



Prise en charge thérapeutique des infections à Clostridioïdes difficile toxinogène

Hospital Outbreak Support Team (HOST) MOVE
Groupes de Gestion de l'Antibiothérapie Réseau Move
Juin 2023

Table des matières	2
1. Scope	3
2. Définitions	3
3. Prélèvements bactériologiques.....	5
3.1. Quand faut-il effectuer un prélèvement de selles ?	5
3.2. Conditions de collecte	5
3.3. Transport et conservation	6
4. Prise en charge	6
4.1. Quelques principes.....	6
4.2. Patients adultes hospitalisés	7
4.3. Patients adultes en ambulatoire (MR-MRS).....	8
5. Conditions de remboursement	9
5.1. Vancomycine	9
5.2. Fidaxomicine.....	10
5.3. Métronidazole	10
6. Références.....	11

1. Scope

Les recommandations thérapeutiques suivantes s'adressent **aux patients adultes** et **excluent la patiente enceinte ou allaitante**.

Pour les patients pédiatriques, il y a lieu de se référer à l'antibioguide pédiatrique ou prendre contact avec le service d'infectiologie pédiatrique.

2. Définitions

Portage asymptomatique à Clostridioïdes difficile (colonisation)	Présence d'une souche de Clostridioïdes difficile (GDH +) dans les selles, toxigène (pathogène) ou non (non pathogène), en l'absence de tableau clinique ou radiologique ou endoscopique compatible : = PAS de traitement
Infection à Clostridioïdes difficile toxigène (ICD)	preuve conjointe de la bactérie sous forme végétative (GDH +) et des toxines libres (A/B) ET tableau clinique/radiologique ou endoscopique compatible, après exclusion d'autres causes de diarrhée : prise en charge thérapeutique (cfr tableau)
ICD <i>non sévère</i> ✓ Diarrhée post-antibiotiques simple ✓ Colite pseudomembraneuse	Leucocytose < 15000/mm ³ , pas d'augmentation de la créatinine sérique diarrhée fécale (min 3/24h) sans glaire ni sang visibles sans autre cause de diarrhée, fièvre modérée possible, pas d'altération marquée de l'AEG, muqueuse d'aspect normal (pas de pseudomembrane, pas d'ulcération) diarrhée liquide abondante (> 7/24h), fièvre, d+ abdominales, syndrome biologique inflammatoire, hyperleucocytose, pseudomembranes éparses ou confluentes
ICD <i>sévère</i>	Présence d' au moins un facteur de sévérité: Fièvre > 38,5°C, hyperleucocytose (≥ à 15 x 10 exp9/L), augmentation de la créatinine sérique (> 50 % par rapport à <i>baseline</i>)

ICD sévère et compliquée (ou colite fulminante)	AEG profonde, diarrhée profuse, déshydratation pouvant évoluer vers l'hypotension/choc hypovolémique, polynucléose > 20,000/mm ³ , lactate sérique élevé ≥ 5, ascite non imputable à d'autres causes, hypo albuminémie marquée < 30 g/L, iléus, diamètre colon transverse > 6 cm (mégacôlon toxique) ou perforation coliques, détérioration rapide de l'état clinique du patient (colite fulminante)
Récidive d'ICD	Réinfection (nouvelle souche) dans les 8 semaines* suivant un épisode infectieux résolutif (disparition des signes cliniques entre les épisodes) avec un traitement bien conduit (choix de l'antibiotique, posologie, durée) *marge de 4 à 12 semaines selon les études
ICD réfractaire	infection ne répondant pas au traitement antibiotique recommandé, après 3 à 5* jours de traitement bien conduit *tenir compte d'une réponse clinique plus lente avec le métronidazole (5j)
Réponse au traitement	résolution de la diarrhée pendant au moins 48h après la finalisation du traitement en absence d'apparition ultérieure de paramètres de sévérité (cliniques, radiologiques et/ou biologiques).
Patients à haut risque de récurrence d'ICD	Patient > 65 ans ET au moins un facteur de risque (FR) de récurrence : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'ICD, de récurrence(s) ou d'ICD sévère - Infection nosocomiale à CD - Comorbidités sévères sous-jacentes (immunosuppression, thérapie anticancéreuse, chirurgie gastro-intestinale,...) - Hospitalisation ou soins de longue durée et/ou utilisation d'antibiotiques récentes, < 3 mois avant l'épisode d'ICD - Usage continu d'un antibiotique dans le cadre d'une autre infection - Inhibiteurs de la pompe à protons instaurés durant ou après le diagnostic d'ICD
Contre-indication à la vancomycine	Patients allergiques à la vancomycine. La vancomycine administrée par voie orale n'étant pas absorbée par la muqueuse intestinale, il n'a pas lieu de tenir compte de ses effets oto et néphrotoxiques.

3. Prélèvements bactériologiques

3.1. Quand faut-il effectuer un prélèvement de selles ?

La recherche de *Clostridioïdes difficile* dans les selles s'effectue chez le patient hospitalisé ou institutionnalisé (MRS) souffrant de diarrhées (minimum 3 selles liquides/24h), préalablement à l'instauration d'un traitement.

Le contrôle des coprocultures après traitement n'est pas indiqué *sauf* en cas de persistance ou récidives des symptômes.

3.2. Conditions de collecte

Matériel :

- Flacon-cuillère propre et sec
- Flacon hermétique transparent propre et sec à usage unique



Procédure de collecte des selles :

- Recueillir les selles dès leur émission dans un récipient propre et sec
- Eviter le contact avec l'eau et l'urine : ne jamais récolter les selles dans l'eau de la cuvette des toilettes, vider la vessie au préalable
- Ne pas utiliser de papier toilette pour récolter les selles (imprégnation de sels de baryum, inhibiteurs pour les microorganismes pathogènes)
- Prélever, à l'aide d'un flacon-cuillère, l'équivalent d'une noisette de selles (idéalement une portion muco-purulente ou sanglante lorsqu'il en existe) puis transférer cet aliquote dans un flacon hermétique transparent propre à usage unique
- Contrôler la fermeture correcte du pot stérile, sans forcer
- Etiqueter impérativement le prélèvement avec les coordonnées du patient et en temps réel (date, heure)

3.3. Transport et conservation

Le prélèvement est **immédiatement** acheminé vers le laboratoire afin d'éviter la dessiccation et la prolifération des bactéries et levures commensales. S'il ne peut être acheminé directement, le prélèvement doit parvenir au laboratoire dans un délai maximal de 2h, conservé à température ambiante. Au-delà, le prélèvement peut être conservé au frigo (4°C) et acheminé au laboratoire, dans les 24h maximum.

4. Prise en charge

4.1. Quelques principes

En parallèle de l'instauration d'un traitement antibiotique, les mesures suivantes sont conseillées :

- ✓ Arrêt des antibiotiques inducteurs (*) inutiles
- ✓ En cas de nécessité, remplacement par un antibiotique alternatif de moindre incidence sur le microbiote
- ✓ Réhydratation adéquate
- ✓ Éviter les ralentisseurs de transit (ex. Imodium®)
- ✓ Revoir l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Antibiotiques inducteurs (*)	
Risque élevé d'induction d'ICD	Fluoroquinolones (toutes générations confondues) Céphalosporines (toutes générations confondues) Monobactames (aztréonam) Carbapénèmes (méropénem) Clindamycine
Risque faible d'induction d'ICD	Pénicillines, Macrolides, Sulfamidés, tétracyclines, Aminoglycosides, glycopeptides

L'usage des **probiotiques** n'est pas recommandé en raison de l'absence de preuves suffisantes de leur efficacité et d'un risque de retard de reconstitution du microbiote. Leur utilisation demande la prise de précautions chez les patients immunodéprimés.

4.2. Patients adultes hospitalisés

Tableau clinique	1 ^{er} choix	Alternative
1 ^{er} épisode d'ICD non sévère	Vancomycine per os 125mg tous les 6h (J10)	Si allergie à la vancomycine : <ul style="list-style-type: none"> - Patient sans FR de récurrence : métronidazole 500 mg cp q8h (J10) - Patient > 65 ans et min. 1 FR : Fidaxomicine orale 200 mg 1 cp q12h (J10)
2 ^{ème} épisode d'ICD non sévère = 1 ^{ère} récurrence	vancomycine per os <i>schéma étendu/pulsé</i> : 125 mg 4 fois par jour pendant 14jours, 125 mg 3 fois par jour pendant 1 semaine, 125 mg 2 fois par jour pendant 1 semaine, 125 mg 1 fois par jour une semaine, 125 mg tous les 2 jours pendant 1 semaine, 125 mg tous 3 jours pendant 1 semaine	Si allergie à la vancomycine <u>et</u> 1er traitement s/ fidaxomicine : Fidaxomicine per os 200 mg schéma <i>pulsé</i> : 200 mg q12h J1 à J5 puis 200 mg 1 jour sur 2 de J6 à J25
≥ 3 ^{ème} épisode d'ICD non sévère (≥ 2 ^{ème} récurrence)	fidaxomicine per os 200 mg q12h (J10)	Si 1er traitement par fidaxomicine : fidaxomicine per os schéma pulsé : 200 mg q12h J1 à J5 puis 200 mg 1 jour sur 2 du J6 à J25
ICD sévère	vancomycine per os 125 mg q6h (J10)	Si allergie à la vancomycine : fidaxomicine per os 200mg q12h (J10)
ICD sévère compliquée	vancomycine per os 125 mg q6h pdt 10 jours ou par sonde naso-gastrique (SNG) <u>Si iléus</u> : vancomycine intra rectale +/- métronidazole 500mg i.v. q8h considérer l'ajout de tigécycline i.v. : dose de charge (DC) 100 mg puis 50 mg q12h + transplantation du microbiote fécal (TMF) <i>si réfractaire</i> avis chirurgical ; colectomie subtotale urgente en cas de perforation intestinale, aggravation clinique malgré traitement maximal : mégacôlon, iléus sévère, abdomen aigu (ICD compliquées réfractaires)	
ICD réfractaire non sévère	considérer diagnostics alternatifs	

Le schéma « hautes doses » de **vancomycine orale 500 mg q6h n'est plus recommandé** (apparition d'effets secondaires systémiques sans gain d'efficacité, sélection d'Entérocoques résistants).

Si l'administration par voie orale (per os) est impossible :

- ✓ Administration par sonde naso-gastrique (NSG) :
 - vancomycine (solution reconstituée)
 - fidaxomicine : comprimé préalablement écrasé et mis en suspension à l'aide de 10 à 15 ml d'eau
- ✓ Administration intraluminale par sonde rectale :
 - vancomycine 500mg/100ml de NaCl 0,9%, toutes les 6h
 - absence de données pour l'administration intra rectale de fidaxomicine

Hors schéma d'administration pulsé, la durée recommandée du traitement d'une ICD est de 10 jours. Néanmoins, celle-ci peut être prolongée à 14 jours dans le cas d'une amélioration clinique (clinique non résolue après 10 jours de traitement correctement conduit).

NB : Le bezlotoxumab (recommandations ESCMID 2021) n'est pas commercialisé ni remboursé en Belgique.

4.3. Patients adultes en ambulatoire (MR-MRS(*))

Tableau clinique	1 ^{er} choix	Alternative
1 ^{er} épisode d'ICD non sévère, avec ou sans facteurs de risque de récurrence	Métronidazole 500 mg per os q8h (J10)	Vancomycine per os 125 mg q6h (J10) <i>Cfr. Conditions de remboursement</i>
2 ^{ème} épisode d'ICD = 1 ^{ère} récurrence → Hospitalisation	Cfr. Recommandations « patient hospitalisé », selon tableau clinique et facteurs de risques de récurrence	
≥ 3 ^{ème} épisode d'ICD = ≥ 2 ^{ème} récurrence → Hospitalisation	Cfr. Recommandations « patient hospitalisé », selon tableau clinique et facteurs de risques de récurrence	

(*) MR-MRS : maisons de repos et de soins

5. Conditions de remboursement

Les prix précisés plus bas sont mentionnés *à titre indicatif*.

5.1. Vancomycine

En Belgique, nous disposons, à l'hôpital et en pharmacie ouverte au public, des deux possibilités suivantes pour la vancomycine **à usage oral** :

- ✓ Vancomycine Mylan®, sous forme de poudre à diluer (flacons à 500 mg ou 1g)
 - Enregistrée pour une utilisation intraveineuse ou orale,
 - Possibilité de réaliser une solution buvable,
 - Incluse dans le forfait hospitalier (8.22 euros/vial de 500 mg).
- ✓ Vancomycine sous forme de matière première (Fagron®, Magis Pharma®)
 - Disponible à l'hôpital et en officine ouverte au public,
 - Possibilité de réaliser des gélules,
 - Non remboursée actuellement.

A l'hôpital, les patients reçoivent, durant leur hospitalisation, une solution buvable réalisée par l'officine hospitalière à partir de la spécialité de Vancomycine Mylan® 500 mg (conservation au frigo, péremption courte). Cette préparation magistrale peut également être réalisée par le pharmacien d'officine ouverte au public.

En pharmacie ouverte au public, depuis le 1^{er} mai 2023, la vancomycine à usage oral est **remboursée, sans hospitalisation préalable**, pour une durée maximale de 90 jours, **pour autant** :

- ✓ qu'il s'agisse d'un traitement oral destiné à un bénéficiaire atteint d'une infection modérée à sévère à Clostridioïdes difficile toxine-positif, avec au moins trois épisodes de diarrhée aqueuse dans les 24h qui précèdent ;
- ✓ que la prescription et la demande de remboursement émanent d'un **médecin spécialiste** porteur d'un titre professionnel particulier en **infectiologie clinique**, médecin spécialiste en **gériatrie**, un médecin spécialiste en **médecine interne** ou un médecin spécialiste en **gastro-entérologie**.

5.2. Fidaxomicine

Sur le marché belge, la fidaxomicine est commercialisée sous le nom de *Difclir*[®] comprimés à 200 mg (conditionnement de 20 cp/boîte) :

- ✓ Délivrance exclusivement à l'hôpital (U.H.),
- ✓ Inclue dans le forfait hospitalier (**1511 euros** la boîte de 20 comprimés, pour un traitement de 10 jours),
- ✓ Durant l'hospitalisation, remboursement au chapitre I (dans le forfait) mais le médecin-conseil peut y déroger et autoriser le remboursement en catégorie A,
- ✓ **En ambulatoire**, remboursement sur accord du Médecin-conseil, en catégorie Af pour autant qu'il s'agisse d'une **poursuite de thérapie instaurée durant l'hospitalisation** (remboursement accordé pour une période de 1 mois).

Un traitement par fidaxomicine **doit toujours être initié à l'hôpital**. Etant inclus dans le forfait hospitalier, il est **à charge de l'hôpital**, à raison de **1511 euros** pour un traitement de 10 jours.

Il est possible de bénéficier du **traitement en ambulatoire si le patient a été traité par cette spécialité lors d'un séjour hospitalier** pour une infection à Clostridioïdes difficile toxigène, pour autant que ce dernier doive se poursuivre durant un certain laps de temps après sa sortie de l'hôpital. Dans ce cas, un remboursement en catégorie Af peut être demandé sur demande électronique introduite par le médecin spécialiste prescripteur, identifié et authentifié par la plateforme e-Health.

Une évolution favorable des conditions de remboursement est attendue de la part de l'INAMI de manière à favoriser l'usage de cette spécialité sans impact budgétaire conséquent pour les hôpitaux.

5.3. Métronidazole

Sur le marché belge, le métronidazole est disponible sous deux formes pharmaceutiques :

- ✓ Métronidazole comprimé à 500 mg, commercialisé sous le nom de Flagyl[®]
 - À l'hôpital, tombe sous la forfaitarisation
 - En ambulatoire, est remboursé en catégorie B, sans nécessité d'accord du médecin-conseil
- ✓ Métronidazole perfusion injectable à 500 mg, commercialisé sous le nom de Métronidazole Braun[®] Perf. 500 mg/100 ml
 - À l'hôpital, tombe sous la forfaitarisation
 - En ambulatoire, bien que remboursé en catégorie B, à priori non utilisé dans ce cas (cfr ICD sévère compliquée (iléus))

6. Références

- ✚ Update on the treatment guidance document for *Clostridioïdes difficile* infections in adults, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2021
- ✚ Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America : 2021 Focused update guidelines on Management of *Clostridioïdes difficile* Infection in adults,
- ✚ Info-Antibio n°94, Infections à *Clostridioïdes difficile*, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, novembre 2021.
- ✚ Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier : Colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*, Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee 2017
- ✚ *Clostridioïdes difficile*, Guide d'infectiologie IGGI, Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique, dernière révision octobre 2020
- ✚ *Clostridioïdes difficile*-associated Diarrhea, Sanford 2023
- ✚ Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2013 volume 57 Number 5, p.2323-2332
- ✚ CBIP
- ✚ INAMI
- ✚ Administration des médicaments par sonde chez l'adulte, Pharmacie Clinique, Hôpitaux Universitaires Genève, dernière révision 16/12/2020
- ✚ Comprimés : couper ou écraser ? Sécabilité, possibilité de broyage des comprimés et ouverture des capsules, Pharmacie Clinique, Hôpitaux Universitaires Genève, dernière révision 27/03/2023