

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

**Soutenu publiquement le 26 juin 2015
Par M^{lle} Sophie SCHIETTECATTE**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Rôle du pharmacien hospitalier dans le bon usage de la fidaxomicine :
Étude prospective au CHRU de Lille**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Pascal ODOU,
Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie clinique,
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille 2,
Pharmacien praticien hospitalier, Chef de service, institut de pharmacie, CHRU de Lille

Assesseurs : M^{me} le Docteur Fanny LOEUILLET-MOREAU,
Pharmacien hospitalier, institut de pharmacie, CHRU de Lille

M. le Professeur Jean-Marc CHILLON,
Professeur des universités en pharmacologie, Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien praticien hospitalier, CHU d'Amiens

M. le Docteur Pierre WEYRICH,
Assistant spécialiste, service des maladies infectieuses
Hôpital Huriez, CHRU de Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur Odou,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le professeur Chillon,

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous exprime ma gratitude et mon profond respect.

À Pierre Weyrich,

Pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour l'intérêt que tu portes à ce travail. J'ai beaucoup appris à tes côtés, merci de m'avoir fait profiter de ton immense savoir qui s'étend de l'infectiologie à l'histoire-géographie.

À Fanny,

Pour m'avoir confié ce travail et m'avoir encadré tout au long de sa réalisation. Merci pour tes précieux conseils et pour avoir su constamment me rassurer en répondant à mes nombreuses interrogations. Tu t'es montrée aussi disponible que pédagogue et ce fut un plaisir de mener cette étude avec toi.

À Tatiana,

Pour m'avoir confié ce projet et y avoir apporté votre expertise. Merci pour votre aide précieuse et votre reconnaissance pour le travail accompli.

À Monsieur le Docteur Grandbastien,

Pour avoir largement contribué à l'analyse statistique des résultats. Merci pour vos conseils avisés et votre disponibilité.

À Eliott,

Pour avoir laissé ses parents relire et corriger mon travail pendant leurs vacances. Merci à tous les deux d'avoir manifesté de l'intérêt pour ce sujet si éloigné de vos domaines de prédilection et pour vos leçons de typographie. Merci Astrid de m'avoir fait profiter de ton savoir-faire en matière de mise en page sans lequel certains paragraphes de cette thèse se promèneraient encore dans la nature.

À mes parents, pour votre soutien et votre amour. Merci de toujours avoir été à mon écoute et d'avoir fait de mon bien-être une priorité.

À mes sœurs, mes doubles, avec qui je partage tout : des rires, des angoisses et surtout une extraordinaire complicité.

À Marie-France et Vincent pour votre générosité dont je n'ai pas encore trouvé la limite.

À mes amis, sur qui je peux compter en toutes circonstances. Merci pour vos encouragements et les moments de détente que vous m'avez offerts. Arthur, j'ai fait attention aux pannes de micro, comme tu me l'avais conseillé.

Merci **Méline** d'être présente à mes côtés depuis toujours.

À mes co-internes, avec qui j'ai passé quatre excellentes années. Merci **Marion et Marie** pour les heures de voitures, de travail et de cours passés ensemble.

Enfin, inutile de nommer la personne que je remercie le plus, elle se reconnaîtra facilement. Hélas, aucun mot ne suffit à exprimer ma reconnaissance. Merci de m'avoir choyée, épaulée et épargnée des semaines de pâtes-œufs-épinards. Contrairement à ce que tu prétends, tu ne m'as pas nourrie pendant ces derniers mois, tu me régales depuis des années. Ton plus grand mérite reste néanmoins de m'avoir supportée au quotidien. Si ça avait été ton genre de bouder, je n'aurais jamais pu être l'auteure d'une belle thèse.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	12
I. GÉNÉRALITES	13
1) Infections à Clostridium difficile	13
a. Physiopathologie	13
b. Symptomatologie	13
c. Épidémiologie	14
d. Diagnostic	15
e. Traitement.....	16
2) Fidaxomicine	17
a. Pharmacocinétique – pharmacodynamie.....	17
b. Utilisation	17
c. Efficacité clinique	18
d. AMM – Place dans la stratégie thérapeutique	18
3) Rôle du pharmacien hospitalier dans le bon usage des antibiotiques	20
a. Bon usage.....	20
b. Rôle du pharmacien hospitalier	20
II. ÉTUDE.....	22
A. Matériels et méthode	22
1) Caractéristiques de l'étude	22
2) Déroulement de l'étude	22
3) Définitions.....	23
a. Pathologies – antécédents.....	23
b. Caractéristiques de l'infection	23
c. Évolution	24
d. Conformité	24
4) Analyses des données	24
B. Résultats.....	25
1) Présentation de la cohorte.....	25
a. Caractéristiques des patients.....	25
b. Caractéristiques de l'épisode.....	26
2) Modalités de prescription.....	28
3) Analyse de la conformité des prescriptions	29
a. Conformité de la posologie	29
b. Conformité de la durée	29
c. Conformité de l'indication.....	30
4) Évolution des patients	32
III. DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Résumé des recommandations de prise en charge thérapeutique des ICD, selon la situation clinique, proposées par l'ESCMID en 2014.	19
Tableau II.	Caractéristiques des patients à l'inclusion.	26
Tableau III.	Caractéristiques de l'infection à l'inclusion.	26
Tableau IV.	Ligne d'utilisation de la fidaxomicine au CHRU de Lille en fonction des antécédents d'ICD et de la forme clinique de l'épisode. Résultat en nombre de patients.	28
Tableau V.	Analyse des traitements prescrits de façon concomitante à la fidaxomicine.	29
Tableau VI.	Conformité de l'indication par rapport aux recommandations ESCMID 2014.	31
Tableau VII.	Conformité de l'indication par rapport au protocole du CHRU de Lille de 2013.	31

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1.	Répartition des patients par service de soins à l'inclusion.	25
Graphique 2.	Répartition des épisodes d'ICD.	27
Graphique 3.	Sévérité de l'épisode à l'inclusion. ND : non déterminée.	27
Graphique 4.	Taux de conformité de l'indication par rapport aux recommandations ESCMID 2014.	30
Graphique 5.	Taux de conformité de l'indication par rapport au protocole du CHRU de Lille de 2013.	30
Graphique 6.	Utilisation du carnet de suivi des selles.	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Évolution de la cohorte.	32
-----------	-------------------------------	----

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1.	Fiche d'instructions : « prise en charge thérapeutique des infections à Clostridium difficile » V03 de 07.2013.	50
Annexe 2.	Fiche de suivi journalier des selles.	53
Annexe 3.	Grille de recueil de données.	54
Annexe 4.	Fiche d'instructions : « prise en charge thérapeutique des infections à Clostridium difficile » V03 de 12.2014.	58
Annexe 5.	Ordonnance spécifique de fidaxomicine.	62
Annexe 6.	Accord CPP.	63

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARC	Attaché de recherche clinique
ARS	Agence régionale de Santé
CAI	Commissions des Anti-Infectieux
CBU	Contrat de bon usage
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
COMEDIMS	Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles
EHPA	Établissement d'hébergement pour personnes âgées
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Effet indésirable
ES	Établissement de santé
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Gp-P	Glycoprotéine P
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD	Infection à Clostridium difficile
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
PA	Principe actif
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la mécilline
SNG	Sonde nasogastrique
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
UMI	Unité de maladies infectieuses

INTRODUCTION

Clostridium difficile est un bacille gram positif anaérobie strict responsable de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotique et de 95 % des colites pseudomembraneuses (1). Les infections à *C. difficile* (ICD) sont associées à une lourde morbi-mortalité et les récentes données épidémiologiques concernant cette pathologie en font un véritable enjeu de santé publique. Ces dernières décennies ont notamment été marquées par l'émergence du clone hyper virulent O27 responsable d'importantes épidémies dans les établissements de santé à travers le monde. En France, ces épidémies ont surtout touché le Nord-Pas-de-Calais et aujourd'hui encore, la prévalence des ICD dans cette région reste particulièrement élevée (2). Actuellement, l'épidémiologie évolue vers l'apparition de nouveaux ribotypes associés à des formes communautaires sévères chez des sujets plus jeunes et sans facteur de risque.

Le principal écueil de cette pathologie reste toutefois la fréquence élevée des récurrences. Plus d'un quart des patients présente en effet une récurrence après un premier épisode correctement traité et la majorité entrent ensuite dans un cycle de récurrences multiples (3).

Les deux antibiotiques classiquement utilisés dans cette pathologie sont le métronidazole et la vancomycine dont la place respective a été revue dans les récentes recommandations européennes (4). En effet, ils n'épargnent pas le risque de récurrence et ce problème majeur a nécessité le développement de nouvelles thérapeutiques. Parmi celles-ci, la fidaxomicine a montré un intérêt non négligeable. Cet antibiotique, premier représentant de la classe des macrocycliques, a obtenu l'AMM européenne en décembre 2011 pour le traitement des ICD de l'adulte. La place de la fidaxomicine dans la stratégie thérapeutique n'a cependant pas été clairement établie. Un encadrement de son utilisation se révèle donc indispensable afin d'éviter les éventuelles dérives. Au CHRU de Lille, la fidaxomicine est dispensée par la pharmacie de manière nominative via des ordonnances spécifiques analysées par un pharmacien ou un interne de pharmacie.

Le but de notre étude est de réaliser un état des lieux de l'utilisation de la fidaxomicine sur le terrain afin d'évaluer son bon usage. L'objectif secondaire de ce travail est d'analyser l'évolution des patients traités par fidaxomicine.

I. GÉNÉRALITES

1) Infections à *Clostridium difficile*

a. Physiopathologie

C. difficile est un bacille gram positif anaérobie strict sporulé. Les souches pathogènes pour l'Homme sont capables de synthétiser une entérotoxine (toxine A), une cytotoxine (toxine B) et une toxine binaire. La transmission de la bactérie s'effectue par voie oro-fécale : les spores rejetées dans les selles des sujets infectés sont ingérées et transformées en forme végétative sous l'action des sels biliaires. *C. difficile* s'implante alors dans la lumière intestinale au niveau de laquelle il sécrète les toxines A et B responsables d'une inflammation et d'une destruction de l'épithélium. Une troisième toxine, la toxine binaire a montré un rôle potentialisateur de l'action des toxines A et B (5). Les formes sporulées, résistantes notamment aux antibiotiques, persistent dans l'intestin et peuvent ainsi être relarguées dans l'environnement (6).

La colonisation du tube digestif par *C. difficile* est largement favorisée par un déséquilibre du microbiote intestinal (ensemble de micro-organisme présent au niveau intestinal, anciennement appelé flore digestive). Tout événement conduisant à une modification de ce microbiote, telle qu'une antibiothérapie à large spectre, une chimiothérapie anticancéreuse ou encore une maladie inflammatoire du tube digestif, constitue donc un facteur de risque d'infection à *C. difficile*. Il a ainsi été montré que la plupart des patients présentant une ICD ont reçu des antibiotiques ou des agents antinéoplasiques dans les huit semaines précédant la survenue des symptômes (7).

b. Symptomatologie

C. difficile est responsable de 15 à 25 % des diarrhées associées aux antibiotiques et de 95 % des colites pseudomembraneuses (1). Les présentations cliniques des infections à *C. difficile* peuvent aller de la diarrhée légère ou modérée à des formes mettant en jeu le pronostic vital. Le degré de gravité de l'épisode repose sur des critères cliniques et biologiques. Les définitions proposées par l'ESCMID (4) distinguent ainsi :

- les **formes non graves** : aucun critère de gravité ni de facteur de risque de gravité ;

■ les **formes graves** : présence d'au moins un des critères suivants :

- Fièvre > 38,5°C, frissons, douleurs abdominales importantes, ascite, sepsis sévère ;
- Hyperleucocytose > 15 000/mm³, augmentation de la créatininémie > 1,5 fois la base, hypoalbuminémie < 30 g/l en relation avec l'ICD ;
- Colite pseudomembraneuse, distension colique > 6 cm ;

■ les **formes compliquées** : présence d'au moins un des critères suivants :

- Nécessité de prise en charge en réanimation (en raison de l'ICD) ;
- Choc septique, lactatémie > 5 mmole/l ;
- Iléus, mégacôlon toxique, indication chirurgicale.

Les **facteurs de risque de gravité** retenus sont : âge > 65 ans, comorbidités importantes (Score de Charlson > 4 ou insuffisance rénale chronique), admission en soins intensifs, immunodépression.

Le principal écueil des ICD reste cependant la fréquence élevée des récurrences qui sont définies par la réapparition d'une infection dans les huit semaines qui suivent le début de l'épisode initial. Les récurrences sont dites multiples lorsque le patient développe plus d'une récurrence. Plus de 27 % des patients présentent une récurrence dans le mois suivant le premier épisode. Après une première récurrence ce taux s'élève à 80 % environ (3). Les patients risquent ainsi d'entrer dans un cycle de récurrences multiples représentant un réel challenge thérapeutique. Les récurrences peuvent être causées par la persistance des spores de *C. difficile* dans l'intestin (rechute) ou par l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection). En pratique quotidienne, on ne peut pas faire la différence entre les deux mécanismes.

Plusieurs **facteurs de risques de récurrences** ont pu être identifiés comme l'âge > 65 ans, un antécédent d'ICD, la présence de comorbidités importantes, une antibiothérapie concomitante à l'épisode et l'utilisation d'antiacides (3,4,8).

c. Épidémiologie

Les ICD sont encore associées de nos jours à un taux de mortalité élevé. Celui-ci est de 0,6 à 1,5 % en cas de diarrhée modérée et atteint 24 à 38 % dans les formes compliquées. Il a par ailleurs été montré que 10 % des ICD contribuaient à une admission en soins intensifs, une colectomie ou au décès (3). L'étude ICD RAISIN menée en France en 2009 par l'institut national de veille sanitaire rapporte que 14 % des ICD sont graves et que 4 % conduisent au décès du patient (9).

Bien qu'il existe une grande variété de clones présentant différents potentiels infectieux, les ICD évoluent de manière générale sur un mode épidémique et sont pour la plupart associées aux soins. Selon l'étude ICD RAISIN 2009, 66 % des infections à *C. difficile* sont en effet liées aux soins ce qui en fait la première cause de diarrhée infectieuse dans les établissements de santé. L'environnement hospitalier constitue un important réservoir de spores et le risque de colonisation augmente de fait avec la durée d'hospitalisation (10).

On note par ailleurs une augmentation de l'incidence et de la sévérité des ICD à travers le monde ces dernières décennies. L'incidence des ICD a ainsi été multipliée par trois aux États-Unis depuis 1996, plaçant cette pathologie au premier rang des infections associées aux soins dans ce pays. La mortalité liée à *C. difficile* a doublée en Europe entre 1999 et 2004 (11). Cette tendance s'explique notamment par l'émergence du clone O27 qui présente un potentiel épidémique accru et est associé à une mortalité plus importante. En France, la première épidémie liée à cette souche est survenue en mars 2006 dans le Nord-Pas-de-Calais avec une progression à plusieurs établissements de santé. Aujourd'hui encore, cette région reste la principale concernée par les ICD et y est fortement sensibilisée. Les rapports d'activité du Centre National de Référence des bactéries anaérobies montrent par exemple que le Nord-Pas-de-Calais est constamment la région leur transmettant le plus de prélèvements depuis 2006 (2).

Pour terminer, l'épidémiologie des ICD est actuellement bouleversée par l'apparition de nouveaux ribotypes associés à des formes communautaires au pronostic défavorable, touchant une population plus jeune et sans facteur de risque (3).

d. Diagnostic

L'infection à *C. difficile* se définit par :

- Une diarrhée (au moins 3 selles liquides/jour pendant 48 h) associée à la mise en évidence d'une souche toxigène de *C. difficile* dans les selles ;
- Ou un iléus ou mégacôlon toxique associé à la mise en évidence d'une souche toxigène de *C. difficile* dans les selles ;
- Ou une colite pseudomembraneuse mise en évidence par endoscopie, après colectomie ou à l'autopsie.

Le diagnostic repose ainsi sur des données cliniques et microbiologiques ou sur l'imagerie et il n'y a donc pas d'intérêt à rechercher *C. difficile* dans les selles d'un patient asymptomatique (7).

La guérison se définit uniquement par des critères cliniques (amélioration du transit). *C. difficile* et ses toxines restent présents dans les selles de plus de la moitié des patients pendant une à quatre semaines après la fin du traitement et le contrôle de la négativation des toxines n'est donc pas recommandé (12).

e. Traitement

La première mesure recommandée lors du diagnostic d'ICD est l'arrêt de toute antibiothérapie éventuellement en cours. En cas de colite légère, cette simple mesure peut suffire à obtenir une guérison clinique. De plus, l'antibiothérapie concomitante a été identifiée comme un facteur de risque majeur de récurrence et doit donc être évitée sauf lorsqu'elle se révèle absolument indispensable (4).

Il est par ailleurs préconisé de ne pas avoir recours aux agents antipéristaltiques tels que le loperamide ou les opiacés qui masquent non seulement les symptômes de mégacolon toxique mais empêchent également d'objectiver une réelle guérison clinique.

Le traitement spécifique des ICD repose essentiellement sur une antibiothérapie locale. Deux antibiotiques étaient jusqu'à récemment disponibles dans cette indication : le métronidazole et la vancomycine. Le choix de la molécule dépend tout d'abord de la sévérité de l'infection, le métronidazole étant classiquement réservé aux formes non graves et la vancomycine aux formes plus graves. En cas de première récurrence, on utilisait habituellement le même traitement que précédemment au regard de la sévérité de l'épisode. Puis, à partir de la deuxième récurrence, il était recommandé d'utiliser la vancomycine en suivant des schémas posologiques particuliers de doses décroissantes ou d'administrations intermittentes.

Le risque de récurrence reste toutefois élevé même lors d'une antibiothérapie correctement menée et il n'existe pas de consensus quant aux modalités de prise en charge des récurrences multiples. De plus, l'utilisation du métronidazole par voie orale expose à des effets indésirables importants (troubles digestifs, toxicité neurologique cumulative) qui contre-indiquent son utilisation au-delà de la première récurrence.

De nouvelles alternatives thérapeutiques ont donc été recherchées dans le but de répondre à ces problématiques. C'est dans ce contexte qu'a notamment été développée la fidaxomicine.

2) Fidaxomicine

a. Pharmacocinétique – pharmacodynamie

La fidaxomicine est le premier représentant de la classe des macrocycliques. Elle agit par inhibition de l'ARN polymérase bactérienne, bloquant ainsi l'étape de transcription. La fidaxomicine présente une activité bactéricide sur *C. difficile* et inhibe *in vitro* sa sporulation et la synthèse de ses toxines. Elle présente par ailleurs un spectre d'activité étroit. Elle ne possède en effet aucune activité intrinsèque sur les bactéries à gram négatif et a peu d'effet sur les bactéries de le microbiote intestinal telles que *Bacteroides spp* (13).

L'absorption de la fidaxomicine est quasiment nulle et n'est pas influencée par la prise alimentaire. L'antibiotique se concentre ainsi au niveau du tractus digestif et dans les selles tandis que les concentrations sanguines et urinaires restent très faibles (14).

Le métabolisme de la fidaxomicine s'effectue indépendamment des cytochromes P450 par hydrolisation de l'ester isobutyryl. Son métabolite principal OP1118 conserve une activité antimicrobienne pouvant expliquer l'effet post-antibiotique de la molécule. La fidaxomicine et son métabolite principal sont substrats de la glycoprotéine P (Gp-P) mais ne présentent en revanche aucun effet inducteur ou inhibiteur enzymatique (14).

b. Utilisation

La posologie de la fidaxomicine est de 200 mg deux fois par jour, pendant 10 jours, au cours ou en dehors des repas.

Bien que les études ne montrent aucun retentissement clinique significatif lors de la prise concomitante de fidaxomicine et de substrats ou inhibiteurs de Gp-P, son association reste déconseillée avec les puissants inhibiteurs de la Gp-P (ciclosporine, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, vérapamil, dronédarone et amiodarone). Un risque d'interaction subsiste en outre avec les substrats de la Gp-P présentant une faible biodisponibilité tel que le dabigatran (14).

En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas nécessaire d'adapter la posologie de la molécule à la fonction rénale ou hépatique. Cependant, en l'absence de données cliniques, il convient de rester prudent en cas d'insuffisance sévère (15).

De même, la fidaxomicine n'a pas été testée chez les patients souffrant de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

c. Efficacité clinique

L'efficacité clinique de la fidaxomicine a été analysée par deux études-pivots de phase III (16,17). Ces études ont été menées en Amérique du Nord d'une part (étude 003) et en Amérique du Nord et en Europe d'autre part (étude 004). Il s'agissait à chaque fois d'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'efficacité clinique et la tolérance de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine chez les patients atteints d'ICD. Les posologies de fidaxomicine et vancomycine utilisées étaient de 200 mg x 2/jour et 125 mg x 4/jour respectivement, pendant 10 jours. Le critère de jugement principal retenu était la guérison clinique à J10 et le critère secondaire l'absence de récurrence dans les quatre semaines suivant la fin d'un traitement efficace. Les patients présentant une ICD compliquée et ceux ayant présenté plus d'un épisode au cours des trois derniers mois ont été exclus.

Les résultats des deux études permettent de conclure à une non infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine en termes de guérison clinique (87,9 % de guérison sous fidaxomicine *versus* 86,8 % sous vancomycine). La fidaxomicine apparaît en revanche significativement supérieure à la vancomycine concernant l'absence de survenue de récurrence à 28 jours (14 % de récurrences sous fidaxomicine *versus* 26 % sous vancomycine).

d. AMM – Place dans la stratégie thérapeutique

Avis HAS :

La fidaxomicine a obtenu l'AMM en Europe par procédure centralisée en décembre 2011 pour le traitement des ICD de l'adulte.

La commission de transparence de la HAS place la fidaxomicine en première intention dans le traitement des ICD prouvées. Les patients présentant une ICD compliquée ayant été exclus des études de phase III, la commission limite néanmoins l'utilisation de la fidaxomicine dans ces formes (15).

Dans un premier temps réservée à l'usage hospitalier, la fidaxomicine est inscrite, depuis le 30 juillet 2014, sur la liste des produits rétrocédables. Elle fait par ailleurs partie des produits remboursés en sus des prestations d'hospitalisation depuis le 9 juillet 2014.

Le coût de traitement journalier est d'environ 150 €.

Recommandations ESCMID :

Devant les limites présentées par les molécules conventionnelles et l'apparition d'alternatives thérapeutiques, l'ESCMID a émis, en 2014, de nouvelles recommandations sur la prise en charge des ICD (4).

Ces recommandations placent la fidaxomicine, comme la vancomycine (même niveau de preuve), en première intention dans le traitement d'une première récurrence non grave ou d'un premier épisode non grave chez un patient présentant des facteurs de risque de récurrence.

Elle est également le traitement antibiotique de première intention dans les récurrences multiples, à l'instar de la vancomycine.

L'ensemble de ces recommandations sont synthétisées dans le tableau I.

Tableau I. Résumé des recommandations de prise en charge thérapeutique des ICD, selon la situation clinique, proposées par l'ESCMID en 2014.

Situation clinique	Recommandation la plus forte*	Alternative
1 ^{er} épisode non grave	Métronidazole per os 500 mg x 3/jr pendant 10 jrs (A-I)	Vancomycine 125 mg x 4/jr per os pendant 10 jrs (B-I) Ou Fidaxomicine 200 mg x 2/jr pendant 10 jrs (B-I)
1 ^{re} récurrence ou 1 ^{er} épisode avec risque de récurrence	Vancomycine 125 mg x 4/jr per os pendant 10 jrs (B-I) Ou Fidaxomicine 200 mg x 2/jr pendant 10 jrs (B-I)	Métronidazole per os 500 mg x 3/jr pendant 10 jrs (C-I)
Forme grave ou compliquée	Vancomycine 125 mg x 4/jr per os pendant 10 jrs (A-I)	Fidaxomicine 200 mg x 2/jr pendant 10 jrs (B-I) sauf en cas de complications engageant le pronostic vital
Récurrences multiples	Transplantation de flore fécale (A-I)	Vancomycine à dose décroissante (B-II) Ou Fidaxomicine 200 mg x 2/jr pendant 10 jrs (B-II)
Voie orale impossible	Métronidazole IV 500 mg x 3/jr (A-II) Si forme sévère : + vancomycine 500 mg x 4/jr par SNG ou intra rectale (B-III)	

*Fondée sur le système GRADE (18).

Place au CHRU de Lille

Lors de son référencement au CHRU de Lille en novembre 2012, l'absence de recul vis-à-vis de cette molécule ainsi que son prix largement supérieur à celui des molécules de référence ont nécessité une restriction de son utilisation. Le coût du traitement d'un épisode d'ICD par fidaxomicine s'élève en effet à 1500€ contre 44€ environ pour la vancomycine.

La fidaxomicine a ainsi été réservée au traitement :

- Des récurrences d'ICD non grave
- Des premiers épisodes d'ICD non grave après échec du métronidazole
- Des formes graves après échec de la vancomycine

Le protocole de prise en charge des ICD au CHRU a été mis à jour en incluant la fidaxomicine aux situations citées ci-dessus et validé lors de la CAI de juillet 2013 (annexe 1).

3) Rôle du pharmacien hospitalier dans le bon usage des antibiotiques

a. Bon usage

Le bon usage des médicaments peut être défini comme une utilisation conforme aux recommandations ou adaptée au contexte, garantissant des rapports bénéfique/risque et coût/efficacité optimaux.

Les mésusages entraînent des surcoûts directs et indirects majeurs et sont à l'origine de nombreux problèmes de santé publique tels que l'iatrogénie ou la surconsommation médicamenteuse.

Les antibiotiques sont particulièrement concernés par cette problématique du fait de l'impact écologique lié à leur éventuelle utilisation irrationnelle. De nombreuses recommandations ont ainsi été émises afin d'éviter leur utilisation inappropriée et de maîtriser le développement des résistances bactériennes.

D'après un rapport national sur le bon usage du médicament (19), les actions ayant montré une efficacité dans la maîtrise des mésusages sont la formation et l'information des professionnels de santé d'une part et la connaissance de l'usage des médicaments dans la vie réelle d'autre part. Il est ainsi recommandé de promouvoir « les initiatives visant à mieux documenter l'usage des produits de santé en condition réelle et leur impact en population » afin de disposer des leviers nécessaires à la mise en place d'une politique d'amélioration de la qualité des soins.

b. Rôle du pharmacien hospitalier

Le pharmacien tient une place centrale dans la maîtrise du bon usage des médicaments à l'hôpital. Il participe notamment au respect du contrat de bon usage signé entre les établissements de santé, l'ARS et l'assurance maladie. Ce contrat engage les signataires dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et

sécurité des soins et dans la garantie du bien-fondé des prescriptions des produits de santé remboursés en sus des prestations d'hospitalisation (6). En cas de non-respect des dispositions du CBU, le taux de remboursement de ces médicaments peut être revu à la baisse. Les établissements de santé sont ainsi susceptibles de faire l'objet d'un contrôle externe réalisé par les tutelles analysant la conformité des prescriptions de ces médicaments aux référentiels de bon usage (21). Le pharmacien hospitalier a ainsi pour mission d'encadrer les prescriptions et de s'assurer du respect des référentiels de bon usage. Cela passe par l'analyse des ordonnances mais également par la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription.

Il est par ailleurs membre de droit de différentes commissions internes telles que la COMEDIMS, qui contribue à l'élaboration de la politique du médicament, ou encore le CLIN et la CAI, qui émettent des recommandations sur le choix et l'utilisation des anti infectieux. Il participe ainsi largement à l'élaboration de la stratégie thérapeutique et à la diffusion des recommandations de bon usage.

Enfin, sa transversalité lui confère une place de choix pour évaluer l'utilisation des médicaments et mettre en place des mesures d'amélioration des pratiques de prescription.

II. ÉTUDE

A. MATÉRIELS ET MÉTHODE

1) Caractéristiques de l'étude

Une analyse prospective des prescriptions de fidaxomicine a été menée au CHRU de Lille de septembre 2013 à septembre 2014. Tous les patients de plus de 18 ans recevant de la fidaxomicine dans l'établissement durant cette période ont été inclus.

2) Déroulement de l'étude

À chaque réception d'ordonnance de fidaxomicine, l'interne de pharmacie se rendait dans le service de soin afin de remettre au patient une fiche de suivi des selles créée en se basant sur la classification de Bristol (annexe 2). Celle-ci permettait au patient de notifier de manière simple durant huit semaines la fréquence quotidienne des selles et leurs consistances.

En parallèle, l'équipe médicale du service de maladies infectieuses était informée et une consultation de suivi était programmée dix semaines après la fin du traitement par fidaxomicine. Il était demandé au patient d'apporter sa fiche de suivi des selles complétée lors de cette consultation.

Nous avons par ailleurs élaboré une fiche de recueil de données standardisée (annexe 3) qui était complétée de manière prospective pour chaque patient par lecture du dossier médical et interrogation du personnel soignant. Celle-ci relevait :

■ Les caractéristiques du patient :

- service(s) d'hospitalisation, sexe, âge, mode de vie, etc ;
- fonctions rénale et hépatique, score de comorbidité de Charlson ;
- facteurs de risque de complication, facteurs de risque de récurrence ;
- dates et modalités de traitement des éventuels épisodes antérieurs d'ICD.

■ Les caractéristiques de l'infection :

- résultats des examens biologiques du jour du diagnostic (résultats et techniques du diagnostic microbiologique, albuminémie, leucocytémie, créatininémie, lactatémie) ;
- forme clinique selon les définitions précédemment détaillées.

■ La stratégie thérapeutique :

- avis d'un infectiologue, nombre de lignes de traitement ;
- posologie, modalité d'administration, durée de traitement de la fidaxomicine ;
- interactions médicamenteuses potentielles, influence des traitements concomitants sur la pathologie.

■ L'évolution

- guérison clinique, délai ;
- survenue de récurrences et le cas échéant, le nombre et le délai ;
- décès éventuel du patient.

3) Définitions

a. Pathologies – antécédents

■ La **fonction rénale** a été définie grâce à la Clearance à la créatinine (Clcr) calculée selon la formule de Cockcroft et Gault.

- Insuffisance rénale légère : $60 \text{ ml/min} < \text{Clcr} < 90 \text{ ml/min}$
- Insuffisance rénale modérée : $30 \text{ ml/min} < \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$
- Insuffisance rénale sévère : $15 \text{ ml/min} < \text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$
- Insuffisance rénale terminale : $\text{Clcr} < 15 \text{ ml/min}$

■ Les **facteurs de risque de gravité** retenus sont ceux cités dans la partie I.1.b.

■ Les **facteurs de risque de récurrence** retenus sont ceux cités dans la partie I.1.b.

b. Caractéristiques de l'infection

■ L'ICD était définie comme **liée aux soins** en cas de survenue des symptômes chez un patient admis depuis plus de 48 heures ou dans les quatre semaines qui suivent sa sortie de l'ES, EHPA ou EHPAD.

■ L'ICD était considérée comme **communautaire** en cas de survenue des symptômes chez un patient admis depuis moins de 48 heures, en l'absence de séjour dans un ES, EHPA ou EHPAD dans les douze semaines précédant l'admission.

■ L'ICD était considérée **d'origine inconnue** lorsqu'elle ne répondait pas aux critères cités ci-dessus.

■ La **gravité de l'épisode** a été déterminée selon les critères définis dans la partie I.1.b.

c. Évolution

- La **guérison clinique** était définie comme un retour au transit habituel pendant la durée du traitement et l'absence de nécessité de nouveau traitement jusqu'à 48 heures après la fin du traitement.
- **L'échec** était défini par la persistance de la diarrhée pendant la durée du traitement sans autre cause retrouvée ou la nécessité d'instaurer une nouvelle thérapeutique jusqu'à 48 heures après la fin du traitement.
- La **récidive** était définie par la survenue, après la guérison, de diarrhées sans autre cause retrouvée, nécessitant la mise en route d'un nouveau traitement dans les huit semaines suivant l'épisode. La mise en évidence d'une toxine dans les selles n'était pas nécessaire mais une toxine négative éliminait le diagnostic.
- La **guérison soutenue** était définie par un succès clinique en fin de traitement et l'absence de récurrence à huit semaines.

d. Conformité

- La **posologie** conforme était de 200 mg × 2/jour.
- La **durée de traitement** était considérée conforme si elle était de 10 jours.
- L'**indication** était considérée comme conforme **par rapport à l'AMM** en cas d'ICD prouvée.
- L'**indication** était jugée conforme **aux recommandations ESCMID 2014** lorsque la fidaxomicine était utilisée dans une situation citée dans le tableau II.
- L'**indication** était considérée conforme **par rapport aux recommandations du CHRU de Lille** lorsqu'elle correspondait à une indication retenue dans le protocole de prise en charge des ICD validé par la CAI de juillet 2013 et en vigueur au moment de l'étude (citées dans le paragraphe I.2.d).

4) Analyses des données

Les données recueillies ont été reportées dans un masque de saisie que j'ai créé grâce au logiciel EPIDATA[®]. L'analyse statistique des résultats a été réalisée conjointement avec un statisticien par le logiciel EPIINFO[®].

Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées par leur médiane associée à l'étendue interquartile (Q1-Q3).

B. RÉSULTATS

1) Présentation de la cohorte

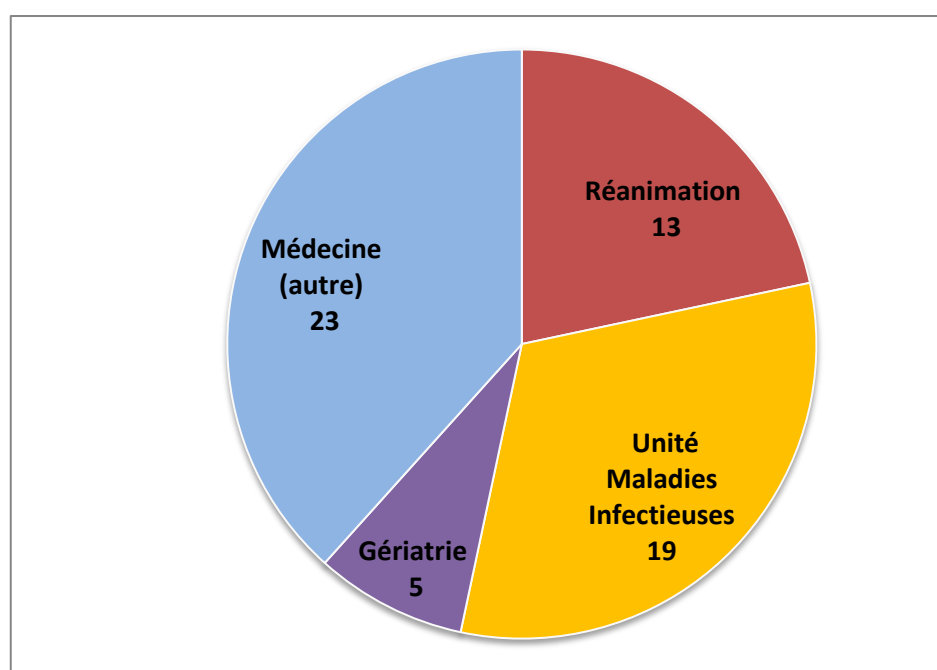
a. Caractéristiques des patients

Au total, 60 patients ont reçu de la fidaxomicine au CHRU de Lille entre septembre 2013 et septembre 2014. Tous ont été inclus dans l'étude.

L'âge médian des patients était de 69 ans (55-79) avec un sex-ratio H/F de 1,2 (33 hommes pour 27 femmes).

Le graphique 1 montre la répartition des patients par services de soin à l'instauration du traitement. Parmi les patients hospitalisés en réanimation, 46 % (6/13) l'étaient en raison de l'ICD.

Les caractéristiques démographiques et les antécédents des patients sont détaillés dans le tableau II.



Graphique 1. Répartition des patients par service de soins à l'inclusion.

Tableau II. Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Caractéristiques	Nombre de patients (%) ¹
Age *	65 (55-79)
Sexe	
<i>Homme</i>	33 (55)
<i>Femme</i>	27 (45)
Antécédents	
Score de Charlson *	5 (3-7)
Fonction rénale	
<i>Normale</i>	12 (20)
<i>Insuffisance rénale légère</i>	14 (23)
<i>Insuffisance rénale modérée</i>	25 (42)
<i>Insuffisance rénale sévère</i>	7 (12)
<i>Insuffisance rénale terminale</i>	2 (3)
Antécédents d'ICD	
<i>Aucun</i>	32 (53)
1	17 (29)
2	5 (8)
3	5 (8)
6	1 (2)
Antécédent de traitement par fidaxomicine	10 (17)

¹Sauf variables marquées par * : médiane (1^{er} quartile – 3^e quartile)

b. Caractéristiques de l'épisode

L'origine de l'infection était liée aux soins dans 80 % des cas (48/60) et 68 % des patients ont reçu une antibiothérapie dans les huit semaines précédant l'épisode (n = 41).

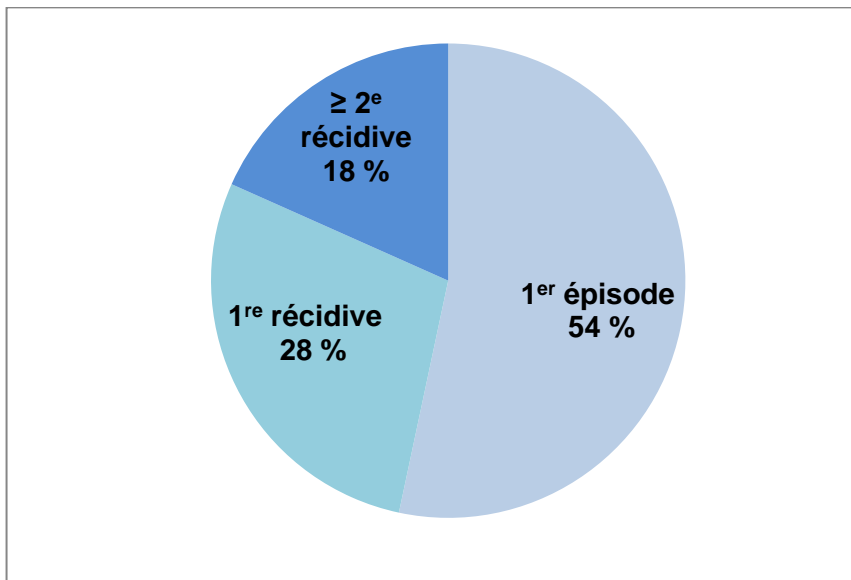
La totalité des patients présentaient au moins un facteur de risque de récurrence.

Le tableau III présente les caractéristiques de l'infection.

Tableau III. Caractéristiques de l'infection à l'inclusion.

Caractéristiques	Nombre de patients (%)
Acquisition	
<i>liée aux soins</i>	48 (80)
<i>Indéterminée</i>	12 (12)
Antibiothérapie préalable	41 (68)
Ribotype O27	8 (13)
Patients à risque de récurrence	60 (100)

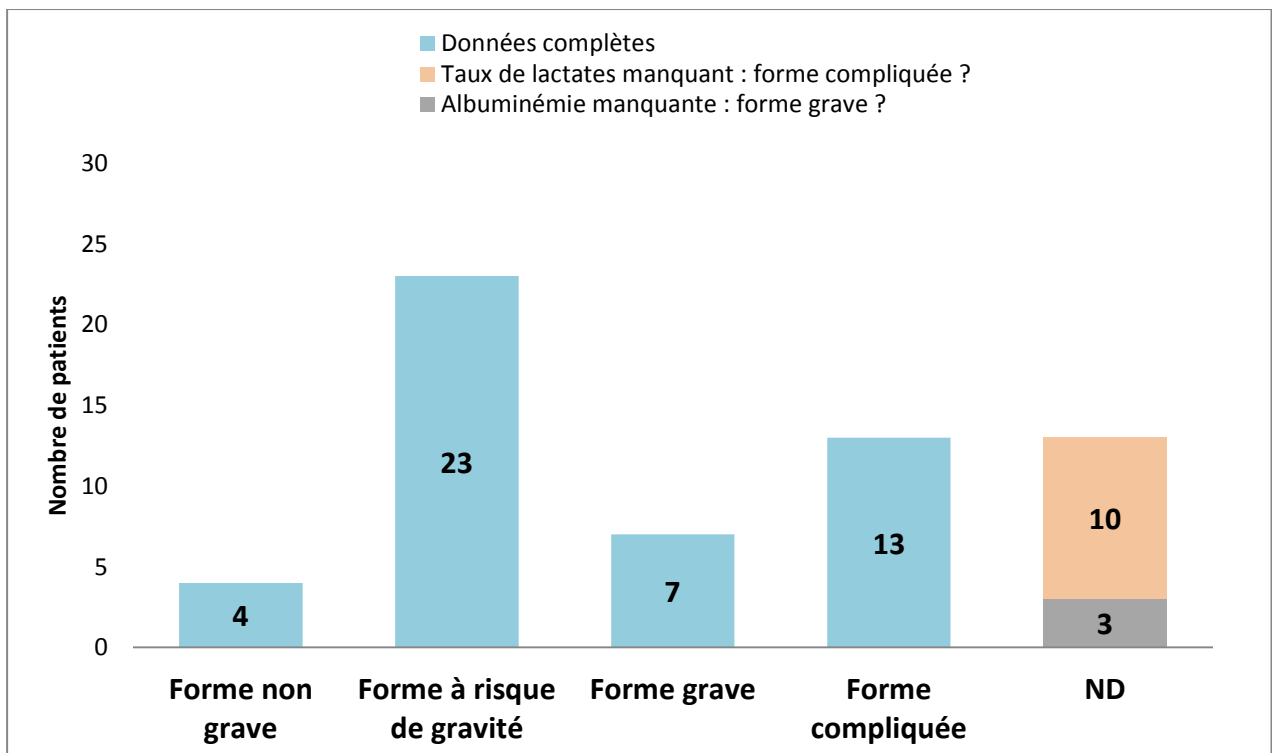
Il s'agissait d'un premier épisode pour 32 patients, d'une première récursive pour 17 patients, de la seconde récursive ou plus pour 11 patients (graphique 2).



Graphique 2. Répartition des épisodes d'ICD.

Le graphique 3 montre la répartition des formes cliniques d'ICD.

Pour trois patients, la gravité n'a pas pu être déterminée en l'absence de dosage de l'albuminémie. Parmi les formes graves, dix n'ont pas pu être définies comme compliquées ou non en raison de l'absence du dosage des lactates sériques.



Graphique 3. Sévérité de l'épisode à l'inclusion. ND : non déterminée.

2) Modalités de prescription

Parmi les patients qui n'étaient pas hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses, 61 % des prescriptions de fidaxomicine ont été initiées après avis d'un infectiologue (25/41).

La fidaxomicine a été utilisée en première intention pour la moitié des patients. Elle a été prescrite en seconde ligne pour 21 patients (35 %) : quatre après un échec du métronidazole et 17 après échec de la vancomycine. Enfin, pour neuf patients elle a été utilisée en 3^e ligne de traitement (15 %).

Le tableau IV présente la place à laquelle la fidaxomicine a été utilisée en fonction de la gravité et du nombre d'épisodes.

Parmi les patients traités pour une récurrence, dix (36 %) avaient déjà reçu de la fidaxomicine pour un épisode antérieur (tableau II).

Tableau IV. Ligne d'utilisation de la fidaxomicine au CHRU de Lille en fonction des antécédents d'ICD et de la forme clinique de l'épisode. Résultat en nombre de patients.

Épisode	Forme clinique	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne	Total
1^{er} épisode	Non grave		1	1	2
	Grave ou à risque de gravité	7	7	2	16
	Complicquée	1	2	5	8
	ND	3	2	1	6
Total		11	12	9	32
1^{re} récurrence	Non grave	1	1		2
	Grave ou à risque de gravité	6	3		9
	Complicquée	2			2
	ND	3	1		4
Total		12	5		17
≥ 2^e récurrence	Non grave				
	Grave ou à risque de gravité	5			5
	Complicquée		3		3
	ND	2	1		3
Total		7	4		11

Les comprimés de fidaxomicine étaient broyés et administrés par sonde nasogastrique (SNG) pour 22 % des patients (13/60).

Les éventuelles interactions médicamenteuses entre l'un des traitements prescrits et la fidaxomicine ainsi que l'influence de certains traitements concomitants sur l'épisode d'ICD sont présentés dans le tableau V.

Tableau V. Analyse des traitements prescrits de façon concomitante à la fidaxomicine.

Traitements concomitants	Nombre de patients (%)
Interactions médicamenteuses potentielles	
<i>Inhibiteurs de Gp-P</i>	8 (13,3)
<i>Inducteurs de Gp-P</i>	2 (3,3)
<i>Substrats de Gp-P à marge étroite</i>	7 (11,7)
Traitements influençant la pathologie	
Augmentant le risque de récurrence	
<i>IPP</i>	37 (61,7)
<i>Antibiotiques</i>	31 (51,7)
<i>Glucocorticoïdes au long cours</i>	9 (15,0)
<i>Immunosuppresseurs</i>	8 (13,3)
<i>Chimiothérapie</i>	4 (6,7)
Masquant les symptômes	
<i>Racecadotril</i>	23 (38,3)
<i>Opiacés</i>	11 (18,3)
<i>Diosmectite</i>	5 (8,3)
<i>Lopéramide</i>	3 (5,0)
Majorant les symptômes	
<i>Laxatifs</i>	3 (5,0)

3) Analyse de la conformité des prescriptions

a. Conformité de la posologie

La posologie utilisée était conforme dans la totalité des cas.

b. Conformité de la durée

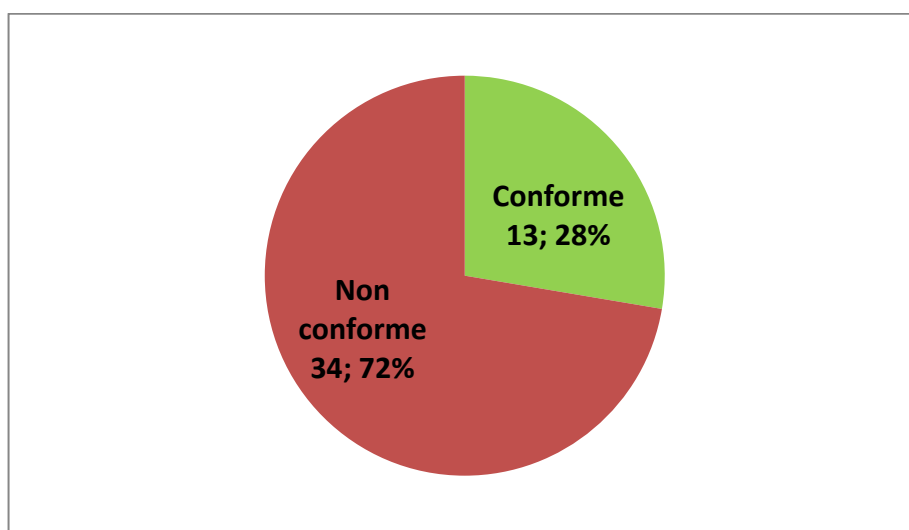
La durée de traitement a été jugée conforme pour 80 % des patients (48/60). Elle a été trop courte pour 5 % des patients (3/60) et dans 13 % des cas, elle dépassait la durée recommandée (8 patients).

c. Conformité de l'indication

L'indication était conforme à l'AMM dans 90 % des cas (54 patients).

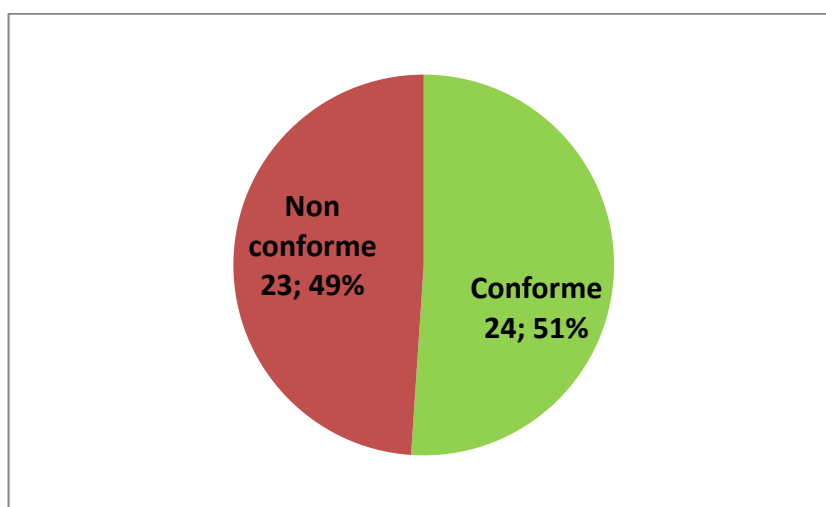
La conformité de l'indication par rapport aux recommandations de l'ESCMID 2014 ainsi que par rapport aux recommandations du CHRU de Lille n'a pas été évaluée pour les 13 patients dont la gravité de l'épisode n'a pu être déterminée.

Le taux de conformité par rapport aux recommandations de l'ESCMID 2014 est de 28 % (13/47) (graphique 4).



Graphique 4. Taux de conformité de l'indication par rapport aux recommandations ESCMID 2014.

Le taux de conformité par rapport aux indications retenues au CHRU de Lille au moment de l'étude est de 51 % (24 patients) (graphique 5).



Graphique 5. Taux de conformité de l'indication par rapport au protocole du CHRU de Lille de 2013.

Les tableaux VI et VII présentent la conformité ou non des indications par rapport aux recommandations ESCMID 2014 et au protocole du CHRU de Lille.

Tableau VI. Conformité de l'indication par rapport aux recommandations ESCMID 2014.

Situation clinique	Traitement de 1 ^{re} intention	2 ^e intention
1 ^{er} épisode non grave	/ <i>Métronidazole per os 500 mg x 3/jr (A-I)</i>	/ <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr (B-I)</i>
Récidive ou 1 ^{er} épisode avec risque de récidive	n = 4 (31) <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr (B-I)</i>	
Forme grave ou à risque de gravité	n = 17 (50) <i>Vancomycine 125 mg x 4/jr per os (A-I)</i>	n = 9 (69) <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr (B-I)</i>
Forme compliquée	n = 13 (38) <i>Vancomycine 125 mg x 4/jr per os (A-I)</i> <i>Si voie orale impossible : Métronidazole IV 500 mg x 3/jr (A-II)</i> <i>+ vancomycine 500 mg x 4/jr par SNG ou intra-rectale (B-III)</i>	
Voie orale impossible	n = 4 (12) <i>Métronidazole IV 500 mg x 3/jr (A-II)</i> <i>Forme grave : + vancomycine 500 mg x 4/jr par SNG ou intra-rectale (B-III)</i>	

Nombre de prescriptions conformes (%) – Nombre de prescriptions non conformes (%) -
Traitement recommandé

Tableau VII. Conformité de l'indication par rapport au protocole du CHRU de Lille de 2013.

Situation clinique	Traitement de 1 ^{re} intention	2 ^e intention
1 ^{er} épisode non grave	/ <i>Métronidazole per os 500 mg x 3/jr</i>	n = 2 (8) <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr</i>
1 ^{er} épisode grave ou à risque de gravité	n = 6 (26) <i>Vancomycine 125 mg x 4/jr per os</i>	n = 7 (29) <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr</i>
Récidive	n = 15 (63) <i>Fidaxomicine 200 mg x 2/jr</i>	
Forme compliquée	n = 13 (57) <i>Vancomycine 500 mg x 4/jr per os + Métronidazole IV 500 mg x 3/jr</i>	
Voie orale impossible	n = 4 (17) <i>Métronidazole IV 500 mg x 3/jr</i> <i>Si forme sévère : + vancomycine 500 mg x 4/jr par SNG ou intra-rectale</i>	

Nombre de prescriptions conformes (%) – Nombre de prescriptions non conformes (%) -
Traitement recommandé

4) Évolution des patients

Parmi les 60 patients inclus, l'un est décédé durant le traitement (décès non attribuable à l'ICD). Le taux de guérison s'élève à 83 % (50/60). Le délai médian de guérison était de 6 jours (3-10).

Parmi les patients guéris, 9 patients sont décédés avant la consultation de suivi sans avoir présenté de récurrence. Le taux de récurrence s'élève ainsi à 22 % (11/50). Le délai médian de récurrence était de 24 jours (17-28).

Aucun patient n'a été perdu de vue. Parmi les patients vus en consultation de suivi, 26 % (12/46) ont ramené leur carnet de suivi des selles rempli (graphique 6).

La figure 1 schématise l'évolution de la cohorte.

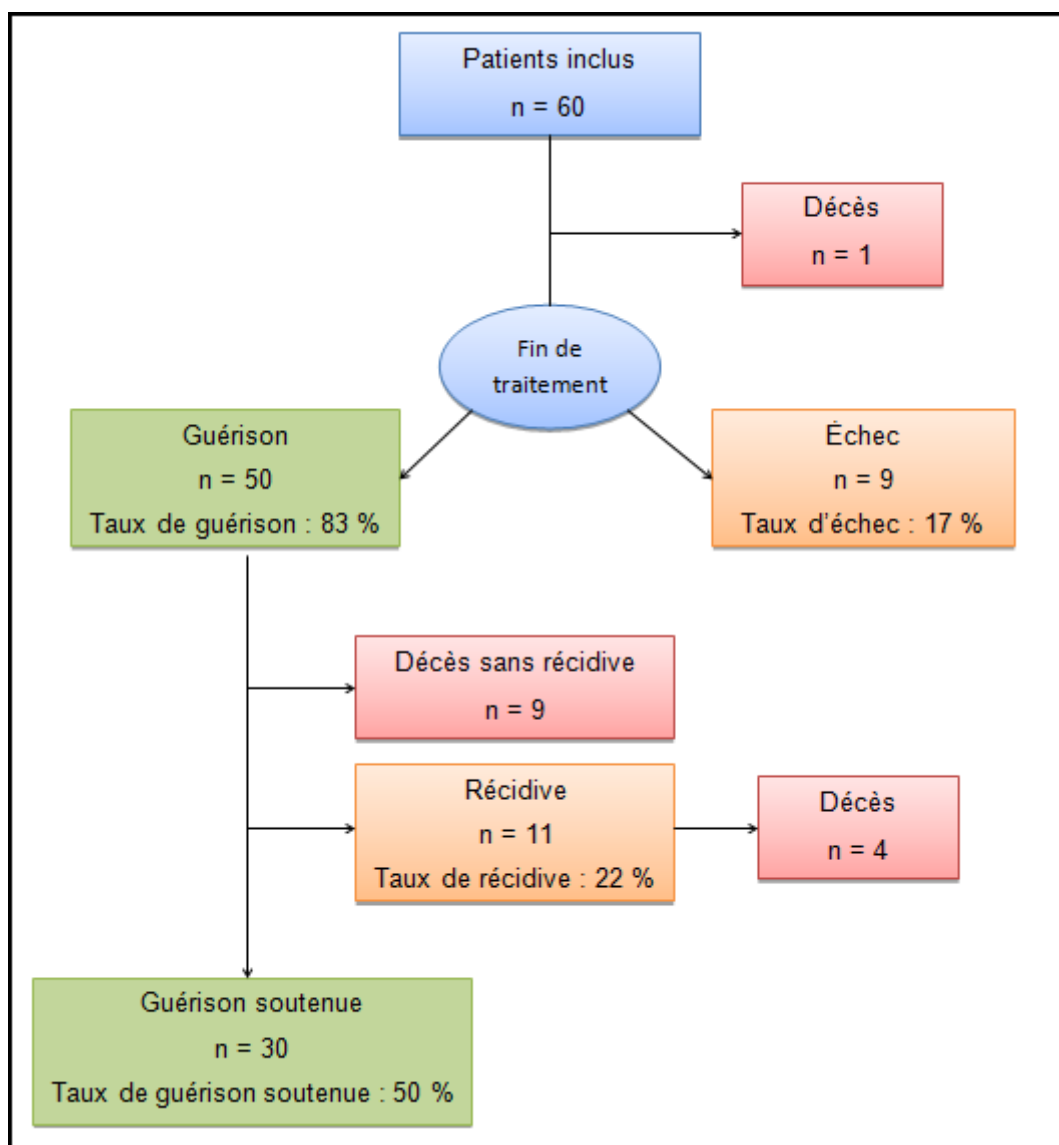
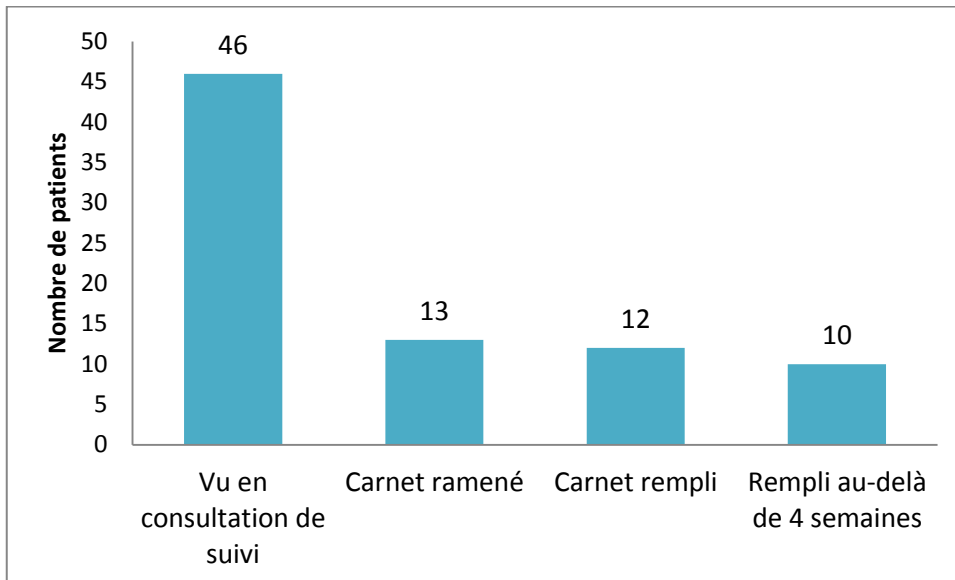


Figure 1. Évolution de la cohorte.



Graphique 6. Utilisation du carnet de suivi des selles.

III. DISCUSSION

Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans l'encadrement et le respect du bon usage des médicaments. Il contribue à l'élaboration de protocoles d'utilisation des médicaments en accord avec les recommandations des autorités de santé, des sociétés savantes et des données de la littérature. Il est cependant parfois difficile d'appliquer ces recommandations localement tant les conditions de réalisation des études sont éloignées des situations réelles auxquelles sont confrontés les cliniciens. Il est donc indispensable de connaître et de prendre en considération les conditions d'utilisation des médicaments sur le terrain afin de mettre en place des mesures permettant le respect du bon usage tout en répondant aux pratiques locales.

À notre connaissance, les données concernant l'utilisation de la fidaxomicine en conditions réelles sont très limitées. Seuls Vargo et al. ont publié une étude à ce sujet mais celle-ci a été menée de façon rétrospective (22). On retrouve également une évaluation des pratiques menée rétrospectivement sur un petit échantillon de patients ($n = 8$) par une équipe de Reims (23). Notre étude est donc la première à évaluer de façon large et prospective le bon usage de la fidaxomicine.

Les résultats de cette étude permettent en premier lieu de constater que la population traitée par fidaxomicine sur le terrain est très différente de celles des essais-pivots.

On note tout d'abord que l'âge médian de notre cohorte est de 69 ans tandis qu'il est de 63 ans dans l'étude-pivot 004 et de 61,6 ans dans l'étude 003. Or, un âge supérieur à 65 ans constitue non seulement un facteur de risque de récurrence mais également un facteur de risque de gravité.

Par ailleurs, 15 % de nos patients présentent une insuffisance rénale sévère ou terminale. Il n'est pas étonnant de retrouver cette proportion de patients à la fonction rénale altérée dans une population âgée ou réanimatoire. De plus, il a été montré que les patients en insuffisance rénale chronique étaient plus à risque de développer une ICD ou de présenter une récurrence (24).

Une étude menée sur un très faible échantillon de patients ne retrouve pas de modification significative des concentrations plasmatiques de fidaxomicine en cas

d'insuffisance rénale sévère (25). En outre, Mullane et al. rapportent une efficacité équivalente de la fidaxomicine *versus* vancomycine en termes de guérison clinique chez ces patients (26). L'analyse a été menée de façon rétrospective sur les cohortes des essais-pivots comprenant 9 % de patients en insuffisance rénale sévère ou terminale (96/1054). Ces études étant limitées par le faible nombre de patients, l'utilisation de la fidaxomicine dans cette population n'est pas recommandée. Cette situation ne constitue toutefois pas une contre-indication et aucune adaptation posologique n'est pour le moment préconisée.

On remarque ensuite que la totalité de nos patients présente au moins un facteur de risque de récurrence. Cela peut s'expliquer par le fait que les facteurs de risque identifiés sont très larges et englobent une grande partie des patients présentant une ICD. En outre, la fidaxomicine a montré une supériorité par rapport à la vancomycine en terme de réduction des récurrences et peut être préférée des cliniciens chez les patients à risque de récurrence (17).

Nos résultats montrent par ailleurs que seuls 7 % des patients présentent une forme non grave ce qui est très éloigné des cohortes des études-pivots au sein desquelles on retrouvait 61 % et 75 % de formes non graves. Cela s'explique notamment par le fait que nous avons distingué les formes non graves des formes à risque de gravité qui doivent être considérées, selon les recommandations européennes, comme des formes graves. Les facteurs de gravité comprenant notamment l'âge > 65 ans, la majorité de nos patients sont concernés. On retrouve de fait une large part de patients présentant une forme à risque de gravité (38 %).

Concernant les formes graves, il est difficile de comparer notre étude aux autres puisqu'il n'existe pas de consensus définissant la sévérité d'une ICD et les critères retenus varient selon les équipes et l'origine des recommandations. L'étude 003 définit ainsi une forme grave par une fréquence supérieure à 10 selles par jour ou une hyperleucocytose > 15 000/mm³ et l'étude 004 utilise les critères IDSA (leucocytose > 15 000/mm³, créatinine > 1,5 x la base ou température < 38,5°C). Vargo et al. utilisent le score de sévérité de Hines VA basé sur la fièvre, l'iléus, la leucocytose, l'hypotension et les anomalies endoscopiques. Pour notre part, nous avons utilisé les critères définis par l'ESCMID puisque ce sont ceux reconnus au niveau européen.

On retrouve enfin une importante part de formes dont la gravité n'a pas pu être déterminée (22 %) par manque du dosage de l'albuminémie ou des lactates sériques. L'hypoalbuminémie ne fait pas partie des critères de gravité retenus par les recommandations américaines de 2010 et est souvent méconnue des cliniciens. Cependant, une récente revue de la littérature a montré qu'une albuminémie < 30 g/l était associée à une évolution défavorable (27). De plus, Miller et al. ont montré que l'albuminémie faisait partie des variables permettant de prédire la réponse au traitement (28). C'est pourquoi ce critère a été retenu par l'ESCMID et donc dans notre étude pour définir une forme grave. Concernant le taux de lactates sériques, il devrait être recherché systématiquement en cas de forme grave puisqu'il constitue un facteur prédictif de complication. Or, on constate que les lactates n'ont pas été dosés chez 1/3 des patients présentant une forme grave (10/30).

Il est nécessaire de sensibiliser les prescripteurs à l'importance de ces dosages qui contribuent à caractériser la sévérité de l'ICD et conditionnent donc le choix thérapeutique.

Au moment de sa commercialisation, la fidaxomicine a été présentée comme ayant un intérêt dans la réduction de la survenue de récurrences. C'est pourquoi, elle a été utilisée dans presque la moitié des cas pour une récurrence. Cependant, il s'agissait pour 40 % de ces patients d'une 2^e récurrence voire plus avec notamment un patient qui était à son 7^e épisode. Or, aucune étude randomisée prospective n'a évalué l'efficacité de la fidaxomicine dans les récurrences multiples. Au cours des études-pivots 003 et 004, seuls respectivement 15,9 et 16,7 % des patients avaient déjà présenté un épisode d'ICD et aucun n'avait plus d'un antécédent. La cohorte de Vargo et al. est en revanche comparable à la nôtre avec 52,5 % de patients traités pour une récurrence mais le nombre d'épisodes antérieurs n'est pas précisé.

On observe par ailleurs que la fidaxomicine est utilisée en 1^{re} ligne dans la moitié des cas. Cette pratique est éloignée de ce que rapporte l'étude de Vargo au cours de laquelle la fidaxomicine n'était prescrite en 1^{re} intention que dans 10 % des cas.

Au CHRU de Lille, la fidaxomicine est principalement utilisée d'emblée en cas de récurrence. Lorsqu'il s'agit d'un 1^{er} épisode, elle est prescrite indifféremment en 1^{re}, 2^e ou 3^e ligne. Enfin, elle est rarement utilisée en 1^{re} intention dans les formes compliquées.

Lorsque la fidaxomicine est utilisée en 2^e intention, il s'agit principalement d'un relais après échec de la vancomycine et non du métronidazole. Cela s'explique par l'importante proportion de récurrences et de formes graves, au sein de notre cohorte, qui sont deux situations pour lesquelles le traitement de 1^{er} intention recommandé est la vancomycine.

Durant notre étude, la fidaxomicine n'a jamais été utilisée en association avec une autre thérapeutique de l'ICD contrairement à Vargo et al. qui retrouvent 52 % de prescriptions en association au métronidazole et/ou à la vancomycine. Cette pratique n'est pas justifiée par les auteurs de l'étude et ne repose, à notre connaissance, sur aucun argument scientifique.

L'analyse des modalités d'administration a permis de constater que les comprimés de fidaxomicine étaient broyés ou administrés par SNG dans 22 % des cas. Cela concerne 8 patients hospitalisés en réanimation et 5 patients âgés présentant des troubles de la déglutition. Les équipes soignantes sont souvent confrontées au problème de la voie orale impossible chez les patients souffrant d'ICD. En effet, les patients âgés et ceux hospitalisés en soins intensifs sont plus à risque de développer une ICD or la prise orale est souvent difficile dans cette population. Notre cohorte en est le reflet.

L'administration de thérapeutiques *per os* chez les patients pour qui la voie orale est impossible est un problème récurrent dans les établissements de santé et conduit souvent à des dérives et des pratiques non sécuritaires. Il est important que le pharmacien encadre ces pratiques et se positionne sur la possibilité ou non d'administrer les comprimés par SNG et les conditions dans lesquelles cela doit être réalisé pour répondre aux bonnes pratiques d'administration.

Concernant la fidaxomicine, le RCP recommande de ne pas broyer les comprimés en raison de l'absence de données au moment de sa commercialisation. Cependant, une équipe américaine a récemment testé la stabilité des comprimés de fidaxomicine broyés et dispersés dans trois véhicules différents ainsi que la récupération du principe actif après passage dans une SNG (29). Les résultats de cette étude *in vitro* montrent une stabilité du PA au moins deux heures à température ambiante après dispersion dans 40 ml d'eau et conclut également à une possibilité d'administrer les comprimés dispersés dans 100 ml d'eau via une SNG de 10 Fr. On retrouve par ailleurs quelques cas dans la littérature rapportant un succès

thérapeutique après administration de fidaxomicine via une SNG chez des patients souffrant d'ICD chez qui la voie orale était impossible (30,31). Sur la base de ces nouvelles données, nous pouvons envisager la possibilité d'administrer la fidaxomicine par SNG lorsqu'elle est indiquée chez des patients avec troubles de la déglutition. Il est néanmoins évident que la solution idéale serait le développement d'une forme buvable de fidaxomicine.

Concernant les associations médicamenteuses, notre expertise rapporte que 28 % des patients recevaient au moins un traitement présentant une interaction potentielle avec la fidaxomicine. Pour 47 % d'entre eux, il s'agit d'un inhibiteur de Gp-P. Ceux-ci peuvent potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et de son métabolite. Les molécules retrouvées sont la ciclosporine, l'amiodarone et l'atorvastatine. D'après le RCP de la fidaxomicine, l'association à la ciclosporine ou à l'amiodarone est déconseillée. Cette recommandation repose sur les résultats des essais de phase I montrant une augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et de son métabolite après administration d'une dose unique de ciclosporine. Cependant, les conséquences cliniques de l'interaction n'ont pas été objectivées. De plus, l'arrêt de la ciclosporine ou de l'amiodarone est souvent inenvisageable compte tenu des indications dans lesquelles elles sont prescrites.

Les deux patients traités par inducteurs de Gp-P recevaient de la carbamazépine. L'influence de cette molécule sur la pharmacocinétique de la fidaxomicine n'a pas été testée et reste théorique. Concernant ces deux patients, l'éventuelle interaction n'a pas eu d'impact clinique puisqu'ils ont chacun évolué vers une guérison soutenue.

Enfin, sept patients étaient traités par un substrat de la Gp-P à marge thérapeutique étroite. La fidaxomicine étant un inhibiteur de la Gp-P, l'association à de telles molécules est susceptible d'augmenter leur concentration plasmatique. Il s'agissait à chaque fois du tacrolimus ou du posaconazole. L'interaction entre la fidaxomicine et ces thérapeutiques n'a pas été étudiée mais reste possible. Il est pertinent que le pharmacien apporte cette information au clinicien et propose un contrôle des taux sériques de ces deux molécules afin de s'assurer que ceux-ci restent dans l'intervalle-cible. Au cours de notre étude, les taux sériques de tacrolimus ou de posaconazole ont été dosés pour 6 des 7 patients concernés. Aucun dosage n'a rapporté d'augmentation des concentrations plasmatiques de ces molécules.

Les traitements ayant un impact sur l'évolution clinique de la pathologie ont ensuite été relevés.

Cela a tout d'abord permis de remarquer que 87 % des patients recevaient au moins une molécule augmentant le risque de récurrence. La classe la plus concernée est celle des IPP prescrite chez 61,7 % de nos patients. Vargo et al. retrouvent 72 % de patients recevant un IPP ou un Anti-H2 au sein de leur cohorte. Les IPP font partie des médicaments les plus prescrits au monde et de nombreux travaux alertent sur leur utilisation trop longue et trop fréquente exposant la population à des EI graves (fractures, néphrite tubulo-interstitielle...) (32). Leur lien avec la survenue d'ICD est de plus en plus décrit et constitue un argument supplémentaire en faveur d'une réduction de leur utilisation. Plusieurs études récentes montrent en effet que la prise d'IPP au long cours favorise non seulement la survenue d'ICD mais représente également un facteur de risque de récurrence lorsque ce traitement est poursuivi durant l'épisode (33,34). Les nouvelles recommandations ESCMID préconisent de fait l'arrêt des IPP en cas de diagnostic d'ICD. Au CHRU de Lille, ces données ont conduit l'infectiologue à rappeler systématiquement dans le courrier de consultation de suivi à destination du médecin traitant le sur-risque associé à la prise d'IPP et propose un arrêt du traitement lorsque cela est possible avec un éventuel relais par sucralfate. Toutefois, cette consultation de suivi ne concerne que les patients traités par fidaxomicine et a lieu par définition à distance de l'épisode. Un autre axe d'amélioration à envisager serait de proposer d'emblée l'arrêt des IPP au cours de l'hospitalisation avec une information au médecin traitant dans le courrier de sortie. Cette tâche pourrait être remplie par le pharmacien lors d'une conciliation thérapeutique de sortie par exemple. Cela élargirait considérablement la portée de cette mesure.

Par ailleurs, la moitié des patients reçoivent une antibiothérapie concomitante. L'antibiothérapie durant l'épisode est associée à plus d'échecs thérapeutiques, à un délai de guérison plus long et constitue un facteur de risque de récurrence largement décrit (4,35,36). De fait, la première mesure recommandée par toutes les sociétés savantes en cas de diagnostic d'ICD reste l'arrêt des antibiotiques. Néanmoins, dans certaines situations mettant en jeu le pronostic vital du patient, l'arrêt de l'antibiotique s'avère impossible.

Notre étude n'a pas prévu de juger si la poursuite des antibiotiques était justifiée. Cependant, plus de la moitié des patients étaient soit en UMI soit en

réanimation, deux services accueillant le plus souvent des patients présentant des pathologies infectieuses lourdes.

En outre, l'antibiothérapie concomitante étant un facteur de risque de récurrence, cela peut orienter le choix du clinicien vers la fidaxomicine. Cette notion peut également expliquer l'importante proportion de patients recevant une antibiothérapie au sein de notre cohorte. Mullane et al. ont réalisé une analyse rétrospective en sous-groupe des études-pivots concernant les patients recevant une antibiothérapie (37). Les résultats montrent une supériorité significative de la fidaxomicine comparée à la vancomycine en termes de guérison (90 % vs 79,4 % $p = 0.04$). L'efficacité de la fidaxomicine semble donc moins affectée par la prise d'antibiotiques simultanée. Les auteurs montrent également qu'il y a significativement moins de récurrences lorsque la fidaxomicine est utilisée en association à des antibiotiques comparée à la vancomycine. Cependant, ce résultat concerne les patients ayant reçu une antibiothérapie à n'importe quel moment entre le début de l'épisode et les quatre semaines suivant la guérison. Si on s'intéresse uniquement aux patients ayant reçu des antibiotiques pendant le traitement de l'ICD, la diminution des récurrences sous fidaxomicine n'est plus significative ($p = 0,08$). Ce qui peut s'expliquer par la faible taille de l'échantillon ($n = 134$). Globalement, la fidaxomicine apparaît quand même plus efficace que la vancomycine en cas d'antibiothérapie concomitante.

Enfin, on note une importante utilisation de traitements anti-diarrhéiques. Le lopéramide qui est clairement contre-indiqué n'est utilisé que dans 5 % des cas. En revanche, le racécadotril est largement prescrit (38 %). La nécessité d'éviter ces traitements chez les patients souffrant d'ICD est souvent méconnue et une sensibilisation des prescripteurs s'avère nécessaire. On note par ailleurs que 18 % des patients ont reçu des opiacés qui risquent également de masquer les symptômes. Chez des patients en réanimation, il est cependant souvent impossible d'éviter le recours à cette classe thérapeutique. Cette interaction est à prendre en considération dans la surveillance de l'évolution du patient.

Parmi tous les patients qui ont été vus en consultation de suivi, seul 30 % avait apporté leur carnet de suivi des selles dont 77 % entièrement complété. Il est regrettable que ce carnet n'ait pas été davantage utilisé car il constituait un moyen fiable d'objectiver la survenue de symptômes compatibles avec une récurrence d'ICD. Au moment de sa remise, cet outil était globalement bien accepté voire apprécié des patients. Le suivi nécessitait toutefois une assiduité quotidienne durant huit semaines

ce qui explique probablement le faible taux d'observance. Nous n'avons par ailleurs peut-être pas suffisamment éduqué et sensibilisé le patient à l'importance de ce journal.

L'étape suivante de notre travail a consisté à analyser la conformité des prescriptions.

Il a ainsi été constaté que la posologie utilisée était conforme dans la totalité des cas. L'un des facteurs ayant contribué à atteindre ce taux de conformité est probablement la simplicité de la posologie, identique en toutes circonstances, associé au fait qu'il n'existe qu'un seul dosage. D'autre part, des ordonnances pré-remplies spécifiques à la fidaxomicine ont été éditées lors de son référencement au CHRU, ce qui a pu contribuer au respect de la posologie (annexe 4). La SPILF présente d'ailleurs l'emploi d'ordonnances pré-imprimées comme un moyen d'améliorer la qualité de l'antibiothérapie (38).

La durée de traitement est globalement respectée avec un taux de conformité s'élevant à 80 %. On peut encore une fois évoquer l'intérêt des ordonnances pré-imprimées dans le respect de la durée recommandée. Par ailleurs, le conditionnement de la spécialité contient exactement 10 jours de traitement. Pour chaque patient, le pharmacien délivrait ainsi une boîte qui n'était pas renouvelée sauf circonstances exceptionnelles.

La poursuite du traitement au-delà de 10 jours a systématiquement été justifiée par un infectiologue. Dans la moitié des cas (4/8), il s'agissait de patients en échec thérapeutique pour qui une transplantation de microbiote fécal était programmée. L'infectiologue souhaitait alors poursuivre l'antibiothérapie par fidaxomicine jusqu'à la transplantation. Concernant les autres patients, ils nécessitaient une antibiothérapie à large spectre et les infectiologues jugeaient préférable de poursuivre le traitement par fidaxomicine jusqu'à l'arrêt des antibiotiques.

On retrouve enfin trois patients n'ayant pas reçu le traitement pendant toute la durée recommandée. Pour l'un d'entre eux, un relai par vancomycine + métronidazole a été réalisé face à une évolution vers une forme compliquée. Pour les deux autres, le traitement a été arrêté précocement devant une normalisation du transit, sans que cela ne soit justifié.

L'indication des prescriptions a été confrontée aux différents référentiels existants (internationaux et locaux).

La conformité de l'indication a tout d'abord été déterminée par rapport à l'AMM de la fidaxomicine. Cette indication ne prend pas en compte la sévérité de l'épisode, aussi, l'ensemble des prescriptions était-il concerné.

Le taux de conformité retrouvé est de 90 %, ce qui peut paraître satisfaisant. Néanmoins, compte tenu de l'intitulé très large de l'indication, nous aurions pu nous attendre à un taux de conformité maximal. Notre résultat signifie que l'ICD n'a pas été prouvée dans 10 % des cas (6/60). Il s'agissait à chaque fois de suspicions de récurrences précoces. La recherche de toxines n'est pas réalisée par le laboratoire dans cette situation et la méthode diagnostic alors recommandée est la culture avec recherche de *C. difficile* qui s'avère beaucoup plus longue (2 jours *versus* 2 heures). Pour trois patients, le traitement a été débuté devant la symptomatologie et sans attendre les résultats microbiologiques qui se sont finalement révélés négatifs. Le traitement a cependant été poursuivi jusqu'au bout. Pour les trois autres, le diagnostic n'a reposé que sur des arguments cliniques forts et la coproculture n'a pas été réalisée. Cette situation soulève le problème de la définition de la récurrence qui repose sur des critères composites cliniques et biologiques. Cependant, devant une clinique fortement évocatrice, dans un contexte d'antécédent récent d'ICD et en l'absence de méthode diagnostic rapide, le diagnostic est souvent établi sur arguments cliniques uniquement.

Nous avons ensuite établi le taux de conformité de l'indication au regard des recommandations ESCMID 2014. Il faut souligner le fait que ces recommandations sont parues 6 mois après le début de notre étude et n'ont donc pas pu guider les prescripteurs durant cette période. Il nous a cependant paru intéressant de confronter nos pratiques à ces recommandations qui sont actuellement les seules émanant de sociétés savantes et incluant la fidaxomicine.

Étant donné que les recommandations ESCMID prennent en compte la sévérité de l'épisode dans le choix de la thérapeutique, les patients pour lesquels cette donnée était manquante ont été exclus de l'analyse.

En cas de récurrences multiples, les experts accordent un grade plus élevé à la transplantation de microbiote fécal et place de fait cette thérapeutique en 1^{re} intention. Cependant, en termes d'antibiothérapie, la fidaxomicine et la vancomycine sont les deux molécules de 1^{re} intention et nous avons donc jugé

conforme l'utilisation de la fidaxomicine en 1^{re} intention dans une seconde récurrence ou plus.

On constate néanmoins que seules 28 % des prescriptions sont conformes aux recommandations de l'ESCMID. La moitié des prescriptions non conformes correspondent à une utilisation en 1^{re} intention pour une forme grave ou à risque de gravité, situation dans laquelle la vancomycine est préconisée, qu'il s'agisse d'un 1^{er} épisode ou d'une récurrence. Les facteurs de risque de gravité incluant notamment l'âge > 65 ans, de nombreux patients sont concernés. Toutefois, la fidaxomicine a montré une non-infériorité à la vancomycine dans les formes non graves comme dans les formes graves au cours des essais de phase III et l'ESCMID accorde un grade B-I à l'utilisation de la fidaxomicine dans cette situation.

Enfin, les prescriptions ont été comparées au protocole de prise en charge des ICD interne au CHRU et en vigueur au moment de l'étude. Le taux de conformité de l'indication est de 51 %, ce qui reste largement insuffisant bien qu'il soit supérieur à celui retrouvé par comparaison aux recommandations ESCMID. Pendant la moitié de l'étude, ce protocole constituait le seul référentiel dont disposaient les prescripteurs et on aurait donc pu s'attendre à un meilleur taux de conformité.

On constate que 57 % des situations jugées non conformes correspondent à une utilisation dans une forme compliquée. Le taux de formes compliquées au sein de notre cohorte s'élève en effet à 22 % alors que la fidaxomicine n'a jamais été testée dans cette situation et que son utilisation dans ce cas n'est pas recommandée. Les indications proposées sur les ordonnances pré-imprimées sont la récurrence ou l'échec d'une 1^{re} ligne de traitement, sans distinction des formes compliquées, ce qui a pu contribuer à cette dérive. Par ailleurs, l'analyse de l'utilisation de la fidaxomicine nous a montré qu'elle était plus souvent utilisée en dernière intention dans les formes compliquées. On peut donc penser que face aux différents échecs thérapeutiques et à la gravité du tableau clinique, les cliniciens se sentent démunis et se tournent vers une alternative. De plus, les recommandations de l'ESCMID ne sont pas explicites concernant l'utilisation de la fidaxomicine dans les formes compliquées et leur interprétation est laissée à l'appréciation du praticien. En effet, les formes compliquées ne sont pas clairement différenciées des formes graves dans la prise en charge thérapeutique et il est simplement signalé que la fidaxomicine ne doit pas être utilisée dans les formes engageant le pronostic vital (D-III), sans plus de précision. Pour notre part, nous avons considéré qu'en cas de

forme compliquée, le pronostic vital était en jeu et que la fidaxomicine n'avait donc pas sa place dans cette indication. Cette interprétation reste toutefois subjective.

On remarque en revanche que la fidaxomicine n'a jamais été prescrite en 1^{re} intention pour un épisode non grave qui est également une situation non conforme. Cette situation ne constituant pas un problème de prise en charge, les prescripteurs utilisent volontiers les traitements conventionnels et sont moins attirés par les thérapeutiques innovantes et coûteuses. Cette notion rejoint les facteurs pouvant expliquer l'utilisation importante dans les récurrences multiples et les formes graves.

Au final, malgré l'existence d'un protocole et l'analyse pharmaceutique des prescriptions, le taux de conformité reste décevant et laisse une large marge d'amélioration.

Il pourrait notamment être utile de mentionner la contre-indication en cas de forme compliquée sur les ordonnances pré-établies. Enfin, une sensibilisation des prescripteurs et une vigilance accrue des pharmaciens et des infectiologues pourraient s'avérer nécessaires.

Malgré l'importante proportion d'utilisations non conformes aux recommandations, le taux de guérison au sein de la cohorte reste élevé. On observe en effet un taux de guérison de 83 % ce qui est comparable à celui atteint dans les études-pivots (87,9 %). On obtient ainsi l'efficacité annoncée.

En revanche, nous sommes bien loin du taux de guérison soutenu obtenu dans les études pivots (50 % vs 75,5 %). Par conséquent, notre taux de récurrence est largement supérieur à celui promis par les essais de phase III (22 % vs 14,1 %). Ce résultat s'avère décevant puisque l'intérêt premier de la fidaxomicine devait être de réduire la survenue de récurrence.

Cela peut en partie s'expliquer par les différences entre notre population et celles des études pivots. Nous avons en effet vu que les patients étaient plus jeunes et les formes moins sévères dans les essais cliniques. De plus, le délai définissant une récurrence dans les essais était de 4 semaines alors qu'il est de 8 semaines dans notre étude. Cette différence n'impacte pas réellement le taux de récurrence puisque le délai médian de récurrence dans notre population est de 24 jours.

Par ailleurs, nous avons vu que dans 50 %, des cas la fidaxomicine avait été utilisée pour une 1^{re} récurrence ou plus, contrairement aux essais qui l'utilisaient dans 85 % des cas pour un 1^{er} épisode. Une analyse rétrospective en sous-groupes des études pivots rapporte une non infériorité de la fidaxomicine *versus* vancomycine en

terme de guérison en cas d'utilisation dans une 1^{re} récurrence et la fidaxomicine est significativement associée à moins de récurrences ultérieures comparé à la vancomycine ($p = 0,045$). Néanmoins cette analyse a été menée sur un faible échantillon ($n = 128$) et ne concerne que les 1^{res} récurrences, nous ne disposons d'aucune donnée concernant les récurrences multiples (39).

Notre cohorte de patients correspond à celle rencontrée par les cliniciens dans la vraie vie ce qui suggère qu'en condition réelle, la supériorité de la fidaxomicine serait compromise. Cependant, son intérêt n'est peut-être pas de mettre fin aux récurrences mais plutôt d'empêcher d'entrer dans un cycle de récurrences multiples, auquel cas il serait plus pertinent de l'utiliser dès le 1^{er} épisode chez les patients à risque de récurrence. Ainsi, en voulant réserver la fidaxomicine dans le traitement des récurrences par souci d'économie, il est possible que nous perdions le bénéfice de cette molécule.

Lorsque le protocole de prise en charge des ICD a été établi, nous ne disposions ni des recommandations de l'ESCMID, ni du recul concernant l'utilisation de cette molécule. Les travaux concernant cette thérapeutique étaient en outre beaucoup moins nombreux. Nous ne disposions alors quasiment que des résultats des études-pilotes et de l'avis de la commission de transparence. Il était donc difficile d'établir des recommandations précises concernant cette nouvelle molécule onéreuse. C'est pourquoi elle a tout d'abord été positionnée comme une alternative en cas d'échec ou en cas de récurrence.

À la lumière des différents travaux réalisés depuis et de l'analyse de nos pratiques, une mise à jour de notre protocole a été effectuée par la commission des anti-infectieux (annexe 5).

Tout d'abord, certaines mesures générales ont été ajoutées. Il a ainsi été recommandé de stopper les traitements par IPP ou anti-H2 lorsque cela était possible. La contre-indication des ralentisseurs du transit a été rappelée en insistant sur l'importance d'éviter ces thérapeutiques afin de pouvoir juger correctement de l'évolution du patient.

Ensuite, la prise en charge spécifique de l'épisode initial a été modifiée. La fidaxomicine a été ajoutée en 1^{re} intention dans un 1^{er} épisode non grave en cas

d'antibiothérapie associée. Les recommandations ESCMID préconisent son utilisation quel que soit le facteur de risque de récurrence associé. Cependant, ces facteurs englobent une grande majorité des patients et risquent d'engendrer une surconsommation associée à un coût trop important. Dans un souci économique et de simplification du protocole, il a donc été décidé de la réserver aux cas d'antibiothérapie concomitante.

Au vu des données précédemment décrites, la fidaxomicine a également été placée en 1^{ère} intention dans un 1^{er} épisode grave ou à risque de gravité en cas de facteurs de risque de récurrence associés.

Il a été rappelé que la fidaxomicine ne doit pas être utilisée en cas de forme compliquée, même en cas de récurrence.

En cas de voie orale impossible, l'ESCMID recommande l'utilisation du métronidazole IV éventuellement associé à la vancomycine administrée par SNG ou en lavements, sans proposition d'alternative. Étant donné que la fidaxomicine ne semble pas dégradée par le broyage et l'administration par SNG, son utilisation dans cette indication a été discutée et ajoutée au protocole.

Par ailleurs, concernant la prise en charge d'une 1^{ère} récurrence, la fidaxomicine a été laissée en 1^{ère} intention mais l'avis d'un infectiologue est recommandé. De plus, il est mentionné qu'elle ne doit pas être utilisée en cas d'antécédent de traitement par fidaxomicine. Cette notion n'apparaissait pas dans le premier protocole. Notre analyse a révélé que 36 % des patients récidivant avaient déjà été traités par fidaxomicine auparavant, ce qui a engagé une réflexion à ce sujet. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'utilisation itérative de la fidaxomicine dans le traitement d'épisodes successifs d'ICD. De plus, la politique générale de bon usage des antibiotiques favorise toujours un « turn over » des molécules. C'est pourquoi, le nouveau protocole précise désormais cette contre-indication.

Concernant, la prise en charge des récurrences multiples, l'avis d'un infectiologue est obligatoire. Les possibilités de traitement mentionnées étant la fidaxomicine, la vancomycine à doses décroissantes et la transplantation de microbiote fécal. Cette dernière thérapeutique a en effet montré son efficacité à travers de nombreuses études observationnelles (40–42). De plus, une récente étude randomisée rapporte une supériorité significative de la transplantation par rapport à la vancomycine en

terme de guérison soutenue dans le traitement des récurrences multiples (81,3 % vs 30,8 % ; $p = 0,008$) et décrit une amélioration de la diversité de la flore fécale après transplantation (43). Les limites de cette étude reposent principalement sur l'utilisation de la vancomycine à la posologie de 500 mg \times 4/jr et non en schéma de doses décroissantes et sur l'exclusion des patients nécessitant une antibiothérapie concomitante. À ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé la transplantation de microbiote fécal à la fidaxomicine dans le traitement des récurrences multiples. Le développement de la transplantation de microbiote fécal au CHRU de Lille offre une nouvelle perspective dans la prise en charge des récurrences multiples et il serait intéressant de connaître plus précisément le positionnement de la fidaxomicine par rapport à cette thérapeutique.

La place de la fidaxomicine dans le nouveau protocole est essentiellement basée sur la prévention des récurrences plutôt que sur leur traitement. Durant notre étude, nous n'avons malheureusement pas pu croiser le taux de récurrence avec d'autres variables telles que les antécédents d'ICD en raison des effectifs trop faibles. Cette étude se poursuit actuellement au CHRU de Lille, le recueil de données étant désormais réalisé par un ARC. On peut de ce fait espérer pouvoir obtenir d'ici peu une cohorte suffisante pour pouvoir, par exemple, évaluer l'intérêt de la fidaxomicine dans la prise en charge des récurrences. L'obtention de chiffres significatifs permettrait ainsi aux infectiologues d'affiner le protocole local de prise en charge des ICD.

Si on compare l'utilisation de la fidaxomicine dans notre cohorte aux recommandations du nouveau protocole, on retrouve un taux de conformité de l'indication de 71 %. Cette importante augmentation est liée d'une part à la possibilité d'utiliser la fidaxomicine par SNG et d'autre part à sa place en 1^{re} intention dans les formes graves à risque de récurrence.

Ce nouveau protocole correspond donc mieux aux données de la littérature et aux recommandations des sociétés savantes mais également aux pratiques des cliniciens.

Selon la SPILF, l'élaboration de référentiels locaux doit être une priorité dans l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie (38). Ceux-ci doivent être facilement accessibles et régulièrement actualisés. Cependant, leur seule diffusion ne suffit pas à modifier les pratiques et doit s'accompagner de mesures telles que la mise en place d'outils d'aide à la prescription, de formations ou encore d'audits cliniques avec

retour d'informations. Il s'avère désormais nécessaire d'adapter les ordonnances spécifiques de fidaxomicine en prenant en compte les nouvelles indications. Nous pourrions y associer des messages de bon usage tels que la contre-indication dans les formes compliquées ou la nécessité de demander l'avis d'un infectiologue en cas de récurrences. L'informatisation des prescriptions en cours au CHRU de Lille pourrait être l'occasion de mettre en place un formulaire informatique répondant à ces exigences. Au-delà de ces mesures, le pharmacien a également un rôle à jouer dans les services de soins. Cela pourrait se traduire par une conciliation médicamenteuse de sortie par exemple. Au cours de celle-ci, il pourrait notamment s'assurer de l'arrêt des IPP, apporter des conseils de prises ou bien rappeler l'importance d'un suivi des selles rigoureux.

Ces actions doivent s'inscrire dans une démarche pluridisciplinaire afin d'aboutir de façon constructive au respect du bon usage de la fidaxomicine.

CONCLUSION


Le pharmacien hospitalier est un des garants du bon usage du médicament et se doit de collaborer avec les professionnels de santé afin d'améliorer continuellement la prise en charge médicamenteuse tout en répondant aux contraintes économiques. Lors de sa commercialisation en 2011, la place de la fidaxomicine n'a pas été clairement établit créant un contexte propice au mésusage.

Notre étude a montré un écart important entre les conditions d'utilisation de la fidaxomicine dans les essais et sur le terrain. L'analyse de la conformité des prescriptions retrouve une posologie et une durée de traitement adaptée contrairement à l'indication qui est souvent non conforme aux différents référentiels. Ces résultats mettent en lumière la difficulté d'appliquer les recommandations dans la pratique clinique quotidienne et la nécessité d'encadrer l'utilisation de la fidaxomicine. De plus, l'intitulé très large de l'AMM ne peut guider le prescripteur dans son choix thérapeutique. La place de la fidaxomicine a été réévaluée par la CAI et on peut espérer que cela conduira à une harmonisation de son utilisation. L'optimisation des pratiques reposera essentiellement sur une coopération médico-pharmaceutique et la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription.

L'objectif secondaire de notre travail était de suivre l'évolution des patients traités par fidaxomicine. Le taux de récurrence se révèle plus élevé que celui attendu. La poursuite de cette étude s'avère cependant nécessaire afin de réaliser une analyse en sous-groupe qui permettra d'affiner nos résultats.

ANNEXES

Annexe 1. Fiche d'instructions : « prise en charge thérapeutique des infections à Clostridium difficile » V03 de 07.2013.

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V03 de 07.2013 Page 1 sur 3

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Commission des Anti-Infectieux (CAI)	NOM : Pr. B. Guery Fonction : PU-PH Maladies infectieuses - Huriez Visa :	NOM : Pr. K. Faure Fonction : Présidente de la CAI Visa :

La prévalence de colonisation asymptomatique dans la communauté est inférieure à 5%, ce chiffre augmente à 20% en milieu hospitalier.

1. FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIES

- Age avancé
- Terrain sous jacent
- Sonde naso-gastrique
- Anti-ulcéreux
- Hospitalisation en unités de soins intensifs
- Hospitalisation prolongée
- Antibiothérapie prolongée
- Associations d'antibiotiques
- Chimiothérapie

2. MOLECULES ANTIBIOTIQUES ASSOCIEES PLUS FREQUEMMENT A L'INFECTION PAR C DIFFICILE

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Clindamycine
- Quinolones

3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'EPISODE INITIAL

Le **traitement des porteurs sains** n'a jamais démontré son efficacité et est, par voie de conséquence, **non préconisé**. Seuls les **patients symptomatiques avec une positivité de la toxine** doivent faire l'objet d'un traitement.


Le diagnostic de colite à *C. difficile* est retenu dans l'une des 3 situations suivantes (IDSA 2010) :

- Diarrhée (au moins 3 selles liquides/jour) + toxine de *C. difficile* positive dans les selles
- Diarrhée + présence d'une colite pseudo-membraneuse à la recto-sigmoïdoscopie
- Mégacolon toxique

3.1. Mesures générales

Réhydratation

- Arrêt de l'antibiothérapie responsable le plus rapidement possible
- Les ralentisseurs du transit (type IMODIUM®) sont contre-indiqués

	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V03 de 07.2013 Page 2 sur 3

3.2. Traitement de première ligne, forme non compliquée

- En cas de forme modérée induite par les antibiotiques avec :
 - Moins de 4 selles par jour
 - Pas de signes de colite sévère
 - Possibilité d'une surveillance clinique
 Arrêt des antibiotiques et surveillance (ESCMID).
- Dans les autres cas :
 - Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j (ou 30 mg/kg.j pour les enfants) **per os** pendant 10 jours

3.3. En présence d'effets secondaire ou d'une symptomatologie contre-indiquant la première ligne

- Vomissements : Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j **iv** pdt 10 jours
- Effets type antabuse, nausées, complications neurotoxiques du métronidazole :
 - Vancomycine (Vancocine®) : 125 mg x 4/j **per os** pendant 10 jours
 - Fidaxomicine (Dificlir®) : 200 mg x 2/j **per os** pendant 10 jours

3.4 Traitement de première ligne, forme sévère


- Critères de sévérité
 - Leucocytes >15000/mm³
 - Créatininémie > 1,5 fois la créatininémie de base
 - Patient >65 ans, en réanimation ou immunodéprimé (ESCMID)
- Traitement : Vancomycine (Vancocine®), 125 mg x 4/j **per os** pendant 10 à 14 jours

3.5 Traitement de première ligne, forme compliquée

- Critères de forme compliquée
 - Hypotension ou choc
 - Iléus
 - Mégacolon toxique
- Traitement
 - Vancomycine (Vancocine®), 500 mg x 4/j **per os** ou sonde naso-gastrique, associée au Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j **IV**
 - En cas d'ileus complet : dilution de la Vancomycine (Vancocine®), 500 mg dans 100 ml de SSI, administration intra-rectale 4 fois par jour possible
 - Un avis chirurgical doit être rapidement envisagé : la colectomie doit être envisagée en cas de perforation colique, de choc septique, ou de détérioration rapide ne répondant au traitement initial. La chirurgie doit être réalisée au mieux avant que le lactate ne dépasse 5 mmol/L (ESCMID/IDSA).

3.6 Traitement de première ligne, voie orale impossible

- Non sévère : Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j **IV** pdt 10 jours
- Sévère
 - Vancomycine (Vancocine®), 500 mg x 4/j par sonde naso-gastrique, associée au Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j **iv**
 - En cas d'ileus complet, dilution de la Vancomycine (Vancocine®), 500 mg dans 100 ml de SSI, administration intra-rectale 4 fois par jour possible

	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V03 de 07.2013 Page 3 sur 3

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

Cette situation correspond à l'absence de réponse clinique (persistance des signes cliniques avec la **même** intensité) au traitement initial évalué au **4^{ème} – 5^{ème} jour de traitement**.

- Soit mise en place d'un traitement par Vancomycine (Vancocine®) : 125 mg x 4/j **per os** pendant 10jours
- Soit mise en place d'un traitement par Fidaxomicine (Dificlir®) : 200 mg x 2/j **per os** pendant 10 jours

5. RECURRENCE

La récurrence survient dans environ 1/3 des cas. Elle survient généralement dans une fourchette de 2 à 10 jours par rapport à l'arrêt des antibiotiques.

- Premier épisode
 - Confirmer le diagnostic par la coproculture
 - Reprendre un traitement selon les recommandations ci-dessus : même stratégie que pour le 1er épisode, selon la gravité. En cas de traitement initial par Métronidazole, on favorisera la mise en place d'un traitement par Fidaxomicine.
 - Renforcer les mesures d'hygiène mises en place (environnement)
- Second épisode
 - Confirmer le diagnostic par la recherche de toxine et la coproculture
 - Vancomycine (Vancocine®) : 125 mg x 4/j **per os** pdt 10jours, puis 125 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 125 mg x 1/j pendant 7 jours, puis 125 mg toutes les 48h pendant 1 mois.
 - Avis infectiologique








Aucune prophylaxie n'a montré de résultat scientifiquement valide.

Coût du traitement journalier :

- **Fidaxomyicine 150 €**
- **Vancomycine (125mg) : 4.40 €**
- **vancomycine (500mg) : 4.96 €**

Coût PCR : 99,90 € (BHN370)

Annexe 2. Fiche de suivi journalier des selles.

FICHE DE SUIVI JOURNALIER DES SELLES			Date :	Date :	Date :
		
1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4		Selles molles mais moulées en saucisse (en serpentín)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5		Selles molles morcelées, à bords nets, d'évacuation facile	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7		Selles totalement liquides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Annexe 3. Grille de recueil de données.

BON USAGE DE LA FIDAXOMICINE

GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES

I. PATIENT

N°:

UF: ____

Nom (3 première lettres): |_|_|_|_|

Prénom (initiale): |_|

Sexe: |_| 1=*masculin* / 2=*féminin*

Date de naissance: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Age:

Poids: ____

Taille: ____

Mode de vie ? 1 = *à domicile* / 2 = *institution*: |_|

Date de l'épisode: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de l'hospitalisation (entrée): |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de sortie de la précédente hospitalisation: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Acquisition ? 1 = *associée aux soins* / 2 = *communautaire* / 3 = *inconnue*

Créatininémie (mg/l): ____ date: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Clairance à la créatinine (ml/min):

Insuffisance rénale ? 0 = *pas d'IR* / 1 = *IR légère* / 2 = *IR modérée* / 3 = *IR sévère* / 4 = *IR terminale*

Immunodépression ? |_|

Score de comorbidités de Charlson: |_|

Age>65ans ? |_|

Antibiothérapie à poursuivre après le diagnostic ou le traitement de l'ICD ? |_|

Comorbidité importante incluant l'insuffisance rénale ? |_|

Antécédent d'ICD ? |_|

Utilisation des antiacides ? |_|

Un épisode avec signes de gravité ? |_|

Antibiothérapie avant l'épisode ? |_|

Si oui : date initiation: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Arrêtée ? |_|

Si oui : date: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

II. CLINIQUE

Antécédent de CDI ?

Si oui : nombre d'épisode antérieur ?

Episode n-1 :

Date ? //

Traitement par métronidazole ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Traitement par vancomycine ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Traitement par fidaxomicine ?

Si oui : durée : _____

Episode n-2 :

Date ? //

Traitement par métronidazole ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Traitement par vancomycine ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Traitement par fidaxomicine ?

Si oui : durée : _____

Coproculture avec recherche de Clostridium difficile ?

Recherche de toxine ?

Si oui : positive ?

Méthode PCR ?

Mise en évidence du ribotype O27 ?

Antibiothérapie concomitante ?

Si oui : date initiation : //

Nombre d'antibiotique :

Fièvre > 38,5 ?

Albumine : _____ date : //

Leucocytes : _____ date : //

Créatininémie > 1,5 x la valeur initiale ?

Lactatémie : _____ date : //

Admis enUSIC, colectomie, instabilité hémodynamique, SDRA, péritonite, ileus ?

Douleurs abdominales ?

Forme grave ?

Forme compliquée ?

Forme à risque de gravité ?

Score ATLAS :

III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Avis d'un infectiologue ?

Nombre de ligne de traitement avant la fidaxomicine ?

Si n ≥ 1 : Traitement par métronidazole ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Posologie correcte ?

Traitement par vancomycine ?

Si oui : po ?

Durée : _____

Posologie correcte ?

Posologie fidaxomicine correcte ?

Durée de traitement ? _____

Broyage des comprimés ?

Administration par SNG ?

Interactions médicamenteuses potentielles ?

Si oui : nombre ? _____

Inhibiteur de Gp P ?

Inducteur de Gp P ?

Substrat de Gp P à marge étroite ?

Influence des traitements sur la pathologie ?

Si oui : nombre ? _____

Augmentant le risque de récurrence ?

Si oui : Antiacide ?

Si oui : IPP ?

Antibiotiques ?

Immunosuppresseurs ?

Glucocorticoïdes ?

Si oui : traitement au long cours ?

Chimiothérapie ?

Masque les symptômes ?

Si oui : LOPERAMIDE ?

TIORFAN ?

SMECTA ?

Opiacés ?

Majore les symptômes ?

Si oui : Laxatifs ?

IV. SUIVI

Guérison clinique en fin de traitement ?

Si oui : délai ? _____

Si non : décès ?

Date : / /

Récidive à S8 ?

Si oui : nombre ?

Délai ? _____

Décès du patient ?

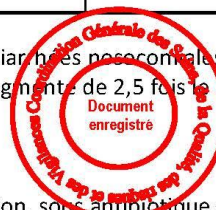
Si oui : date : / /

Annexe 4. Fiche d'instructions : « prise en charge thérapeutique des infections à Clostridium difficile » V03 de 12.2014.

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V04 de 12.2014 Page 1 sur 4

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Commission des Anti-Infectieux (CAI)	NOM : Dr. T. Galperine Fonction : Maladies infectieuses - Huriez Visa :	NOM : Pr. K. Faure Fonction : Présidente de la CAI Visa :

Les infections à *C. difficile* (ICD) sont la principale cause des diarrhées nosocomiales mais l'incidence de 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 ; code CIRUS : SECD). 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 négativation 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, comorbidités importantes
- Clinique : fièvre > 38,5°C, frissons, douleurs abdominales importantes, ascite, sepsis sévère
- Biologie : hyperleucocytose > 15000/mm³, augmentation de la créatininémie > 1.5 fois base, hypoalbuminémie < 30g/l en relation avec l'ICD
- Autres : colite pseudo-membraneuse, distension colique > 6cm

Formes compliquées

- Nécessité de prise en charge en réanimation (en raison de l'ICD)
- Choc septique, lactates > 5mmol/L
- Iléus, mégacolon toxique, indication chirurgicale

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V04 de 12.2014 Page 2 sur 4

Facteurs de risques de récurrence

- Age > 75 ans
- Comorbidités importantes : immunodépression (néoplasie évolutive, transplantation, corticothérapie prolongée, immunosuppresseur...), cirrhose, insuffisance rénale chronique (Cl créatinine < 50 ml/min), insuffisance cardiaque sévère...
- Poursuite d'une antibiothérapie
- Antécédent d'ICD

3. PRISE EN CHARGE DE L'EPISODE INITIAL

3.1. Mesures générales

- Mise en place des mesures d'hygiène de type « précautions complémentaires contact de type *clostridium* » (FI/ULI/017 : disponible sur le site intranet du SGRIVI à l'adresse suivante [<http://intranet/intranet-gapi/SGRIVI/PRD/procedures-hygiene.html>])
- Réhydratation
- Arrêt rapide de l'antibiothérapie responsable si possible
- Les ralentisseurs du transit (type IMODIUM®) sont contre-indiqués
- Arrêt des IPP et anti H2 si possible (préférer les sucralfates)
- Mise en place d'une surveillance stricte du nombre des selles
- Place des probiotiques controversée

3.2. Traitement des formes non graves

Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j (ou 30 mg/kg/j pour les enfants) PO pendant 10 jours

Si contre-indication ou effets indésirables du métronidazole :

Vancomycine : 125 mg x 4/j PO pendant 10 jours

Si facteurs de risque de récurrence associés :

Fidaxomicine (Dificlir®) : 200 mg x 2/j PO pendant 10 jours

Si voie orale impossible :

Métronidazole *iv*, vancomycine ou fidaxomicine possible dans sonde naso-gastrique.

3.3. Traitement des formes graves ou à risque de gravité

Vancomycine: 125 mg x 4/j PO pendant 10 à 14 jours

Si facteurs de risque de récurrence associés :

Fidaxomicine (Dificlir®) : 200 mg x 2/j PO pendant 10 jours

Le métronidazole ne doit pas être utilisé dans les formes graves ou à risque de complication car il a été démontré inférieur à la vancomycine.

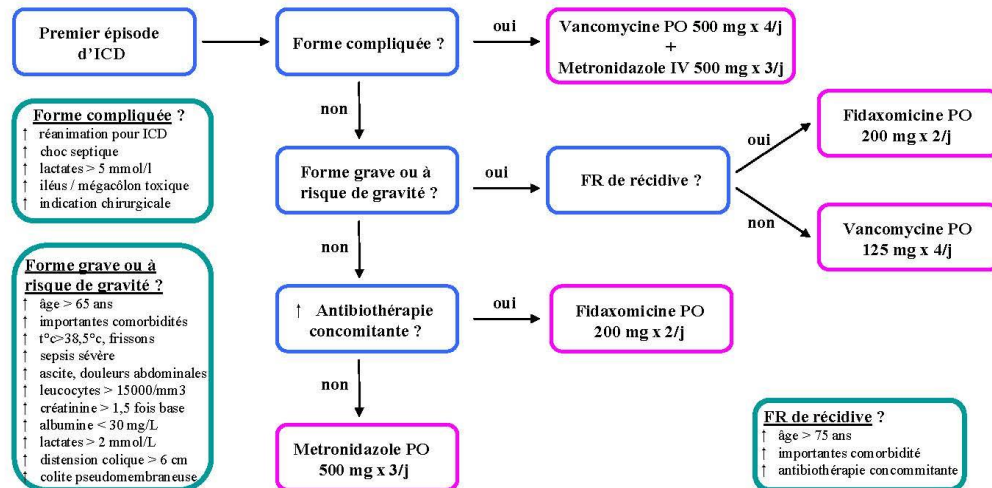
3.4. Traitement des formes compliquées

Vancomycine : 500 mg x 4/j PO ou sonde naso-gastrique + Métronidazole (Flagyl®) : 500 mg x 3/j IV pendant 14 jours

En cas d'ileus complet : dilution de la Vancomycine : 500 mg dans 100 ml de SSI et administration intra-rectale 4 fois par jour possible.

 CAI Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V04 de 12.2014 Page 3 sur 4

Un avis chirurgical doit être rapidement discuté : colectomie ou iléostomie sur baguette envisagée en cas de perforation colique, choc septique ou dégradation rapide ne répondant au traitement initial. La chirurgie doit être réalisée avant que le lactate ne dépasse 5 mmol/L.



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, **sans autre cause retrouvée** (eg. infectieuse, digestive, médicamenteuse, ischémique, hormonale...). 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 (document disponible sur le site intranet du SGRIVI à l'adresse <http://intra.chru/intranet-gapi/SGRIVI/PRD/procedures-anti-infectieuses/>)

- vérifier la prescription initiale selon l'arbre décisionnel et l'adapter le cas échéant
- si vancomycine initiale: relayer en fidaxomicine (Difclir®) 200 mg x 2/j PO
- si fidaxomicine initiale: avis spécialisé infectieux

5. PRISE EN CHARGE DU DEUXIEME EPISODE OU DE RECIDIVE

La définition de la récurrence est la survenue de diarrhée (au moins 3 selles liquides/j pendant au moins 2j) 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.

Le metronidazole ne doit pas être utilisé en raison de sa moindre efficacité.

 CAI Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/023
	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE	V04 de 12.2014 Page 4 sur 4

Les formes compliquées seront traitées comme un premier épisode par l'association de vancomycine PO et flagyl IV même en cas de récurrence.

Un avis spécialisé infectieux est indispensable (document disponible sur le site intranet du SGRIVI à l'adresse <http://intrachru/intranet-gapi/SGRIVI/PRD/procedures-anti-infectieuses/>)

- Fidaxomicine (Difclir®) : 200 mg x 2/j PO pendant 10 jours (si non utilisé au 1^{er} épisode)

6. PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES MULTIPLES

Un avis spécialisé infectieux est indispensable (document disponible sur le site intranet du SGRIVI à l'adresse <http://intrachru/intranet-gapi/SGRIVI/PRD/procedures-anti-infectieuses/>)

- Fidaxomicine (Difclir®) : 200 mg x 2/j PO pendant 10 jours (si jamais utilisé)

- Vancomycine avec protocole de décroissance:

125 mg x 4/j PO pendant 10 jours, puis 125 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 125 mg x 1/j pendant 7 jours, puis 125 mg toutes les 48h pendant 1 mois.

- Greffe de microbiote fécal

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Debast SB, Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.

Coût du traitement journalier :

Fidaxomicine 150 € / Vancomycine (125mg) : 4.40 € / Vancomycine (500mg) : 4.96 €

Coût PCR : 99,90 € (BHN370)

Annexe 5. Ordonnance spécifique de fidaxomicine.

Service :
Hôpital :
Prescripteur :
UF :
Tel :

Coordonnées Service



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Etiquette patient

PRESCRIPTION NOMINATIVE DIFICLIR 200mg® (FIDAXOMYCINE)

(Délivrance pour 10 jours maximum)
Antibiothérapie réévaluée à 48-72h Oui Non

DATE :

INDICATIONS limitées aux *Infections à Clostridium difficile*

- Echec d'un premier traitement par métronidazole ou vancomycine
- Récurrence

POSOLOGIE : 200 mg X 2/j

DUREE DE TRAITEMENT : 10 jours

Nom et signature prescripteur:

CTJ : 150€

DELIVRANCE PHARMACIE :

Quantité délivrée :

Date de la dispensation :

Validation pharmacien:

A faxer au 34620

Pour information : TSI interne pharmacie : 32638 ; TSI infectiologues : 30015 ou 30016

Annexe 6. Accord CPP.

De : CPP_Nord_Ouest_IV <emilie.broux@univ-lille2.fr>
Date : 13 février 2015 12:08
Objet : Re: demande avis CPP
À : Sophie Schiettecatte <schiettecatte.sophie@gmail.com>

Bonjour,

Le Comité avait classé votre projet dans le cadre des recherches non interventionnelles sous réserve d'éviter un retour direct vers le patient, en préférant une interrogation sur l'éventuelle récurrence auprès du médecin traitant.

Le CPP Nord Ouest IV n'a donc pas d'objection à la réalisation de cette recherche.

Bien à vous,

Melle Emilie Broux
Secrétaire CPP Nord Ouest IV
Bâtiment ex-USNB
6 rue du Professeur Laguesse
CHRU LILLE
CS 70001
59037 LILLE CEDEX

e-mail : cppnordouestiv@univ-lille2.fr
Tel : 03.20.44.41.65
Fax : 03.20.44.41.63
<http://www.comite-de-protection-des-personnes-nord-ouest-iv.sitew.fr>



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SCHIETTECATE Solie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 | 06 | 2015 à 17.h.00. Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Curie
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : LOUVELLE MOREAU

Prénom : Fanny

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 23/04/2015

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : O. P. V.

Prénom : Pascal

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 11/05/2015

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable



Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bartlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of *Clostridium difficile*–Associated Enteric Disease. *Ann Intern Med*. 2006 Nov 21;145(10):758–64.
2. Institut Pasteur. (page consultée le 24/01/15). Rapports d'activité [en ligne]. <http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/bacteries-anaerobies-et-botulisme/rapports-d-activite>
3. Le Monnier A, Zahar J-R, Barbut F. Update on *Clostridium difficile* infections. *Med Maladies Infect*. 2014 Août;44(8):354-65.
4. Debast S, Bauer M, Kuijper E. 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:S1-26.
5. Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol*. 2004 Jan 9;53(9):887-94.
6. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Jul;7(7):526-36.
7. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431-55.
8. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, B, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):63-73.
9. Eckert C, Coignard B, Hebert M, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Maladies Infect*. 2013 Fev 2013;43(2):67-74.
10. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989 Jan 26;320(4):204-10.
11. Gilca R, Hubert B, Fortin E, Gaulin C, Dionne M. Epidemiological Patterns and Hospital Characteristics Associated with Increased Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Quebec, Canada, 1998–2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Sep 1;31(9):939-47.
12. Sethi A, Al-Nassir W, Nerandzic M, Bobulsky G, Donskey C. Persistence of Skin Contamination and Environmental Shedding of *Clostridium difficile* during and after Treatment of *C. difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Jan 1;31(1):21-7.

13. Cornely O. Current and emerging management options for clostridium difficile infection : what is the role of fidaxomicin ? Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 6:S28-35.
14. Lancaster J, Matthews J. Fidaxomicin : the newest addition to the armamentarium against Clostridium difficile infections. Clin Ther. 2012 Jan;34(1).
15. Haute Autorité de Santé. Fidaxomicine. Avis de la commission de transparence. 2012 Oct.
16. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3;364(5):422-31.
17. Cornely O, Crook D, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA : a double-blind, non inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012 Apr;12:281-9.
18. Hsu J, Brožek JL, Terracciano L, et al. Application of GRADE: Making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. Implement Sci. 2011 Jun 10;6(1):62.
19. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013 Fev.
20. Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2013-870 Sept 27, 2013.
21. CIRCULAIRE N ° DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2010 et 2011 (application du dispositif de régulation).
22. Vargo CA, Bauer KA, Mangino JE, Johnston JEW, Goff DA. An Antimicrobial Stewardship Program's Real-World Experience with Fidaxomicin for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Case Series. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2014 Sep;34(9):901-9.
23. Quillet P, Bonnet M, Legrand M. Traitement par Fidaxomicine : évaluation des pratiques après un an de référencement. Hopipharm; 2014 Mai 14-16; La Rochelle, France.
24. Keddiss MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile Infection in Patients With Chronic Kidney Disease. Mayo Clin Proc. 2012 Nov;87(11):1046-53.
25. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin Attains High Fecal Concentrations With Minimal Plasma Concentrations Following Oral Administration in Patients With Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2012 Jan 8;55 Suppl 2:S116-20.

26. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, et al. Renal Impairment and Clinical Outcomes of *Clostridium difficile* Infection in Two Randomized Trials. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):1-11.
27. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction Tools for Unfavourable Outcomes in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2012 Jan 24;7(1):e30258.
28. Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis*. 2013 Mar 25;13(1):148.
29. Tousseeva A, Jackson JD, Redell M, et al. Stability and Recovery of DIFICID® (Fidaxomicin) 200-mg Crushed Tablet Preparations from Three Delivery Vehicles, and Administration of an Aqueous Dispersion via Nasogastric Tube. *Drugs RD*. 2014 Dec;14(4):309-14.
30. Maseda E, Hernandez-Cancedo C, Lopez-Tofino A, Suarez-de-la-Rica A, Garcia-Bujalance S, Gilsanz F. Use of fidaxomicin through a nasogastric tube for the treatment of septic shock caused by *Clostridium difficile* infection in a patient with oral cancer admitted to the Surgical Critical Care Unit. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(4):375-7.
31. Smeltzer S, Hassoun A. Successful use of fidaxomicin in recurrent *Clostridium difficile* infection in a child. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1688-9.
32. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Med Interne*. 2012 Août;33(8):439-45.
33. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2015 May 1;175(5):784-91.
34. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1001-10.
35. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008 Dec;70(4):298-304.
36. Hu MY, Katchar K, Kyne, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1206-14.
37. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 9;53(5):440-7.

38. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. (page consultée le 15/04/2015). 14e Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, [en ligne]. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-02.pdf
39. Cornely O, Miller M, Louie T, Crook D, Gorbach S. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection : fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S154-61.
40. Van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill*. 2009 Aug 27;14(34). pii: 19316.
41. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov 15;53(10):994-1002.
42. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. 2010 Dec;42(11-12):857-61.
43. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2014/2015

Nom : SCHIETTECATTE
Prénom : Sophie

**Titre du mémoire : ROLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LE BON
USAGE DE LA FIDAXOMICINE : ETUDE PROSPECTIVE AU CHRU DE LILLE**

Mots-clés : Fidaxomicine, Bon usage, Pharmacie clinique, Recommandations

Résumé : La fidaxomicine a obtenu l'AMM en 2011 pour le traitement des infections à *C.difficile* (ICD) de l'adulte. Sa place dans la stratégie thérapeutique n'a cependant pas été clairement établie lors de sa commercialisation. Le but de notre étude est de réaliser un état des lieux de son utilisation sur le terrain afin d'évaluer son bon usage. L'objectif secondaire de ce travail est d'analyser l'évolution des patients traités par fidaxomicine.

Une étude prospective observationnelle a été menée au CHRU de Lille pendant un an. Les caractéristiques du patient, de l'infection et de la prescription ont été relevées grâce à une fiche de recueil standardisée. La conformité des prescriptions de fidaxomicine a été évaluée par comparaison aux référentiels internationaux et locaux. Les patients étaient revus en consultation huit semaines après la fin du traitement.

Au total, 60 patients ont été inclus dans l'étude. La fidaxomicine a été utilisée dans 54 % des cas pour un 1^{er} épisode, 28 % pour une 1^{re} récurrence et 18 % pour une 2^{de} récurrence ou plus. Pour la moitié des patients, elle a été prescrite en 1^{re} ligne. La posologie était correcte dans la totalité des prescriptions. La durée de traitement était conforme pour 80 % des patients. Le taux de conformité de l'indication par rapport à l'AMM était de 90 %, de 28 % par rapport aux recommandations 2014 de l'ESCMID et de 51 % par rapport au protocole interne. Le taux de guérison au sein de la cohorte est de 83 % et le taux de récurrence de 22 %.

Nos résultats révèlent des conditions d'utilisation de la fidaxomicine sur le terrain éloignées des essais cliniques. Le faible taux de conformité de l'indication traduit la difficulté de positionner la fidaxomicine et la nécessité d'encadrer son utilisation. Le taux de récurrence supérieur à celui attendu est peut-être lié à un mésusage de cette molécule compromettant son bénéfice. Le protocole interne de prise en charge des ICD a été réévalué et des mesures destinées à optimiser les pratiques ont été définies. La poursuite de cette étude permettra d'affiner nos résultats.

Membres du jury :

Président : Pr Pascal ODOU, PU-PH, Pharmacien, CHRU de Lille

Assesseur(s) : Dr Fanny LOEUILLET-MOREAU, Pharmacien Hospitalier, CHRU de Lille
Pr Jean-Marc CHILLON, PU-PH, Pharmacien, CHRU d'Amiens
Dr Pierre WEYRICH, AS, Service des Maladies infectieuses, CHRU de Lille