

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 72

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Eloïse MONFORT

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2022

**Infection à Clostridioides difficile : évaluation des pratiques et implication du
pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers**

JURY

Président : Docteur Laura Foucault-Fruchard, Pharmacien, Enseignant hospitalo-universitaire, CHRU
Tours

Membres :

Docteur Pauline Lazaro, Pharmacien hospitalier, CHU Poitiers

Docteur Sarah Thévenot, MCU-PH, Hygiène hospitalière, CHU Poitiers

Docteur Antoine Elsendoorn, Médecin interniste, CH Châtellerauld

Docteur Anthony Michaud, PH Biologiste, CHU Poitiers

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 10/10/2022

L'étudiant

Eloïse MONFORT

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Aux membres du Jury :

Mes profonds remerciements vont tout d'abord à l'ensemble de mon jury pour avoir accepté de lire et d'évaluer mon travail.

Au Docteur Laura Foucault-Fruchard

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Docteur Pauline Lazaro

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ma thèse alors que je n'étais même pas à Poitiers. Merci pour ton enthousiasme et tes idées débordantes que je n'arrivais pas toujours à suivre. Merci pour tes nombreuses relectures. Les forêts s'en souviennent encore. Merci pour ta bienveillance et ta confiance.

Au Docteur Sarah Thevenot

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir relu ma communication.

Au Docteur Antoine Elsendoorn

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de relire ma communication. Merci pour vos conseils et votre expertise.

Au Docteur Anthony Michaud

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de vos remarques concernant ma communication.

A toutes les équipes avec qui j'ai travaillé :

A tous les pharmaciens du CHU de Poitiers, merci d'avoir été les premiers à me former à ce monde qu'est la pharmacie hospitalière. A Karine Beuzit : merci pour le 1er stage que tu m'as fait vivre et d'avoir toujours été patiente avec moi. A Thomas Lombard : merci d'encadrer aussi bien tes internes en les poussant dans leurs retranchements à n'importe quel moment avec tes « petits tests » et tes paris, merci de m'avoir demandé mon avis sur l'organisation de notre travail et merci de m'avoir permis de travailler ma thèse pendant le stage. A Sarah Lançon, merci de m'avoir encadrée sur un des meilleurs projets de mon internat. A Mathieu Bay, merci de m'avoir supportée même quand je faisais des réclamations à la porte de ton bureau (Pas de rétrocession !!!).

A tous les préparateurs et les secrétaires de la pharmacie du CHU de Poitiers.

A l'équipe de Tours : l'équipe des chimios, Claire, Dominique, Marie, Nadine.

A tous les pharmaciens de la clinique du confluent à Nantes : Pierre-Yves Renard, Damien, Marie... Je vous remercie de m'avoir fait découvrir le monde des cliniques privées, de tout ce que vous m'avez appris et de votre bienveillance.

A toute l'équipe de la pharmacie du CH de Bourges

A Elise Berthy pharmacien, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée pendant mon stage à Tours, tu es passé du stade de ma chef à amie en si peu de temps.

A tous les externes que j'ai eu à encadrer

A mes co-internes :

A mes co-internes de Poitiers : A mes co-internes de 1^{er} semestre, Clément le SDLV, Pauline, Doudou, Koko, Arnaud (ou père Jordy et le saint café), Sergent Léa Marco, JB, et pour finir les deux meilleurs, la coloc du grand caribou, Charly et Quentin. A Léa, ce dernier semestre à Poitiers n'aurait pas été pareil sans toi. Je suis heureuse de t'avoir rencontré et j'espère que tu m'inviteras à Bordeaux (BON !). A Adrien, Hervé, Chloé, Théodora, Cédric, Maxime, Lucas, Clémentine, Manon, Chaima, Marie, Laura, Ilhem. A François et Léa, merci pour cette après-midi stat qui nous a entraîné une forte migraine mais qui m'a permis d'avancer.

A Salomé, la star de la pharmacie du CHU de Poitiers. Ne change jamais. Tu mets de la bonne humeur partout où tu passes. J'ai adoré travailler avec toi.

A Daniela pour ce stage ensemble aux chimios à tours

A mes co-internes de Bourges : Cassandra et Charlotte pour ces soirées à l'internat à manger des gâteaux/bonbons (oui parce que la nourriture de l'internat...).

A mes co-internes de Tours : Nathan, Fanfouette, Adil, Tristan, Marion, merci d'avoir été présent lors de ce semestre qui n'a pas toujours été facile pour moi et merci pour cette soirée mémorable chez Nathan.

A mes amis de fac

A Lauranne (petit lapin) et David, merci de nous avoir accompagné à tous ces mariages, merci pour toutes nos discussions et votre soutien, merci pour cette belle amitié. Et soyez prêt pour votre mariage : « BONSOIR VOUS ».

A Soizic, ma binômette, pour tous ces TP ensemble à essayer de comprendre, pour ces soirées, pour cette complicité qui reste la même quand on se revoit. Mes années de fac auraient été bien différentes sans toi.

A Nathalie et Pierre, merci pour votre amitié.

A mes amis

A Tiffany, les années passent depuis notre première rencontre (la moyenne section c'est loin quand même), mais tu compteras toujours pour moi.

A Mathieu et François, pour toutes ces années passées ensemble (en général chez Mathieu), pour tous ces films, pour tout.

A Pauline, ma choupette.

A Dom, ou plutôt tonton Dom, merci de répondre toujours présent lorsque nous avons besoin de toi, j'espère te revoir bientôt.

A tous les autres : François et Broly (prépare-toi, mi-octobre je suis de retour sur Steam), Mélanie et Tom, Thomas et Claire (et Camille).

A ma famille et à Thomas :

A ma Maman, merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. C'est grâce à toi que je suis devenue la femme que je suis aujourd'hui. Je t'aime. Je serai toujours là pour toi, ne l'oublie jamais.

A Alban, mon beau-père, merci d'avoir toujours été là pour Maman et moi. Je t'en serais éternellement reconnaissante. Merci de m'avoir considéré comme ta fille. J'aime notre petite famille et je ne souhaiterai pas qu'elle soit autrement.

A Mamie, Pierre-Yves et Olivier, merci d'être une super grand-mère et de toujours être présente pour moi.

A Thibault, tu fais plus figure de frère que réellement d'amis, sache que je viendrais toujours te voir/t'embêter (même si tu pars vivre un jour à l'autre bout du monde).

A Yamina et Fred, ma famille adoptive. Merci d'être toujours là pour moi (même quand il faut aller me chercher à l'aéroport à mon retour de Séoul en plein début de pandémie covid). Merci à Yamina de toujours relire tous mes projets (même un samedi soir à 21h alors que la deadline est à 23h59).

A Doudoubi (Ginko notre shiba), tu n'es parfois « pas très sympathique » avec moi mais tu es le plus mignon de tous les shibas.

A Thomas, mon savant-fou, mon monsieur, merci de m'avoir supportée pendant cette année de thèse. Notre vie commence enfin. Prépare-toi. J'ai plein d'idées pour l'avenir. Je t'aime.

Infection à *Clostridioides difficile* : évaluation des pratiques et implication du pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers.

Remerciements	5
Infection à <i>Clostridioides difficile</i> : évaluation des pratiques et implication du pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers.	9
Liste des abréviations	11
Liste des figures	13
Liste des tableaux	14
Liste des annexes	15
Introduction	16
1 Généralités, contexte et enjeux	17
1.1 <i>Clostridioides difficile</i>	17
1.1.1 Caractéristiques bactériologiques	17
1.1.2 Physiopathologie	18
1.1.3 Résistances de <i>C. difficile</i>	19
1.2 Épidémiologie	20
1.3 Caractéristiques cliniques de l'infection à <i>C. difficile</i>	21
1.4 Critères diagnostiques	24
1.5 Stratégies thérapeutiques	28
1.5.1 Arsenal thérapeutique	28
1.5.1.1 Métronidazole	28
1.5.1.2 Vancomycine	29
1.5.1.3 Fidaxomicine	30
1.5.1.4 Tigécycline	31
1.5.1.5 Transplantation de microbiote fécal	32
1.5.1.6 Bezlotoxumab	34
1.5.2 Recommandations avant 2021	35
1.5.2.1 ESCMID 2014	35
1.5.2.2 IDSA 2017	37
1.5.3 Nouvelles recommandations depuis septembre 2021	39
1.5.3.1 ESCMID 2021	39
1.5.3.2 IDSA 2021	42
1.5.4 Mesures associées à la prise en charge	46
1.5.5 Mesures d'hygiène	46
1.5.6 Perspectives thérapeutiques	47
1.6 Enjeux	48
2 Evaluation des pratiques au CHU de Poitiers	49

2.1	Objectifs-----	49
2.2	Matériels et Méthode -----	49
2.3	Résultats -----	51
2.3.1	Description de la population de patients -----	51
2.3.1.1	Facteurs de risque d'ICD -----	53
2.3.1.2	Facteurs de risque de récurrence-----	57
2.3.1.3	Classification de l'infection -----	59
2.3.2	Prise en charge thérapeutique de l'infection -----	62
2.3.3	Suivi des recommandations de prise en charge -----	64
2.4	Discussion -----	67
3	Implication du pharmacien dans la prise en charge de l'ICD -----	70
3.1	La Commission des anti-infectieux (CAI)-----	70
3.2	Approvisionnement et référencement-----	71
3.3	Dispensation des médicaments-----	71
3.4	Outils d'aide au bon usage des anti-infectieux-----	72
3.4.1	Outils d'aide à l'analyse pharmaceutique des anti-infectieux -----	72
3.4.2	Outils d'aide à l'administration et la préparation des anti-infectieux-----	72
3.4.3	Communication sur les nouvelles recommandations de prise en charge de l'ICD-----	74
3.5	La rétrocession -----	77
4	Conclusion / Discussion-----	79
	Bibliographie-----	81
	Annexes -----	89

Liste des abréviations

ADP : Adénosine diphosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARN : Acide ribonucléique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ARS : Agence régionale de santé

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

C. difficile : *Clostridioides difficile*

C1G : Céphalosporines de 1ère génération

C2G : Céphalosporines de 2nde génération

C3G : Céphalosporines de 3ème génération

C4G : Céphalosporines de 4ème génération

C5G : Céphalosporines de 5ème génération

CAI : Commission des anti-infectieux

CCA : Test de cytotoxicité en culture cellulaire

CCFA : cycloserine-cefoxitin-fructose agar

CDT : *Clostridioides difficile* transferase

CHU : Centre hospitalier universitaire

CME : Commission médicale d'établissement

CMV : Cytomégalovirus

CNR : Centre national de référence

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

CRAtb : Centre régional en antibiothérapie

CT : Culture toxigénique

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms

DURQ : Direction des usagers des risques et de la qualité

EBV : Epstein-Barr Virus

EGM : Eléments génétiques mobiles

EIA : Enzyme immunoassays

ELISA : Enzyme Linked Immuno Assay

EMA : Equipe multidisciplinaire en antibiothérapie

EOH : Equipe opérationnelle d'hygiène

Epopi : Guide thérapeutique de poche en pathologie infectieuse version web

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCLID : European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea

GDH : Glutamate deshydrogénase

GHNv : Groupe hospitalier Nord Vienne

GHS : Groupe homogène de séjour

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute autorité de santé

HTIC : Hypertension intracrânienne

HTLV : Virus T-lymphotropique humain

ICD : Infection à Clostridioides difficile

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

InVS : Institut de veille sanitaire

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

IV : Intraveineux

LAMP : Loop-mediated isothermal DNA amplification

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MLSB : Macrolide - Lincosamide - Streptogramine B

NET : Nécrolyse épidermique toxique

NFS : Numération formule sanguine

PCR : Polymerase chain reaction

P-gp : Glycoprotéine P

PLP : Protéines de liaison à la pénicilline

PO : Per os

PUI : Pharmacie à usage intérieur

QRDR : Quinolone resistance determining regions

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SARM : Staphylocoques résistants à la méticilline

SN : Système nerveux

Sp. : Species

TMF : Transplantation de microbiote fécal

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

VO : Voie orale

Liste des figures

- Figure 1 : *Clostridioides difficile* (sources : <https://www.cdc.gov/cdiff/index.html>)
- Figure 2 : Vue endoscopique d'une colite pseudo-membraneuse (Sources P. Gouin, B. Veber : Colites aiguës infectieuses graves)
- Figure 3 : Algorithme pour diagnostiquer l'ICD d'après l'ESCMID (28)
- Figure 4 : Algorithme proposé par l'ESCMID en 2014 concernant la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (29)
- Figure 5 : Algorithme proposé par l'ESCMID en 2021 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (24)
- Figure 6 : Evolution des recommandations de l'ICD
- Figure 7 : Diagnostic microbiologique de *C. difficile* au CHU de Poitiers
- Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude
- Figure 9 : Facteurs de risque d'ICD
- Figure 10 : Médicaments entraînant une modification de l'écosystème digestif ou de la motilité intestinale ou une chirurgie de la sphère digestive.

- Figure 11 : Classes d'antibiotiques rencontrées en amont de l'ICD
- Figure 12 : Molécules employées lors de la prise en charge initiale des patients du groupe A.
- Figure 13 : Molécules employées lors de la prise en charge initiale des patients du groupe B.
- Figure 14 : Pourcentage de non-conformités par rapport au nombre de non-conformités total
- Figure 15 : Fiche pratique d'administration de la vancomycine per os à destination du personnel soignant.
- Figure 16 : Recto de la communication « nouvelles recommandations : prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte ».
- Figure 17 : Verso de la communication « nouvelles recommandations : prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte ».

Liste des tableaux

- Tableau I : Recommandations posologiques chez l'enfant pour la suspension buvable de fidaxomicine (60)
- Tableau II : Recommandations de l'IDSA en 2017 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (30)
- Tableau III : Recommandations de l'IDSA en 2021 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (50)
- Tableau IV : Nombre d'antibiotiques recensés par classe
- Tableau V : Facteurs de risque de récurrence chez les patients ayant une ICD initiale.
- Tableau VI : Nombre de facteurs de risque de récurrence chez les patients ayant une ICD initiale.
- Tableau VII : Facteurs de risque de récurrence des patients ayant une récurrence d'ICD
- Tableau VIII : Nombre de facteurs de risque de récurrence des patients ayant déjà une récurrence
- Tableau IX : Nombre de facteurs de risque de récurrence lors de l'ICD initiale des patients ayant récidivés
- Tableau X : Critères de sévérité et de complication de l'ensemble des épisodes d'ICD du groupe A.

- Tableau XI : Critères de sévérité et de complication de l'ensemble des épisodes d'ICD du groupe B.
- Tableau XII : Classification des ICD des patients du groupe A
- Tableau XIII : Classification des ICD des patients du groupe B
- Tableau XIV : Posologies retrouvées lors de la prise en charge initiale des patients dans les deux groupes.
- Tableau XV : Suivi des recommandations de l'IDSA 2017 lors de la prise en charge des ICD du groupe A.
- Tableau XVI : Suivi des recommandations de l'ESCMID 2021 lors de la prise en charge des ICD du groupe B.
- Tableau XVII : Tableau XXI : Taux de conformités et de non-conformités par types d'infection dans le groupe A.
- Tableau XVIII : Taux de conformités et de non-conformités par types d'infection dans le groupe B.
- Tableau XIX : Types de non-conformités rencontrées dans les groupes A et B.

Liste des annexes

- Annexe 1 : Ordonnance des anti-infectieux au CHU de Poitiers
- Annexe 2 : Fiche réflexe de la vancomycine injectable
- Annexe 3 : Exemple de fiche pour le Tygacil® du guide des injectables
- Annexe 4 : Fiche sur la vancomycine à usage des patients

Introduction

Clostridioides difficile est le principal entéropathogène responsable de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte (1). Cette bactérie colonise le tractus digestif de l'homme et des mammifères et peut se révéler pathogène lors d'un déséquilibre du microbiote intestinal. La prise d'antibiotiques constitue le premier facteur de risque d'infection, rendant primordiale une politique de bon usage des anti-infectieux. *C. difficile* se transmet par voie féco-orale par l'ingestion de spores dans l'environnement ou par contact avec un patient infecté. Les mesures d'hygiène sont donc très importantes pour éviter sa dissémination. Les manifestations de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) sont variées, allant du portage asymptomatique à la colite pseudomembraneuse. Les récurrences d'infection sont fréquentes, de l'ordre de 20%, rendant difficile sa prise en charge. La stratégie thérapeutique de l'ICD est décrite dans des recommandations de groupes d'experts européens et américains.

L'ICD est une pathologie dont la prise en charge est pluridisciplinaire, faisant intervenir de nombreux acteurs. Les équipes opérationnelles d'hygiène, les microbiologistes, les équipes pharmaceutiques, les infectiologues et plus largement les équipes médicales et paramédicales ; tous sont impliqués dans la prévention et le traitement de l'infection.

L'incidence de l'ICD est en augmentation, passant de 2,3 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation en 2009 à 3.6 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation en 2016 dans les établissements de santé en France (2), en raison d'une utilisation importante des antibiotiques et une augmentation des souches résistantes. De plus, 11-28% des ICD seraient d'origine communautaire (3) rendant nécessaire une coordination ville-hôpital. Il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique nécessitant des actions de bon usage des antibiotiques ainsi qu'une bonne prise en charge de l'infection pour limiter le nombre de récurrence. En tant qu'acteur du parcours de soins, le pharmacien s'inscrit dans la prise en charge de l'ICD.

Avec la publication de nouvelles recommandations par l'ESCMID en 2021, nous nous sommes interrogés sur les pratiques de prise en charge de l'infection à *C. difficile* au sein de notre établissement. Nous avons dans un premier temps réalisé une évaluation des pratiques de prise en charge des patients ayant un résultat bactériologique positif à *C. difficile*. Puis nous avons décrit les enjeux de l'implication du pharmacien dans la prévention et la prise en charge de cette infection au CHU (Centre hospitalier universitaire) de Poitiers.

1 Généralités, contexte et enjeux

1.1 *Clostridioides difficile*

1.1.1 Caractéristiques bactériologiques

Clostridioides difficile, anciennement appelé *Clostridium difficile* (4), est un bacille gram positif, anaérobie strict et sporulé (figure 1). Il a été décrit pour la première fois dans la flore digestive des nouveau-nés par Hall et O' Tool en 1935 qui l'ont nommé ainsi en raison de la difficulté à le cultiver (5). Il colonise le colon de l'homme et des mammifères. Il existe des souches toxigènes et non toxigènes, mais seules les formes toxigènes sont pathogènes pour l'homme.

Il se présente sous deux formes :

- une forme végétative et infectieuse, qui est capable de produire les toxines A et B à l'origine des manifestations cliniques digestives.
- une forme sporulée, très résistante aux conditions extrêmes de l'environnement et à la plupart des désinfectants, qui est la forme de contamination (6).

La toxine A (TcdA) est une entérotoxine de 308 kDa. La toxine B (TcdB) est une cytotoxine de 270 kDa. Elles sont toutes deux pro-inflammatoires et entérotoxiques. Elles sont codées dans le locus de pathogénicité (PaLoc). La plupart des souches possèdent ces deux toxines, cependant, de plus en plus de souches dans le monde (environ 3%) ne présentent pas la toxine A mais uniquement la toxine B (7).

TcdA et TcdB sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB* qui forment avec trois gènes accessoires (*tcdC*, *tcdE* et *tcdR*) le locus de pathogénicité PaLoc de 19.6 kb.

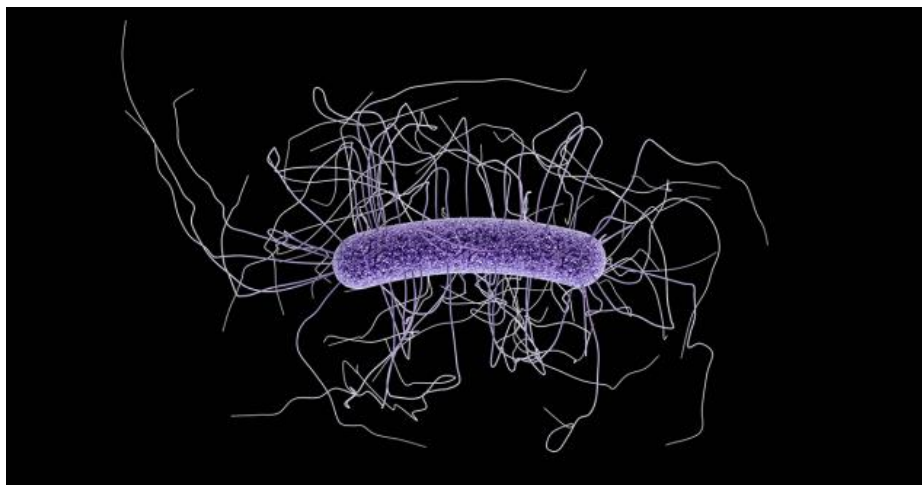


Figure 1 : *Clostridioides difficile* (source : <https://www.cdc.gov/cdiff/index.html>)

1.1.2 Physiopathologie

Les nourrissons et les jeunes enfants arborent souvent *C. difficile* dans leur flore digestive mais n'en présentent pas les symptômes (8). Environ 5% des adultes et 15 à 70% des nourrissons sont colonisés par *C. difficile* et la prévalence de la colonisation est supérieure chez les patients hospitalisés ou les résidents de maisons de retraite (9). Ces patients colonisés forment un réservoir potentiel de *C. difficile* avec les patients infectés, l'environnement contaminé et le tractus intestinal des animaux. La transmission de *C. difficile* s'effectue par voie féco-orale et donc par ingestion des spores.

La lumière du colon est anoxique, ce qui permet aux bactéries anaérobies strictes telles que *C. difficile* de survivre et, si les conditions sont favorables (perturbation de la flore digestive anaérobie de barrière), de proliférer, de produire des toxines et d'endommager l'épithélium intestinal. Les antibiotiques entraînent notamment la perturbation du microbiote digestif et sont donc les principaux facteurs de risques d'ICD (Infection à *Clostridioides difficile*). Les IPPs (Inhibiteurs de la pompe à protons), certaines chimiothérapies et certains médicaments ayant une action sur la motilité intestinale (laxatif ou ralentisseur de transit) sont également des facteurs de risque d'ICD. De plus, des facteurs liés à l'hôte constitue aussi des facteurs d'ICD tels que l'âge avancé (plus de 65 ans), la présence d'une maladie sous-jacente sévère ou les antécédents d'ICD (10).

Des substances présentes dans l'intestin, notamment les acides biliaires (taurocholate), induisent la germination des spores en une cellule végétative à réplication active (11).

Les toxines, TcdA et TcdB, sont des glucosyltransférases qui catalysent la monoglycosylation de la thréonine 35/37 des GTPases Rho, Rac et Cdc42 des cellules cibles et donc les inactivent. Cette inactivation induit la perturbation du cytosquelette (dépolymérisation des filaments d'actine), la dissociation des jonctions serrées entre les cellules épithéliales du côlon et la perte de l'intégrité épithéliale (11,12). Elles induisent également une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria ce qui entraîne des lésions intestinales aboutissant à la nécrose des entérocytes (12).

Certaines souches de *C. difficile* expriment une autre toxine pathogène, appelée toxine binaire ou *C. difficile* tranferase (CDT), qui peut renforcer la virulence et qui n'est pas codée dans le locus de pathogénicité. Elle présente une activité ADP ribosyl-transférase spécifique de l'actine. Elle est composée de deux sous-unités CDTa et CDTb codées respectivement par les gènes *cdtA* et *cdtB* qui forment, avec le gène *cdtR*, le CdtLoc. Cette toxine pourrait potentialiser les effets des toxines A et B et donc être associée à des formes sévères d'ICD (10,11).

1.1.3 Résistances de *C. difficile*

C. difficile est connu pour développer des résistances à de nombreux antibiotiques et notamment, les aminoglycosides, la lincomycine, les tétracyclines, l'érythromycine, la clindamycine, les pénicillines et les fluoroquinolones (13).

Il est résistant naturellement aux céphalosporines, à la colistine et à la polymyxine B (14).

Les facteurs contribuant au développement de nouvelles résistances aux antimicrobiens chez *C. difficile* comprennent les gènes associés à la résistance hébergés dans le chromosome bactérien, les éléments génétiques mobiles (EGM), les altérations des cibles des antibiotiques et/ou des voies métaboliques de *C. difficile* et la formation de biofilms (13).

La résistance aux β -lactamines n'est pas complètement élucidée. Cependant, des gènes codant pour des protéines de type β -lactamase et des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ont été identifiés et pourraient être la cause de cette résistance (13,15).

La résistance aux antibiotiques de la famille MLSB (Macrolide – Lincosamide – Streptogramine B) est médiée par au moins quatre types de transposons (Tn5398, les dérivés de Tn5398, Tn6194 et Tn6215). Certains de ces transposons peuvent servir de médiateur pour le transfert du gène *ermB* qui code pour une méthylase de l'ARN 23S et induit la résistance aux antibiotiques de la famille MLSB. Le transposon Tn916 participerait également au transfert d'un gène de résistance au chloramphénicol-florfenicol qui code pour une ARN méthyltransférase qui modifie l'ARNr 23S bactérien ce qui pourrait jouer un rôle dans la résistance aux antibiotiques MLSB (13).

La résistance aux fluoroquinolones est due à une altération dans la région déterminant la résistance aux quinolones (QRDR = quinolone resistance determining regions) dans les gènes *gyrA* et/ou *gyrB* (15).

La résistance à la tétracycline chez *C. difficile* est associée à des transposons qui seraient capable de lui transférer les gènes *tet* (M, 44 et W) (13).

La résistance au métronidazole et à la vancomycine reste très peu élucidée mais il s'agirait d'une altération de la cible des antibiotiques et/ou des voies métaboliques de *C. difficile* (13).

La résistance à la fidaxomicine est très rare (15). Elle a été décrite in vivo chez un patient rechutant sous fidaxomicine et était due à une mutation spécifique dans le gène *rpoB* de *C. difficile*. Des mutations in vitro avaient été décrites également au niveau des gènes *rpoB* et *rpoC* codant pour les sous-unités β et β' respectivement de l'ARN polymérase de *C. difficile* (16).

1.2 Épidémiologie

C. difficile est responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des cas de colite pseudo-membraneuse (10). Il est estimé que la présence de *C. difficile* reste asymptomatique au moins dans les 2/3 des cas. Le portage asymptomatique est estimé à 3% chez l'adulte en population générale, mais s'élèverait de 10 à 25% en milieu hospitalier selon certaines études (17). Il s'agit d'une infection très fréquemment nosocomiale, mais qui peut également se rencontrer au niveau communautaire (6).

Une nouvelle souche de *C. difficile*, appelée souche 027, a été responsable d'épidémies hospitalières depuis 2003 aux Etats-Unis et au Canada (plus précisément au Québec). Cette souche se caractérise par sa forte virulence, son potentiel épidémique et la sévérité des infections qu'elle provoque. Elle est apparue en Europe sous forme épidémique en 2004 (18). Elle produit une toxine binaire qui présente une délétion de 18 paires de bases dans le gène *tcdC* régulant la production des toxines A et B, ainsi qu'une délétion en position 117, introduisant un codon stop prématuré. Elle est résistante à l'érythromycine et à certaines fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine). L'augmentation de sa virulence serait due à une hyperproduction des toxines A et B et/ou à la présence de la toxine binaire (12,17).

En 2009, une étude française, nationale, prospective et multicentrique (nommée ICD-RAISIN) a été menée par le réseau RAISIN (Réseau national d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) et coordonnée par l'InVS (Institut de veille sanitaire) et le laboratoire associé au CNR (Centre national de référence) pour *C. difficile* pour évaluer l'incidence de l'ICD dans les établissements de santé indépendamment de tout contexte épidémique et pour caractériser les souches responsables de l'ICD et leur distribution géographique. Cette étude a permis d'obtenir l'incidence globale des ICD en établissement de court séjour qui était de 1,10 pour 1000 admissions ou de 2,28 pour 10 000 journées d'hospitalisations et de 1,15 cas pour 10 000 journées d'hospitalisations en établissement de moyen-long séjour (19). Cette étude a aussi rapporté que 28% des cas d'ICD diagnostiqués dans les hôpitaux de courts séjours étaient communautaires.

Une étude européenne, l'EUCLID (European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea) a, quant à elle, rapporté une incidence de 6,8 cas d'ICD pour 10 000 journées d'hospitalisations en 2011-2012 puis de 7,9 cas d'ICD pour 10 000 journées d'hospitalisations en 2012-2013 (20). Ce qui nous indique que le nombre d'ICD tend à augmenter.

La létalité de l'ICD varie de 0,6 à 1,5% et peut même atteindre 35 à 50% en cas de colite pseudo-membraneuse (17).

Les conséquences de cette infection sont à la fois médicales et économiques. En effet, une ICD nosocomiale augmenterait la durée d'hospitalisation d'une à trois semaines (21).

1.3 Caractéristiques cliniques de l'infection à *C. difficile*

La colonisation à *C. difficile* est associée à un large panel de présentations cliniques, allant du portage asymptomatique à la colite pseudo-membraneuse, la colite fulminante ou le mégacôlon toxique (dilatation majeure du colon). Une étude basée sur des données de la littérature a publié un taux de prévalence ou d'incidence de la colonisation à *C. difficile* de 7 à 18% dans les hôpitaux (22).

L'infection à *C. difficile* se caractérise le plus fréquemment par une diarrhée aiguë pouvant être sévère. L'ESCMID définit la diarrhée comme étant la présence de trois selles molles, de stade 6 ou 7 sur l'échelle de Bristol, en 24 heures. Le tableau clinique le plus fréquent est une diarrhée simple apparaissant peu de temps après l'initiation d'une antibiothérapie, mais celle-ci peut apparaître jusqu'à huit semaines après l'arrêt du traitement antibiotique. Tous les antibiotiques peuvent être à risque d'infection à *C. difficile* en perturbant la flore intestinale, mais l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines, la clindamycine et les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus fréquemment associés à une ICD (23,24). Cette diarrhée peut être associée à d'autres signes comme des douleurs abdominales (70% des cas), une fièvre, une anorexie, des nausées et une hyperleucocytose ($> 15000/\text{mm}^3$ dans 40% des cas) (25–27). Les cas survenant chez des patients n'ayant reçu aucun antibiotique sont exceptionnels. Une entéropathie exsudative est assez souvent responsable d'une hypoalbuminémie. La présence de rectorragies est rare (moins de 5% des cas) et doit alors faire rechercher une autre cause associée (27).

Le tableau anatomoclinique spécifiquement lié au *C. difficile* est la colite pseudomembraneuse. Elle peut s'observer en l'absence de diarrhée mais dans la plupart des cas, une diarrhée profuse est présente. Les signes généraux sont alors sévères : fièvre élevée (75% des cas), tachycardie, douleurs abdominales intenses (70% des cas), signes de déshydratation, parfois état de choc (12). Une ascite et un épanchement abdominal peuvent aussi être retrouvés.

Il est estimé que 3 à 8% des patients ayant une ICD développent une infection fulminante, qui incluent un iléus sévère, un mégacôlon toxique, une perforation du colon puis une péritonite et un choc septique (28).

A l'examen endoscopique, la colite pseudo-membraneuse se caractérise par des nodules ou des plaques surélevées/en relief de couleur jaune-blanc, rondes ou ovales, de 2 à 20 mm de diamètre, diffuses ou éparses qui forment des pseudomembranes sur les surfaces muqueuses du colon (figure 2) (28). La muqueuse alentour est d'aspect normal ou peu modifié.

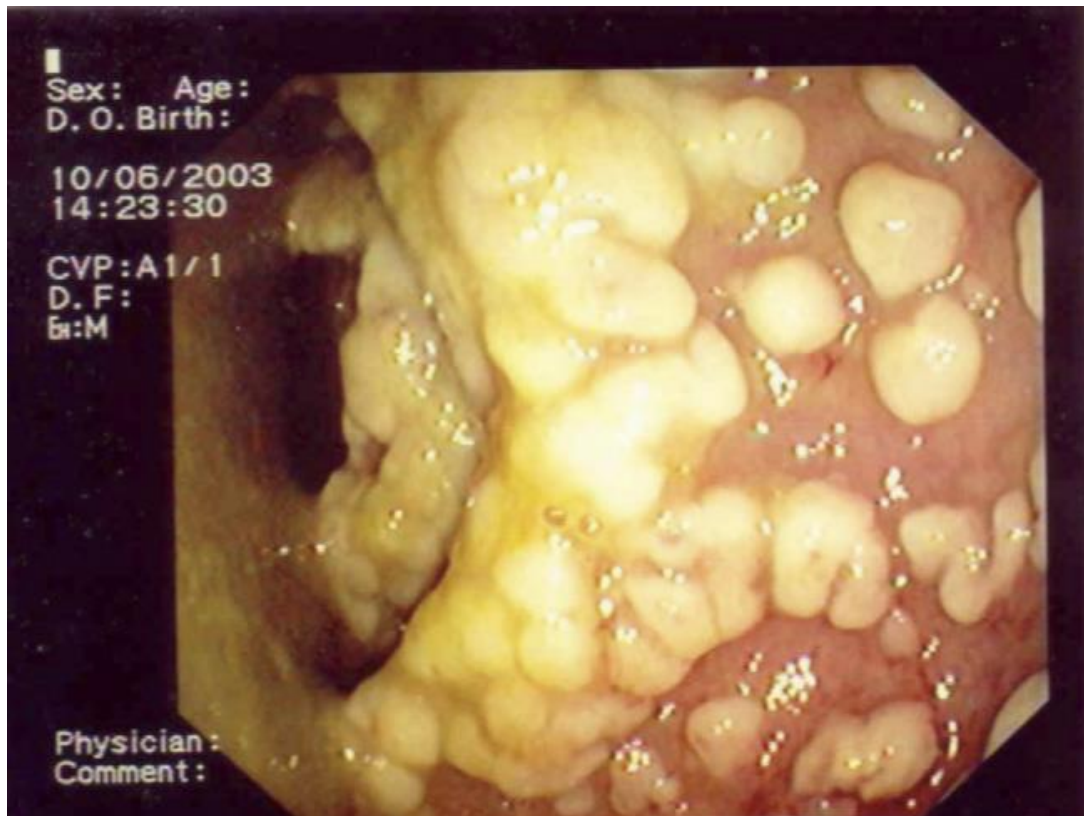


Figure 2 : Vue endoscopique d'une colite pseudo-membraneuse (Sources P. Gouin, B. Veber : Colites aiguës infectieuses graves)

Dans 20% des cas, il y a récurrence de l'ICD après un épisode initial et dans 60% des cas après multiples récurrences (23). On considère qu'il y a récurrence d'ICD lorsque l'ICD se reproduit dans les 8 semaines suivant un épisode précédent, à condition que les symptômes de l'épisode précédent aient disparu après l'achèvement du traitement initial (29). Il n'est pas possible de distinguer la récurrence due à une rechute (reprise des symptômes d'une ICD déjà présente) de la récurrence due à une réinfection dans la pratique courante, car le génotypage des souches n'est pas réalisé au laboratoire en routine. Les facteurs de risque de récurrence sont les suivants : âge supérieur à 65 ans, patients ayant déjà eu une ICD, patients avec une ICD associée aux soins, hospitalisation dans les 3 derniers mois, antibiotiques non arrêtés après le diagnostic d'ICD, IPPs commencés durant ou après le diagnostic d'ICD.

L'ESCMID définit l'ICD sévère comme étant caractérisée par l'un des facteurs suivants : fièvre, c'est-à-dire une température corporelle $> 38.5^{\circ}\text{C}$, une leucocytose marquée, c'est-à-dire une numération leucocytaire $> 15.10^9/\text{L}$, et une augmentation de la créatinine sérique, c'est-à-dire supérieure à 50% par rapport à la valeur de base. On peut ajouter également des anomalies à l'imagerie (une distension du gros intestin, la présence d'un amas graisseux péri-colique ou un

épaississement de la paroi colique y compris un épaississement mural de faible intensité). Les facteurs de risques d'ICD sévère identifiés sont l'âge supérieur à 65 ans et la présence de comorbidités.

En cas de forme grave, il peut être réalisé une endoscopie afin d'évaluer l'étendue des lésions. Il peut être également réalisé une rectosigmoïdoscopie voire une coloscopie totale.

L'ESCMID définit l'ICD sévère compliquée (ou fulminante) par la présence de l'un des facteurs suivants (qui doit être attribuée à l'ICD) : hypotension, choc septique, lactate sérique élevé, iléus, mégacôlon toxique, perforation intestinale ou toute évolution fulminante de la maladie (c'est-à-dire détérioration rapide du patient).

Il y a réponse au traitement lorsque :

- le patient présente une résolution de la diarrhée
- et que le patient a eu des selles formées ou normales, avec maintien de la résolution pendant toute la durée du traitement et au moins 48h après la fin du traitement, et sans autre nécessité de traitement
- ainsi que les signes de gravité de la maladie (cliniques, microbiologiques, radiologiques) se sont améliorés et qu'aucun autre signe grave de la maladie n'est apparu.
- Dans tous les autres cas, le traitement est considéré comme un échec. Une diminution significative de la fréquence des selles peut également être considérée comme un signe de réponse (au moins partielle). La réponse au traitement doit être observée quotidiennement et évaluée après au moins 3 jours, en supposant que l'état du patient ne s'aggrave pas sous traitement. L'ICD réfractaire est une ICD qui ne répond pas à l'antibiothérapie recommandée pour l'ICD, c'est-à-dire l'absence de réponse après 3 à 5 jours de traitement (29).

1.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic d'ICD repose sur des critères cliniques et microbiologiques.

D'après l'ESCMID (29), un épisode d'ICD est défini par :

- des résultats cliniques compatibles avec une ICD et une preuve microbiologique de la présence de toxines libres de *C. difficile* par dosage immuno-enzymatique sans preuve raisonnable d'une autre cause de diarrhée

ou

- un tableau clinique compatible avec l'ICD et un test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN) positif ou une culture positive de *C. difficile*

ou

- une colite pseudo-membraneuse diagnostiquée lors d'une endoscopie, après une colectomie ou à l'autopsie, en association avec un test positif pour la présence de *C. difficile* toxigène.

Il n'est pas recommandé de faire un contrôle microbiologique après la prise en charge de l'ICD. En effet, les toxines et/ou les spores peuvent persister pendant plusieurs semaines malgré la résolution des symptômes (30).

De nombreuses approches différentes peuvent être utilisées pour le diagnostic bactériologique de l'ICD. Les tests de diagnostic de l'ICD comprennent :

- la détection des produits de *C. difficile* : test de cytotoxicité en culture cellulaire (CCA), glutamate deshydrogénase (GDH), toxines A et/ou B
- la culture toxigénique de *C. difficile*
- les tests d'amplification des acides nucléiques : ARN 16S, gènes des toxines, gènes de la GDH.

Un premier test positif doit être confirmé par un ou deux tests de confirmation ou une méthode de référence (29). Le test de cytotoxicité et la culture toxigénique sont les méthodes de référence pour le diagnostic de l'ICD. Seulement les selles liquides ou informes, qui prennent la forme du contenant, doivent être analysées pour éviter l'identification de porteur asymptomatique. Pour une analyse optimale, les échantillons de selles doivent être mis en culture dans les deux heures suivant le prélèvement et doivent être conservés dans un récipient étanche (30).

La culture toxigénique (CT)

La culture toxigénique est une des deux techniques « gold standard ». Cette technique se réalise en 2 étapes. Tout d'abord, *C. difficile* est isolé sur un milieu sélectif (en général, une gélose au fructose et à la cyclosérine CCFA) et identifié, puis le caractère toxigène in vitro de la souche est déterminé à l'aide d'un test de cytotoxicité, d'un test immuno-enzymatique détectant les toxines ou d'une PCR (Polymerase chain reaction) détectant les gènes des toxines. Il est recommandé de tester plusieurs colonies car des co-infections avec des souches toxigènes et non toxigènes sont possibles. Les selles sont incubées dans une atmosphère anaérobie pendant au moins 48 heures à 37°C. Les colonies de *C. difficile* ont un aspect en « tache de bougie » avec une odeur dite de « crottin de cheval ». Elles présentent une fluorescence « vert chartreuse » à la lumière ultra-violette. Cette technique est très sensible et assez spécifique. Avec cette technique, il est possible de faire un antibiogramme, de surveiller les résistances aux antibiotiques, de réaliser un typage de la souche et de détecter l'émergence de nouveaux clones. Cependant, il s'agit d'une technique longue (2 à 4 jours) qui nécessite une infrastructure appropriée. Des faux positifs sont possibles (31,32).

Le test de cytotoxicité des selles (CCA)

Le CCA est une méthode de référence, peu chère, très sensible et dont la spécificité est supérieure à celle de la culture toxigénique. Il est réalisé sur les selles et dure environ 1 à 2 jours. Il permet de révéler l'effet cytopathogène des toxines par les changements morphologiques qu'elles induisent sur des cellules de différentes lignées cellulaires (Vero, HeLA, Hep-2) cultivées in vitro. Les filtrats de selles sont inoculés sur une monocouche d'une culture cellulaire (cellules Vero, HeLA, Hep-2). Après 24 à 48 heures, on peut observer un arrondissement des cellules engendré par l'effet cytopathique de la toxine B. Pour déterminer la spécificité de l'effet cytopathique, une neutralisation avec un antiserum (antitoxine de *C. sordelli* ou antitoxine de *C. difficile*) est effectuée. Ses inconvénients sont qu'il nécessite une infrastructure de laboratoire adaptée à la culture cellulaire, qu'il est non standardisé et long (31,32).

Les tests immuno-enzymatiques :

- Détection de la GDH :
 - La GDH est une enzyme exprimée par toutes les souches de *C. difficile*. Elle peut être détectée par technique ELISA ou immuno-chromatographique. Un résultat positif indique seulement la présence de *C. difficile* mais ne permet pas d'indiquer s'il y a présence de toxines. Il s'agit d'une technique rapide, simple, très sensible mais avec une faible

spécificité. Elle nécessite donc de réaliser un deuxième test pour révéler la présence de toxines ou de gènes de toxines.

- Détection des toxines A et B :
 - Cette technique utilise des anticorps monoclonaux ou polyclonaux incorporés dans des dispositifs de micro-puits à membrane immunoenzymatique ou immuno-chromatographique. Elle est rapide, simple, très spécifique mais peu sensible. Elle doit être associée à une autre technique pour réaliser le diagnostic d'ICD.
- Ces tests immuno-enzymatiques peuvent être soit de type « puits » (les résultats sont affichés sous la forme d'un changement de couleur qui peut être détecté visuellement, ou par photospectrométrie) soit de type « membrane » (les résultats peuvent être lus visuellement sur une membrane) (30–32).

Méthodes moléculaires :

Il s'agit de deux techniques : la PCR en temps réel et la technique d'amplification isothermique. Ces deux techniques permettent de révéler la présence des gènes *tcdA* codant pour la toxine A, *tcdB* codant pour la toxine B, *cdtA* et *cdtB* codant pour la toxine binaire et pour certains d'entre eux d'indiquer la délétion possible en 117 sur le gène *tcdC*, marqueur présomptif de la souche épidémique 027. L'amplification isothermique utilise la technologie LAMP (loop-mediated isothermal DNA amplification) qui nécessite un matériel moins coûteux que la PCR en temps réel. Ces deux techniques sont néanmoins chères, rapides et très sensibles, mais présentent une spécificité imparfaite. Elles ont une haute valeur prédictive négative. Elles peuvent rendre des résultats faussement négatifs en cas de mutations des gènes *tcdA* et *tcdB* ou en présence de clones émergents hypervirulents. Elles sont réalisées directement à partir des selles du patient (31,32).

L'ESCMID propose un algorithme décisionnel concernant les méthodes diagnostiques de l'ICD (figure 3) (33).

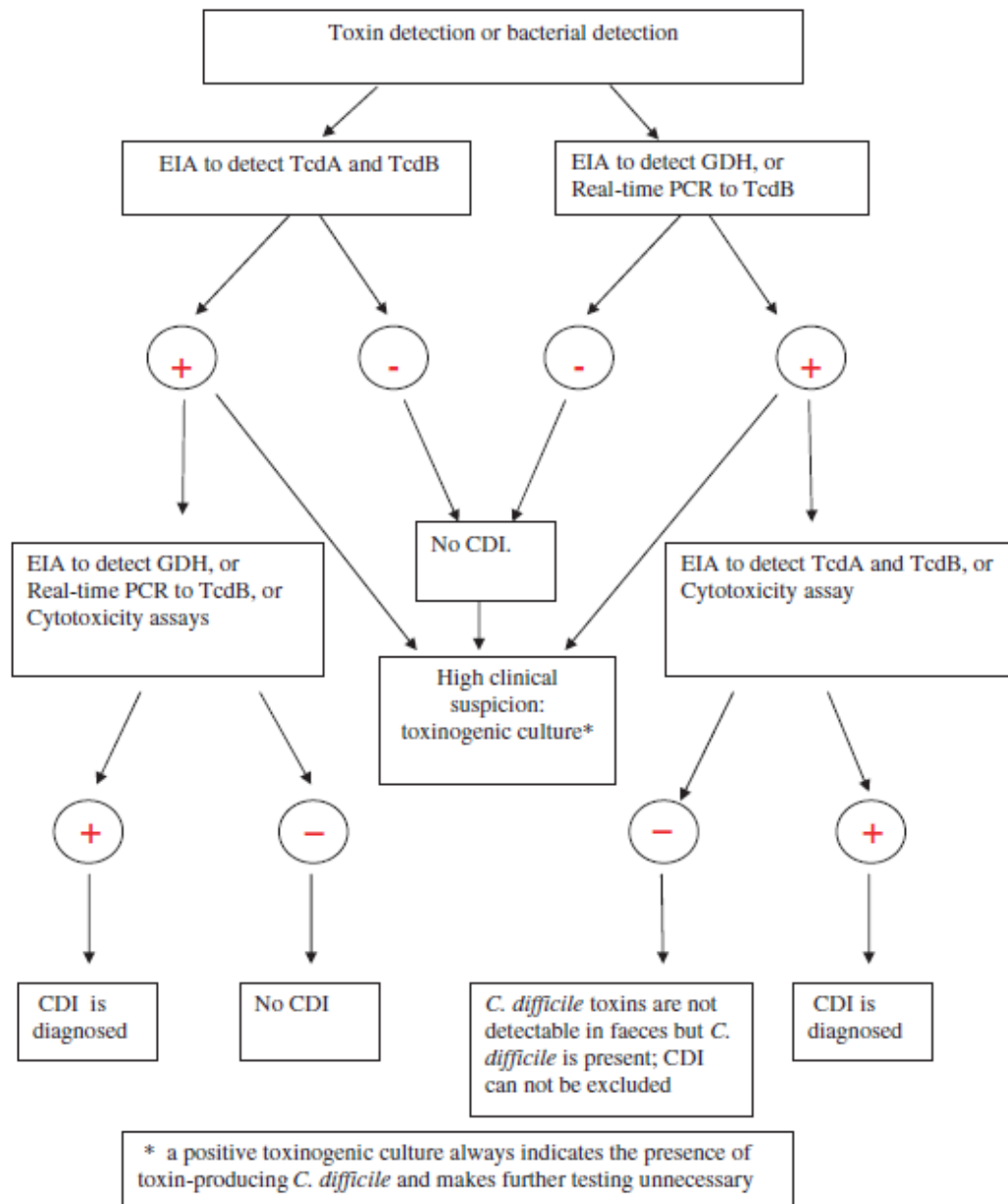


Figure 3 : Algorithme pour diagnostiquer l'ICD d'après l'ESCMID (33).

Légende : CDI : *Clostridioides difficile* infection ; EIA : Enzyme immunoassays ; GDH : Glutamate deshydrogenase ; PCR : Polymerase chain reaction.

1.5 Stratégies thérapeutiques

1.5.1 Arsenal thérapeutique

1.5.1.1 Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés (34). Il est actif contre *Helicobacter pylori* ainsi que des germes anaérobies comme *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Bilophila*, *Clostridium*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*. Il possède également une activité antiparasitaire contre *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* et *Trichomonas vaginalis*. Il s'agit donc d'un agent à large spectre qui peut entraîner une perturbation importante de la flore microbienne colique commensale. Les espèces résistantes au métronidazole sont les suivantes : aérobies à gram positif (*Actinomyces*) et anaérobies (*Mobiluncus*, *Cutibacterium acnes*)(34).

Le métronidazole existe sous de nombreuses formes : intra-veineux, per os (comprimés), crème, ovule, suspension buvable et comprimé vaginal (associé à la néomycine et la nystatine). Sa posologie usuelle est de 500 mg à 1.5g par jour, répartis en 2 ou 3 prises. Sa biodisponibilité par voie orale (VO) est de 100%, les posologies per os (PO) et intraveineuses sont donc les mêmes (35).

Il présente de nombreux effets indésirables : troubles de l'état général (asthénie, malaise / lipothymie, œdèmes, thrombophlébite, veinite, bouffées de chaleur, démangeaisons), troubles mentaux et du comportement (confusion, délire, dépression, hallucinations, insomnie, paranoïa, psychose, tendance suicidaire), troubles du système nerveux SN (accès maniaque, asthénie, ataxie, céphalées, confusion, délire, dépression, encéphalopathie, hallucination, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, vertige / étourdissement, tremblement), troubles visuels (vision trouble ou double, diminution de l'acuité visuelle et changement de la vision de couleurs), troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs d'estomac, diarrhées, manque d'appétit, goût métallique, inflammation et sécheresse de la bouche), troubles urinaires (coloration des urines en brun-rouge, dysurie) et plus rarement : réaction allergique, Syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aigue généralisée, augmentation des transaminases, pancréatite, hépatite, anomalie sur la NFS (Numération formule sanguine) (35).

Cet antibiotique est sur liste I et n'est pas rétrocédable. Il est disponible en officine de ville et a un faible prix. Il est remboursé à 65% par l'assurance maladie.

1.5.1.2 Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique qui inhibe la paroi cellulaire des bactéries sensibles en se liant avec une forte affinité à la terminaison D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la paroi cellulaire. Elle est bactéricide pour les micro-organismes en division. Elle bloque également la perméabilité de la membrane de la cellule bactérienne et la synthèse d'ARN (36).

La vancomycine est active contre les bactéries à Gram positif, tels que staphylocoques, streptocoques, entérocoques, pneumocoques et clostridies. Les bactéries à Gram négatifs sont résistantes. Il s'agit donc d'un agent à large spectre qui peut entraîner une perturbation importante de la flore microbienne colique commensale.

La résistance acquise aux glycopeptides est plus fréquente chez les entérocoques et est basée sur l'acquisition de plusieurs complexes de gènes Van qui modifient la cible D-alanyl-D-alanine en D-alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D sérine qui se lie faiblement à la vancomycine. Dans certains pays, une augmentation des cas de résistance est observée en particulier chez les entérocoques ; des souches multi-résistantes d'*Enterococcus faecium* sont particulièrement préoccupantes.

Les gènes Van ont été rarement retrouvés chez *Staphylococcus aureus* où les modifications de la paroi cellulaire induisent une sensibilité "intermédiaire", qui est le plus souvent hétérogène. Aussi, des souches de Staphylocoques résistantes à la méticilline (SARM) avec sensibilité diminuée à la vancomycine ont été rapportées. La sensibilité diminuée ou la résistance à la vancomycine pour *Staphylococcus* n'est pas encore bien élucidée. Plusieurs éléments génétiques et de nombreuses mutations sont nécessaires. Il n'y a pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres classes d'antibiotiques (37). Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques glycopeptides, comme la teicoplanine, peut apparaître. Le développement de résistance secondaire en cours de traitement est rare.

La vancomycine est habituellement utilisée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Par voie intraveineuse, elle est indiquée dans des infections telles que : infections compliquées de la peau et des tissus mous, infection des os et des articulations, pneumonies communautaires, pneumonies nosocomiales, endocardites infectieuses. Elle est également indiquée en prophylaxie péri-opératoire (38).

Elle est faiblement métabolisée et est excrétée par voie rénale par filtration glomérulaire.

Elle est également rétrocédable et soumise à prescription hospitalière. Son utilisation dans la colite à *C. difficile* est hors AMM (Autorisation de mise sur le marché).

Les posologies pour la prise en charge de la colite à *C. difficile* sont de 125 à 500 mg per os quatre fois par jour pendant 10 jours.

La vancomycine est ototoxique et néphrotoxique. Ses autres effets indésirables systémiques potentiels sont les suivants : réactions d'hypersensibilité, affection vasculaire (hypotension, vascularite), affections respiratoires (dyspnée, stridor), affection gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée), affection de la peau (DRESS syndrome, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de l'homme rouge, exanthème et inflammation des muqueuses, prurit, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, NET (Nécrolyse épidermique toxique)), affection hématologique (neutropénie réversible, agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopenie), affection rénale (insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite interstitielle), affection de l'oreille (perte transitoire ou permanente de l'audition, vertiges, acouphènes, étourdissements), troubles généraux (phlébite, fièvre, frissons, douleurs et spasmes musculaires des muscles pectoraux et dorsaux) (36).

1.5.1.3 Fidaxomicine

La fidaxomicine (Dificlir®) est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. Elle est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle inhibe la sporulation de *C. difficile* in vitro. Il s'agit d'un antibiotique à spectre étroit qui présente une activité bactéricide sur *C. difficile*. Elle n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à gram négatif (39). Son action est locale et non systémique. Elle est éliminée quasi exclusivement dans les selles.

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine (39).

Elle se présente sous forme de comprimés pelliculés et son administration se fait par voie orale. La forme comprimée est indiquée dans la prise en charge des infections à *C. difficile* chez l'adulte et chez l'enfant pesant au moins 12.5 kg (40). Il s'agit d'un médicament rétrocédable, ne pouvant être délivré en officine mais uniquement en PUI. C'est un médicament qui n'est plus facturable en sus du GHS et qui ne figure plus sur la liste T2A depuis mars 2022.

Il existe une forme pédiatrique de la fidaxomicine. Il s'agit d'une forme granulée pour suspension buvable. Cette forme est indiquée dans le traitement des infections à *C. difficile* chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans (40). La posologie

usuelle de la fidaxomicine chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 12.5 Kg est de 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Il n'y a, à ce jour, pas de données sur son utilisation chez la femme enceinte.

Les posologies chez l'enfant sont notifiées dans le tableau ci-dessous (tableau I).

Poids du patient	Mg par dose (toutes les 12 heures)	Volume de suspension buvable de fidaxomicine (toutes les 12 heures)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 - < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 - < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 - < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

Tableau I : Recommandations posologiques chez l'enfant pour la suspension buvable de fidaxomicine (40)

Comparativement au métronidazole et à la vancomycine, la fidaxomicine est considérée comme étant une molécule chère.

Ses effets indésirables sont les suivants : troubles du système nerveux (céphalées, dysgueusie, vertige / étourdissement), réactions allergiques, troubles gastro-intestinaux (constipation, météorisme, nausées, vomissements, sécheresse buccale), perte d'appétit.

La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (glycoprotéine P). Il faut donc l'administrer avec prudence avec des inhibiteurs de P-gp.

La fidaxomicine (forme comprimé ou suspension buvable) peut être prise au cours ou en dehors des repas. La suspension buvable doit être conservée au réfrigérateur et doit être sortie du réfrigérateur 15 minutes avant l'administration puis replacée au réfrigérateur à la suite de l'administration.

1.5.1.4 Tigécycline

La tigécycline (Tygacil®) est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Elle est bactériostatique. Elle est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (41). Elle est utilisée par voie intraveineuse uniquement. Elle fait partie des médicaments de réserve hospitalière et sa prescription est restreinte. Elle est sur liste I. Elle n'est pas rétrocédable.

Les espèces habituellement sensibles à la tigécycline sont les suivantes :

- Aérobie à Gram positif : *Enterococcus* sp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, groupe des *Streptococcus anginosus* (dont *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, streptocoques du groupe viridans
- Aérobie à Gram négatif : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp.

Les espèces inconstamment sensibles sont les suivantes :

- Aérobie à Gram négatif : *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus* sp., *Providencia* sp., *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*
- Anaérobies : Groupe des *Bacteroides fragilis*.

Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant à la tigécycline (42). Il s'agit donc d'un antibiotique à large spectre.

La posologie recommandée est d'une dose de charge de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours chez l'adulte. Il existe une adaptation posologique si le patient est insuffisant hépatique sévère (score de Child Pugh C) : dose de charge de 100 mg puis 25 mg deux fois par jour en posologie d'entretien. Il n'y a pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale (41). L'administration doit se réaliser sur une période de 30 à 60 minutes.

Ses effets indésirables potentiels sont les suivants : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), troubles de l'état général (céphalées, cicatrisation retard, douleurs au point d'injection, œdème cutané, thrombophlébite), troubles du système nerveux (acouphène, altération de l'audition, céphalées, baisse de la concentration, diplopie, HTIC (hypertension intracrânienne), malaise, scotome, vertiges, altération de la vision), affection de la peau (abcès, prurit, éruption cutanée) et plus rarement une pancréatite aiguë, une thrombopénie ou une hépatite (43).

1.5.1.5 Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'exercer des effets thérapeutiques (44).

La TMF est recommandée par l'ESCMID et l'IDSA pour la prise en charge de infections récidivantes multiples à *C. difficile* (29,45–47).

Cette pratique est néanmoins difficile d'accès. En effet, de nombreuses étapes la compose : validation de l'indication de la TMF, sélection du donneur, préparation des selles du donneur, choix du mode et du contexte d'administration, préparation colique et administration (44).

Le donneur potentiel doit remplir un questionnaire de présélection rapportant ses comorbidités, ses traitements médicamenteux, s'il a voyagé à l'étranger et/ou en zone intertropicale, son âge. Il devra ensuite remplir un questionnaire de sélection (épisode de diarrhées, situations à risque de contamination) accompagné d'un entretien médical. A la suite de cet entretien, le donneur sera ou non sélectionné définitivement pour le don. Des tests de dépistage seront alors réalisés :

- Dans le sang : *Treponema pallidum*, VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), Virus T-lymphotropique humain (HTLV), VHB (Virus de l'hépatite B), VHC (Virus de l'hépatite C), CMV (Cytomegalovirus), EBV (Epstein-Barr Virus), *Strongyloïdes stercoralis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella* sp., amibiase.
- Dans les selles (coproculture standard et orientée) : *C. difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella*, *Shigella*, bactéries multirésistantes aux antibiotiques, *Campylobacter* sp, Adénovirus, Astrovirus, Calcivirus (Norovirus, Sapovirus), Picornavirus (Enterovirus, Aichi virus), Rotavirus, virus des hépatites A et E, *Strongyloïdes stercoralis*, *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp., *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Isospora* sp., *Microsporidies*, *Blastocystis hominis*, *Dientamoeba fragilis* [20].

En effet, cette pratique engendre des risques infectieux qui nécessite donc l'évaluation de la balance bénéfice/risque avant sa mise en place.

Le microbiote fécal répond à la définition de médicament. Il doit donc être préparé sous la responsabilité d'une PUI d'un établissement de santé (48). Les selles (au minimum 50 grammes) sont tout d'abord diluées dans une solution de NaCl à 0.9% stérile puis homogénéisées. Le volume final est compris entre 200 et 500 mL. Cette préparation est filtrée puis conditionnée soit dans des seringues de 50-60 mL pour administration par sonde naso-duodénale ou par coloscopie soit dans une poche à lavement pour administration par lavement soit dans une poche de nutrition entérale pour administration par sonde naso-duodénale. Elle doit être étiquetée rigoureusement (49). Une coprothèque doit être réalisée à partir des selles brutes émises par le donneur et une autre à partir du transplant. Ces échantillons doivent être conservés durant au minimum 2 ans à – 80°C (48).

L'ESCMID 2014 recommandait un traitement par vancomycine 500 mg quatre fois par jour pendant quatre jours avant la réalisation de la TMF mais les recommandations 2021 ne précisent pas la posologie (29,45).

Il est recommandé également de réaliser une préparation colique par l'administration de 4 litres d'une solution à base de macrogol 3350 ou 4000 la veille de la transplantation (49). Le microbiote fécal peut alors être administré par coloscopie, par lavement ou par sonde naso-duodénale.

La TMF peut entraîner des effets indésirables bénins de courte durée à type de diarrhées, crampes abdominales, constipation (50).

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la TMF dans la prise en charge de l'ICD récidivante multiple (50–52). En cas d'échec, il peut être possible de réaliser une deuxième TMF.

Un des problèmes pour la réalisation de cette pratique est l'acceptation des patients.

1.5.1.6 Bezlotoxumab

Le bezlotoxumab (ZINPLAVA®) est un anticorps monoclonal humain anti-toxine qui se lie à la toxine B de *C. difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité. Il prévient la récurrence d'infection à *C. difficile* en stimulant l'immunité passive contre la toxine produite par la prolifération de spores persistantes ou nouvellement acquises de *C. difficile* (53).

Il ne s'agit pas d'un traitement curatif de l'ICD et doit donc être administré au cours du traitement antibiotique de l'ICD. Il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste en sus. Il est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD associé à d'autres antibiotiques.

Il s'administre par voie intraveineuse. Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Son élimination se fait par dégradation des protéines.

Sa posologie est de 10 mg/kg en dose unique. Il doit être administré dilué dans une solution de NaCl 0.9% ou de glucose 5% à une concentration entre 1 mg/ml et 10 mg/ml. Son administration doit se réaliser avec un filtre 0.2 microns (54).

Ses effets indésirables sont les suivants : troubles de l'état général (asthénie, céphalées, dyspnée, fièvre, hypertension artérielle, nausées, vomissements, vertiges / étourdissements), troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements). Il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente.

Son efficacité a été démontrée en association au métronidazole et à la vancomycine. On ne dispose pas de données d'efficacité robustes, en association à la fidaxomicine, ni dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD) (55,56).

La décision thérapeutique de son utilisation doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

1.5.2 Recommandations avant 2021

1.5.2.1 ESCMID 2014

En 2014, l'ESCMID a publié des recommandations de prise en charge de l'ICD (45). Les experts différenciaient cinq formes d'infection : les formes non sévères, les formes sévères, les formes fulminantes, les premières récidives ou primo-infection à risque de récurrence et les infections récurrentes multiples.

Pour l'infection initiale non sévère à *C. difficile*, les experts recommandaient le métronidazole (500 mg trois fois par jour) ou la vancomycine per os (125 mg quatre fois par jour) ou la fidaxomicine (200 mg deux fois par jour) pendant 10 jours. Le métronidazole était favorisé car il s'agit d'une molécule peu chère, efficace et à l'époque, peu d'études démontraient la supériorité de la vancomycine sur le métronidazole dans l'ICD. De plus, il diminuerait le risque de sélection des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Cependant, le temps de réponse de l'ICD au métronidazole est déjà considéré comme étant plus long qu'avec l'utilisation de la vancomycine. Le métronidazole était déjà associé à des effets indésirables d'intensité légère à modérée, notamment des troubles digestifs, ainsi qu'à des effets indésirables graves rares comme des neuropathies périphériques et optiques. Il interagit également avec la warfarine.

La fidaxomicine a obtenu son AMM en décembre 2011 et, en 2014, peu d'études étaient disponibles concernant son utilisation. De plus, elle est beaucoup plus coûteuse que le métronidazole et la vancomycine ce qui limite son utilisation. Cependant, elle semblait déjà avoir moins d'impact sur le microbiote anaérobie et elle possédait une activité contre de nombreuses souches d'ERV. Elle semblait également entraîner moins d'effets indésirables que la vancomycine à l'exception de réactions d'hypersensibilité. La vancomycine quant à elle entraînerait des effets indésirables systémiques lorsqu'elle est absorbée, en particulier chez les insuffisants rénaux.

Dans les formes sévères d'ICD, l'ESCMID recommandait l'utilisation de la vancomycine par voie orale à la posologie de 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours sur la base de ses propriétés pharmacocinétiques. En 2014, aucune étude n'existait sur l'utilisation de la fidaxomicine dans les formes sévères d'ICD.

Chez les patients atteints d'ICD fulminante qui ne répondent pas au traitement et qui évoluent vers une toxicité systémique, une péritonite ou une dilatation toxique du côlon et une perforation intestinale, les experts recommandaient une chirurgie : la colectomie abdominale totale. Un traitement alternatif pouvant être recommandé était l'iléostomie de dérivation puis d'un lavage colique à la vancomycine associé à l'injection intra-veineuse de métronidazole 500 mg trois fois par jour pendant 10 jours. Mais ce traitement alternatif était en cours d'étude lors de la publication de l'ESCMID.

Pour la prise en charge d'une première récurrence ou d'un risque de récurrence d'ICD, l'ESCMID recommandait l'utilisation de la vancomycine 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ou de la fidaxomicine 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Cependant, peu d'études sur l'utilisation de la fidaxomicine étaient disponibles.

Pour la prise en charge de l'infection récurrente multiple, les experts recommandaient l'utilisation de la vancomycine per os, selon un régime progressif et/ou pulsé, ou de la fidaxomicine per os ou de la transplantation fécale.

Lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, le métronidazole par voie intraveineuse (IV) (500 mg 3 fois par jour) était recommandé, associé à de la vancomycine 500 mg quatre fois par jour par voie intracôlonique ou nasogastrique lorsque l'ICD était sévère.

Le tableau ci-dessous est un algorithme proposé par l'ESCMID en 2014 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (Figure 4).

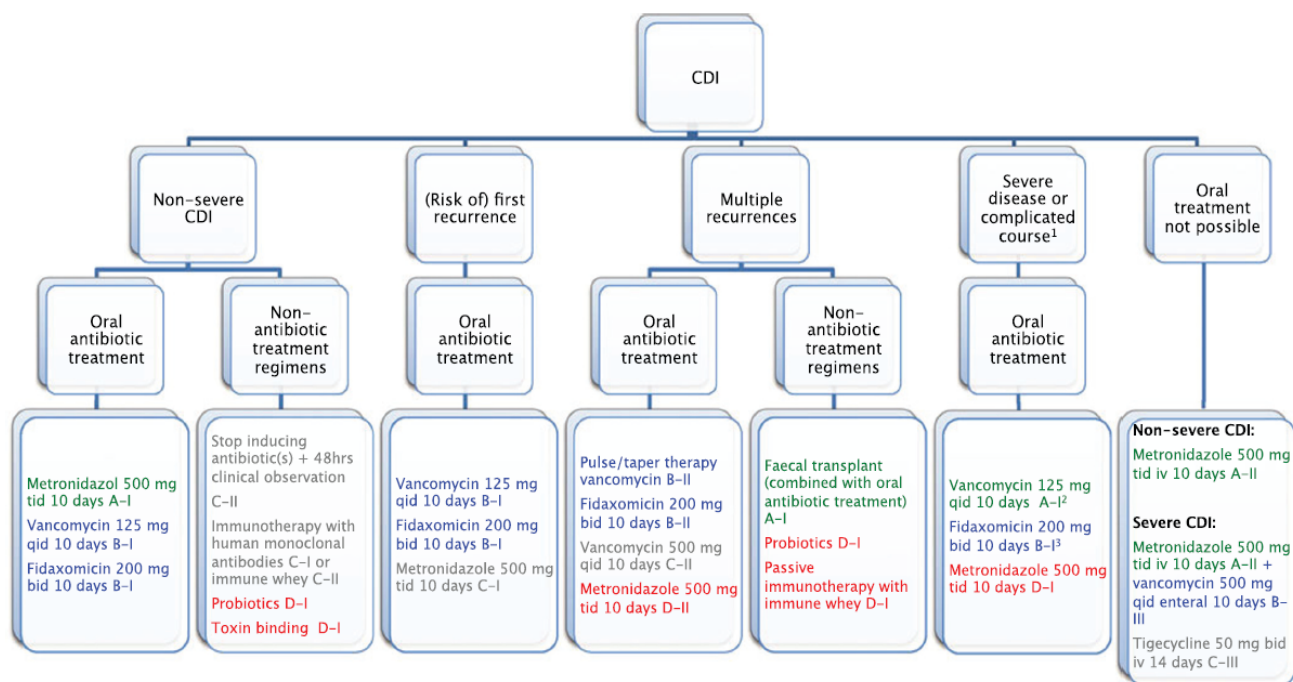


Figure 4 : Algorithme proposé par l'ESCMID en 2014 concernant la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (45)

Légende : en vert (forte recommandation), bleu (recommandation modérée), gris (faible recommandation), rouge (recommandation contre l'utilisation).

1.5.2.2 IDSA 2017

En 2017, l'IDSA actualise les recommandations et distingue : l'ICD initiale non sévère, l'ICD initiale sévère, l'ICD fulminante, la première récurrence et les secondes récurrences ou plus (46).

Pour la prise en charge d'une ICD Initiale sévère ou non sévère, l'IDSA recommandait l'utilisation de la vancomycine (125 mg PO quatre fois par jour) ou de la fidaxomicine (200 mg 2 fois par jour) pendant 10 jours par rapport au métronidazole. Les experts ne recommandaient le métronidazole que si l'accès à la vancomycine ou la fidaxomicine était limité et si l'épisode d'ICD n'était pas sévère. La posologie de métronidazole recommandée était de 500 mg trois fois par jour per os pendant 10 jours. Son utilisation doit être limitée à une cure unique en raison de sa neurotoxicité potentielle (57).

De plus, la supériorité de la vancomycine par rapport au métronidazole dans la prise en charge de l'ICD a été démontrée dans des études (58,59). Deux études contrôlées randomisées ont comparé la vancomycine par voie orale et la fidaxomicine par voie orale pour le traitement de l'ICD. Ces deux études ont conclu que la résolution de la diarrhée était similaire pour les deux molécules (60,61).

Pour la prise en charge d'une ICD fulminante, le traitement recommandé était la vancomycine per os à la posologie de 500 mg 4 fois par jour. En cas d'iléus, les experts recommandaient l'utilisation de la vancomycine par voie rectale à la posologie de 500 mg dans 100 ml de solution saline toutes les 6 heures sous forme de lavement de rétention. Ils recommandaient l'administration concomitante de métronidazole par voie intraveineuse à la vancomycine (surtout si présence d'un iléus) à la posologie de 500 mg toutes les 8 heures. Il existe peu d'études concernant la prise en charge de l'ICD fulminante. L'IDSA recommandait notamment de surveiller la concentration sérique en vancomycine lors de l'utilisation de doses de 500 mg 4 fois par jour en cas d'exposition prolongée, de perturbation de l'intégrité épithéliale intestinale et d'insuffisance rénale (62).

La colectomie subtotal (comme pour l'ESCMID 2014) restait la prise en charge chirurgicale recommandée en cas de mégacolon, de perforation colique, de choc septique ou de défaillance d'organe associée. L'iléostomie de dérivation avec lavement à la vancomycine était encore en cours d'étude lors de cette recommandation.

Pour la prise en charge d'une première récurrence d'ICD, l'IDSA recommandait l'utilisation de la vancomycine PO en régime « progressif et pulsé » plutôt que l'utilisation d'un traitement standard de 10 jours de vancomycine. Pour la prise en charge d'une première récurrence d'ICD, l'IDSA recommandait l'utilisation de la fidaxomicine pendant 10 jours plutôt que la vancomycine et l'utilisation de la vancomycine plutôt que le métronidazole, si ce dernier a été utilisé pour l'épisode initial d'ICD. La vancomycine doit être utilisée de façon progressive et pulsée (125 mg quatre fois par jour pendant 10 à 14 jours puis 125 mg 2 fois par jour pendant une semaine puis 125 mg une fois par jour pendant 1 semaine puis 125 mg tous les deux-trois jours pendant 2 à 8 semaines) si le premier épisode a été traité selon un régime standard de vancomycine. Une étude randomisée sur des patients présentant une première récurrence d'ICD a montré qu'une seconde récurrence était moins fréquente après un traitement par fidaxomicine qu'après un traitement standard de vancomycine (63).

Les autres options thérapeutiques recommandées pour les patients présentant plus d'une récurrence d'ICD étaient les suivantes : vancomycine per os selon un régime « progressif et pulsé » (64), vancomycine per os standard, rifaximine et fidaxomicine. A cette période, l'expérience de l'utilisation de la fidaxomicine pour traiter les ICD récurrentes multiples est limitée.

La transplantation de microbiote fécal était recommandée chez les patients souffrant de récurrences multiples d'ICD où ont échoué les traitements antibiotiques appropriés.

Le tableau ci-dessous a été créé par l'IDSA en 2017 pour résumer ces recommandations (tableau II).

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤ 15000 cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days 	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥ 15000 cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days 	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present. 	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode 	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN in a tapered and pulsed regimen, OR VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR Fecal microbiota transplantation^c 	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

^aAll randomized trials have compared 10-day treatment courses, but some patients (particularly those treated with metronidazole) may have delayed response to treatment and clinicians should consider extending treatment duration to 14 days in those circumstances.

^bThe criteria proposed for defining severe or fulminant *Clostridium difficile* infection (CDI) are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

^cThe opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation.

Tableau II : Recommandations de l'IDSA en 2017 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (46)

Les principales différences entre ces deux recommandations résident dans la remise en cause du positionnement du métronidazole dans l'ICD initiale et dans la posologie de vancomycine utilisée pour la prise en charge de l'ICD fulminante. De plus, la fidaxomicine est positionnée dans l'ICD initiale sévère.

1.5.3 Nouvelles recommandations depuis septembre 2021

A la lumière de publications plus récentes, l'ESCMID et l'IDSA ont publié en septembre 2021 une actualisation de leurs recommandations concernant la prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile*.

1.5.3.1 ESCMID 2021

L'ESCMID distingue alors six formes d'ICD : l'ICD initiale, l'ICD initiale à haut risque de récurrence, l'ICD sévère, l'ICD sévère compliquée, la première récurrence d'ICD et les ICD à récurrences multiples (29). L'appellation de forme fulminante disparaît au profit de forme sévère compliquée.

Prise en charge de l'ICD initiale :

- En cas d'ICD non sévère, il est recommandé d'interrompre si possible l'antibiotique incriminé et de surveiller le patient étroitement pendant 48h.

- En première intention, il est recommandé d'utiliser la fidaxomicine 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Si l'accès à la fidaxomicine est limité (en raison de son prix), son utilisation est recommandée en cas de risque de récurrence élevé (âge > 65 ans, présence d'un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires : infection associée aux soins, hospitalisation antérieure dans les 3 derniers mois, utilisation d'un traitement antirétroviral au cours des 3 derniers mois, utilisation d'antibiotiques concomitants, IPP commencés pendant/après le diagnostic d'ICD, épisode antérieur d'ICD).
- En deuxième intention (si l'accès à la fidaxomicine est limité), il est recommandé d'utiliser la vancomycine par voie orale 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. En effet, une étude contrôlée randomisée de phase 3 a trouvé des taux de guérisons similaires entre la fidaxomicine et la vancomycine mais des taux de récurrences moins importants pour la fidaxomicine (60). Une analyse a également montré que les patients atteints de cancer dans ces deux essais avaient une guérison initiale plus élevée avec la fidaxomicine que la vancomycine (65).
- Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses de vancomycine élevée (500 mg quatre fois par jour) car cela augmente le risque d'effets indésirables et la dose usuelle de 125 mg quatre fois par jour entraîne déjà des taux élevés intraluminaux (66–68).
- Le métronidazole per os 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours ne doit être utilisé que si la vancomycine ou la fidaxomicine ne sont pas disponibles ou ne sont pas réalisables. En effet, une analyse de deux études contrôlées randomisées a démontré l'infériorité du métronidazole par rapport à la vancomycine (59).
- Pour les patients ayant un risque accru de récurrence (par exemple, chez les patients âgés hospitalisés), il peut être envisagé l'administration prolongée de fidaxomicine c'est-à-dire 200 mg 2 fois par jour les jours 1 à 5 et 200 mg 1 fois par jour un jour sur deux les jours 7 à 25.
- Il est possible d'ajouter le bezlotoxumab au traitement oral de référence (vancomycine) pour un épisode d'ICD avec un risque accru de récurrence, lorsque la fidaxomicine n'est pas disponible ou réalisable. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, il est nécessaire d'étudier la relation bénéfice/risque pour l'utilisation du bezlotoxumab (55).

Pour la prise en charge de l'ICD sévère et de l'ICD sévère compliquée, l'ESCMID recommande l'utilisation de la vancomycine 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ou la fidaxomicine 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Aucune donnée ne permet de conclure à la supériorité de l'une par rapport à l'autre dans ces populations (60,61). De plus, les patients ayant une ICD sévère

compliquée sont exclus de ces études. Le traitement optimal de l'ICD sévère compliquée n'est donc pas connu.

Pour l'ICD sévère, l'ajout systématique de métronidazole intraveineux au traitement oral (Fidaxomicine ou Vancomycine) n'est pas recommandé. Les études se contredisent concernant le bénéfice à ajouter du métronidazole intraveineux à la prise en charge de l'ICD (69,70).

Lorsque l'état d'un patient se détériore ou évolue vers une ICD sévère compliquée alors qu'il est déjà sous antibiothérapie anti-*C. difficile*, l'ajout de tigécycline IV 50 mg deux fois par jour avec une dose de charge de 100 mg peut être envisagé. Aucun essai clinique randomisé n'a étudié la tigécycline pour le traitement de l'ICD. Cependant, des études récentes ont démontré qu'elle pourrait être considérée comme une alternative thérapeutique intéressante pour l'ICD sévère (71,72).

L'ESCMID recommande de consulter un chirurgien pour tout cas sévèrement compliqué. La colectomie abdominale totale peut être évitée pour une colectomie partielle ou une iléostomie à anse. En effet, la mortalité à la suite d'une colectomie totale ou partielle est élevée.

Lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas possible, il est recommandé d'administrer la vancomycine ou la fidaxomicine par voie intraluminaire (gastroduodénale ou coloscopique) et il faut envisager un traitement d'appoint avec 500 mg de métronidazole IV trois fois par jour ou 50 mg de tigécycline IV deux fois par jour (avec une dose de charge préalable de 100 mg). Il y a peu de données dans la littérature sur cette prise en charge (73) mais l'ESCMID s'appuie sur le fait que la prise en charge de l'ICD repose sur des concentrations élevées intraluminales en antibiotique. Les posologies recommandées sont les mêmes que par voie orale pour la fidaxomicine.

Lorsque l'ICD non compliquée ne répond pas au traitement de l'ICD et que l'état du patient ne se détériore pas ou n'évolue pas vers une ICD compliquée, il faut réévaluer soigneusement le diagnostic d'ICD et envisager un autre diagnostic. En effet, la résistance à la vancomycine et à la fidaxomicine est très rare en Europe (74).

Il faut consulter un chirurgien dès que l'état du patient se détériore et que le patient ne répond pas au traitement de l'ICD. La transplantation de microbiote fécal peut être un traitement de secours pour les patients atteints d'ICD sévère compliquée dont l'état s'est détérioré malgré un traitement antibiotique de l'ICD et pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable.

La transplantation de microbiote fécal peut être envisagée pour la prise en charge de l'ICD récurrente multiple. Une étude de cohorte observationnelle a révélé un taux de guérison de 87% à un mois pour les ICD réfractaires compliquées sévères (75).

Les recommandations de l'ESCMID concernant la prise en charge d'une récurrence d'ICD est la suivante :

- Si l'épisode initial d'ICD a été traité par de la vancomycine ou du métronidazole, il faut utiliser de la fidaxomicine 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. En effet, la fidaxomicine entraîne une guérison similaire à la vancomycine mais un taux de récurrence inférieur.
- Si l'épisode initial d'ICD a été traité par de la fidaxomicine, il faut envisager d'ajouter du bezlotoxumab à de la vancomycine ou de la fidaxomicine.
- Si la Fidaxomicine ou le bezlotoxumab ne sont pas réalisables, il faut réaliser un schéma d'administration progressif et pulsée de la vancomycine.

En cas d'ICD récidivante multiple, la transplantation de microbiote fécal après un prétraitement par un antibiotique de l'ICD ou le bezlotoxumab associé à un antibiotique de l'ICD sont des options de traitement.

L'ESCMID a proposé un algorithme décisionnel pour la prise en charge de l'ICD avec leurs nouvelles recommandations et le type d'infection (figure 5).

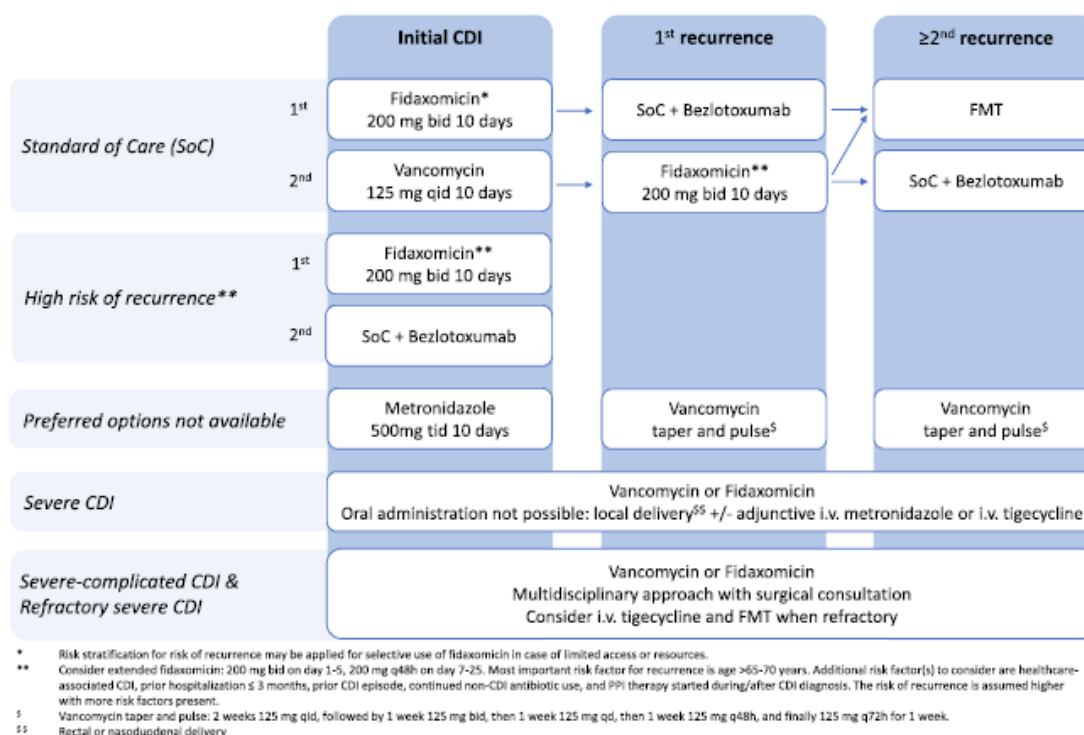


Figure 5 : Algorithme proposé par l'ESCMID en 2021 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (29)

1.5.3.2 IDSA 2021

En 2021, l'IDSA distingue toujours les mêmes types d'infections (47).

Pour la prise en charge de l'ICD initiale sévère et non sévère, l'IDSA recommande en première intention la fidaxomicine plutôt que la vancomycine. En effet, la fidaxomicine est une molécule à

spectre très étroit qui ne possède que peu de résistance de *C. difficile*. Les réponses cliniques initiales sont similaires pour la fidaxomicine et la Vancomycine mais les récurrences d'ICD sont moins nombreuses pour la fidaxomicine.

Pour la prise en charge des épisodes récurrents d'ICD, les experts recommandent la fidaxomicine en régime standard ou pulsé prolongé plutôt qu'un traitement standard à la vancomycine (76,77). La vancomycine en régime standard ou progressif pulsé reste néanmoins une alternative acceptable en cas de première récurrence. En cas de récurrences multiples, peuvent aussi être envisagés, en plus de la fidaxomicine, la vancomycine en régime progressif pulsé, la vancomycine en régime standard, la rifaximine et la transplantation de microbiote fécal. La fidaxomicine entraînerait une réponse soutenue après le traitement.

Pour les patients présentant une récurrence d'ICD dans les 6 derniers mois, il peut être ajouter du bezlotoxumab en injection unique (10 mg/kg) aux antibiotiques standards de l'ICD (fidaxomicine ou vancomycine). Néanmoins les données sur l'utilisation du bezlotoxumab associé à la fidaxomicine sont limitées et le Bezlotoxumab ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive. Le bezlotoxumab réduirait le nombre de récurrence d'ICD (55,56).

Les recommandations concernant l'ICD fulminante n'ont quant à elles pas changées.

Le tableau ci-dessous créé par l'IDSA en 2021 récapitule les recommandations pour la prise en charge de l'ICD (tableau III).

Clinical Presentation	Recommended and Alternative Treatments	Comments
Initial CDI episode	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Alternative for nonsevere CDI, if above agents are unavailable: Metronidazole, 500 mg 3 times daily by mouth for 10–14 days	Implementation depends upon available resources Vancomycin remains an acceptable alternative Definition of nonsevere CDI is supported by the following laboratory parameters: White blood cell count of 15 000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level <1.5 mg/dL
First CDI recurrence	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Alternative: Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics ^a	... Tapered/pulsed vancomycin regimen example: 125 mg 4 times daily for 10–14 days, 2 times daily for 7 days, once daily for 7 days, and then every 2 to 3 days for 2 to 8 weeks Consider a standard course of vancomycin if metronidazole was used for treatment of the first episode Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure ^b
Second or subsequent CDI recurrence	Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Vancomycin 125 mg 4 times daily by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days Fecal microbiota transplantation Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics ^a The opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure ^a
Fulminant CDI	Vancomycin 500 mg 4 times daily by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal vancomycin, particularly if ileus is present	Definition of fulminant CDI is supported by: Hypotension or shock, ileus, megacolon

The recommendations are based the 2017 guidelines and these current focused guidelines. Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; SOC, standard of care.

^aBezlotoxumab may also be considered for patients with other risks for CDI recurrence but implementation depends upon available resources and logistics for intravenous administration, particularly for those with an initial CDI episode. Additional risk factors for CDI recurrence include age >65 years, immunocompromised host (per history or use of immunosuppressive therapy), and severe CDI on presentation.

^bThe Food and Drug Administration warns that "in patients with a history of congestive heart failure (CHF), bezlotoxumab should be reserved for use when the benefit outweighs the risk."

Tableau III : Recommandations de l'IDSA en 2021 pour la prise en charge de l'ICD chez l'adulte (47)

L'organigramme ci-dessous récapitule la prise en charge de l'ICD suivant les recommandations et le type d'infection (figure 6).

Les principales différences résident dans :

- Le positionnement de la fidaxomicine en première intention dans la prise en charge de l'ICD fulminante pour l'ESCMID 2021 ainsi que la possibilité d'administrer de la tigécycline pour sa prise en charge.
- La fidaxomicine est préférée à la vancomycine pour la prise en charge de l'ICD initiale sévère dans les recommandations de l'IDSA 2021.
- La posologie recommandée de vancomycine dans l'ICD fulminante est toujours de 500 mg quatre fois par jour dans les recommandations de l'IDSA 2021 ce qui n'est jamais recommandée dans les recommandations de l'ESCMID.

ICD Initiale non sévère	ICD sévère	1 ^{ère} récurrence ou facteurs de risque de récurrence	ICD fulminante	Voie orale impossible	ICD récidivante multiple	
ESCMID 2014						
1 ^{ère} int. : Métronidazole STD PO Alternatives : Vancomycine STD PO ou Fidaxomicine STD PO	Vancomycine STD PO	Vancomycine STD PO ou Fidaxomicine STD PO	Colectomie abdominale totale	Métronidazole IV STD Si forme sévère : associé à la vancomycine intracolique ou nasogastrique	Vancomycine PO régime progressif et/ou pulsé Ou Fidaxomicine PO ou Transplantation fécale	
IDSA 2017						
Vancomycine PO STD ou Fidaxomicine PO STD	Vancomycine PO STD ou Fidaxomicine PO STD	<ul style="list-style-type: none">- Si Métronidazole au 1^{er} épisode : Vancomycine PO STD- Si Vancomycine au 1^{er} épisode : Vancomycine PO progressif pulsé ou Fidaxomicine PO STD	Vancomycine PO 500 mg 4x/j Si iléus : Vancomycine par voie rectale toutes les 6h. ± Métronidazole IV STD ± Chirurgie	Pas de recommandation	Vancomycine PO régime progressif pulsé ou STD ou Fidaxomicine PO STD ou Transplantation fécale	
ESCMID 2021						
1 ^{ère} int : Fidaxomicine STD PO 2 ^{ème} int : Vancomycine STD PO	Vancomycine PO STD ou Fidaxomicine PO STD (± Métronidazole IV STD)	Facteur de risque de récurrence : Fidaxomicine PO schéma standard ou dégressif ± Bezlotoxumab	1 ^{ère} récurrence : Si Fidaxomicine lors de l'ICD initiale : Fidaxomicine ou Vancomycine + Bezlotoxumab Si Vancomycine lors de l'ICD initiale : Fidaxomicine	≡ ICD sévère compliquée 1 ^{ère} int : Fidaxomicine PO + Avis médico-chirurgical 2 ^{ème} int : Vancomycine PO + Avis médico chirurgical ± Tigécycline IV ± Transplantation fécale	Vancomycine voie rectale ou Vancomycine ou Fidaxomicine voie nasoduodénale ± Tigécycline IV ± Métronidazole IV	Transplantation fécale ou Fidaxomicine ou Vancomycine + Bezlotoxumab
IDSA 2021						
1 ^{ère} int : Fidaxomicine STD PO 2 ^{ème} int : Vancomycine STD PO Alternative : Métronidazole STD PO	1 ^{ère} int : Fidaxomicine STD PO 2 ^{ème} int : Vancomycine STD PO	1 ^{ère} int : Fidaxomicine STD PO Alternative : Vancomycine PO progressif pulsé ou STD ± Bezlotoxumab	Pas de changement avec IDSA 2017	Pas de recommandation	Fidaxomicine PO STD ou pulsé Alternative : Vancomycine PO STD ou pulsé ou Rifaximine ou Transplantation de microbiote fécal ± Bezlotoxumab	

Figure 6 : Evolution des recommandations de prise en charge de l'ICD

STD = Standard. PO = Per os. Int = Intention.

Posologie standard de Fidaxomicine : 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours ; Posologie standard de Vancomycine : 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ; Posologie standard de Métronidazole : 500 mg trois fois par jour pendant 10 jours.

1.5.4 Mesures associées à la prise en charge

Il faut interrompre si possible les antibiotiques incriminés. En effet, il a été démontré que leur utilisation continue diminue la réponse clinique et augmente les taux de récurrences en perturbant l'écosystème digestif (78). Dans la prise en charge de l'ICD, il faut restaurer rapidement le microbiote intestinal et son effet barrière (21).

Il est recommandé d'interrompre les IPP. En effet, les inhibiteurs de la pompe à proton sont associés à une augmentation de l'incidence de l'ICD (79).

De plus, une méta-analyse de la littérature a conclu que continuer les antibiotiques incriminés après le diagnostic d'ICD et la prise d'IPP étaient des facteurs de risques de récurrence d'ICD (80).

Les ralentisseurs de transit doivent être interrompus. En effet, ils peuvent entraîner une stase toxique avec aggravation du tableau clinique (21).

Une correction des troubles hydroélectrolytiques doit être envisagée si nécessaire.

1.5.5 Mesures d'hygiène

C. difficile se transmet par voie féco-orale par l'ingestion de spores résistants à l'acidité gastrique (27). Les précautions complémentaires employées sont donc de type Contact (81,82). Ces recommandations viennent en complément des précautions standard.

Les solutions hydro-alcooliques sont peu efficaces face aux spores de *C. difficile* (83). Il est donc recommandé de réaliser un lavage des mains au savon doux avant la friction avec des produits hydro-alcooliques si le patient est atteint d'ICD. Il est nécessaire de réaliser ce lavage immédiatement avant tout contact avec le patient, immédiatement avant tout soin propre ou tout acte invasif, après tout contact avec le patient, après tout contact avec l'environnement proche du patient, avant de sortir de la chambre. Il est donc nécessaire d'identifier de façon claire les patients nécessitant ces précautions (notamment en installant une signalétique sur la porte de la chambre du patient). Il est également recommandé de porter des gants à usage unique dès l'entrée dans la chambre du patient et de les éliminer dans un sac DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux) avant de sortir de la chambre.

Il est recommandé de porter une surblouse à manches longues dès l'entrée dans la chambre du patient et de l'éliminer dans les DASRI dès la sortie. S'il s'agit de soins mouillants ou de soins avec contact direct avec le patient, il faut porter aussi un tablier à usage unique.

Les patients suspects ou infectés à *C. difficile* doivent être mis en chambre individuelle ou un regroupement des cas doit être mis en place.

Il est également recommandé d'utiliser du matériel de soins à usage unique ou individualisé. Tout dispositif sortant de la chambre doit être désinfecté avec un désinfectant spécifique à large spectre.

Ces précautions peuvent être levées après l'obtention de plusieurs selles moulées.

1.5.6 Perspectives thérapeutiques

Les probiotiques

Les probiotiques sont définis par l'ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) comme étant des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé (84). Une revue sur l'utilisation des probiotiques suggérait qu'ils étaient associés à une réduction de la diarrhée associée aux antibiotiques (85). De plus, une méta-analyse sur la prophylaxie de l'ICD par probiotiques concluait sur un effet bénéfique de celle-ci sans augmentation d'événements indésirables (86). Cependant une analyse Cochrane a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour recommander les probiotiques comme adjuvant aux antibiotiques dans le traitement de l'ICD (87). Enfin, les probiotiques ont été associés à une augmentation de la mortalité dans un essai contrôlé randomisé sur la pancréatite aiguë (88).

Les sociétés savantes ont conclu qu'il n'y a pas assez de preuve pour recommander l'utilisation des probiotiques dans la prévention ou le traitement de l'ICD (29).

Rifaximine

La rifaximicine, un antibiotique de la famille de la rifampicine, pourrait également être intéressante dans la prévention des récurrences d'ICD (89). Cependant, l'ESCMID craint le développement de résistance de souches de *C. difficile* et ne la recommande donc pas (29). Elle est utilisée en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques récurrentes (90). Son mécanisme d'action dans cette indication est de diminuer la flore bactérienne productrice d'ammoniac et éviter le développement d'une encéphalopathie (91).

Immunoglobulines

Une des thérapeutiques étudiées dans la prise en charge de l'ICD est l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV). Cette thérapeutique avait démontré son efficacité chez les hamsters. Cependant, chez l'homme, il existe trop peu de preuve de son efficacité (92,93). Leur usage n'est donc pour le moment pas recommandé par les sociétés savantes.

Molécules en essai clinique

Le ridinilazole est un antibiotique par voie orale non absorbable qui est actuellement étudié en étude de phase III (Ri-CODIFY) (94,95). Les études de phase II ont démontré la non infériorité du ridinilazole par rapport à la vancomycine et ont même démontré une supériorité de plus de 10%. Lors de cette étude, il y a eu autant d'évènements indésirables avec le ridinilazole qu'avec la vancomycine (96). Il serait indiqué dans le traitement de l'ICD initiale.

De nombreux vaccins contre *C. difficile* sont également en cours d'études cliniques (NCT01887912, NCT02316470, NCT02117570, NCT02561195) (97,98).

L'ACX-362E (ibezapolstat) est un inhibiteur de l'ADN polymérase III actuellement en étude de phase II comparé à la vancomycine (29).

1.6 Enjeux

C. difficile est un germe dont l'incidence tend à augmenter. Le principal facteur de risque d'ICD est la prise d'antibiotique. De plus, ce germe développe des résistances aux antibiotiques et les options thérapeutiques ne sont pas illimitées. Le bon usage des antibiotiques et leur utilisation raisonnée sont donc très importants pour limiter le nombre d'ICD et le risque de développement de nouvelles résistances. Il est également important que de nouvelles thérapeutiques soient recherchées.

La parution de nouvelles recommandations de prise en charge de l'ICD nous a conduit à nous interroger sur les pratiques réalisées au sein de notre établissement.

2 Evaluation des pratiques au CHU de Poitiers

2.1 Objectifs

Dans un contexte d'actualisation des recommandations de prise en charge de l'ICD, nous avons réalisé un état des lieux des pratiques au sein de notre établissement pour observer le taux de conformités et identifier les éventuelles actions d'amélioration à mettre en œuvre.

2.2 Matériels et Méthode

Nous avons réalisé une évaluation des pratiques en considérant les patients ayant un résultat bactériologique positif à *Clostridioides difficile* à partir du logiciel GLIMS V9.9.3 MIPS au CHU de Poitiers durant la période du 1^{er} janvier 2019 au 18 juillet 2022.

Les techniques employées au CHU de Poitiers pour réaliser le diagnostic bactériologique de *C. difficile* sont représentées sur la figure suivante (figure 7). Dans des cas particuliers, la détection de la GDH par technique immuno-enzymatique et la culture toxigénique sont également réalisées.

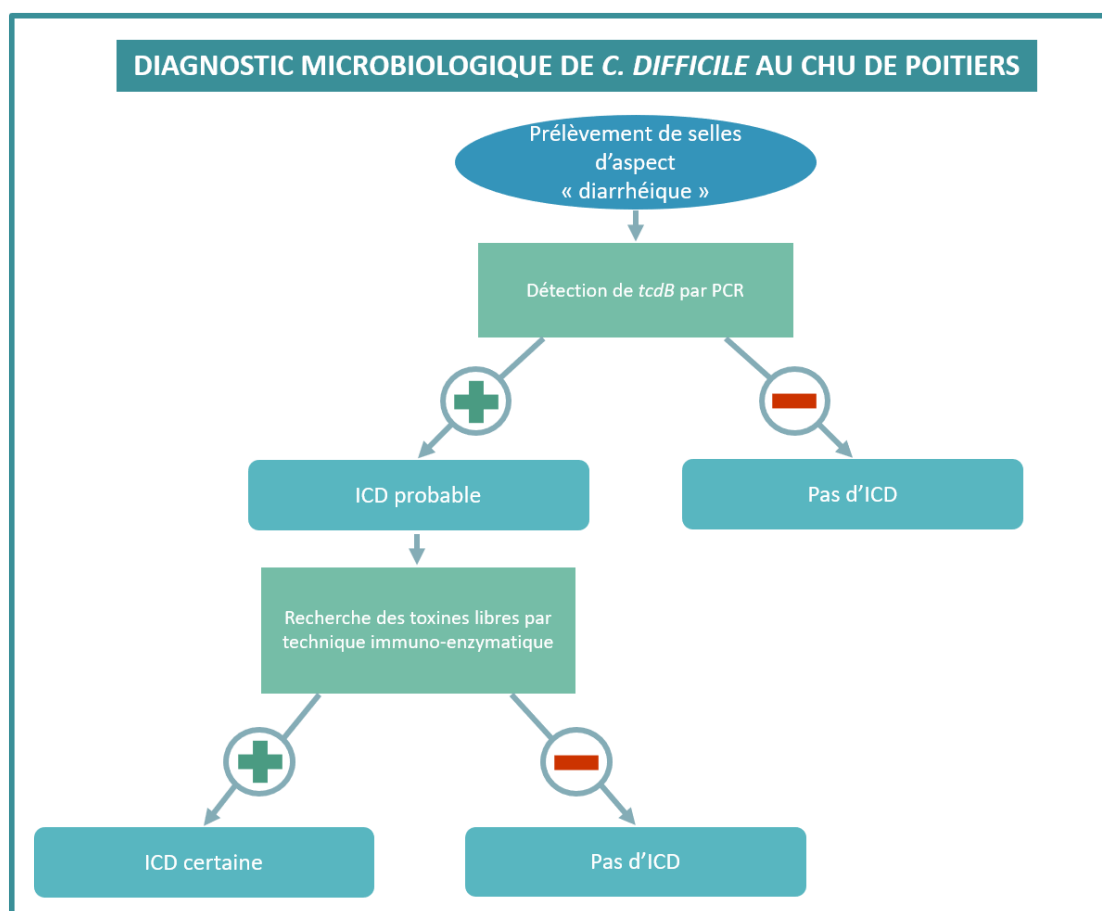


Figure 7 : Diagnostic microbiologique de *C. difficile* au CHU de Poitiers

Légende : ICD = Infection à *Clostridioides difficile*

La prise en charge de ces patients a été analysée via les logiciels Télémaque et Hôpital Manager. Les données du bilan biologique ont été recueillies sur le logiciel Cyberlab. Les statistiques ont été réalisées sur le site biostaTGV. Les patients ont été classés en deux groupes en fonction des recommandations par lesquelles ils étaient concernés au moment du prélèvement. Nous avons considéré que les patients devaient être pris en charge selon les recommandations les plus récentes à la date du prélèvement. Les patients, dont la date du prélèvement positif à C. difficile était avant octobre 2021, ont été confrontés aux recommandations de l'IDSA 2017 publiées en avril 2018 et ont été classés dans le groupe A. Les patients, dont la date du prélèvement positif à C. difficile était après octobre 2021, ont été étudiés selon les recommandations de l'ESCMID 2021 publiées en septembre 2021 et ont été classés dans le groupe B. Nous avons alors pu déterminer si leur prise en charge suivait les recommandations des groupes d'experts selon la période concernée.

Nous avons établi une grille de recueil sur le logiciel Excel recensant les données suivantes :

- les informations concernant les patients (sexe, âge lors du prélèvement, service prescripteur de l'analyse bactériologique, motif d'hospitalisation),
- les informations concernant la pathologie (date du diagnostic, symptômes, ICD initiale ou récurrence, nombre de récurrence, délai d'apparition de la récurrence),
- la présence de critères de sévérité selon les recommandations de l'ESCMID 2021 (Fièvre supérieure à 38.5°C, élévation de la créatinémie supérieure ou égale à 50%, hyperleucocytose supérieure à $15.10^9/L$, présence d'une anomalie sur le scanner) et selon les recommandations de l'IDSA 2017 (une hyperleucocytose marquée supérieure ou égale à 15000 cellules par millilitres et la créatinine sérique supérieure à 1,5 milligrammes par décilitre),
- la présence de facteurs de risque d'ICD (Age supérieur à 65 ans, antécédents d'hospitalisation, antibiothérapie préalable, chimiothérapie préalable, médicaments ou chirurgies entraînant une modification de l'écosystème digestif ou de la motilité intestinale),
- les facteurs de risque de récurrence (Age supérieur à 65 ans, ICD associée aux soins, hospitalisation récente inférieure à 3 mois, antécédents d'ICD, maintien des antibiotiques, prescription d'IPP durant ou après le diagnostic d'ICD),
- les facteurs de complications selon l'ESCMID 2021 (hyperlactatémie, hypotension, choc septique, aggravation rapide, iléus, mégacolon toxique, perforation intestinale) et selon l'IDSA 2017 (hypotension, choc septique, iléus, mégacolon toxique, perforation intestinale)

- la prise en charge de l'ICD (antibiotiques utilisés, posologie, voie d'administration, présence d'un avis de référent en infectiologie, arrêt de toute antibiothérapie, transplantation fécale, décès lié à l'infection).

L'hypotension artérielle a été définie par une PAS (pression artérielle systolique) inférieure à 90 mmHg et une PAD (pression artérielle diastolique) inférieure à 60 mmHg.

Les indicateurs étudiés ont été les suivants : taux de conformités de la posologie de la molécule utilisée, taux de conformités de la molécule utilisée par rapport au type d'ICD, taux de conformités par rapport à la durée de traitement et taux de conformités global.

Les patients pris en charge à Châtellerault et à Loudun ont été exclus de notre recueil. En effet, nous n'avons pas accès aux observations médicales concernant leur prise en charge. Nous avons également exclu les patients pédiatriques de notre étude, nous concentrant uniquement sur les adultes puisque les recommandations de l'ESCMID 2021 ne concernaient que l'adulte.

2.3 Résultats

2.3.1 Description de la population de patients

Initialement, le nombre total de prélèvements positifs étaient de 240 correspondant à 206 patients. Parmi ces 206 patients, ont été exclus 9 patients pédiatriques âgés de 3 à 14 ans, 32 patients hospitalisés à Châtellerault, 2 patients hospitalisés à Loudun et 7 patients n'ayant pas été hospitalisés ou sans informations disponibles (figure 8).

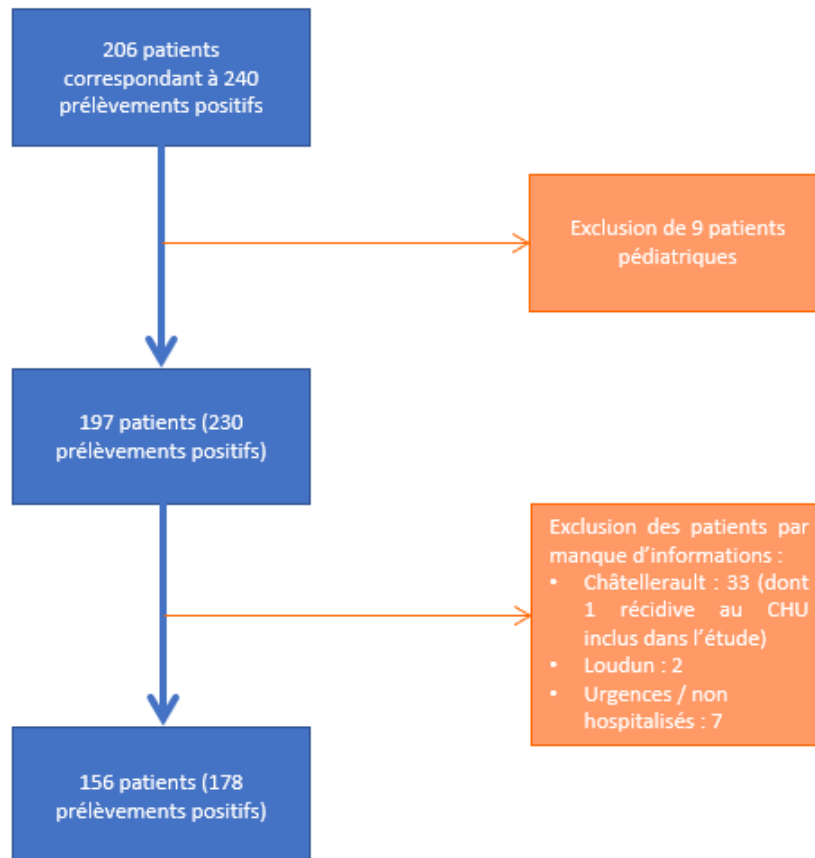


Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude

Parmi les 178 prélèvements positifs, 6 étaient des recontrôles / re-prélèvements après résolution des symptômes.

Parmi les 156 patients, il y avait 80 femmes et 76 hommes. La moyenne d'âge était de 71,4 ans et la médiane d'âge de 73.5 ans. L'âge des patients allait de 18 à 96 ans. Il y avait 46 patients âgés de moins de 65 ans correspondant à 29.49% des patients. La moyenne d'âge dans le groupe A était de 70,8 ans (18 à 96 ans) et il y avait 51 femmes pour 52 hommes. La moyenne d'âge dans le groupe B était de 72,5 ans (20 à 96 ans) et il y avait 29 femmes pour 24 hommes.

Parmi les 156 patients, 13 patients ont réalisé un épisode initial et une première récurrence d'ICD dans notre établissement, 1 patient a réalisé un épisode initial, une première et une seconde récurrence dans notre établissement. Quatre patients ont fait une récurrence d'ICD (une première récurrence pour 2 patients et une seconde récurrence pour deux patients) dans notre établissement mais n'y ont pas fait leur ICD initiale ou celle-ci n'est pas survenue durant la période de recueil. Deux patients ont eu une deuxième ICD mais dans un délai trop long pour être considéré comme récurrence d'après l'ESCMID (délais de 4 et 5 mois respectivement). Les infections de ces deux patients ont donc été classées en infection initiale. Notre nombre de récurrence durant la période de l'étude est donc de 19.

2.3.1.1 Facteurs de risque d'ICD

Parmi les 156 patients, 153 (soit 98%) avaient des facteurs de risque d'ICD. Un seul facteur permettait de conclure à la présence de facteur de risque d'ICD. Le graphique ci-dessous présente pour chacun des facteurs de risque la situation des patients (Figure 9).

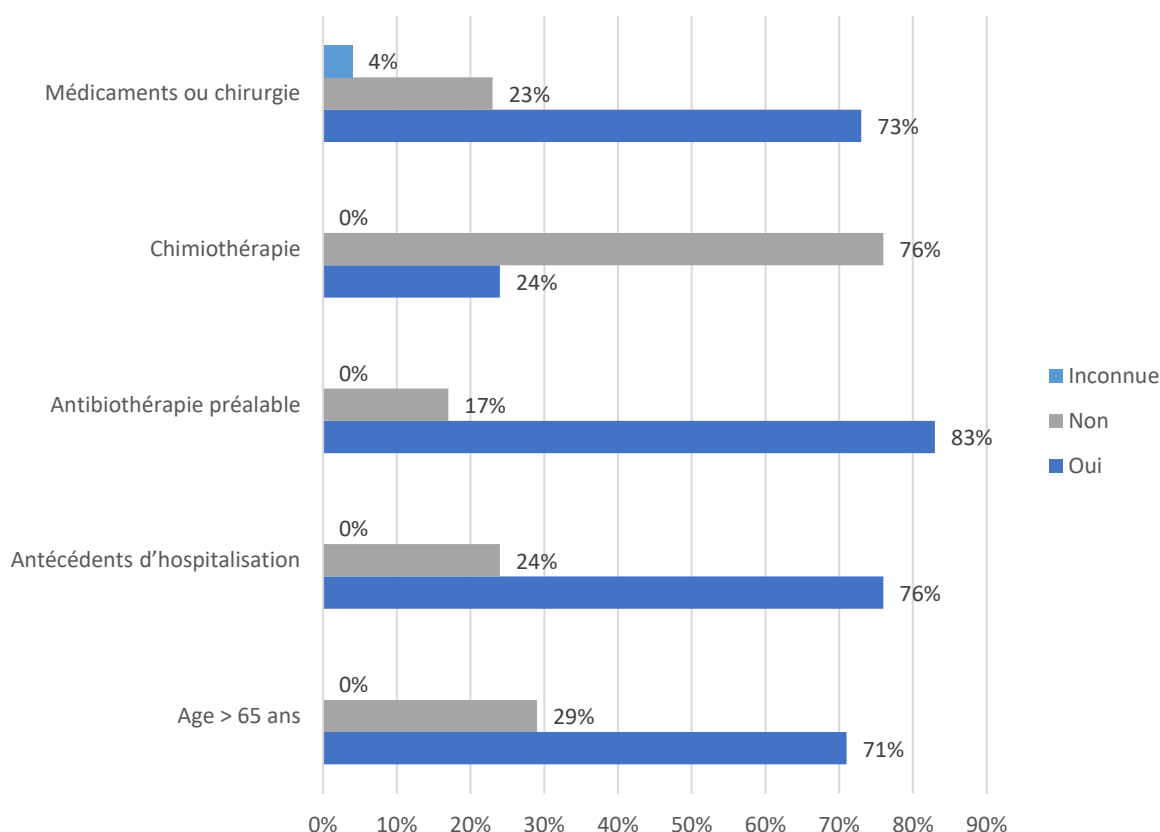


Figure 9 : Facteurs de risque d'ICD

Dans l'étude, 71% des patients étaient âgés de plus de 65 ans, 76% des patients avaient un antécédent d'hospitalisation, 83% des patients avaient une antibiothérapie préalable à l'ICD, 73% des patients avaient des médicaments entraînant une modification de l'écosystème digestif ou de la motilité intestinale ou une chirurgie et 24% des patients avaient une chimiothérapie. Pour 4% des patients, les médicaments et/ou les antécédents de chirurgie de la sphère digestive n'ont pas été retrouvés.

Parmi les 38 patients sous chimiothérapie, seulement 6 patients n'avaient pas d'antibiothérapie associée préalablement à l'ICD. Un patient avait une MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin) et deux patients étaient sous immunosuppresseurs. Ces facteurs sont également associés à un facteur de risque d'ICD dans la littérature.

Ci-dessous, figurent les médicaments ou chirurgies ayant impactés le tractus digestif des patients (figure 10).

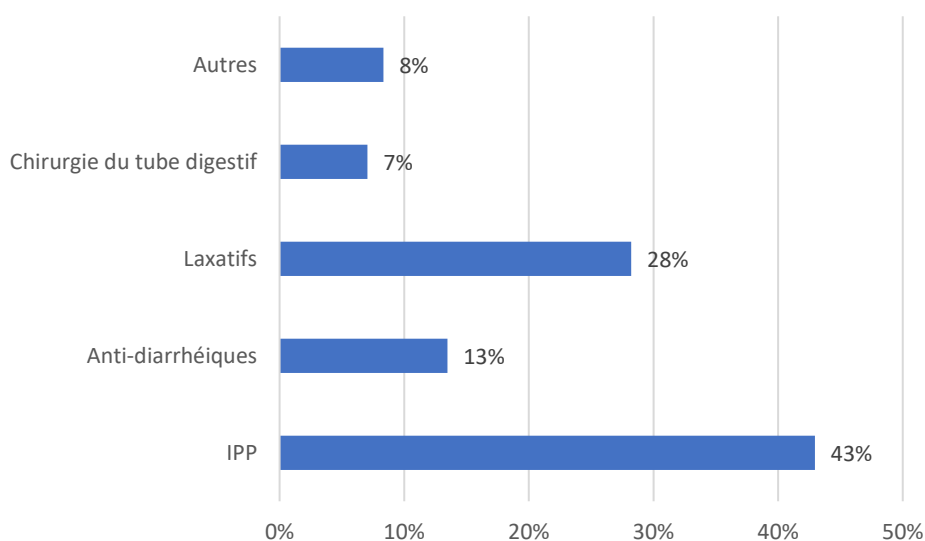


Figure 10 : Médicaments entrainant une modification de l'écosystème digestif ou de la motilité intestinale ou une chirurgie de la sphère digestive.

Légende : Autres = trimébutine, phloroglucinol, lopéramide.

67 patients avaient des IPPs. 21 patients étaient sous antidiarrhéique (diosmectite ou smecta). 44 patients avaient des laxatifs (lactulose ou macrogol). 11 patients avaient subi une opération du tube digestif au préalable et 13 patients prenaient également d'autres traitements médicamenteux de la sphère digestive. La prise d'IPP était largement représentée dans cette étude.

Sur le graphique suivant sont représentées les différentes classes d'antibiotiques rencontrées en amont de l'ICD (figure 11).

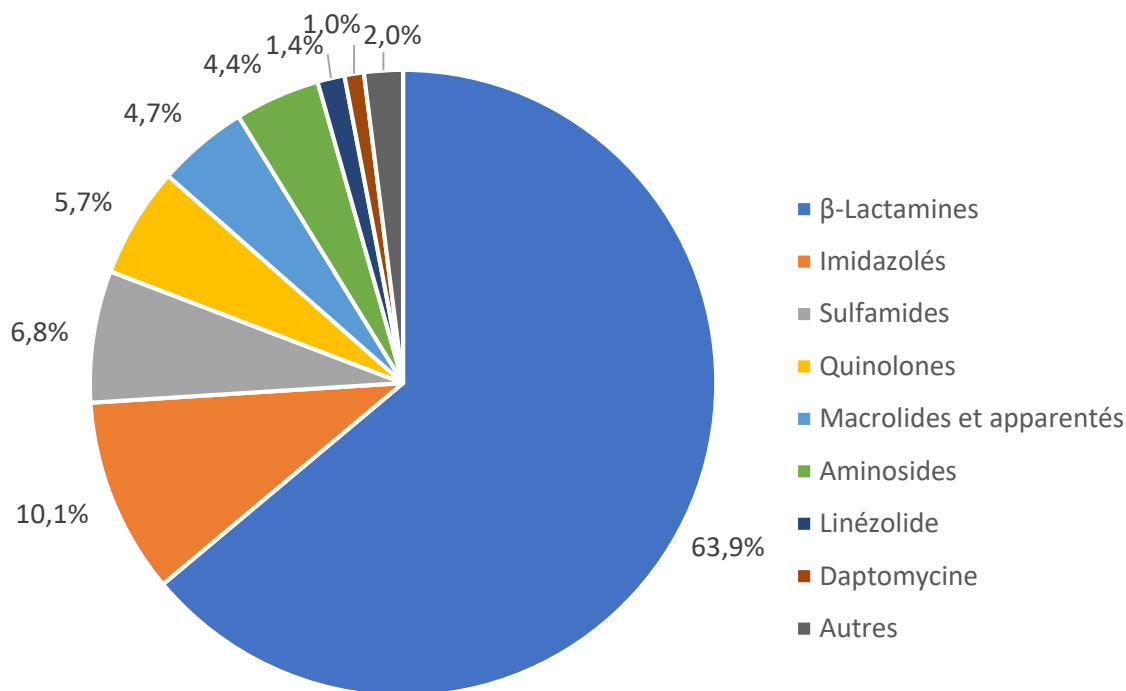


Figure 11 : Classes d'antibiotiques rencontrées en amont de l'ICD

Autres : Rifamycines (0,7%), Tétracyclines (0,3%), Glycopeptides (0,3%), Inconnue (0,7%)

Il est important de noter qu'une partie des patients a reçu plusieurs lignes d'antibiotiques. La classe d'antibiotiques majoritairement impliquée dans l'ICD reste la classe des β-lactamines. Les molécules les plus largement impliquées de cette classe sont : la ceftriaxone, l'amoxicilline-acide clavulanique, la pipéracilline-tazobactam, l'amoxicilline seule, le céfépime et la céfotaxime (tableau IV). La classe des imidazolés, représentée par le métronidazole (tableau IV), constitue une stratégie thérapeutique de l'ICD. Bien que des résistances au métronidazole aient été rapportées, lors de l'étude, il était toujours associé à une autre molécule telle qu'une C3G (Céphalosporine de 3^{ème} génération) par exemple, excepté dans un cas où aucun autre antibiotique n'a été retrouvé. Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine de la classe des sulfamides a été retrouvé pour 8 patients à une posologie préventive et pour 12 patients à une posologie curative. Les aminosides (dont l'Amikacine) étaient associés à une autre antibiothérapie et leur utilisation était de courte durée.

Classe d'antibiotiques	Molécules	Nombre recensé
β-lactamines		
Pénicillines	Amoxicilline	23
	Amoxicilline - Acide clavulanique	40
	Pivmécillinam	1
	Oracilline	6
	Cloxacilline	1
	Témocilline	1
	Pipéracilline - Tazobactam	24
Carbapénème	Imipénèm - cilastatine	6
	Méropénèm	1
	Ertapénèm	2
Monobactames	Aztréonam	1
Céphalosporines de 1ère génération (C1G)	Céfazoline	3
C2G	Cefoxitine	1
C3G	Ceftriaxone	52
	Cefotaxime	11
	Cefpodoxime	2
	Ceftazidime	1
	Ceftazidime - Avibactam	1
C4G	Céfépime	11
C5G	Ceftolozane Tazobactam	1
Fluoroquinolones	Lévofoxacine	7
	Ciprofloxacine	5
	Ofloxacine	5
Sulfamides	Sulfaméthoxazole - Triméthoprime	20
Macrolides et apparentés	Pristinamycine	5
	Clindamycine	4
	Roxithromycine	2
	Spiramycine	2
	Clarithromycine	1
Imidazolés	Métronidazole	30
Tétracyclines	Doxycycline	1
Aminosides	Gentamicine	2
	Amikacine	10
	Tobramycine	1
Glycopeptides	Teicoplanine	1
Rifamycines	Rifampicine	2
Oxazolidinones	Linézolide	4
Autres	Daptomycine	3

Tableau IV : Nombre d'antibiotiques recensés par classe

2.3.1.2 Facteurs de risque de récurrence

L'analyse des facteurs de risque de récurrence a été classée en deux parties : les patients ayant une ICD initiale (tableaux V et VI) et les patients ayant une récurrence d'ICD (tableaux VII et VIII). Pour les patients présentant plusieurs prélèvements positifs à *C. difficile* dont le premier prélèvement positif n'a pas abouti à une prise en charge de l'ICD, nous n'avons inclus les données que du prélèvement ayant été pris en charge.

98% des 152 patients ayant eu une ICD initiale avait au moins un facteur de risque de récurrence d'ICD.

100% des patients ayant eu une récurrence ont des facteurs de risque de nouvelle récurrence.

Facteurs de risque de récurrence	Nombre de patients (Pourcentage)			
	Oui	Non	Inconnue	Non concerné
Age > 65 ans	106 (70%)	46 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
ICD associée aux soins	131 (86%)	4 (3%)	17 (11%)	0 (0%)
Hospitalisation récente (< 3 mois)	112 (74%)	40 (26%)	0 (0%)	0 (0%)
Antécédents d'ICD	2 (1%)	149 (98%)	1 (1%)	0 (0%)
Maintien des antibiotiques	62 (41%)	80 (53%)	4 (3%)	6 (4%)
IPP durant ou après le diagnostic d'ICD	48 (32%)	89 (59%)	15 (10%)	0 (0%)

Tableau V : Facteurs de risque de récurrence chez les patients ayant une ICD initiale.

L'infection associée aux soins est définie par le CTINILS (comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins) comme étant une infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge (99). Elle englobe donc de nombreux patients (86%). 41% des patients ont eu le maintien des antibiotiques qui n'étaient pas pour la prise en charge de l'ICD. Cela peut s'expliquer par de nombreuses co-infections.

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients (Pourcentage)
0	3 (2%)
1	10 (7%)
2	30 (20%)
3	56 (37%)
4	42 (28%)
5	11 (7%)
6	0 (0%)

Tableau VI : Nombre de facteurs de risque de récurrence chez les patients ayant une ICD initiale.

La moyenne du nombre du facteurs de risque de récurrence est de 3,03 et la médiane de 3 pour les patients ayant une ICD initiale (tableau VI). 72% des patients ayant une ICD initiale avaient au moins 3 facteurs de risque de récurrence.

Facteurs de risque de récurrence	Nombre de patients (Pourcentage)		
	Oui	Non	Inconnue
Age > 65 ans	17 (89%)	2 (11%)	0
ICD associée aux soins	19 (100%)	0 (0%)	0
Hospitalisation récente (< 3 mois)	19 (100%)	0 (0%)	0
Antécédents d'ICD	19 (100%)	0 (0%)	0
Maintien des antibiotiques	7 (37%)	12 (63%)	0
IPP durant ou après le diagnostic d'ICD	8 (42%)	10 (53%)	1 (5%)

Tableau VII : Facteurs de risque de récurrence des patients ayant une récurrence d'ICD

100% des patients avec une récurrence d'ICD avaient une ICD associées aux soins, une hospitalisation récente et bien évidemment des antécédents d'ICD. 89% des patients étaient âgés de plus de 65 ans.

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients (Pourcentage)
0	0 (0%)
1	0 (0%)
2	0 (0%)
3	0 (0%)
4	8 (42%)
5	9 (47%)
6	2 (11%)

Tableau VIII : Nombre de facteurs de risque de récurrence des patients ayant déjà une récurrence

La moyenne du nombre de facteurs de risque chez les patients récidivants est de 4,68 et la médiane de 5 (tableau VIII). On peut constater que le nombre de facteurs de risque chez les patients ayant une ICD initiale était inférieur à celui des patients ayant une récurrence.

Nombre de facteurs de risque de récurrence lors de l'ICD initiale	Nombre de patients qui ont récidivé
0	0 (0%)
1	0 (0%)
2	1 (7%)
3	7 (50%)
4	4 (29%)
5	2 (14%)
6	0 (0%)

Tableau IX : Nombre de facteurs de risque de récurrence lors de l'ICD initiale des patients ayant récidivé

Nous nous sommes intéressés au nombre de facteur de risque de récurrence chez les patients ayant eu une ICD initiale puis une récurrence dans notre établissement (tableau IX). On peut constater qu'aucun patient n'avait aucun facteur de risque de récurrence ni un seul facteur de risque de récurrence. La moyenne du nombre de facteurs de risque de récurrence lors de l'ICD initiale des patients ayant récidivé lors de notre étude est de 3,5. 93% des patients qui ont récidivé avaient au moins 3 facteurs de risque de récurrence pendant leur épisode d'ICD initiale.

On dénombre au moins 17 co-infections parmi tous les patients (infection urinaire, pneumopathie, infection digestive, méningite, choc septique...).

2.3.1.3 Classification de l'infection

Les patients ont été séparés en deux groupes : avant les recommandations de l'ESCMID en septembre 2021 (groupe A) et après (groupe B). La durée d'étude pour le groupe A était d'environ 33 mois. La durée d'étude pour le groupe B était d'environ 10 mois. L'ESCMID ne définit pas le nombre de facteurs de risque de récurrence pour que l'ICD initiale soit considérée comme étant à haut risque de récurrence. Il a été choisi un nombre supérieur ou égal à 3 facteurs de risque de récurrence pour classer l'infection en ICD initiale à haut risque de récurrence.

Les patients du groupe A ont été classés en : ICD initiale simple, ICD initiale sévère, ICD initiale fulminante, ICD initiale mais dont la voie orale n'était pas possible, première récurrence d'ICD ou ICD à récurrences multiples (supérieur ou égal à 2 récurrences).

Les patients du groupe B ont été classés en : ICD initiale simple, ICD initiale avec haut risque de récurrence, ICD initiale sévère, ICD initiale sévère compliquée, ICD initiale mais dont la voie orale n'était pas possible, première récurrence d'ICD ou ICD à récurrences multiples (supérieur ou égal à 2 récurrences).

Le nombre d'ICD par critères de sévérité et de complication du groupe A est notifié dans le tableau ci-dessous (tableau X).

Critères de sévérité et de complication	Nombre d'ICD (Pourcentage)	Nombre d'ICD où le critère n'a pas été retrouvé (Pourcentage)
ICD sévère IDSA 2017	58 (51%)	0 (0%)
Leucocytose marquée	43 (38%)	0 (0%)
Créatinine sérique > 1,5	31 (27%)	0 (0%)
ICD fulminante IDSA 2017	9 (8%)	0 (0%)
Hypotension	9 (8%)	11 (10%)
Choc	0 (0%)	5 (4%)
Iléus, Mégacôlon	2 (%)	4 (4%)

Tableau X : Critères de sévérité et de complication de l'ensemble des épisodes d'ICD du groupe A.

51% des patients du groupe A avaient des critères de sévérité et 8% avaient des critères de complication. L'hyperleucocytose était majoritaire parmi les critères de sévérité (38%) et l'hypotension parmi les critères de complication (8%).

Lorsque l'on étudie les épisodes d'ICD du groupe A selon les critères de sévérité et de complication de l'ESCMID en 2021, nous passons de 51% d'ICD sévère à 70% et de 8% d'ICD fulminante à 13%.

Le nombre d'ICD par critères de sévérité et de complication du groupe B est notifié dans le tableau ci-dessous (tableau XI).

Critères de sévérité et de complication	Nombre d'ICD (Pourcentage)	Nombre d'ICD où le critère n'a pas été retrouvé (Pourcentage)
ICD sévère selon l'ESCMID 2021	41 (69%)	0 (0%)
Fièvre > 38,5°C	19 (32%)	5 (8%)
Créatinine augmentée > 50%	15 (25%)	0 (0%)
Hyperleucocytose > 15000	25 (42%)	0 (0%)
Anomalies sur le scanner	10 (17%)	49 (83%)
ICD sévère compliquée selon ESCMID 2021	7 (12%)	1 (2%)
Hyperlactatémie	4 (7%)	36 (61%)
Hypotension	5 (8%)	6 (10%)
Choc septique	3 (5%)	1 (2%)
Aggravation rapide	5 (8%)	4 (7%)
Iléus, mégacôlon, perforation intestinale	1 (2%)	1 (2%)

Tableau XI : Critères de sévérité et de complication de l'ensemble des épisodes d'ICD du groupe B.

69% des patients du groupe B avaient des critères de sévérité et 12% avaient des critères de complication. Parmi les critères de sévérité, l'hyperleucocytose était la plus représentée. Parmi les critères de complication, l'hypotension, l'aggravation rapide et l'hyperlactatémie étaient les plus représentés. Cependant, il n'a pas été retrouvé de scanner pour 83% des patients et de lactatémie pour 61% des patients.

Les nombres d'épisodes selon le type d'ICD ainsi que la proportion par rapport au nombre d'épisodes des groupes A et B ont été rapportés dans les deux tableaux suivants (tableaux XII et XIII). Les ICD récidivantes ont été classées en fonction du nombre de récurrences et non de la sévérité de l'infection. Les cas dont le nombre de récurrence est d'au moins de 2 ont été classés dans la catégorie « ICD à récurrences multiples ».

Type d'infection	Nombre d'infections	Pourcentage
ICD initiale simple	45	40%
ICD initiale sévère	46	41%
ICD initiale fulminante	7	6%
Voie orale impossible	1	1%
1ère récurrence	12	11%
ICD à récurrences multiples	2	2%

Tableau XII : Classification des ICD des patients du groupe A.

Type d'infection	Nombre d'infections	Pourcentage
ICD initiale simple	5	8%
ICD initiale à haut risque de récurrence	12	20%
ICD initiale sévère	32	54%
ICD initiale sévère compliquée	5	8%
Voie orale impossible	0	0%
1ère récurrence	4	7%
ICD à récurrences multiples	1	2%

Tableau XIII : Classification des ICD des patients du groupe B.

D'après le test exact de Fisher, en rassemblant l'ICD initiale simple et à haut risque de récurrence pour les patients du groupe B, il n'y a pas de différence significative dans la répartition des types d'infection entre nos deux groupes de patients ($p = 0.477 > 0,05$).

Durant l'étude, il y a eu 3 cas de colite pseudomembraneuse, 1 cas de mégacôlon toxique et 2 cas de perforation intestinale.

2.3.2 Prise en charge thérapeutique de l'infection

Un patient est décédé avant le diagnostic d'ICD et n'a donc pas été traité. 4 patients n'ont pas été pris en charge car ils n'ont pas été diagnostiqués dont 2 patients ont été réhospitalisés respectivement 1 mois et 3 mois après ce premier épisode et ont été traités pour leur ICD durant la période de l'étude.

Aucune transplantation de microbiote fécal n'a eu lieu au CHU de Poitiers. Cependant, cette pratique n'est pas encore réalisée dans cette indication au CHU de Poitiers et les patients éligibles sont, pour le moment, pris en charge dans d'autres établissements.

Molécules employées initialement :

Ci-dessous figurent les deux graphiques des molécules employées initialement lors de la prise en charge des patients selon la période (figures 12 et 13).

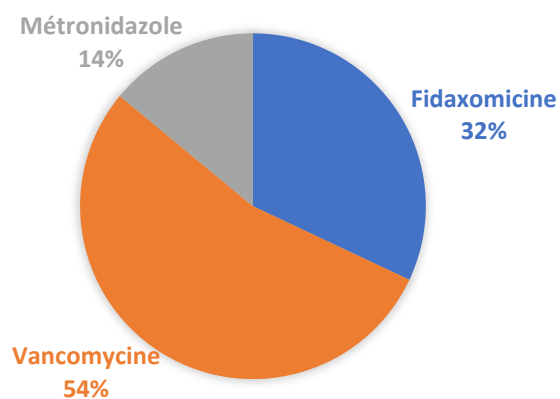


Figure 12 : Molécules employées lors de la prise en charge initiale des patients du groupe A.

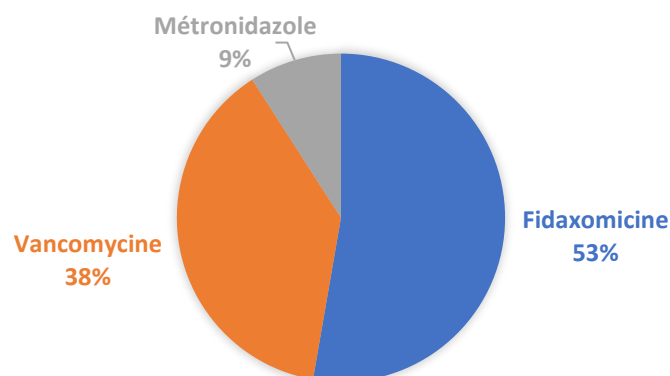


Figure 13 : Molécules employées lors de la prise en charge initiale des patients du groupe B.

Deux patients du groupe B ont eu une administration de Bezlotoxumab. Un autre patient devait également avoir une administration de Bezlotoxumab mais avait une insuffisance cardiaque congestive le contre-indiquant.

D'après le test exact de Fisher, il existe une différence significative entre les deux groupes de patients concernant la répartition des molécules employées ($p = 0.014 < 0.05$). Nous pouvons constater que dans le groupe A, il y avait une plus forte utilisation de la vancomycine et dans le groupe B, une plus forte utilisation de la fidaxomicine. L'utilisation du métronidazole était moins importante dans le groupe B que dans le groupe A.

Posologies :

Les posologies employées pour la prise en charge initiale de l'ICD sont résumées dans le tableau XIV.

Molécules / Posologie / Voie	Groupe A	Groupe B	Total
Vancomycine 125 mg 3 fois par jour PO	1	1	2 (1%)
Vancomycine 125 mg 4 fois par jour PO (ou stomie)	31	14	45 (27%)
Vancomycine 250 mg 4 fois par jour PO	23	6	29 (17%)
Vancomycine 500 mg 4 fois par jour PO	5	0	5 (3%)
Fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour PO	36	26	62 (37%)
Fidaxomicine schéma progressif et pulsé	0	3	3 (2%)
Métronidazole 500 mg 3 fois par jour IV	5	1	6 (4%)
Métronidazole 500 mg 3 fois par jour PO	11	4	15 (9%)
Bezlotoxumab 10 mg/kg IV en addition à la Fidaxomicine	0	2	2 (1%)

Tableau XIV : Posologies retrouvées lors de la prise en charge initiale des patients dans les deux groupes.

Modifications en cours de traitement :

24 patients ont vu leur traitement antibiotique être modifié durant leur prise en charge :

- Onze patients sous vancomycine ont eu un switch par fidaxomicine sur non-amélioration de la clinique (persistance de la diarrhée).
- Sept patients sous métronidazole ont eu un switch par vancomycine.
- Deux patients sous métronidazole ont eu un switch par fidaxomicine.
- Deux patients ont eu une diminution de leur posologie de vancomycine passant de 500 mg quatre fois par jour à 250 mg quatre fois par jour.

- Un patient a présenté un prurit sous fidaxomicine et a eu un switch par vancomycine.

Un patient a présenté des hallucinations sous métronidazole et le traitement a été arrêté.

Il a été demandé 66 avis de référent en infectiologie pour tous nos patients.

Durée de traitement :

Concernant la durée de la prise en charge par antibiothérapie anti-*C. difficile*, 140 antibiothérapies ont duré dix jours (83% des antibiothérapies totales). Cette durée est conforme aux recommandations des groupes d'experts. La durée de traitement est inconnue pour sept ICD. Une durée de traitement de plus de dix jours sur switch d'antibiothérapie a eu lieu pour 9 cas d'ICD. 3 cas d'ICD ont eu des schéma progressif et pulsé de fidaxomicine et donc des durées plus longues. 3 patients ont eu des durées d'antibiothérapie anti-*C. difficile* plus faible car ils sont décédés pendant la prise en charge (1 jours, 6 jours et 8 jours). Quatre cas d'ICD ont eu une durée d'antibiothérapie de plus ou de moins de 10 jours sans justification (7 jours, 13 jours, 14 jours et 22 jours).

Deux patients sont décédés de leur ICD des suites de la déshydratation avec choc hypovolémique pour un patient et pour défaillance hémodynamique sur méléna et rectorragies pour l'autre. Seize patients sont décédés pendant ou à la suite de l'ICD mais d'autres causes, en plus de l'ICD, peuvent l'expliquer : insuffisance cardiaque terminale, décompensation cardiaque, insuffisance respiratoire avec pneumopathie, choc septique sur une autre infection ou une intervention chirurgicale (cholécystectomie), choc hémorragique, myélome, BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive). Un patient est décédé mais non hospitalisé.

2.3.3 Suivi des recommandations de prise en charge

La prise en charge des ICD a été classée en fonction de leur suivi des recommandations des groupes d'experts ou non dans les deux groupes de patients (tableaux XV et XVI).

Groupe A	Nombre d'épisodes d'ICD	Pourcentage
Prise en charge conforme selon les recommandations de l'IDSA 2017	64	57%
Prise en charge non conforme selon les recommandations de l'IDSA 2017	48	43%

Tableau XV : Suivi des recommandations de l'IDSA 2017 lors de la prise en charge des ICD du groupe A.

57% des patients du groupe A avaient une prise en charge conforme selon les recommandations de l'IDSA 2017 et 43% avaient une prise en charge non conforme.

Groupe B	Nombre d'épisodes d'ICD	Pourcentage
Prise en charge conforme selon les recommandations de l'ESCMID 2021	36	61%
Prise en charge non conforme selon les recommandations de l'ESCMID 2021	23	39%

Tableau XVI : Suivi des recommandations de l'ESCMID 2021 lors de la prise en charge des ICD du groupe B.

61% des patients du groupe B avaient une prise en charge conforme par rapport aux recommandations de l'ESCMID 2021 et 39% des patients avaient une prise en charge non conforme.

Au total, des deux groupes confondus, 41,5% des patients ont eu une prise en charge dite non conforme.

D'après le test du Chi-deux, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant le suivi des recommandations des groupes d'experts ($p = 0.62 > 0.05$).

Dans les deux tableaux suivants figurent les taux de conformités par classe d'infection dans les deux groupes (tableaux XVII et XVIII).

Groupe A	
Types d'infection	Taux de conformités
ICD initiale (n= 44)	25 (57%)
ICD initiale sévère (n=46)	26 (57%)
ICD initiale fulminante (n=7)	2 (29%)
Voie orale impossible (n=1)	1 (100%)
1ère récurrence (n=12)	8 (67%)
ICD à récurrences multiples (n=2)	2 (100%)

Tableau XVII : Taux de conformités par types d'infection dans le groupe A

71% des patients ayant une ICD fulminante dans le groupe A avaient une prise en charge non conforme par rapport aux recommandations de l'IDSA 2017. 43% des patients avec une ICD initiale et une ICD sévère avaient une prise en charge non conforme.

Groupe B	
Types d'infection	Taux de conformités
ICD initiale simple (n=5)	1 (20%)
ICD initiale à haut risque de récurrence (n=12)	7 (58%)
ICD initiale sévère (n=32)	21 (66%)
ICD initiale sévère compliquée (n=5)	3 (60%)
Voie orale impossible (n=0)	0
1ère récurrence (n=4)	3 (75%)
ICD à récurrences multiples (n=1)	1 (100%)

Tableau XVIII : Taux de conformités par types d'infection dans le groupe B.

80% des patients ayant une ICD initiale dans le groupe B avaient une prise en charge non conforme par rapport aux recommandations de l'ESCMID 2021, 42% des patients ayant une ICD initiale à haut risque de récurrence, 40% des patients ayant une ICD initiale sévère compliquée et 34% des patients ayant une ICD initiale sévère.

Nous pouvons constater que les non-conformités de prise en charge concernaient des classes d'infection différentes entre les deux groupes de patients. Cependant, notre échantillon dans le groupe B est petit. Il paraît difficile de comparer les deux groupes statistiquement. On peut néanmoins constater que la prise en charge de l'ICD fulminante était meilleure dans le groupe B que dans le groupe A et la prise en charge de l'ICD initiale était moins bonne dans le groupe B que dans le groupe A.

Les différents types de non-conformités par rapport aux recommandations des groupes d'experts et leurs nombres figurent dans le tableau XIX. Les pourcentages des différents types de non-conformités par rapport au nombre de non-conformités total sont répertoriés sur la figure 14.

Type de non-conformités par rapport aux recommandations	Groupe A N=112	Groupe B N=59	Total	Pourcentage par rapport au nombre total d'ICD
Molécule inappropriée	20	14	34	20%
Posologie non conforme ou inappropriée	28	5	33	19%
Durée non conforme	2	1	3	2%
Pas de prise en charge	0	4	4	2%

Tableau XIX : Types de non-conformités rencontrées dans les groupes A et B.

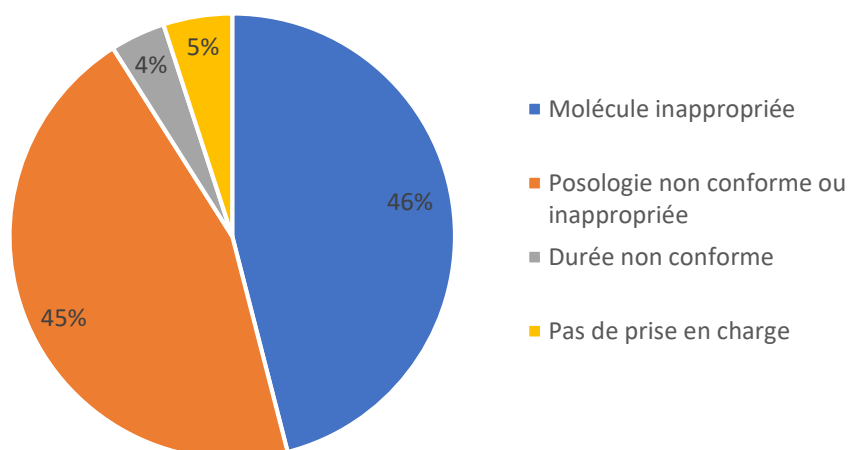


Figure 14 : Pourcentage de non-conformités par rapport au nombre de non-conformités total.

Les non-conformités les plus fréquemment rencontrées sont l'utilisation d'une molécule inappropriée par rapport au type d'infection (46%) et les posologies non conformes ou inappropriées (45%). Nous n'avons pas jugé non conforme une durée de plus de dix jours d'antibiothérapie en cas de modification de traitement lors de la prise en charge. Les patients avaient parfois plusieurs types de non-conformités dans leur prise en charge.

2.4 Discussion

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des pratiques de prise en charge de l'ICD au sein de notre établissement.

Nous avons étudié la présence des facteurs cités dans la littérature comme étant des facteurs de risque d'ICD (10) et effectivement, la quasi-totalité des patients en présentaient avant de développer l'ICD. Parmi les facteurs de risque les plus représentés, nous avons : l'antibiothérapie en amont de l'ICD (83%), les antécédents d'hospitalisation (76%), les médicaments et/ou les chirurgies impactant la sphère digestive (73%) et l'âge supérieur à 65 ans (71%). Concernant les chimiothérapies, les résultats ne rejoignent pas ceux de la littérature (23). En effet, seulement 6 patients sous chimiothérapie sans antibiothérapie préalable ont présenté une ICD. La classe d'antibiotiques la plus représentée était les β -lactamines ce qui rejoint les données de la littérature et peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'une classe à large spectre très utilisée en France (100) et bien connue pour avoir un impact sur le microbiote. Nous avons également rencontré des antécédents de prise de fluoroquinolones, de sulfamides et de macrolides et apparentés qui sont également associés à des ICD dans la littérature. Parmi les médicaments impactant la sphère digestive, les IPP étaient les plus représentés. Ils sont très largement prescrits en France (un quart de la population), parfois sans indication justifiée et pour des

durées trop longues (101). Des actions ciblées sur l'usage trop important des IPP seraient intéressantes.

En prenant en compte les facteurs de risque de récurrence des recommandations de l'ESCMID 2021, la quasi-totalité des patients ayant développé une ICD initiale (98%) et la totalité des patients ayant déjà développé une récurrence d'ICD avaient un risque de récurrence. Mis en relation avec ces données, les 19 épisodes de récurrence seulement (soit 11% de la totalité de nos épisodes d'ICD) paraissent être en faible nombre. On ne peut cependant pas écarter l'hypothèse d'une récurrence survenue en ville ou dans un autre établissement. Le facteur de risque de récurrence le plus représenté dans l'étude est l'ICD associée aux soins. Cependant, ce facteur peut représenter un biais dans notre étude. En effet, la définition de l'infection associée aux soins en France est très large. La définition de l'ICD associée aux soins n'est pas décrite dans les recommandations de l'ESCMID. Nous pouvons nous questionner quant à la surestimation de ce critère chez nos patients. Concernant le maintien des antibiotiques, l'antibiothérapie ne peut pas toujours être arrêtée. On dénombre au moins dix-sept co-infections lors de notre étude. L'initiation d'un IPP durant ou après le diagnostic d'ICD est difficile à étudier. En effet, ce critère peut représenter un biais étant donné le nombre de patients dont le traitement avant l'hospitalisation n'était pas renseigné. Concernant le nombre de facteurs de risque de récurrence, nous pouvons constater qu'il est plus élevé chez les patients ayant eu une récurrence et que tous les patients ayant réalisé une ICD initiale puis une récurrence dans notre établissement lors de notre recueil avaient au moins deux facteurs de risque.

Notre taux d'ICD fulminante (ou sévère compliquée) (6% dans le groupe A et 8% dans le groupe B) était comparable aux données de la littérature qui évoquent un taux compris entre 3 et 8% (102). Dans la littérature, des taux d'environ 13% d'ICD sévère ont été retrouvés (6,103). Nous avons eu un nombre très supérieur dans les deux groupes de patients (41% dans le groupe A et 54% dans le groupe B). Cependant, les définitions de l'ICD sont différentes selon les groupes d'experts et toutes les études ne prennent pas en compte les mêmes facteurs. Nos taux ne sont donc peut-être pas comparables avec les données de la littérature.

D'après notre étude, la fidaxomicine semble utilisée à la bonne posologie dans notre établissement. L'équipe soignante semble donc maîtriser son utilisation. Quelques erreurs ont été observées concernant la posologie de la vancomycine. Des modifications de molécules ont été observées en raison d'une non-amélioration de la clinique du patient, notamment pour les patients sous vancomycine. Des patients ont eu une modification de leur prise en charge en raison d'un effet indésirable lié au traitement : un cas de prurit sous fidaxomicine et un cas d'hallucinations sous métronidazole. Aucun effet indésirable de la vancomycine n'a été constaté. Plus de 80% des

antibiothérapies ont présenté une durée conforme aux recommandations des groupes d'experts. La majorité des non-conformités a concerné l'utilisation d'une molécule inappropriée par rapport aux classes d'infection ou une posologie non conforme par rapport aux recommandations des groupes d'experts. Les taux de conformités ne sont pas significativement différents dans les deux groupes. Notre taux de non-conformités concernant la prise en charge des patients du groupe A était de 43% et celui du groupe B était de 39%. Nous pouvons également noter que la prise en charge de l'ICD fulminante était meilleure dans le groupe B que dans le groupe A. Cependant, la prise en charge de l'ICD initiale était moins bonne. Il est nécessaire d'effectuer des actions supplémentaires pour améliorer la connaissance et le suivi des recommandations, et notamment des actions locales au sein de notre établissement.

Nous n'avons observé aucun cas pris en charge par transplantation de microbiote fécal car cette pratique n'est pas encore réalisée au CHU de Poitiers dans cette indication.

Soixante-six avis de référent en infectiologie ont été demandés pour la prise en charge de tous nos cas d'ICD. Ce nombre peut refléter la méconnaissance des prescripteurs concernant cette infection. Des recommandations locales aidant les prescripteurs pourraient diminuer ce nombre.

Parmi les biais de l'étude, nous pouvons citer la difficulté à retrouver certaines informations dans le dossier du patient. De plus, certaines analyses biologiques (comme les lactates) ou d'imagerie n'avaient pas été réalisées. Il est difficile de déterminer si certaines anomalies sur le bilan biologique sont dues à l'ICD ou à une autre cause pour classer l'ICD en ICD sévère ou sévère compliquée. L'ESCMID ne définit pas le nombre de facteurs de risque de récurrence pour classer l'ICD initiale en ICD à haut risque de récurrence. Nous avons donc choisi arbitrairement le nombre de trois facteurs de risque mais cela peut biaiser nos résultats. Au sein de notre établissement, les prescripteurs et les pharmaciens utilisent fréquemment le guide « ePopi » (Guide thérapeutique de poche en pathologie infectieuse version web) comme référentiel pour la prise en charge des pathologies infectieuses. Sur l'ePopi, la posologie de vancomycine per os recommandée pour la prise en charge de l'ICD est de 125 mg à 250 mg quatre fois par jour. Cependant, les groupes d'experts ne recommandent pas la posologie de 250 mg quatre fois par jour. Nous avons donc classé cette posologie 250 mg quatre fois par jour en tant que non-conformité.

De nombreuses actions pourraient être menées pour améliorer la prise en charge de l'ICD et sa prévention. Le pharmacien étant un acteur aux casquettes multiples tout au long de la prise en charge de l'ICD, il doit apporter une vigilance particulière en de nombreux points du circuit.

3 Implication du pharmacien dans la prise en charge de l'ICD

En préventif comme en curatif, l'ICD implique de nombreux acteurs ce qui nécessite coordination et communication. Que ce soit pour des actions cliniques ou plus logistiques, le pharmacien s'inscrit dans le parcours de soins du patient infecté.

3.1 La Commission des anti-infectieux (CAI)

La CAI est une sous-commission du COMité du MEdicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) chargée de veiller au bon usage des anti-infectieux. Elle coordonne des actions de bon usage des anti-infectieux (et en particulier des antibiotiques), évalue les pratiques de prescription, recueille et analyse la consommation des anti-infectieux et prévoit des actions de formations pour les professionnels de santé (104). Ses actions ont été décrites dans la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 (105). Pour le CHU de Poitiers, elle est composée de praticiens exerçant sur tous les sites : pharmaciens, infectiologues, bactériologistes, le président de la Commission Médicale d'Etablissement (CME), le président du COMEDIMS, hygiéniste, représentants de chaque réanimation et représentants de chacune des spécialités suivantes : chirurgie urologique, néphrologie / hémodialyse, chirurgie viscérale, onco-hématologie pédiatrique, gériatrie, hématologie, pneumologie, parasitologie, pharmacologie clinique, Direction Usagers Risques Qualité (DURQ). Elle définit la stratégie d'utilisation des antibiotiques et cible les actions à mener pour améliorer leur bon usage au sein de l'établissement.

La CAI du CHU de Poitiers a élaboré une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée permettant une restriction de l'accès des antibiotiques et une sécurisation renforcée. Elle a défini des niveaux de prescription des antibiotiques (annexe 1) :

- Niveau 1 : antibiotiques ne nécessitant pas une analyse pharmaceutique avant leur utilisation et pouvant être en dotation dans les services
- Niveau 2 : antibiotiques nécessitant une analyse pharmaceutique obligatoire
- Niveau 3 : antibiotiques nécessitant une analyse pharmaceutique obligatoire et un avis de référent en infectiologie pour toute prolongation.
- Niveau 4 : antibiotiques nécessitant systématiquement un avis de référent en infectiologie et une analyse pharmaceutique avant leur utilisation.

Cette classification a pour but de préserver certaines molécules d'une surconsommation qui favoriserait l'émergence de résistances bactériennes et de garantir leur bon usage grâce à l'analyse pharmaceutique et l'avis de référents en infectiologie.

Le pharmacien, en collaboration avec infectiologue et microbiologiste, participe à la surveillance des consommations et des résistances des antibiotiques via l'outil Consores (Consommation des antibiotiques et résistances bactériennes) afin d'adapter la politique de bon usage des antibiotiques et cibler les actions à mener (106).

La CAI statue sur le choix des médicaments à inclure dans le livret thérapeutique de l'établissement. Fin 2021, à la suite de l'actualisation des recommandations, la CAI a fait le choix de référencer le bezlotoxumab.

3.2 Approvisionnement et référencement

Un des rôles du pharmacien est d'assurer l'approvisionnement des médicaments et notamment des anti-infectieux. Dans le secteur hospitalier, l'achat des médicaments est soumis au code des marchés publics. Le référencement des médicaments se fait à partir d'appels d'offres qui peuvent être nationaux comme l'Union des hôpitaux pour les achats (UniHA), régionaux, directement auprès du laboratoire ou auprès d'un grossiste répartiteur. Le pharmacien supervise la gestion des stocks de la PUI en étudiant les consommations de l'établissement et propose des alternatives thérapeutiques en cas de rupture d'approvisionnement. Les médicaments référencés et achetés doivent figurer sur une liste ministérielle de médicaments agréés aux collectivités.

Dans le cadre de la prise en charge de l'ICD, les stocks d'anti-infectieux sont surveillés et le référencement de la fidaxomicine a été élargi à la forme buvable dès sa commercialisation pour répondre aux besoins des patients notamment pédiatriques et présentant des problèmes de déglutition.

3.3 Dispensation des médicaments

L'analyse pharmaceutique est un prérequis à la délivrance des antibiotiques. Au CHU de Poitiers, la dispensation est nominative. Le pharmacien propose l'adaptation posologique à la fonction rénale ou au poids du patient. Il conseille le prescripteur concernant les modalités d'administration les plus adaptées, le suivi biologique pouvant être réalisé, les interactions médicamenteuses et la durée recommandée de l'antibiothérapie.

Pour l'adaptation de la posologie des antibiotiques, le pharmacien peut conseiller à l'équipe médicale de réaliser un dosage au laboratoire de pharmacologie.

Au CHU de Poitiers, chaque service bénéficie d'un pharmacien référent facilitant la communication.

Le pharmacien, de concert avec le cadre et l'équipe médicale, établit la liste qualitative et quantitative des dotations d'antibiotiques dans les services de soins pour permettre l'accès rapide à une dose d'antibiotique en cas de choc septique.

Le pharmacien réalise également le suivi des molécules en sus des GHS (Groupe homogène de séjour) dont fait partie le bezlotoxumab.

Dans le cadre de l'ICD, une intervention pharmaceutique pertinente durant l'étude était de ne pas administrer de bezlotoxumab à un patient aux antécédents d'insuffisance cardiaque congestive.

3.4 Outils d'aide au bon usage des anti-infectieux

3.4.1 Outils d'aide à l'analyse pharmaceutique des anti-infectieux

Des fiches « réflexes » ont été créées pour aider à l'analyse des prescriptions d'anti-infectieux. Elles sont disponibles sur le serveur interne de la pharmacie ainsi que sur le logiciel de dispensation Pharma. Leur objectif est d'alerter le pharmacien sur les points de vigilance à avoir lors de la dispensation d'anti-infectieux et permettre l'harmonisation des pratiques. Un exemple de fiche réflexe est disponible en annexe (annexe 2).

Des fiches sont disponibles pour la vancomycine, la fidaxomicine et la tigécycline.

3.4.2 Outils d'aide à l'administration et la préparation des anti-infectieux

Le bon usage des anti-infectieux passe par la bonne administration du médicament. Cela concerne la bonne voie d'administration, le bon solvant, à la bonne dilution et au bon débit d'administration. Pour cela, l'équipe de la pharmacie met à disposition sur l'intranet du CHU des fiches d'administration des médicaments injectables dans la rubrique « guide des injectables ». Elles rappellent les modalités de dilution, de conservation, d'administration et les incompatibilités (annexe 3).

Nous avons également réalisé une fiche d'aide à la préparation et à l'administration de la vancomycine per os (figure 15). En effet, il est utilisé une forme injectable pour une administration par voie orale ce qui peut engendrer un mésusage. Cet outil est mis à disposition sur l'intranet du CHU de Poitiers dans l'onglet « bon usage des produits de santé ».







	FICHE PRATIQUE D'ADMINISTRATION Vancomycine Per Os	Service Pharmacie Juin 2022
Présentation		
Poudre pour solution pour perfusion. Dosage : 125 mg		
Posologies		
Décontamination digestive (C. difficile) : 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours		
Préparation et Administration		
<p>Matériel nécessaire : une seringue graduée de 5 ml et une aiguille de prélèvement</p> <div data-bbox="336 775 1257 1447"> <div>  <p>Ouverture du flacon : Retirer l'opercule, Enlever la capsule en aluminium puis retirer le bouchon en chlorobutyle</p> </div> <div>  <p>Remplir un verre d'eau potable. A l'aide de la seringue graduée, prélever 5 millilitres d'eau. Ajouter l'eau prélevée dans le flacon de vancomycine</p> </div> <div>  <p>Refermer le flacon avec le bouchon et l'agiter vigoureusement pendant au moins 30 secondes (jusqu'à dissolution complète)</p> </div> <div>  <p>Renouveler la manipulation précédente (ajouter 5 mL d'eau potable à l'aide la seringue).</p> </div> <div>  <p>Refermer le flacon et l'agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. Transférer la solution dans un verre pour que la patient la boive.</p> </div> <div> <p>Conseil : Le goût de la solution peut être masqué en y ajoutant de l'eau sucrée, du jus d'orange ou du sirop de fraise</p> </div> </div> <p>Administration entérale exclusivement.</p>		
Conditions de conservation		
A utiliser immédiatement après reconstitution (extemporanée)		
Renseignements administratifs		
Disponible en Rétrocession hospitalière uniquement		

Figure 15 : Fiche pratique d'administration de la vancomycine per os à destination du personnel soignant.

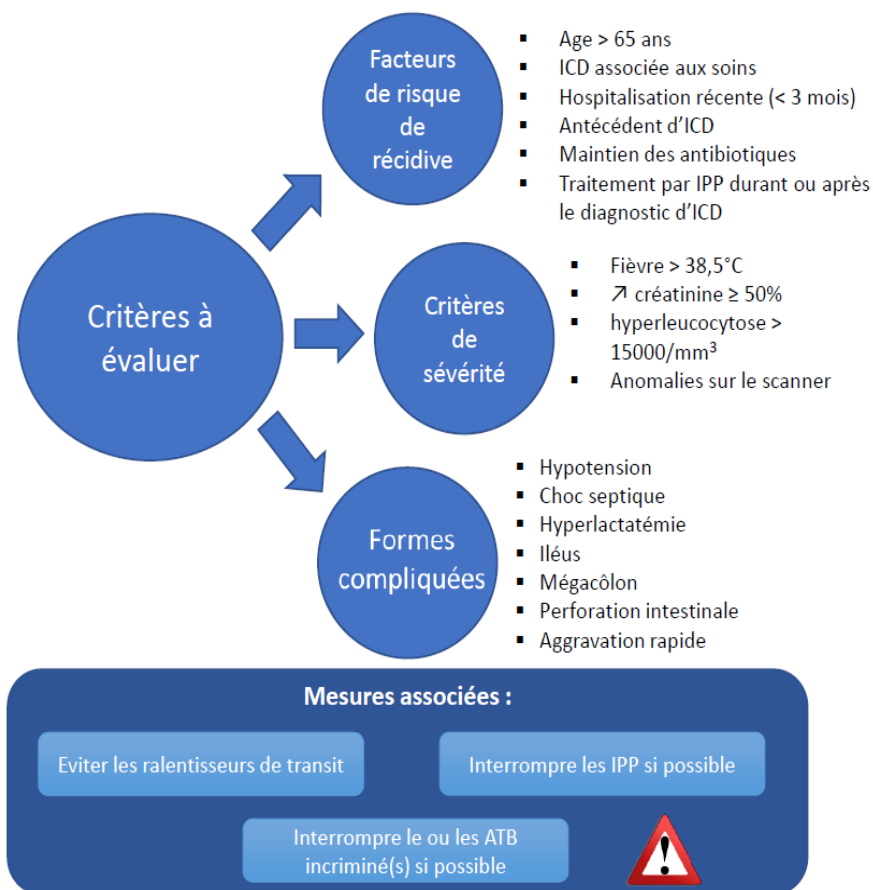
3.4.3 Communication sur les nouvelles recommandations de prise en charge de l'ICD

L'évaluation des pratiques a mis en évidence un taux conséquent de non-conformités. Pour favoriser l'application des recommandations, nous avons créé, en lien avec la CAI, un arbre décisionnel de prise en charge de l'ICD. Il aide le prescripteur à classer l'infection et indique la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre. Elle rappelle également, la méthode diagnostique au CHU de Poitiers, les mesures d'hygiène (précautions contact), les mesures associées à la prise en charge (arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons si possible, arrêt des antibiotiques en cause si possible et éviter les ralentisseurs du transit) et les critères à évaluer avant la prise en charge de l'ICD (figures 16 et 17).

Il est également rappelé que la guérison est uniquement clinique et ne nécessite pas de recontrôle microbiologique ce qui est parfois méconnu des équipes. L'étude a, en effet, révélé six reprélèvements/recontrôles après la résolution des signes cliniques des patients.

L'outil est à disposition de l'équipe soignante sur l'Intranet du CHU dans l'onglet « Bon usage des produits de santé ». Il sera également mis à disposition sur le logiciel Cyberlab lors d'un résultat bactériologique positif à *C. difficile*. Une communication par mail est également prévue (via le service de communication du CHU de Poitiers) à tous les prescripteurs et tous les pharmaciens de l'établissement (y compris les internes en médecine et en pharmacie hospitalière).

Nouvelles recommandations : Prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte



Diagnostic :

- Tableau clinique compatible avec ICD + Preuve microbiologique de la présence de *C. difficile* toxigène (toxines libres et/ou PCR positive) sans preuve raisonnable d'une autre cause de diarrhée
- ou
- Colite pseudo-membraneuse diagnostiquée lors d'une endoscopie, après une colectomie ou à l'autopsie + Test positif pour la présence de *C. difficile* toxigène.

Prélèvement sur selles diarrhéiques (liquides) uniquement ; Pot à transmettre rapidement au laboratoire.

Guérison clinique = disparition des symptômes

↳ Contrôle microbiologique après traitement non recommandé (persistance toxines et/ou spores dans les selles pendant plusieurs semaines).



Précautions complémentaires « contact » (protocole INF-PR-027)

- Chambre individuelle
- Lavage des mains à l'eau et au savon (SHA inefficace)
- Port de gants pour les contacts avec le patient et son environnement. A éliminer dans la chambre avant la sortie
- Port d'une surblouse à manches longues. A éliminer dans la chambre avant la sortie.
- Matériel de soins à UU ou individualisé. Tout dispositif sortant de la chambre doit être désinfecté avec un désinfectant spécifique à large spectre.
- Précautions levées après l'obtention de plusieurs selles moulées

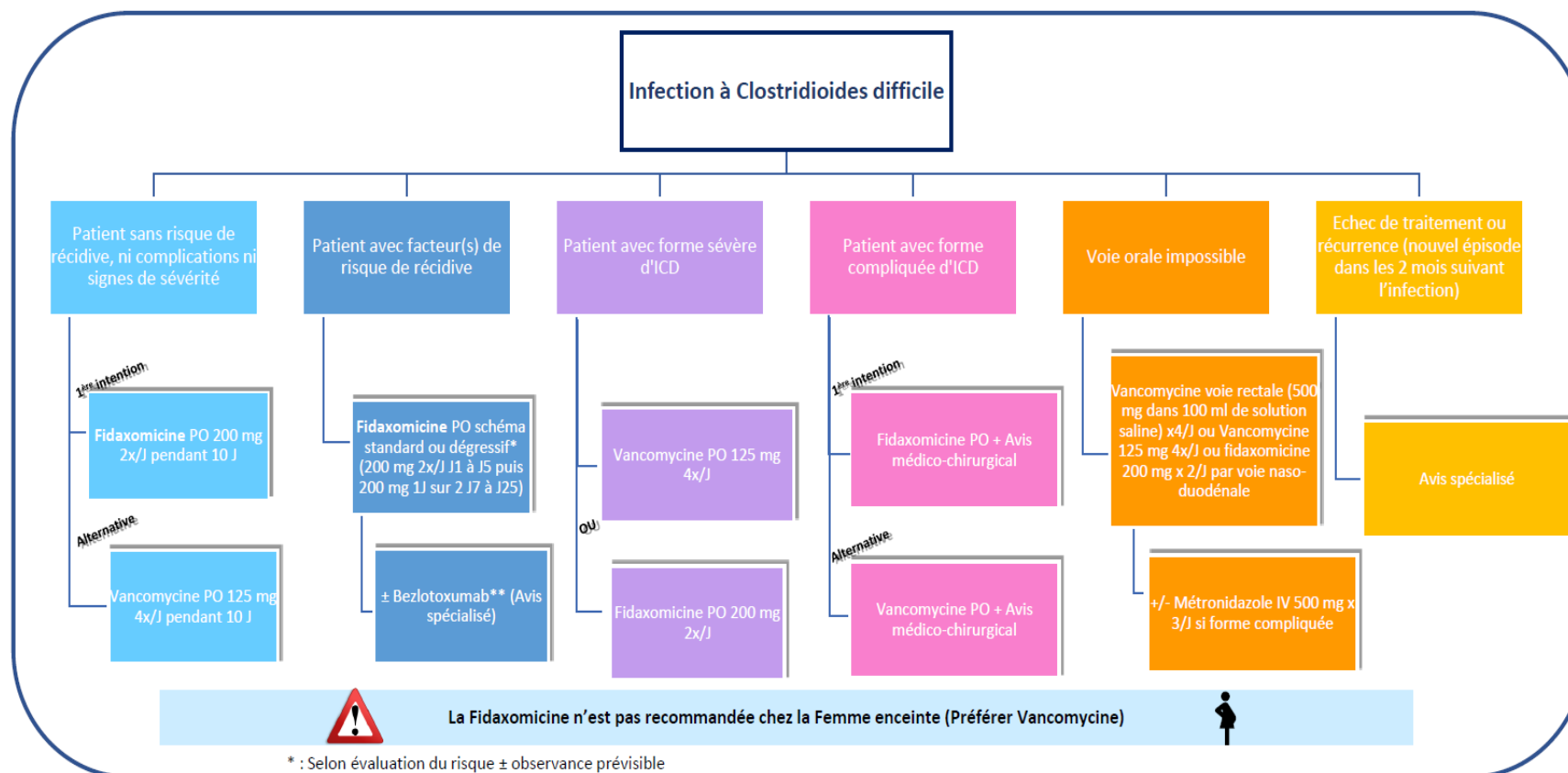


Commission des anti-infectieux V1 25/03/2022

Sources : ESCMID 2021, IDSA 2021 [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00568-1/fulltext#secsectitle0085](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00568-1/fulltext#secsectitle0085) <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clostridioides-difficile-2021-focused-update/>

Figure 16 : Recto de la communication « nouvelles recommandations : prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte »

Nouvelles recommandations : Prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte



Bon usage de la vancomycine PO : Intranet : Bon usage des produits de santé

Infos Bezlotoxumab** : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/zinplava_synthese_ct16139.pdf

Sources : ESCMID 2021, IDSA 2021 [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00568-1/fulltext#secsectitle0085](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00568-1/fulltext#secsectitle0085) <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clostridioides-difficile-2021-focused-update/>

Commission des anti-infectieux V1 25/03/2022

Figure 17 : Verso de la communication « nouvelles recommandations : prise en charge de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez l'adulte »

3.5 La rétrocession

C'est à la rétrocession que le pharmacien met en application son rôle de conseils aux patients. En effet, la vancomycine et la fidaxomicine sont des médicaments rétrocédables à prescription hospitalière. Les patients doivent se présenter à la PUI de l'hôpital pour obtenir leurs traitements. Pour le traitement de l'ICD, c'est la forme injectable de la vancomycine qui est administrée par voie orale puisque non absorbée par le tractus digestif. Le patient doit reconstituer la forme injectable pour la boire. Une fiche de bon usage à destination des patients a été élaborée au CHU de Poitiers pour aider le patient à prendre correctement son traitement et favoriser son adhésion à la prise en charge (annexe 4). Celle-ci est donnée au patient lorsqu'il vient chercher son antibiotique à la PUI. Elle rappelle au patient les modalités de prise de la vancomycine, ses modalités en cas d'oubli de prise, ses effets indésirables éventuels, ses modalités de conservation et surtout ses modalités de reconstitution.

Une réflexion pourrait être menée par l'équipe de la pharmacie pour mettre à disposition des gélules de vancomycine qui pourraient améliorer l'observance du patient.

Depuis avril 2022, une nouvelle forme de fidaxomicine est commercialisée, la suspension buvable, qui se présente sous la forme de granulés à reconstituer par un pharmacien ou un autre professionnel de santé avant sa dispensation. En effet, elle doit être reconstituée avec de l'eau purifiée car sa stabilité dans l'eau minérale, l'eau du robinet ou tout autre liquide n'a pas été établie (107) rendant impossible la reconstitution par le patient ou ses proches. De plus, la durée de sa stabilité n'est que de douze jours, sa reconstitution doit donc être réalisée de façon extemporanée. Il faut prévoir un adaptateur, à mettre en place sur le flacon, et une seringue graduée du volume nécessaire à l'administration de la posologie prescrite. Ils ne sont pas fournis par le laboratoire. Les modalités d'administration et de conservation (au réfrigérateur) doivent être expliquées au patient.

Les conseils au patient sont un moyen permettant l'amélioration de son observance et donc de sa prise en charge.

Le pharmacien hospitalier s'intègre tout au long du parcours de soins du patient atteint d'ICD en relation avec d'autres professionnels de santé. Il agit sur le référencement des médicaments, l'analyse de leur prescription et leur dispensation, répond aux demandes concernant leurs modalités d'administration, élabore des outils d'aide à la prescription et à l'administration avec des groupes pluridisciplinaires comme le COMEDIMS (Comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles) et la CAI (Commission des anti-infectieux) dont il fait partie, réalise un suivi de la consommation des antibiotiques, fourni des alternatives en cas de rupture d'approvisionnement.

Il réalise également la rétrocession des médicaments et prodigue des conseils aux patients pour les aider dans leur prise en charge et améliorer leur observance du traitement.

Du référencement au conseil lors de la dispensation, en passant par la surveillance des consommations, le pharmacien se doit d'actualiser ses connaissances pour être réactif.

4 Conclusion / Discussion

L'étude a permis de dresser un état des lieux des pratiques au sein de notre établissement. Il est apparu que les recommandations des groupes d'experts n'étaient pas suivies en totalité et que des actions de communication pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'ICD étaient nécessaires. En effet, les prises en charge de 43% des ICD du groupe A et 39% des ICD du groupe B n'étaient pas conformes. Dans 91% des cas, il s'agissait de l'utilisation d'une molécule inappropriée ou d'une posologie incorrecte. On peut néanmoins noter que l'utilisation de la fidaxomicine et la durée du traitement étaient bien intégrées par l'équipe soignante.

L'outil de communication sur la prise en charge de l'ICD sera prochainement accessible sur le logiciel Cyberlab à chaque rendu positif et sera communiqué par mail à tous les prescripteurs et pharmaciens de l'établissement. Il est déjà disponible sur l'intranet du CHU de Poitiers. Cette communication a pour objet d'aider les prescripteurs à classer les types d'ICD et à prendre en charge les patients. Une nouvelle évaluation des pratiques quelques mois après sa publication permettra d'évaluer son impact. Cet outil rappelle tous les aspects de l'ICD (mesures d'hygiène, diagnostic, prise en charge associée, antibiothérapie) et est le reflet de la pluridisciplinarité nécessaire à la prise en charge de cette infection.

Des actions ciblées sur l'utilisation des médicaments impactant la sphère digestive et plus particulièrement les IPP seraient intéressants compte tenu de la surconsommation de ceux-ci.

En tant que membre de l'équipe soignante, le pharmacien doit s'inscrire dans la politique de bon usage des antibiotiques.

Pour pouvoir répondre au mieux à ces recommandations, des réflexions sont en cours pour pouvoir proposer la transplantation de microbiote fécal au CHU de Poitiers.

L'échange pluridisciplinaire permet d'améliorer la prise en charge des patients. Des équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (EMA) ont d'ailleurs vu le jour dans de nombreux hôpitaux. Cette équipe est en général composée d'un infectiologue, d'un microbiologiste et d'un pharmacien. Elle travaille en étroite collaboration avec l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH). Ses missions sont le bon usage des antibiotiques et une activité de consultation en antibiothérapie au niveau local, dans leur établissement. Elle est encadré au niveau régional par le CRAtb (Centre régional en antibiothérapie) qui apporte un appui à l'ARS (Agence régionale de santé) dans la coordination de la politique du bon usage des antibiotiques (108).

L'ICD est une infection nosocomiale dans la majorité des cas mais elle se développe de plus en plus en milieu communautaire. Cependant, le médecin généraliste ne peut pas prescrire la vancomycine et la fidaxomicine, ces molécules étant à prescription restreinte hospitalière. Il ne peut prescrire que le métronidazole, qui est moins efficace que la vancomycine ou la fidaxomicine. Il semble important qu'une stratégie de prise en charge de l'ICD communautaire soit développée. Des outils de communication sur le bon usage en ville seraient intéressants.

Bibliographie

1. Seksik P. Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ? GASTRO ENTÉROLOGIE. :10.
2. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017. Eurosurveillance [Internet]. 29 août 2019 [cité 19 sept 2022];24(35). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.35.1800638>
3. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica. 2014;2014:1-9.
4. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. août 2016;40:95-9.
5. Hall IC. INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS: WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE, BACILLUS DIFFICILIS. Am J Dis Child. 1 févr 1935;49(2):390.
6. Dinh A, Bouchand F, Le Monnier A. Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des infections à *Clostridium difficile*. Rev Médecine Interne. sept 2015;36(9):596-602.
7. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. Int J Infect Dis. janv 2007;11(1):5-10.
8. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*—Associated Diarrhea. ARCH INTERN MED. 2001;161:9.
9. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. juill 2019;38(7):1211-21.
10. Gateau C, Couturier J, Eckert C, Lalande V, Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. Rev Francoph Lab. sept 2018;2018(505):48-56.
11. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol. oct 2016;14(10):609-20.
12. Eckert C, Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. médecine/sciences. févr 2010;26(2):153-8.
13. Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, et al. Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. Kraft CS, éditeur. J Clin Microbiol. juill 2017;55(7):1998-2008.
14. Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Mai 2019 ; 142.
15. Spigaglia P, Mastrantonio P, Barbanti F. Antibiotic Resistances of *Clostridium difficile*. In: Mastrantonio P, Rupnik M, éditeurs. Updates on *Clostridium difficile* in Europe [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 6 sept 2022]. p. 137-59. (Advances in Experimental

Medicine and Biology; vol. 1050). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72799-8_9

16. Cattoir V, Tattevin P. Fidaxomicine, un nouveau traitement pour les infections à *Clostridium difficile*. J Anti-Infect. mars 2012;15(1):32-8.
17. Haute autorité de santé. Argumentaire : Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *clostridium difficile*. juill 2016;71.
18. Ministère de la santé et des solidarités. Plan d'actions pour le contrôle des infections à *clostridium difficile*.2006;6.
19. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey. Médecine Mal Infect. févr 2013;43(2):67-74.
20. Davies K A, Davis G L, Ashwin H, Lee F, Longshaw C M, Wilcox M H. Second report from the European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* Infection in hospitalized patients with Diarrhoea (EUCLID). Avril 2014 ; 2.
21. Barbut F, Guery B, Eckert C. Comment traiter une infection digestive à *Clostridium difficile* en 2014 ? Réanimation. mai 2014;23(3):284-97.
22. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization Versus Carriage of *Clostridium difficile*. Infect Dis Clin North Am. mars 2015;29(1):13-28.
23. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 16 avr 2015;372(16):1539-48.
24. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis. 15 janv 2008;46(s1):S12-8.
25. Buyse S, Azoulay E, Barbut F, Schlemmer B. Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation. juin 2005;14(4):255-63.
26. Ducasse V, Vu Xuan Chi S, Laganier J, Teixeira A. Point sur l'émergence des infections récidivantes à *Clostridium difficile* chez le sujet âgé. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. févr 2014;14(79):26-31.
27. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. Gut Liver. 15 janv 2014;8(1):1-6.
28. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. Dis Mon. mai 2015;61(5):181-206.
29. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. déc 2021;27:S1-21.
30. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect. mai 2018;24(5):463-8.

31. Eckert C, Lalande V, Barbut F. Diagnostic des infections à Clostridium difficile. J Anti-Infect. juin 2011;13(2):67-73.
32. Bertaiola L. Diagnostic microbiologique des infections à Clostridium difficile. Rev Médicale Suisse. 2015;4.
33. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. déc 2009;15(12):1053-66.
34. Vidal Métronidazole [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metronidazole-2370.html>
35. RCP banque claudes bernard Métronidazole [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=679138&p=r00ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYyAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAApc4gAAAAJOABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAWNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEyMTIxMj==>
36. RCP Vancomycine [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66193112&typedoc=R>
37. Vidal Vancomycine [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vancomycine-6898.html>
38. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Vancomycine. Oct 2018 ; 2.
39. Vidal Fidaxomicine [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fidaxomicine-23489.html>
40. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Fidaxomicine. Oct 2020 ; 29.
41. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Tygacil. Nov 2011 ; 19.
42. Vidal Tigécycline [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tigecycline-22811.html>
43. RCP Tigécycline [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313996.htm>
44. Sokol H. Transplantation fécale. 2018 ; 6.
45. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection. Clin Microbiol Infect. mars 2014;20:1-26.
46. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 19 mars 2018;66(7):e1-48.
47. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare

Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis. 7 sept 2021;73(5):e1029-44.

48. ANSM. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. Nov 2016 ; 15.
49. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Scanzi J, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection : guidelines for clinical practice. 2015;22:14.
50. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 31 janv 2013;368(5):407-15.
51. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Gastroenterology. avr 2019;156(5):1324-1332.e3.
52. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther. mai 2015;41(9):835-43.
53. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Bezlotoxumab. Juil 2017 ; 27.
54. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Zinplava 25 mg/mL ; 26.
55. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. 26 janv 2017;376(4):305-17.
56. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis. 16 août 2018;67(5):649-56.
57. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity: A Systematic Review. Clin Neuropharmacol. nov 2011;34(6):241-7.
58. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. Clin Infect Dis. 1 août 2007;45(3):302-7.
59. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. Clin Infect Dis. 1 août 2014;59(3):345-54.
60. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. 3 févr 2011;364(5):422-31.
61. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. avr 2012;12(4):281-9.

62. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk Factors for Systemic Vancomycin Exposure Following Administration of Oral Vancomycin for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* févr 2015;35(2):119-26.
63. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis.* 1 août 2012;55(suppl 2):S154-61.
64. McFarland LV. Breaking the Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium difficile* Disease. 2002;97(7):7.
65. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea in Patients With Cancer Treated With Fidaxomicin or Vancomycin. *J Clin Oncol.* 1 juill 2013;31(19):2493-9.
66. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Gunner Deery H. Treatment of Antibiotic-Associated *Clostridium difficile* Colitis with Oral Vancomycin: Comparison of Two Dosage Regimens. *American Journal of Medicine.* Janvier 1989 ; 5.
67. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sirard S, Fortier LC, et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis.* déc 2010;10(1):363.
68. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? *Infection.* avr 2020;48(2):173-82.
69. Vega AD, Heil EL, Blackman AL, Banoub M, Kristie Johnson J, Leekha S, et al. Evaluation of Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Therapy in Critically Ill Patients with Non-Fulminant Severe *Clostridioides difficile* Infection. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mai 2020;40(5):398-407.
70. Rokas KEE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2015;61(6):934-41.
71. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2020;39(6):1053-8.
72. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* déc 2016;22(12):990-5.
73. Akamine CM, Ing MB, Jackson CS, Loo LK. The efficacy of intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: a case series. *BMC Infect Dis.* déc 2016;16(1):316.
74. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect.* mars 2015;21(3):248.e9-248.e16.
75. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, Sagi S, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile* : A promising treatment approach. *Gut Microbes.* 4 mai 2017;8(3):289-302.


76. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis.* mars 2018;18(3):296-307.
77. Soriano MM, Danziger LH, Gerding DN, Johnson S. Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple *Clostridium difficile* Infection Recurrences That Are Refractory to Standard Therapies. *Open Forum Infect Dis.* 1 sept 2014;1(2):ofu069.
78. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2011;53(5):440-7.
79. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile* -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* juill 2012;107(7):1001-10.
80. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* déc 2008;70(4):298-304.
81. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009. :60.
82. Institut national de recherche et de sécurité. Précautions complémentaires « Contact ». :1.
83. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1 juin 2014;35(6):628-45.
84. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2014;11(8):506-14.
85. Newberry SJ. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 9 mai 2012;307(18):1959.
86. Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. :14.
87. Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. Cochrane IBD Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 23 janv 2008 [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004611.pub2>
88. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2008;371:9.
89. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggle M, Montgomery A, et al. Follow-on RifAmin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. :8.
90. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Tixtar. Nov 2015 ; 15.

91. Vidal Rifaximine [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rifaximine-23292.html#:~:text=Rifaximine%20%3A%20M%C3%A9canisme%20d'action&text=La%20rifaximine%20peut%20inhiber%20la,pathogen%C3%A8se%20de%20l'enc%C3%A9phalopathie%20h%C3%A9patique>.
92. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Review. *Dig Dis Sci.* janv 2011;56(1):19-26.
93. Shahani L, Koirala J. Use of intravenous immunoglobulin in severe *Clostridium difficile* - associated diarrhea. *Hosp Pract.* 3 juill 2015;43(3):154-7.
94. Jarmo O, Veli-Jukka A, Eero M. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Ann Med.* 17 févr 2020;52(1-2):12-20.
95. Carlson TJ, Endres BT, Bassères E, Gonzales-Luna AJ, Garey KW. Ridinilazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *Expert Opin Investig Drugs.* 3 avr 2019;28(4):303-10.
96. Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R, Hazan S, Pullman J, Lucasti C, et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* juill 2017;17(7):735-44.
97. Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2019;12:175628481984765.
98. Henderson M, Bragg A, Fahim G, Shah M, Hermes-DeSantis E. A Review of the Safety and Efficacy of Vaccines as Prophylaxis for *Clostridium difficile* Infections. *Vaccines.* 2 sept 2017;5(3):25.
99. CTINILS. Définition des infections associées aux soins. Mai 2007 ; 11.
100. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Jan 2017 ; 44.
101. Haute autorité de santé. Communiqué de presse. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
102. Adams SD, Mercer DW. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. :6.
103. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical Risk Factors for Severe *Clostridium difficile* –associated Disease. *Emerg Infect Dis.* mars 2009;15(3):415-22.
104. Haute autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Avril 2008 ; 23.
105. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhose-2-dgssd5a-n-2002-272-du-2-mai-2002-relative-au-bon-usage-des-antibiotiques-dans-les-etablissements-de-sante-et-a-la-mise-en-place-a-titre-experimental-de-centres-de-conseil/>


106. Omedit Bretagne. E-outil consores [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur:
<https://www.omeditbretagne.fr/activites-et-thematiques/infectiologie/e-outil-consores/>
107. RCP Difclir suspension buvable. 48.
108. Ministère des solidarités et de la santé. Guide réflexe, propositions à titre indicatif d'organisation régionale de la prévention de l'antibiorésistance, dans sa dimension de promotion du bon usage des antibiotiques. Mai 2020 ; 12.



Annexes

Annexe 1 : Ordonnance des anti-infectieux au CHU de Poitiers

 ORDONNANCE POUR ANTI-INFECTION		
Prescripteur Date de prescription: ____/____/____ Nom : Spécialité : Service : UF : Téléphone : Signature : <input type="checkbox"/> Avis du référent en infectiologie Nom :	Patient Etiquette patient OBLIGATOIRE Poids (kg) : Date du début de traitement : ____/____/____	
NIVEAU 2 : Anti-infectieux sur ordonnance : CEFAZOLINE - CEFOTAXIME - CEFTRIAXONE - CIPROFLOXACINE - OFLOXACINE - PIPERACILLINE - CLOXACILLINE IV - CLINDAMYCINE - FIDAXOMYCINE - ITRACONAZOLE - POSACONAZOLE NIVEAU 3 : Anti-infectieux sur ordonnance, et nécessitant un avis de référent en infectiologie pour une poursuite à 72h : AZTREONAM - AMIKACINE - GENTAMICINE - IMIPENEME - MEROPENEME - PIPERACILLINE/TAZOBACTAM - VANCOMYCINE - CEFEPIME - DAPTOMYCINE - FLUCONAZOLE - VORICONAZOLE per os - VORICONAZOLE IV* - CASPOFUNGINE* NIVEAU 4: Anti-infectieux sur ordonnance, et nécessitant systématiquement un avis de référent en infectiologie : TOBRAMYCINE - CEFTAZIDIME - CEFTAROLINE - CEFTOBIPROLE - CEFIDEROCOLE* - ERTAPENEME - TEMOCILLINE - FOSFOMYCINE IV - LINEZOLIDE - TEDIZOLIDE - DALBAVANCINE - MOXIFLOXACINE - DELAFLOXACINE - TIGECYCLINE - CEFTAZIDIME/AVIBACTAM* - CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM - MEROPENEME/VABORBACTAM* - IMIPENEME/RELEBACTAM - LEVOFLOXACINE - NORFLOXACINE - TEICOPLANINE - COLIMYCINE - RIFAMPICINE - AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE* - AMPHOTERICINE B IV - 5-FLUCYTOSINE - ISAVUONAZOLE per os - ISAVUONAZOLE IV* - MICA FUNGINE* * : molécules en sus du GHS – merci d'utiliser le formulaire de prescription spécifique : intranet → pôle → pharmacie → les médicaments → ordonnances		
Dénomination commune de l'anti-infectieux	Voie d'administration	POSOLOGIE Prise unitaire x nombre prises/j
		X / J
		X / J
		X / J
<input type="checkbox"/> Traitement initial (3 jours) <input type="checkbox"/> Prolongation (5 jours) <input type="checkbox"/> Modification (5 jours)		
Souche : <input type="checkbox"/> Suspectée et/ou site colonisé : <input type="checkbox"/> Isolée (préciser) : nature du prélèvement :		
Dispensation		
Nom & signature du pharmacien :		Date : ____/____/____
CI créat (Cockroft/MDRD) :		
Commentaires à enregistrer :		
Nom & signature du préparateur :		
Date : ____/____/____	Spécialité/dosage :	Forme : Quantité : Durée (j) :
Date : ____/____/____	Spécialité/dosage :	Forme : Quantité : Durée (j) :
Date : ____/____/____	Spécialité/dosage :	Forme : Quantité : Durée (j) :

Annexe 2 : Fiche réflexe de la vancomycine injectable

	SERVICE PHARMACIE	Commission des anti-infectieux
	VANCOMYCINE	

GÉNÉRALITÉS	
<ul style="list-style-type: none"> - Famille des glycopeptides - Ordonnance spécifique antibiotique large spectre – niveau 3 	 Retrocession  Temp Ambiante


BON USAGE	
1. Informations indications : <ul style="list-style-type: none"> - Infections graves à staphylococcus (<i>S. aureus</i>, <i>SCN</i>), résistants à la méticilline - Infections graves à streptocoques ou staphylocoques en cas d'allergie aux β-lactamines - Infections à <i>Clostridium difficile</i> sévères (administrer PO de la solution injectable) - Enterocoques Gram(+) résistant aux β-lactamines - Verrous (pas besoin d'avis pour la poursuite des verrous) 	2. Informations posologiques : <ul style="list-style-type: none"> - Posologie usuelle pour les adultes : <ul style="list-style-type: none"> o Dose de charge 15mg/kg puis dose entretien 30mg/kg o /!\ en héмато-greffe, dose de charge 35mg/kg et dose d'entretien 35mg/kg o Obèse : poids réel (mais dosage possible dès 24h pour vérifier si pas de surdosage) - Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal : <ul style="list-style-type: none"> o Cf. GPR si insuffisance rénale
3. Préconisations pour l'administration : <ul style="list-style-type: none"> - Perfusion IV lente ou continue. Risque de nécrose. 	4. Protocoles liés : <ul style="list-style-type: none"> - Infection du liquide de dialyse péritonéale
5. Situations à éviter : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale. Remplacer par daptomycine - Association avec pipéracilline/tazobactam pendant plus de 5 jours. 	6. Surveillance(s) : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Vancocinémie à l'équilibre</i>

VALIDATION	
Rédaction	Validation
Date : 15/09/2022 Nom (s): JORDY. A; P.LAZARO	Date : 15/09/2022 Nom (s): CATROUX. M; ELSENDOORN. A; LE MOAL. G

Annexe 3 : Exemple de fiche pour le Tygacil® du guide des injectables



Détails - Mozilla Firefox

https://srvintranet.chu-poitiers.fr/dc56852a-10ef-49b2-8bca-3f8587e9d7d9.aspx?Noml

 [Imprimer](#)

TYGACIL 50 mg Flacons 50 mg

FICHE INJECTABLE:

Produit	TYGACIL 50 mg Flacons 50 mg
DCI	Tigecycline
Dosage / conditionnement	50 mg - flacon poudre
Conditions de conservations	 Temp Ambiante
Reconstitution	NaCl 0,9% - 5,3 mL Autres possibles: G5%, Ringer lactate
Dilution	NaCl 0,9% - 100mL Autre possible G5%
Mode d'administration	IV perfusion 30-1h
Sortie d'hospitalisation	 Usage hospitalier
Compatibilités/incompatibilités	ne pas mélanger avec AMPHOTERICINE B, DIAZEPAM, ESOMEPRAZOLE, OMEPRAZOLE, AVEC SUBSTANCES pH > 7
Remarques (surveillance - protection - douleur)	La solution reconstituée doit être de couleur jaune à orange
Fiche d'administration	

Fermer

Annexe 4 : Fiche sur la vancomycine à usage des patient





LES BONNS RÉFLEXES

Contactez rapidement le médecin en cas

- réactions d'hypersensibilité ;
- perte d'audition ;
- réactions bulleuses sévères.

N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur

Éviter l'automédication. Pensez à préciser à votre médecin traitant et à votre pharmacien l'ensemble de votre traitement (médicaments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires ...).

Vancomycine

À L'ATTENTION DES PATIENTS



CHU POITIERS
Pharmacie - Rétrocession

2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex
Téléphone : 05 49 44 38 01
Fax: 05 49 44 39 72
pharmacie@chu-poitiers.fr
www.chu-poitiers.fr



Pour toute urgence, contacter le 15



Ce médicament est un antibiotique qui vous a été prescrit par un médecin hospitalier.

Il est uniquement dispensé au sein d'une **pharmacie hospitalière**, en rétrocession, sur présentation de votre ordonnance.

Quelles sont les indications de ce traitement ?

La vancomycine peut se prendre aussi bien par voie intraveineuse que par voie orale selon l'indication du traitement.

La vancomycine par voie intraveineuse est prescrite au décours d'infections systémiques graves, l'administration est réalisée par un infirmier à domicile.

La vancomycine par voie orale est prescrite pour prendre en charge une infection digestive à *Clostridium difficile*. L'administration peut être faite en autonomie par le patient.

Comment conserver votre médicament ?

Conserver ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

A garder hors de portée des enfants

LA VANCOMYCINE PAR VOIE ORALE

Les flacons qui vous ont été délivrés sont des **flacons pour solution injectable** car il n'existe pas de vancomycine sous la forme buvable.

Néanmoins ils peuvent être **utilisés pour préparer une solution buvable**.

Après ouverture des flacons, reconstituer la poudre à l'aide de la seringue avec 10 mL d'eau de boisson.

Le traitement se prend **en 4 prises par jour, toutes les 6 heures**, prendre la dose prescrite avant les repas, **avec un jus d'orange** par exemple si le goût est désagréable.



Que faire en cas d'oubli de prise ?

- Prendre la dose suivante à l'heure habituelle
- Ne pas prendre une double dose

Quels sont les éventuels effets indésirables ?

La **vancomycine en solution buvable** n'est quasiment pas retrouvée dans la circulation sanguine ; elle **agit localement au niveau digestif**.

Toutefois, en cas de lésions digestives sévères, des effets indésirables ont été rapportés tels que nausées, vomissements, problèmes auditifs, atteintes rénales, réactions allergiques

Comment reconstituer la vancomycine pour l'utiliser en solution buvable ?

Retirer le flacon de sa boîte
Retirer l'opercule de couleur du flacon

Enlever la capsule en aluminium
Retirer le bouchon pour ouvrir le flacon

Remplir un verre d'eau potable. A l'aide de la seringue graduée, prélever 5 millilitres d'eau
Ajouter l'eau prélevée dans le flacon.

Refermer le flacon avec le bouchon
Prendre le flacon et agiter vigoureusement (pendant au moins 30 secondes) jusqu'à dissolution complète

Renouveler la manipulation : à l'aide de la seringue graduée, prélever de nouveau 5mL d'eau potable
Retirer le bouchon pour y introduire l'eau prélevée

Refermer le flacon avec le bouchon
Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre

Jeter l'eau potable qui reste dans le verre
Garder la seringue graduée pour les étapes suivantes

Retirer le bouchon pour ouvrir le flacon contenant la solution reconstituée
A l'aide de la même seringue graduée, prélever le volume pour une prise.

Transférer le volume prélevé dans un verre
Le goût de la solution peut être masqué en y ajoutant de l'eau sucrée, jus d'orange ou sirop de fraise.
Mélanger toujours la solution prête à être administrée avant la prise du médicament

La **vancomycine en solution buvable** n'est quasiment pas retrouvée dans la circulation sanguine ; elle **agit localement au niveau digestif**.

Toutefois, en cas de lésions digestives sévères, des effets indésirables ont été rapportés tels que nausées, vomissements, problèmes auditifs, atteintes rénales, réactions allergiques

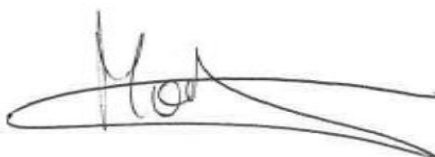
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Eloïse MONFORT, née le 06/02/1993 à Laon

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21809382

N° Thèse : 72

Nom et Prénom : MONFORT Eloïse

Sujet : Infection à Clostridioides difficile : évaluation des pratiques et implication du pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers.

Poitiers, le : 10/10/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MONFORT ELOISE	N° 72
TITRE DE LA THÈSE	
Infection à <i>Clostridioides difficile</i> : évaluation des pratiques et implication du pharmacien dans la prise en charge au CHU de Poitiers.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
<p><i>Clostridioides difficile</i> est une bactérie colonisant le tractus digestif de l'homme et des mammifères et pouvant se révéler pathogène lors d'un déséquilibre du microbiote intestinal. La prise d'antibiotiques constitue le premier facteur de risque d'infection, rendant primordiale une politique de bon usage des anti-infectieux. L'infection à <i>Clostridioides difficile</i> (ICD) est dans la majorité des cas nosocomiale mais son incidence en milieu communautaire augmente. L'ICD récidive dans 20% des cas ce qui rend difficile sa prise en charge. Des groupes d'experts européens et américains ont élaboré de nouvelles recommandations de prise en charge de cette infection en 2021.</p> <p>Dans un premier temps, nous avons réalisé une évaluation des pratiques de prise en charge de 156 patients ayant un prélèvement bactériologique positif à <i>C. difficile</i> au CHU de Poitiers durant la période du 1er janvier 2019 au 18 juillet 2022. Dans un second temps, nous avons étudié l'implication du pharmacien dans la prise en charge de l'ICD au CHU de Poitiers.</p> <p>Notre étude a révélé des non-conformités dans la prise en charge de l'ICD (41,5% des patients). Elle concernait majoritairement la prise en charge du patient par une molécule inappropriée au type d'infection ou une posologie non conforme. Cette étude nous révèle qu'il est nécessaire de mettre en place des actions pour améliorer la prise en charge de l'ICD au CHU de Poitiers.</p> <p>La prise en charge de l'ICD est pluridisciplinaire, faisant intervenir de nombreux acteurs. Elle concerne à la fois les équipes médicales et paramédicales, les équipes opérationnelles d'hygiène, les microbiologistes, les infectiologues et les équipes pharmaceutiques. Elle nécessite donc coopération et communication. Le pharmacien intervient dans le parcours de soins du patient infecté, de la prévention à la thérapeutique. Il réalise l'approvisionnement et le référencement des molécules utilisées, l'analyse pharmaceutique des prescriptions, participe à l'élaboration d'outils de communication et réalise la rétrocession aux patients.</p>	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE, COLITE, INFECTION, PHARMACIEN, PRISE EN CHARGE, RECOMMANDATION, PLURIDISCIPLINAIRE, EVALUATION DES PRATIQUES, BON USAGE	
JURY	
PRÉSIDENT : Docteur Laura Foucault-Fruchard, Pharmacien, Enseignant hospitalo-universitaire, CHRU Tours	
MEMBRES :	
Docteur Pauline Lazaro, Pharmacien hospitalier, CHU de Poitiers	
Docteur Sarah Thévenot, MCU-PH, Hygiène hospitalière, CHU de Poitiers	
Docteur Antoine Elsendoorn, Médecin interniste, CH de Châtellerauld	
Docteur Anthony Michaud, PH Biologiste, CHU de Poitiers	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 10 octobre 2022 à Poitiers	