 19 mai 2021;21(1):456.

57. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V, Wilson MG, *et al.* Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2021;27(5):697-703.
58. Mehta P, Nahass RG, Brunetti L. Acid Suppression Medications During Hospitalization as a Risk Factor for Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 mai 2020;73(1):e62-8.
59. van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Dekkers OM, Kuijper EdJ, Keller JJ, *et al.* Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* oct 2021;S1198743X21005528.
60. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, *et al.* Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2018;67(5):649-56.
61. Guery B, Berger P, Gauzit R, Gourdon M, Barbut F, for the DAFNE study group, *et al.* A prospective, observational study of fidaxomicin use for *Clostridioides difficile* infection in France. *J Int Med Res.* juin 2021;49(6):030006052110212.
62. Escudero-Sánchez R, Valencia-Alijo A, Cuéllar Tovar S, Merino-de Lucas E, García Fernández S, Gutiérrez-Rojas Á, *et al.* Real-life experience with fidaxomicin in *Clostridioides difficile* infection: a multicentre cohort study on 244 episodes. *Infection.* juin 2021;49(3):475-82.
63. Cornely O, J. G. T. Vehreschild M, Adomakoh N, Georgopali A, Karas J, Kazeem G, *et al.* Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 mars 2019;1-8.
64. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, *et al.* The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health - Eur.* oct 2021;9:100181.
65. Penziner S, Dubrovskaya Y, Press R, Safdar A. Fidaxomicin Therapy in Critically Ill Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1776-81.
66. Arnott S, Skancke M, Chen S, Abell B. A case report of successful management of *Clostridium difficile* colitis with antegrade Fidaxomicin through a mucous fistula obviating the need for subtotal colectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:79-81.
67. Heleno CT, Tagintsev A, Lasley K, Summerfield D. Fidaxomicin as a Salvage Therapy for Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. *Cureus.* 13(7):e16559.
68. Szabo BG. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;6.
69. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicolson S, Shearman S, *et al.* Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and



- antimicrobial resistance: the extended ClosER study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):169-77.
70. Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier A-C, *et al*. Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *Int J Infect Dis*. août 2015;37:36-41.
  71. Khanafer N, Oltra L, Hulin M, Dauwalder O, Vandenesch F, Vanhems P. *Clostridium difficile* infection in a French university hospital. *Medicine (Baltimore)*. 10 juin 2016;95(23):e3874.
  72. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juin 1994;15(6):371-81.
  73. Byrn JC. Predictors of Mortality After Colectomy for Fulminant *Clostridium difficile* Colitis. *Arch Surg*. 1 févr 2008;143(2):150.
  74. Vent-Schmidt J, Attara G, Lisko D, Steiner TS. Patient Experiences with *Clostridioides difficile* Infection: Results of a Canada-Wide Survey. *Patient Prefer Adherence*. janv 2020;Volume 14:33-43.

Annexe 1 : Référentiel de soins concernant la prise en charge des infections à  
*Clostridioides difficile* au CHU de Lille

	<b>FICHE D'INSTRUCTIONS</b>	<b>FI/CAI/023</b>
	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i></b>	V02 de 10.2018 Page 1 sur 4

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>NOM</b> : Dr Marie-Charlotte Chopin <b>Fonction</b> : PH, Maladies Infectieuses, CHU	Commission des Anti-Infectieux (CAI)	<b>NOM</b> : Pr. Karine Faure <b>Fonction</b> : Présidente de la CAI <b>NOM</b> : Pr. Pascal Odou <b>Fonction</b> : Président du COMEDIMS

Les infections à *C. difficile* (ICD) sont la principale cause des diarrhées nosocomiales mais l'incidence des formes communautaires augmente. Il est montré que l'ICD augmente de 2,5 fois le risque de décès à 30 jours, indépendamment de l'âge et des comorbidités.

### 1. DIAGNOSTIC D'ICD

Tout patient présentant une diarrhée à J3 de son hospitalisation, sous antibiotique ou post antibiotique doit faire rechercher une infection à *C. difficile* (toxine de *C. difficile* dans les selles). Un portage asymptomatique est possible et plus fréquent chez l'enfant. La définition suivante est validée chez l'adulte. Chez l'enfant, l'élimination des diagnostics différentiels est nécessaire.

Le diagnostic repose donc sur des **données cliniques et microbiologiques** :

- Diarrhée (au moins **3 selles liquides/jour** pendant **48 heures**) et mise en évidence d'une souche toxigène de *C. difficile* dans les selles
- Iléus ou mégacolon toxique et mise en évidence d'une souche toxigène de *C. difficile* dans les selles
- Colite pseudo-membraneuse endoscopique (seule est suffisante au diagnostic)

Les critères de guérison d'une ICD sont cliniques (amélioration du transit à J5, normalisation complète plus tardive). **Le contrôle de la négatation des toxines n'est pas recommandé.**

### 2. FORMES CLINIQUES

#### Formes non graves


Ce sont les formes ne rencontrant aucun critère de forme grave ni facteur de risque de gravité.

#### Formes graves d'ICD ou à risque de gravité

- Terrain : âge > 65 ans, présence de comorbidités
- Clinique : fièvre >38,5°C, frissons, douleurs abdominales importantes, sepsis sévère, choc septique
- Biologie : hyperleucocytose > 15000/mm<sup>3</sup>, augmentation de la créatininémie > 1.5 fois base, hypoalbuminémie < 30g/l en relation avec l'ICD, lactate > 2 mmol/l
- Autres : colite pseudo-membraneuse, distension colique > 6cm, ascite.

#### Formes compliquées

- Ileus, mégacolon toxique
- Indication chirurgicale

	<b>FICHE D'INSTRUCTIONS</b>	<b>FI/CAI/023</b>
	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i></b>	V02 de 10.2018 Page 2 sur 4

### **Facteurs de risques de récurrence**

- Age > 65 ans
- Comorbidités importantes : immunodépression (néoplasie évolutive, transplantation, corticothérapie prolongée, immunosuppresseur...), cirrhose, insuffisance rénale chronique (Cl créatinine < 60 ml/min), insuffisance cardiaque sévère...
- Poursuite d'une antibiothérapie concomitante
- Antécédent d'ICD

### **3. PRISE EN CHARGE DE L'EPISODE INITIAL**

#### **3.1. Mesures générales**

- Mise en place des mesures d'hygiène : précautions standards et précautions complémentaires contact «de type *Clostridium spp.*»
- Réhydratation
- Réévaluation de l'antibiothérapie concomitante : arrêt possible ?
- Les ralentisseurs du transit (type IMODIUM®) sont contre-indiqués
- Arrêt des IPP et anti H2 si possible
- Mise en place d'une surveillance stricte du nombre des selles
- Place des probiotiques controversée

#### **3.2. Traitement des formes non graves**

- Vancomycine : 125mg x4/j PO pendant 10 jours
- Si facteurs de risque de récurrence associés : fidaxomicine (Difclir®) : 200mg x 2/j PO pendant 10 jours ou fidaxomicine (Difclir®) pulsée 200mg X2/jr pendant 5 jours puis 200mg/48h pendant 20 jours

*Si voie orale impossible :*


*Fidaxomicine pilée dans sonde naso-gastrique*

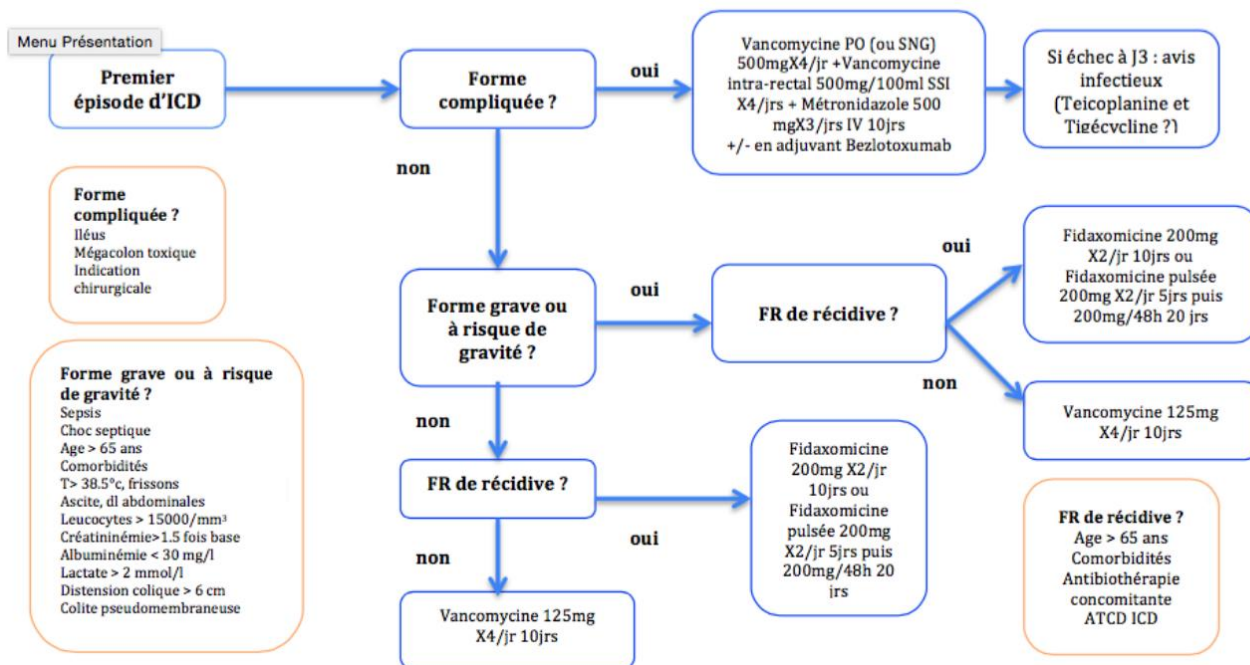
#### **3.3. Traitement des formes graves ou à risque de gravité**

- Vancomycine : 125mg x4/j PO pendant 10 jours
- Si facteurs de risque de récurrence associés : fidaxomicine (Difclir®) : 200mg x2/j PO pendant 10 jours ou fidaxomicine (Difclir®) pulsée 200mg x2/jr pendant 5 jours puis 200mg/48h pendant 20 jours

#### **3.4. Traitement des formes compliquées**

- Vancomycine : 500mg x4/j PO ou sonde naso-gastrique + métronidazole (Flagyl®) : 500mg x3/j IV pendant 10 jours. Discuter l'adjonction d'une injection de Bezlotoxumab 10mg/kg IVL pour prévenir la récurrence.
- En cas d'ileus complet : dilution de la Vancomycine : 500mg dans 100 ml de SSI et administration intra-rectale 4 fois par jour + métronidazole (Flagyl®) : 500mg x3/j IV pendant 10 jours. Discuter l'adjonction d'une injection de Bezlotoxumab 10mg/kg IVL pour prévenir la récurrence.
- Un avis chirurgical doit être rapidement discuté : colectomie ou iléostomie sur baguette envisagée en cas de mégacolon toxique ou de mauvaise évolution clinique sous traitement médical. La TMF peut aussi être proposée en sauvetage en alternative à la chirurgie.

 <b>CAI</b> Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	<b>FICHE D'INSTRUCTIONS</b>	<b>FI/CAI/023</b>
	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE</b>	V02 de 10.2018
		Page 3 sur 4



#### 4. PRISE EN CHARGE D'UN ECHEC DU TRAITEMENT INITIAL


La définition de l'échec est l'absence de diminution ou l'augmentation du nombre de diarrhées (évalué par jour) au 5ème jour de traitement (à J3 si forme compliquée), **sans autre cause retrouvée** (médicamenteuse, ischémique, hormonale etc...). La normalisation complète du transit n'est pas attendue avant 10 jours et ne constitue pas un critère d'échec.

Un avis spécialisé infectieux est recommandé :

- vérifier la prescription initiale selon l'arbre décisionnel et l'adapter le cas échéant
- forme simple, forme grave ou à risque de gravité :
  - si vancomycine initiale : relayer en fidaxomicine (Difclir®) pulsée 200mg x2/jr pendant 5jrs puis 200mg/48h pendant 20 jrs
  - si fidaxomicine initiale : avis spécialisé
- forme compliquée : si évolution défavorable sous vancomycine et métronidazole à J3 switch par tigécycline (100mg à J1 puis 50 mg x2/jr IVL) associée à de la teicoplanine 200mg x2/jr PO et/ou administration intra-rectale 2 fois par jour (200mg/12H dans 100ml de SSI).

#### 5. PRISE EN CHARGE DU DEUXIEME EPISODE OU PREMIERE RECIDIVE

La définition de la récurrence est la survenue de diarrhée (au moins 3 selles liquides/j pendant au moins 2 jours) après une normalisation initiale et après élimination des diagnostics différentiels, associés à la mise en évidence d'une toxine de *C. difficile* positive dans les selles. Elle survient en général dans les 8 semaines après un épisode antérieur. Un avis infectieux est préconisé.

	<b>FICHE D'INSTRUCTIONS</b>	<b>FI/CAI/023</b>
	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i></b>	V02 de 10.2018  Page 4 sur 4

Les formes compliquées seront selon les recommandations traitées comme un premier épisode par l'association de vancomycine PO et flagyl IV et adjonction de bezlotoxumab mais un avis infectieux spécialisé est conseillé pour discuter de la prescription d'emblée d'un traitement par tigécycline + teicoplanine.

Pour les formes simple et grave ou à risque de gravité :

- si vancomycine initiale : relayer en fidaxomicine (Dificlir®) pulsée 200mg x2/jr pendant 5jrs puis 200mg/48h pendant 20 jrs
- si fidaxomicine initiale: avis spécialisé

## **6. PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES MULTIPLES**

Un avis spécialisé infectieux est indispensable.

- Fidaxomicine (Dificlir®) pulsée 200mg x2/jr 5jrs puis 200mg/48h 20 jrs (si jamais utilisé)
- Vancomycine avec protocole de décroissance:
  - 125mg x4/j PO pendant 10jours, puis 125mg x2/j pendant 7 jours, puis 125mg x1/j pendant 7 jours, puis 125mg toutes les 48h pendant 1 mois.
- Place du bezlotoxumab en association au traitement curatif
- Greffe de microbiote fécal

## **BIBLIOGRAPHIE :**

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ « *et al* ». European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S « *et al* ». Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):987-994.

Guery B, Menichetti F, Anttila VJ « *et al* ». Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):296-307.

Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR « *et al* ». Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. 2017 Jan 26; 376(4):305-317.

Popovic N, Korac M, Nestic Z « *et al* ». Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: a prospective observational study. Popovic N, Korac M, Nestic Z « *et al* ». Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Apr;37(4):745-754.

## Annexe 2 : Note d'information destinée aux patients

### Note d'information – Étude rétrospective

#### « Prise en charge des infections à *Clostridium difficile* chez les patients présentant des facteurs de risque de récurrence au CHU de Lille. ICD-Lille»

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur principal :  
**Dr Marie-Charlotte CHOPIN**  
Service Maladies infectieuses  
Hôpital HURIEZ – CHU de Lille

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. Après avoir lu cette note d'information, vous devez vous sentir libre de poser toutes les questions que vous pourriez avoir. Vous avez le droit de ne pas participer à cette recherche, sans conséquence pour votre prise en charge ni sur la relation avec votre médecin.**

#### **1) Pourquoi me propose-t-on de participer à cette recherche ?**

Le service des maladies infectieuses du CHU de Lille développe une étude rétrospective sur la prise en charge des patients qui sont atteints d'une infection à *Clostridium difficile*. Cette étude est observationnelle, sans qu'il n'y ait besoin de réaliser d'examen supplémentaire, ni d'introduire de nouveau traitement.

Le but de cette étude est d'évaluer nos modalités de prise en charge des infections à *Clostridium difficile* afin d'enrichir nos pratiques et diminuer la survenue de récurrences.

Pour permettre ces travaux et sauf opposition de votre part, nous collectons les données de santé en lien avec cette infection, de manière confidentielle. L'ensemble des informations collectées est soumis au dossier médical. Ces informations peuvent être issues de comptes-rendus médicaux, d'exams biologiques, d'exams d'imagerie... Elles seront réunies sur un fichier informatisé permettant leur traitement automatisé. Seules les données strictement nécessaires à la réalisation de l'étude seront collectées et conservées, et ce pour une durée limitée dans le cadre de la réalisation de l'étude.

#### **2) Quel est l'objectif de la recherche ?**

L'objectif de la recherche est de définir le taux de récurrence global des infections à *Clostridium difficile* prises en charge au CHU de Lille, 8 semaines après la fin du traitement, chez les patients adultes ayant des facteurs de risque de récurrence.

#### **3) Comment se déroule la recherche ?**

Cette étude ne nécessite pas d'effectuer quoi que ce soit qui sorte de votre suivi ordinaire. Les informations collectées pour l'étude font partie des informations renseignées dans votre dossier médical dans le cadre de votre prise en charge usuelle.



Les données de santé recueillies comprendront des informations sur :

- votre âge, votre sexe, votre poids, votre taille
- vos antécédents médicaux, chirurgicaux
- le type d'infection à *Clostridium difficile* que vous présentez (par exemple : une forme récurrente)
- vos paramètres vitaux : température, pression artérielle, fréquence cardiaque....
- les résultats des examens biologiques réalisés durant votre hospitalisation : recherche d'inflammation, fonction rénale, fonction hépatique, taux de protéines dans le sang...
- les résultats des éventuels examens complémentaires centrés sur le tube digestif s'ils sont nécessaires à votre prise en charge : scanner, endoscopie digestive...
- le traitement de l'infection prescrit par votre médecin
- la survenue éventuelle d'effets indésirables

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### **4) Quels sont les bénéfices et risques prévisibles ?**

Votre participation à l'étude ne vous donnera pas de bénéfice immédiat. Cependant, toutes les informations et les connaissances qui seront acquises pourraient nous permettre de mieux connaître cette pathologie et d'aider à la prise en charge des patients, y compris éventuellement vous-même.

Cette recherche étant menée sur des données déjà collectée, elle n'implique aucune contrainte ni modification de votre prise en charge.

#### **5) 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 la communication de vos données de santé détenues par le médecin responsable de l'étude, que ce soit au cours ou à l'issue de la recherche. Si vous le souhaitez, vous obtiendrez, sur simple demande, une communication par courrier des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci.

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

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.

Conformément aux dispositions de la loi modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), vous disposez des droits suivants :

#### **Droit d'accès**

Vous pouvez à tout moment obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin (article 12 RGPD).

**Droit à l'information :** Vous disposez d'un droit d'information sur les données personnelles vous concernant collectées, traitées ou, le cas échéant, transmises à des tiers (article 15 RGPD).

**Droit à la rectification :** Vous avez le droit de demander la correction des données personnelles incorrectes vous concernant (articles 16 et 19 RGPD).

**Droit d'effacement :** Vous avez le droit de demander l'effacement des données personnelles vous concernant uniquement si ces données ne sont plus nécessaires aux fins pour lesquelles elles ont été collectées (articles 17 et 19 de la RGPD).

**Droit à la limitation du traitement :** Sous certaines conditions, vous avez le droit de demander une limitation du traitement. Dans ce cas, vos données pourront uniquement être stockées mais pas utilisées dans le cadre du traitement, sauf avec votre consentement exprès (articles 18 et 19 RGPD).

**Droit à la portabilité des données :** Vous avez le droit de recevoir vos données personnelles qui ont été fournies à la personne responsable de l'essai clinique. Vous pouvez ensuite demander que ses données vous soient transmises ou, si cela est techniquement possible, qu'elles soient transmises à un autre organisme de votre choix (Article 20 RGPD).

**Droit d'opposition :** Vous avez le droit de vous opposer à tout moment au traitement de vos données personnelles (article 21 RGPD). Le traitement est alors arrêté par le promoteur, sauf motifs légitimes et impérieux, ou pour la constatation, l'exercice ou la défense de droits en justice.

**Consentement au traitement des données personnelles et droit de révoquer ce consentement.**

Le traitement de vos données personnelles n'est autorisé qu'avec votre consentement (article 6 RGPD). Vous avez le droit de révoquer votre consentement au traitement de vos données personnelles à tout moment (article 7, paragraphe 3 RGPD).

Pour exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le médecin investigateur de l'étude ou le responsable de la protection des données du promoteur (DPO).

Si, après avoir sollicité le délégué à la protection des données, vous estimez que le traitement de vos données personnelles ne respecte pas les dispositions relatives au droit des données à caractère personnel, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

**Contact du délégué à la protection des données (DPO) :**

Guillaume DERAEDT  
CHU de Lille  
Responsable de la protection des données (CIL/DPO)  
2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX  
DPO@chru-lille.fr

**Contact CNIL**

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
3 Place de Fontenoy TSA 80715  
75334 PARIS CEDEX 07



**Contact Investigateur Principal  
Dr Marie-Charlotte CHOPIN**

Hôpital HURIEZ - Service Maladies infectieuses  
Rue Michel Polonovski, CHU de Lille  
Tel : 03 20 44 57 43 Fax : 03 20 44 57 39  
Mail : mariecharlotte.chopin@chru-lille.fr

**Contact promoteur de l'étude**

Centre Hospitalier Universitaire de Lille  
Direction de la Recherche et de l'Innovation  
6 rue Pr Laguesse  
59037 LILLE Cedex

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

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez concernant cette étude en vous adressant au **Dr Marie-Charlotte CHOPIN** :

Tel: 03.20 44 57 43  
Mail : mariecharlotte.chopin@chru-lille.fr

**Nous vous remercions pour votre implication dans nos différents projets de recherche.**

### Annexe 3 : Score de comorbidités de Charlson

<b>Pondération</b>	<b>Comorbidité</b>
1	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Maladie vasculaire périphérique Maladie cérébro-vasculaire Démence Pathologie pulmonaire chronique Connectivite Pathologie ulcéreuse, ulcères, faible Hépatopathie légère Diabète
2	Hémiplégie Pathologie rénale modérée à sévère Diabète avec atteinte d'organe Tumeur Leucémie Lymphome
3	Pathologie hépatique modérée à sévère
6	Tumeur métastatique VIH stade SIDA
Charlson <i>et al.</i> , J Chron Dis, 1987	

**AUTEURE : Nom : BONTEMPS**

**Prénom : Emmanuelle**

**Date de soutenance : 6/12/2021**

**Titre de la thèse : Prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* à risque de récurrence au CHU de Lille : étude observationnelle rétrospective**

**Thèse - Médecine - Lille - 2021**

**Cadre de classement : Infectiologie**

**DES + spécialité : Maladies Infectieuses et Tropicales**

**Mots-clés : *Clostridioides difficile*, épidémiologie, récurrence**

## **Résumé**

**Introduction :** Les infections à *Clostridioides difficile* (ICD) sont une cause majeure de diarrhées associées aux soins, marquées par un taux de récurrence important. Le référentiel de soins du CHU de Lille prend en compte des modalités de traitement récemment étudiées, qui n'étaient jusqu'alors pas positionnées dans les recommandations thérapeutiques. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques au diagnostic, la prise en charge et les issues de traitement des patients présentant une ICD à risque de récurrence au CHU de Lille.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, incluant les patients adultes pris en charge pour une ICD à risque de récurrence entre mai 2020 et mars 2021.

**Résultats :** 161 épisodes d'ICD ont été inclus, concernant 147 patients. On dénombrait 143 premiers épisodes, 16 premières récurrences, une deuxième récurrence et une cinquième récurrence. La majorité des épisodes étaient traités par fidaxomicine (n= 118, 73,3%), pour 42 (26%) en schéma pulsé/étendu. Les autres traitements de première ligne étaient : vancomycine seule pour 18 épisodes (11%), métronidazole seul pour 18 épisodes (11%), transplantation de microbiote fécal pour deux épisodes (1,2%), et associations de traitements dans le cadre d'ICD sévères et/ou compliquées pour sept épisodes (5%). Dix patients (6,3%) ont eu une ICD réfractaire, parmi lesquels trois patients (30%) ont reçu une association de traitements comprenant de la tigécycline.

Le taux de rémission clinique était de 94,8% (IC 95% [89,9 ; 97,7]). Le taux de mortalité toutes causes confondues à 56 jours de la fin du traitement était de 20,4%, avec un risque cumulé de mortalité liée à l'ICD de 5,2% (IC 95% [2,4 ; 9,5]).

Seize patients ont présenté une récurrence, soit une incidence cumulée du risque de récurrence de 10,3% (IC 95% [5,8 ; 16,1]). On retrouvait un lien significatif entre la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue d'une récurrence (HR= 3,3, IC 95% [1,03 ; 10,48], p= 0,043). Le délai médian de prise en charge était de trois jours (Q1-Q3 : (1-6)). Un délai de prise en charge plus long était significativement associé à une ICD plus sévère selon les critères de l'ESCMID (p= 0,01), à la survenue d'un sepsis ou d'un choc septique (p < 0,001), et à un risque de récurrence accru (p < 0,001).

## **Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Karine FAURE**

**Asseseurs :**

**- Madame le Docteur Caroline LOIEZ**

**- Madame le Docteur Manon PRUIT**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN**