

**Maîtrise universitaire d'études avancées  
(MAS)  
en pharmacie hospitalière**

**Session 2017 - 2019**

**Traitement des infections à *Clostridioides difficile* chez  
l'adulte : étude observationnelle rétrospective bicentrique**

présenté à la

Faculté des sciences de  
l'Université de Genève

par

**Emilienne Chavan**

**Direction**

**Prof. Farshid Sadeghipour**

**Supervision**

**Dre Nancy Perrottet Ries**

# RESUME

## INTRODUCTION

Découverte en 1935, la bactérie *Clostridioides difficile* (*C. difficile*, anciennement *Clostridium difficile*) est un bacille Gram positif anaérobe strict hautement transmissible, doté de capacités à former des spores et à produire des toxines ; elle est la cause principale des diarrhées infectieuses d'origine nosocomiale. Un diagnostic d'infection à *C. difficile* (ICD) est retenu en présence d'un tableau clinique compatible avec évidence microbiologique de la présence de *C. difficile* et/ou de ses toxines dans les selles et absence d'une autre cause évidente de diarrhée, ou, en présence d'une colite pseudomembraneuse visualisée à l'endoscopie, post colectomie ou à l'autopsie. Le traitement d'une ICD consiste en une antibiothérapie ciblée contre *C. difficile* par métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine ; dans les cas multirécidivants, la transplantation de microbiote fécal est recommandée.

## METHODE

Observationnelle, rétrospective et bicentrique, cette étude avait pour objectif primaire la description des traitements des ICD chez des patients adultes hospitalisés au CHUV et/ou aux HUG durant la période 01.12.2017 - 30.11.2018, et l'évaluation de l'adéquation des traitements par rapport aux recommandations européenne et américaine actuelles. L'objectif secondaire était l'analyse de la réponse au traitement et du devenir des patients à 90 jours du diagnostic microbiologique en fonction de l'adéquation du traitement. Une extraction des analyses de selles positives à *C. difficile* effectuées durant la période définie a permis une première sélection des cas. Ensuite, seuls les patients âgés de  $\geq 18$  ans, avec un diagnostic d'ICD, séjour hospitalier et consentement ont été inclus. Les caractéristiques des patients et de leur infection, les modalités de traitement de l'ICD, la réponse au traitement et le devenir sur 365 jours a été documenté pour chaque cas inclus, à partir du dossier électronique du patient.

## RESULTATS & DISCUSSION

Constituée de 142 patients (144 cas), la population de l'étude était globalement âgée, polymorbide et à haut risque d'ICD sévère et récidivante. Les ICD, principalement des 1<sup>ers</sup> épisodes d'origine nosocomiale, ont été traitées en majorité par une monothérapie par voie orale de métronidazole (57%), vancomycine (15%) et fidaxomicine (10%). Le taux d'adéquation du traitement par rapport aux recommandations européenne (42%) et américaine (36%) était comparable à ce qui a été reporté dans la littérature. La raison d'inadéquation principale était l'utilisation de métronidazole dans des cas d'ICD sévère ou à risque de sévérité. Le taux de réponse au traitement à J10 était de 80%, la mortalité intra-hospitalière de 21%, le taux de récurrence de 17% et la mortalité à J90 de 31%, sans différence significative observée en fonction de l'adéquation du traitement. Les limitations principales de l'étude étaient la taille du collectif de patients inclus et son design rétrospectif.

## CONCLUSION

Une différence en terme de réponse au traitement et de devenir jusqu'à J90 n'a pas été observée en fonction de l'adéquation du traitement par rapport aux recommandations internationales actuelles. La perspective est la mise en place d'un registre des ICD prospectif et étendu à tous les centres hospitaliers universitaires de Suisse, en vue d'une surveillance locale des ICD et une évaluation de leur prise en charge.

# ABREVIATIONS

ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
CCI	Charlson comorbidity index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CER-VD	Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CTR	Centre de thérapie et de réhabilitation
DCI	Dénomination commune internationale
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EIA	Essai immuno-enzymatique
EMS	Etablissement médico-social
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FIDAXO	Fidaxomicine
GDH	Glutamate déshydrogénase
GFR	Glomerular filtration rate
GFTF	Groupe français de transplantation fécale
HUG	Hôpitaux universitaires de Genève
ICD	Infection à <i>Clostridioides difficile</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IQR	Intervalle interquartile
ISPSO	Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale
iv	intraveineux
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
LRH	Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain
MAS	Master of advanced studies
METRO	Métronidazole
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NA	Non applicable
PCR	Amplification en chaine par polymérase
po	per os
TEICO	Téicoplanine
TIGE	Tigécycline
TMF	Transplantation de microbiote fécal
VANCO	Vancomycine

# TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	1
1.1.	<i>Clostridioides difficile</i> .....	1
1.2.	Infection à <i>Clostridioides difficile</i> .....	1
1.3.	Prise en charge des infections à <i>Clostridioides difficile</i> .....	4
1.4.	Recommandations internationales .....	7
1.5.	Recommandations institutionnelles.....	10
2.	METHODE.....	12
2.1.	Contexte de l'étude.....	12
2.2.	Objectifs.....	12
2.3.	Sélection des sujets .....	12
2.4.	Récolte des données .....	13
2.5.	Analyse des données .....	15
3.	RESULTATS.....	17
3.1.	Recrutement et inclusion .....	17
3.2.	Caractéristiques des patients.....	18
3.3.	Caractéristiques des infections.....	21
3.4.	Traitement des infections.....	23
3.5.	Adéquation du traitement.....	27
3.6.	Réponse au traitement et devenir des patients.....	29
4.	DISCUSSION.....	33
4.1.	Caractéristiques des patients.....	33
4.2.	Caractéristiques des infections.....	33
4.3.	Traitement des infections et leur adéquation.....	35
4.4.	Réponse au traitement et devenir des patients.....	37
4.5.	Limitations & perspectives.....	38
5.	CONCLUSION .....	39
6.	REFERENCES.....	40
7.	ANNEXES.....	43

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. *Clostridioides difficile*

Découverte en 1935, la bactérie *Clostridioides difficile* (*C. difficile*, anciennement nommée *Clostridium difficile*) est un bacille Gram positif anaérobe strict hautement transmissible, doté de capacités à former des spores et à produire des toxines.<sup>1-3</sup> Elle constitue la cause principale des diarrhées infectieuses d'origine nosocomiale et est considérée comme une menace microbiologique urgente aux Etats-Unis.<sup>4,5</sup>

### 1.1.1. Pathogénicité

La pathogénicité de *C. difficile* est liée à la production dans le côlon de 2 toxines principales, l'entérotoxine A et la cytotoxine B, et d'une toxine binaire. Les toxines A et B ont un effet pro-inflammatoire et cytotoxique sur les cellules épithéliales, entraînant diarrhées, érosion de la muqueuse intestinale, et formation éventuelle d'une pseudomembrane. La plupart des souches de *C. difficile* produisent les toxines A et B simultanément ; une seule suffit cependant à déclencher une diarrhée ou colite. Certaines souches sécrètent en outre la toxine binaire qui agirait en synergie avec les toxines A et B. Les souches qui ne produisent pas de toxines peuvent coloniser l'intestin mais ne sont pas pathogènes.<sup>6-9</sup>

### 1.1.2. Réservoir et transmission

La présence ubiquitaire de *C. difficile* dans l'environnement sous forme de spores résistant à la chaleur et à de nombreux désinfectants, ainsi que les patients symptomatiques et les porteurs asymptomatiques constituent le réservoir. La transmission se fait par voie oro-fécale : absorption de spores qui résistent à l'acidité gastrique et colonisent l'intestin, germination en une forme végétative avec production éventuelle de toxines, puis contamination rapide de l'environnement sous forme de spores pouvant survivre plusieurs mois sur des surfaces inertes y compris dans des conditions défavorables.<sup>6-9</sup>

## 1.2. Infection à *Clostridioides difficile*

### 1.2.1. Définition et manifestations cliniques

Selon les sociétés savantes de maladies infectieuses européenne<sup>1</sup> et américaine<sup>2</sup>, un diagnostic d'infection à *C. difficile* (ICD) est retenu en présence d'un tableau clinique compatible avec évidence microbiologique de la présence de *C. difficile* et/ou de ses toxines dans les selles et absence d'une autre cause évidente de diarrhée, ou, en présence d'une colite pseudomembraneuse visualisée à l'endoscopie, post colectomie ou à l'autopsie. Les symptômes cliniques sont très variés ; le spectre de la maladie s'étend de diarrhées mineures et transitoires à des formes sévères de colite pseudomembraneuse

pouvant mener à un état de choc avec mégacôlon toxique et perforation digestive. Les patients atteints d'ICD ont 2.5 fois plus de risque de décéder dans les 30 jours suivant l'infection par rapport à des patients non infectés, indépendamment de leur âge et de leurs comorbidités.<sup>10</sup> Une problématique clinique majeure des ICD est la survenue de récurrences (réinfection par la même souche ou par une souche différente), fréquentes, de l'ordre de 15 à 30% après un 1<sup>er</sup> épisode, 40% après une 1<sup>ère</sup> récurrence et jusqu'à 65% après une 2<sup>ème</sup> récurrence, et associées à une mortalité plus élevée.<sup>11</sup>

### 1.2.2. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque modifiable associé à la survenue des ICD est la prise d'antibiotiques ; ces derniers modifient en effet la composition du microbiote intestinal, engendrant une dysbiose post-antibiotique pouvant perdurer de 6 mois à 2 ans, réduisant la résistance à la colonisation par *C. difficile*.<sup>1,2,9</sup>

Divers autres facteurs de risque d'ICD ont été documentés : âge avancé, comorbidité majeure, immunosuppression, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), antécédent de chirurgie gastro-intestinale, alimentation par sonde, séjour hospitalier prolongé et prise d'antacides (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antihistaminiques de type 2).<sup>1,2,9,12</sup> Le mécanisme par lequel la prise d'antacides favorise l'apparition d'une ICD n'est pas entièrement élucidé. L'augmentation du pH gastrique serait associé à une croissance accrue de *C. difficile* et une survie augmentée de ses spores ; de plus, une altération de la réponse immunitaire non liée à la modification du pH limiterait l'activité bactéricide des neutrophiles et augmenterait l'expression des toxines.<sup>13</sup> Il a été observé qu'une prise quotidienne d'IPP, comparée à l'absence de prise d'antacide, augmentait le risque d'ICD nosocomiale de plus de 70%<sup>14</sup> et qu'un traitement aussi court qu'1 ou 2 jour(s) d'IPP suffisait à augmenter le risque d'ICD.<sup>15</sup>

L'évolution en une forme d'ICD sévère est favorisée par un âge avancé et la présence de comorbidité majeure, mais aussi par certains paramètres biologiques tels qu'une leucocytose, une créatininémie augmentée et une albuminémie diminuée.<sup>1,2</sup> Après un 1<sup>er</sup> épisode, l'apparition d'une récurrence est favorisée par un âge avancé et la présence de comorbidité majeure, la poursuite d'une antibiothérapie ou d'un traitement antacide, certaines souches hypervirulentes, un épisode initial sévère et un antécédent d'ICD.<sup>1,2,11</sup>

### 1.2.3. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'ICD a considérablement évolué depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle : augmentation de l'incidence des ICD, y compris d'origine communautaire, et émergence de souches hypervirulentes (notamment le ribotype 027) entraînant des épidémies d'infections sévères avec des taux de récurrence et de mortalité élevés.<sup>2,8</sup> En Europe, une étude épidémiologique menée dans 34 pays en 2008 a révélé une incidence moyenne de 4.1 cas pour 10'000 journées d'hospitalisation, allant de 0 à 19.1/10'000 selon le pays, la Suisse se situant au-dessus de la moyenne européenne (4.8/10'000).<sup>4,12,16</sup> Selon le rapport de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) de 2016, 74.6% des 7'711 cas d'ICD reportés étaient d'origine nosocomiale, 3.9% des 1'088 décès intra-hospitaliers étaient attribuables à l'ICD

et le ribotype le plus fréquemment retrouvé était le ribotype 027 (22.9%).<sup>17</sup> L'enquête de prévalence des infections nosocomiales réalisée par Swissnoso en 2017 a révélé une prévalence des ICD de 0.3% chez les 12'931 patients inclus, représentant 4.3% des infections nosocomiales identifiées et 47.4% des infections nosocomiales gastro-intestinales.<sup>18</sup>

#### **1.2.4. Diagnostic microbiologique<sup>1,2,19-21</sup>**

Le diagnostic microbiologique est établi par l'examen d'un échantillon de selles diarrhéiques (sauf en cas d'iléus) et repose sur la mise en évidence de la bactérie, de ses toxines ou de leurs gènes. Les méthodes de référence, la culture toxigénique et le test de cytotoxicité, ont été abandonnées en raison du temps nécessaire pour l'obtention des résultats (24-48h) et de l'absence de souches résistantes aux traitements à disposition qui nécessiteraient la réalisation d'un antibiogramme.

Les tests diagnostiques actuels sont la détection par essai immuno-enzymatique (EIA) de la glutamate déshydrogénase (GDH) (une enzyme de *C. difficile*), la détection par EIA des toxines A et B de *C. difficile*, et la détection par amplification en chaîne par polymérase (PCR) de gènes codant pour l'une ou l'autre des toxines. Aucun de ces tests n'ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes à lui seul, un algorithme combinant au minimum 2 tests successifs est recommandé.

Au CHUV et aux HUG, une PCR du gène de la toxine B (*tcdB*) est réalisée comme test de dépistage (haute sensibilité) ; en cas de résultat positif, un EIA des toxines A et B est réalisé comme test de confirmation (haute spécificité). Un résultat PCR+/EIA- n'exclut pas une ICD mais nécessite une évaluation clinique afin de discerner une vraie infection d'une colonisation asymptomatique. Les tests utilisés aux HUG sont le BD MAX™ Cdiff Assay (BD) et le Xpect™ *C. difficile* Toxin A/B Test (ThermoFisher). Au CHUV, les tests utilisés sont le Xpert *C. difficile* BT (Cepheid) et le C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE® (Abbott) ; ils permettent également la détection par PCR du gène de la toxine binaire (*cdt*) et la délétion d'un nucléotide en position 117 du gène *tcdC*, marqueur du ribotype hypervirulent 027, ainsi que la détection de la GDH par EIA.

Les contrôles microbiologiques après traitement ne sont pas recommandés, la présence de *C. difficile* dans les selles pouvant persister plusieurs semaines, voire faire partie du microbiote intestinal normal de certains patients.

#### **1.2.5. Mesures de prévention primaire**

Les principales mesures de prévention primaire en milieu hospitalier sont l'utilisation rationnelle des antibiotiques (notamment par la mise en place de programmes d'antibiotic stewardship), et les mesures d'hygiène visant à empêcher le contact avec les spores de *C. difficile* (hygiène des mains et décontamination de l'environnement).<sup>22,23</sup>

### 1.3. Prise en charge des infections à *Clostridioides difficile*

La prise en charge des ICD consiste en une antibiothérapie ciblée contre *C. difficile*, mais aussi en la mise en place de mesures d'hygiène spécifiques, hydratation et correction des troubles électrolytiques, arrêt des antibiothérapies en cours si possible, évitement des traitements inhibant la motilité intestinale et réévaluation de l'indication des traitements antacides.<sup>1</sup> Lors d'une infection sévère, réfractaire au traitement antibiotique et évoluant vers un état de choc, mégacôlon toxique ou perforation digestive, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire, classiquement une colectomie totale avec iléostomie terminale, et plus récemment une iléostomie à double canon avec lavage colonique permettant de préserver le côlon.<sup>1,24</sup> Par ailleurs, la transplantation de microbiote fécal (TMF) est recommandée lors d'ICD multirécidivante.<sup>1,2</sup>

#### 1.3.1. Antibiothérapie ciblée<sup>25-27</sup>

Les molécules antibiotiques utilisés traditionnellement dans le traitement des ICD sont le métronidazole (Flagyl® et génériques) et la vancomycine (Vancocin®). Dérivé nitro-imidazolé, le métronidazole est un antibiotique à large spectre dont l'absorption systémique est importante ; sa concentration dans les selles est directement proportionnelle à la perméabilité de la muqueuse intestinale. Il a une activité bactéricide par inhibition de la synthèse bactérienne des acides nucléiques, mais son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. La posologie recommandée est de 500 mg per os (po) 3 fois par jour durant 10 jours.

La vancomycine, un glycopeptide, est peu absorbée au niveau systémique ; sa concentration dans les selles après administration po est par conséquent élevée. Son activité bactériostatique repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. La posologie recommandée est de 125 mg po 4 fois par jour durant 10 jours.

Initialement, le métronidazole était considéré comme le traitement de choix car moins cher et non associé à une augmentation potentielle des germes résistants à la vancomycine. En 2007, une étude randomisée contrôlée sur 150 patients a cependant montré une meilleure réponse clinique avec la vancomycine dans les cas d'ICD sévère par rapport au métronidazole (97% vs 76% p = 0.02).<sup>28</sup> En 2014, les résultats de 2 essais randomisés contrôlés ont montré une réponse clinique supérieure avec la vancomycine quelle que soit la sévérité de l'ICD (81.1% vs 72.7% p = 0.02), sans pour autant avoir de différence significative au niveau de la survenue de récurrences à 30 jours (20.6% vs 23.0%).<sup>29</sup> Une réduction de celles-ci est par contre possible par une administration pulsée et prolongée de vancomycine.<sup>30</sup> De plus, la mortalité globale à 30 jours était significativement réduite avec la vancomycine selon une étude rétrospective de 2016 incluant 47'471 patients ayant été traités par vancomycine ou métronidazole.<sup>31</sup> Par rapport à la vancomycine, le métronidazole a donc montré une efficacité inférieure, ainsi que davantage d'effets indésirables systémiques et une résistance de *C. difficile* en augmentation.<sup>32</sup>

Introduite plus récemment, la fidaxomicine (Dificlir®) est un antibiotique macrocyclique au spectre étroit avec une absorption systémique minime. Elle préserve ainsi le microbiote intestinal et se trouve en concentration élevée dans les selles après une administration po. Son activité bactéricide est liée à

l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne ; *in vitro*, elle inhibe également la sporulation de *C. difficile*. La posologie recommandée est de 200 mg po 2 fois par jour durant 10 jours.

Non inférieure à la vancomycine en terme de réponse clinique<sup>33</sup>, la fidaxomicine réduit par contre significativement le taux de récurrence (15.4% vs 25.3% p = 0.005).<sup>34</sup> De plus, une administration pulsée et prolongée (200 mg 2 fois par jour J1-J5 suivi d'1 fois par jour, 1 jour sur 2 J7-J25) a donné des résultats encore supérieurs comparé à un traitement de vancomycine standard en terme de réponse clinique soutenue à 30 jours, ce dans un essai randomisé contrôlé incluant 364 patients (70% vs 59% p = 0.03).<sup>35</sup> Son efficacité s'explique par son profil pharmacologique favorable et son impact négligeable sur le microbiote intestinal. Elle est ainsi un choix approprié pour les patients à haut risque de récurrence même si son coût élevé en limite l'utilisation.

Selon une revue Cochrane parue en 2017, des évidences de qualité modérée suggèrent que la vancomycine est supérieure au métronidazole et la fidaxomicine supérieure à la vancomycine.<sup>36</sup> La combinaison de molécules permet en outre de diminuer la mortalité dans les cas d'ICD sévère. Une étude observationnelle rétrospective sur 88 patients hospitalisés en soins intensifs a en effet montré une mortalité intra-hospitalière significativement plus faible chez les patients traités par vancomycine po et métronidazole intraveineux (iv) par rapport aux patients ayant reçu une monothérapie de vancomycine po (15.9% vs 36.4% p = 0.03).<sup>37</sup>

En plus de ces 3 molécules, la tigécycline (Tygacil®), un antibiotique de la classe des glycylicyclines, peut être considérée comme substitut du métronidazole lors d'association à la vancomycine po ; la posologie recommandée est de 50 mg iv 2 fois par jour, avec une dose de charge initiale de 100 mg. Une étude observationnelle rétrospective a en effet comparé un traitement de tigécycline iv à un traitement standard par vancomycine po et métronidazole iv chez des patients ayant une ICD sévère ; la réponse clinique était meilleure sous tigécycline (75.6% vs 53.3% p = 0.02), et les complications étaient moins fréquentes (28.9% vs 53.3% p = 0.02).<sup>38</sup>

Finalement, quelques études ont mesuré l'efficacité de la téicoplanine (Targocid®), un antibiotique de la classe des glycopeptides, dont la posologie recommandée est de 100 à 200 mg po 2 fois par jour. Une étude prospective observationnelle l'a comparée à la vancomycine po dans des cas d'ICD sévère ; la réponse clinique et le taux de récurrence étaient en sa faveur (respectivement 90.7% vs 79.4% p = 0.013 et 9.3% vs 34.3% p < 0.001).<sup>39</sup>

Du point de vue coût-efficacité, Heimann et al.<sup>40</sup> ont effectué une revue de la littérature sur le poids économique global des ICD et sur la rentabilité des différents traitements associés ; leur conclusion, pertinente, était la suivante :

*"Bien que l'analyse des données économiques sur la santé soit compliquée par la difficulté de comparaison des résultats, notre revue a identifié un certain nombre de résultats cohérents à l'échelle internationale. Des auteurs de différents pays ont montré que les ICD récidivantes contribuaient de façon disproportionnée au poids économique global et offraient donc un potentiel d'économie considérable. Les analyses de rentabilité ultérieures ont presque exclusivement identifié la fidaxomicine comme option de*

traitement préféré dans le cadre d'un épisode initial et la TMF dans le contexte des récurrences. Parmi les différents protocoles de TMF, des résultats optimaux ont été obtenus en utilisant une TMF précoce par coloscopie."

### 1.3.2. Transplantation de microbiote fécal<sup>41-49</sup>

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste en l'administration d'une préparation issue de matière fécale d'un sujet considéré comme sain à un patient atteint d'une pathologie associée à une altération du microbiote intestinal telle que l'ICD. Utilisée depuis le IV<sup>ème</sup> siècle en médecine chinoise dans des cas d'intoxication alimentaire et de diarrhée, c'est en 2013 qu'a été réalisé le 1<sup>er</sup> essai randomisé contrôlé révélant une efficacité de la TMF largement supérieure à un traitement de vancomycine chez des patients avec ICD récurrente (81.3% de guérison dès la 1<sup>ère</sup> TMF vs 30.8% p = 0.008). Depuis lors, de nombreuses études ont été menées et l'efficacité démontrée en terme de guérison et de prévention des récurrences est de l'ordre de 80 à 90%, ce qui fait de la TMF la meilleure option thérapeutique pour les patients atteints d'ICD multirécidivante.

Composé de bactéries, mais aussi de virus, archées, parasites, champignons, eucaryotes et colonocytes, le microbiote intestinal assure, dans un état de symbiose avec l'hôte, un rôle protecteur (résistance contre la colonisation par des bactéries pathogènes), un rôle métabolique (synthèse de vitamines, catabolisme de nutriments) et un rôle immunologique. Le mécanisme d'action de la TMF dans l'ICD, multifactoriel, n'est pas entièrement connu. Il reposerait sur une compétition spatiale et nutritionnelle entre le microbiote transféré et *C. difficile*, la restauration d'une activité bactéricide ou bactériostatique par la production de bactériocines, l'inhibition de la germination des spores de *C. difficile* médiée par les acides biliaires, et l'activation de la résistance à la colonisation par le système immunitaire en lien avec la restauration de la barrière intestinale altérée.

L'administration est possible par voie basse (colonoscopie, lavement) ou par voie haute (endoscopie, via une sonde naso-jéjunale, ingestion de capsules gastro-résistantes) ; la voie d'administration à privilégier n'est pas connue.

A ce jour, il n'existe aucune contre-indication à la TMF, y compris chez les patients immunodéficients. L'effet indésirable le plus fréquent est une gêne abdominale ; des cas de pneumonie d'inhalation et de perforation digestive ont été rapportés, mais semblent davantage liés au mode d'administration de la TMF (par sonde nasogastrique et colonoscopie respectivement).

Sur le plan législatif, la TMF est considérée comme un médicament en Suisse ; il s'agit d'une préparation magistrale non standardisable sous la responsabilité du pharmacien. Les étapes d'une TMF sont la validation de l'indication, sélection du donneur (avec bilan biologique) et don de selles, préparation du transplant, administration chez le receveur (avec antibiothérapie préalable par vancomycine), suivi (avec création d'un registre et banque de selles) ; cela demande donc une logistique complexe et une équipe multidisciplinaire. La congélation de la matière fécale facilite grandement l'aspect logistique.

Actuellement, l'ICD multirécidivante est la seule indication validée pour la TMF ; son utilisation dans les formes sévères et de façon plus précoce, dès la 1<sup>ère</sup> récurrence, voire le 1<sup>er</sup> épisode, est en discussion. De plus, de nombreuses autres indications sont à l'étude : MICI et troubles fonctionnels intestinaux, pathologies neuro-psychiatriques (Parkinson, sclérose en plaques, épilepsie, trouble du spectre autistique, dépression majeure), pathologies hématologiques (réaction du greffon contre l'hôte), portage sain de bactéries multirécidivantes, etc.

### 1.3.3. Traitements émergents<sup>25-27,50,51</sup>

Des nouvelles molécules antibiotiques aux mécanismes divers ont été développées et sont en cours d'évaluation dans le traitement et/ou la prévention des ICD (ridinilazole, surotomycine, cadazolide, ramoplanine, rifaximine, LFF571, CRS3123), de même que des résines échangeuses d'ions dans le but d'absorber les toxines de *C. difficile* (tovelamer) et des acides biliaires inhibant sa germination (acide ursodéoxycholique).

Concernant les probiotiques (capsule ou sachet contenant une ou plusieurs souche(s) de bactéries ou levures), différentes méta-analyses ont montré leur efficacité pour réduire la survenue d'un 1<sup>er</sup> épisode d'ICD chez les patients sous antibiothérapie ou pour réduire la survenue d'une récurrence ; toutefois ils ne sont actuellement pas recommandés hors étude clinique en raison du manque de données et du risque infectieux potentiel. D'autres approches microbiologiques sont en cours d'évaluation : administration de souches de *C. difficile* non toxigènes afin de prévenir la colonisation par des souches toxigènes, alternatives à la TMF sous forme de préparations purifiées issues de matière fécale de donneurs sains (RBX2660, SER-109) ou microbiote synthétique.

Finalement, il reste à mentionner les approches basées sur l'immunologie. Des vaccins visant à immuniser activement contre les toxines de *C. difficile* sont actuellement en phase de développement. Par ailleurs, des anticorps monoclonaux se liant aux toxines ont été développés dans le but de permettre une immunisation passive. Autorisé par Swissmedic en 2017, le bezlotoxumab (Zinplava<sup>®</sup>) est indiqué dans la prévention des récurrences chez les adultes sous traitement antibiotique d'une ICD et présentant un risque élevé de récurrence. Il permet, par l'administration iv d'une dose unique mais à un coût conséquent (3199.22 CHF ex-factory), de diminuer significativement le taux de récurrence en bloquant la liaison de la toxine B de *C. difficile* aux cellules hôtes.

## 1.4. Recommandations internationales

Au niveau européen, les recommandations de traitement des ICD sont celles de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) dont la dernière version est parue en 2014.<sup>1</sup> Une ICD sévère est définie par la présence d'un ou plusieurs critères de sévérité présentés en tableau 1, une ICD compliquée par la présence d'un état de choc résultant en une admission aux soins intensifs, chirurgie ou décès. Des facteurs pronostiques sont également décrits permettant d'identifier les patients à risque de sévérité ou de récurrence.

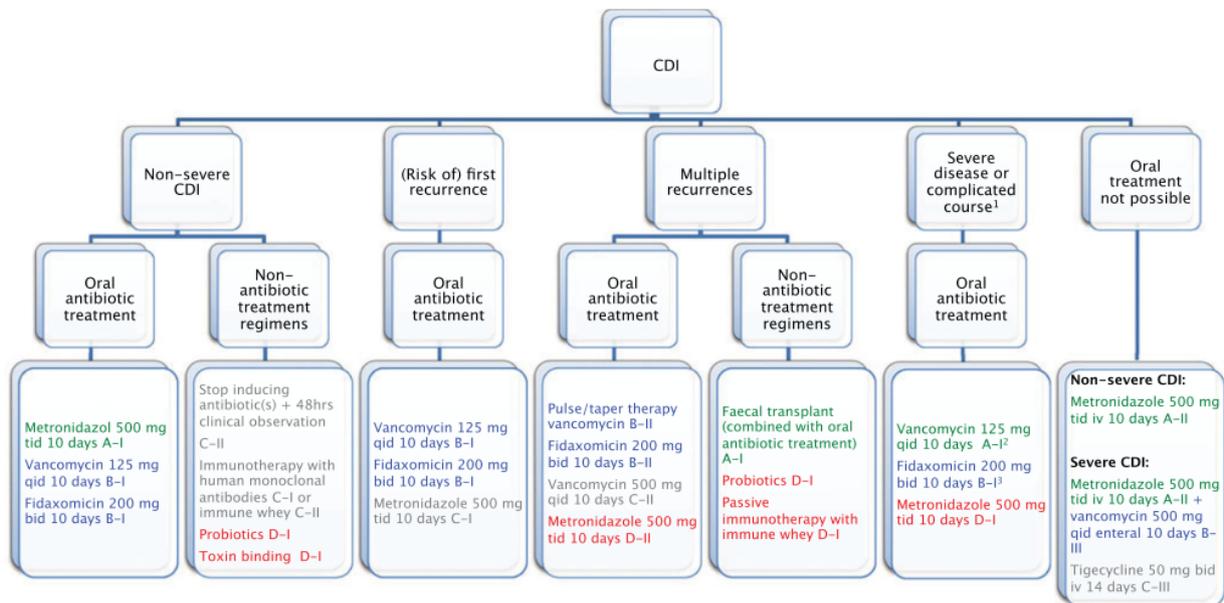
**Tableau 1 : Critères de sévérité selon l'ESCMID, adapté de <sup>1</sup>**

1	Critères cliniques	Fièvre (température > 38.5°C) Frissons Instabilité hémodynamique Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique Signes de péritonisme Signes d'iléus
2	Critères biologiques	Leucocytose > 15 G/L Neutrophiles non-segmentés > 20% Créatinine plasmatique > 50% par rapport à la valeur de base Lactate plasmatique ≥ 5 mM Albumine plasmatique < 30 g/L
3	Critère endoscopique	Colite pseudomembraneuse
4	Critères radiologiques	Distension colique (diamètre > 6 cm) Epaississement de la paroi colique Infiltration de la graisse péricolique Ascite sans autre cause apparente

Dans le cas d'un épisode initial non sévère, le traitement le plus fortement recommandé par l'ESCMID (figure 1) est le métronidazole. Son utilisation est par contre déconseillée lors d'un épisode initial sévère ou en présence de facteurs de risque de sévérité ; le 1<sup>er</sup> choix dans ce cas est la vancomycine. Lors d'une 1<sup>ère</sup> récurrence ou d'un épisode initial avec facteurs de risque de récurrence, la vancomycine et la fidaxomicine sont recommandées de manière modérée alors que le métronidazole n'est recommandé que marginalement. A partir de la 2<sup>ème</sup> récurrence, la TMF est le traitement le plus fortement recommandé. L'ESCMID propose également des recommandations de traitement en cas d'administration po impossible : métronidazole iv en cas d'ICD non sévère, associé à la vancomycine par voie entérale à la posologie de 500 mg 4 fois par jour en cas d'ICD sévère. Dans ce cas, l'utilisation de la tigécycline iv est également marginalement recommandée.

Actuellement, les recommandations internationales de traitement des ICD les plus récentes sont celles de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) parues en 2018 (figure 2).<sup>2</sup> La sévérité des ICD y est définie par la présence d'une leucocytose > 15 G/L et/ou d'une créatinine plasmatique ≥ 133 µmol/L, et les cas fulminants par la présence d'une hypotension, d'un iléus ou d'un mégacôlon.

L'IDSA recommande la vancomycine ou la fidaxomicine en cas d'épisode initial non sévère ; le métronidazole n'est proposé qu'en alternative, en cas d'indisponibilité de ces dernières. Dans le cas d'un 1<sup>er</sup> épisode sévère, la vancomycine et la fidaxomicine sont également recommandées. Lors d'une 1<sup>ère</sup> récurrence, la vancomycine ou la fidaxomicine est recommandée, en fonction du traitement administré lors de l'épisode initial. Dans le cas d'un épisode fulminant, la vancomycine à la posologie de 500 mg 4 fois par jour est recommandée, par voie rectale et associée au métronidazole iv en cas d'iléus. La TMF est le 1<sup>er</sup> choix en cas de récurrence multiple.



**FIG. 1.** Schematic overview of therapeutic regimens for *Clostridium difficile* infection (CDI). <sup>1</sup>Severe CDI or complicated course: surgical therapy not included in this overview; <sup>2</sup>It can be considered to increase the oral dosage of vancomycin to 500 mg four times daily for 10 days (B-III); <sup>3</sup>There is no evidence that supports the use of fidaxomicin in life-threatening CDI (D-III); Strength of Recommendation (SoR) A = green (Strongly supports a recommendation for use); SoR B = blue (Moderately supports a recommendation for use); SoR C = grey (Marginally supports a recommendation for use); SoR D=red (Recommendation against use).

**Figure 1 : Recommandations de traitement des ICD selon l'ESCMID, tiré de <sup>1</sup>**

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment <sup>a</sup>	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of $\leq 15\,000$ cells/mL and a serum creatinine level $< 1.5$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR</li> <li>FDX 200 mg given twice daily for 10 days</li> <li>Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days</li> </ul>	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p> <p>Weak/High</p>
Initial episode, severe <sup>b</sup>	Leukocytosis with a white blood cell count of $\geq 15\,000$ cells/mL or a serum creatinine level $> 1.5$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR</li> <li>FDX 200 mg given twice daily for 10 days</li> </ul>	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p>
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	<p>Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)</p>
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR</li> <li>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</li> <li>FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode</li> </ul>	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Moderate</p>
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAN in a tapered and pulsed regimen, OR</li> <li>VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR</li> <li>FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR</li> <li>Fecal microbiota transplantation<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Strong/Moderate</p>

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

<sup>a</sup>All 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.

<sup>b</sup>The 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.

<sup>c</sup>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.

**Figure 2 : Recommandations de traitement des ICD selon l'IDSA, tiré de <sup>2</sup>**

## 1.5. Recommandations institutionnelles

### 1.5.1. Au CHUV

Au CHUV actuellement (figure 3), une ICD est qualifiée de sévère en cas de leucocytose > 15 G/L, albumine plasmatique < 30 g/L ou insuffisance rénale aiguë, et compliquée en cas de choc septique, iléus ou mégacolon toxique. Les facteurs de risque de récurrence considérés sont un âge > 75 ans, la présence d'une antibiothérapie concomitante, immunosuppression ou insuffisance rénale avec créatinine > 130 µmol/L.

Le traitement recommandé en cas de 1<sup>er</sup> épisode non sévère ou sévère est la vancomycine ; le métronidazole est à envisager uniquement en cas de 1<sup>er</sup> épisode non sévère chez un patient âgé de < 65 ans, non hospitalisé et n'ayant aucun facteur de risque de récurrence. En cas d'épisode compliqué, le traitement recommandé est la vancomycine à la posologie de 500 mg 4 fois par jour, associée éventuellement au métronidazole ou à la tigécycline iv. Lors d'une 1<sup>ère</sup> récurrence ou en présence de facteurs de risque de récurrence, le 1<sup>er</sup> choix est la fidaxomicine, suivie de la vancomycine. La TMF est recommandée à partir de la 2<sup>ème</sup> récurrence ; un centre interdisciplinaire de TMF a en effet été créé récemment au CHUV.

D. Colite à <i>C. difficile</i> – Avis infectiologique requis pour les cas sévères ou compliqués ou si récurrence					
	1er choix	Alternative	Passage po	Durée	Remarques
<b>Non sévère, absence de FR récurrence</b>	vancomycine po 125 mg 4x/j (271.- CHF pour 10j)	metronidazole* po 500 mg 3x/j (10.- CHF pour 10j)		10j	<i>FR de récurrence</i> : • Antibiothérapie concomitante • Age > 75 ans • Immunosuppression • Insuffisance rénale (créat > 130 µmol/l)
<b>Sévère</b> (leucos > 15 G/L, albumine < 30 g/L, insuff. rénale aiguë)	vancomycine po ou par SNG 125 mg 4x/j	fidaxomicine po 200 mg 2x/j (1937.- CHF pour 10j) ou schéma pulsé: 200 mg 2x/j pendant 5j, puis 200 mg 1j sur 2 pendant 20j		10j	<i>Récurrence</i> : Nouvel épisode < 8 semaines après le début d'un 1 <sup>er</sup> épisode résolu et un traitement complet * Envisageable si ambul. et < 65 ans
<b>Compliquée</b> (choc septique, iléus, mégacolon toxique)	vancomycine par SNG** 500 mg 4x/j +/- métronidazole iv ou tigécycline iv 100 mg dose de charge, puis 50 mg 2x/j			14j	** Si iléus ou mégacolon : vancomycine lavement : fiole 500 mg dans 100 ml NaCl 0.9% 4x/j Discuter chirurgie par iléostomie sur baguette ou TMF
<b>≥ 1 FR de récurrence ou 1<sup>ère</sup> récurrence</b>	fidaxomicine po 200 mg 2x/j ou pulsé***	vancomycine po ou par SNG 125 mg 4x/j		10j	*** fidaxomicine schéma pulsé : 200 mg 2x/j pendant 5j, puis 200 mg 1j sur 2 pendant 20j
<b>≥ 2 récurrences</b>	TMF avec prétraitement par vancomycine po				TMF : transplantation de microbiote fécal (sur avis infectio)

Figure 3 : Recommandations de traitement des ICD au CHUV, tiré du Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte 2019

## 1.5.2. Aux HUG

Aux HUG actuellement (figure 4), le métronidazole est recommandé dans les cas d'ICD sans signes de gravité et la vancomycine lors d'ICD sévère ou de récurrence. La fidaxomicine constitue une alternative à discuter avec le consultant de maladies infectieuses et la TMF n'est actuellement pas disponible.

INDICATION	GERMES FREQUENTS	TRAITEMENT IV	TRAITEMENT PER OS	DUREE (J)	COMMENTAIRES
Infection à <i>Clostridium difficile</i> *	<i>Clostridium difficile</i>	En général pas indiqué En cas de colite sévère une association de métronidazole iv et vancomycine po doit être considérée	métronidazole 500mg x3 OU vancomycine** po 125mg x4	10	* Pour des informations détaillées cf. pages 37-38 ** vancomycine seulement dans les cas de récurrence ou colite sévère. Fidaxomicine seulement après discussion avec SMI

### Traitement

#### Diarrhées sans signes de gravité

- ▶ Arrêter tout traitement antibiotique non indispensable\*
- ▶ métronidazole 500mg 3x/j per os pendant 10-14 jours

#### Colite sévère ou première récurrence d'infection symptomatique

- ▶ Arrêter tout traitement antibiotique non indispensable\*
- ▶ Vancomycine 125mg 4x/j per os pendant 10-14 jours
- ▶ Facultatif en plus des antibiotiques : *Saccharomyces boulardii* (Perentérol®), 2 sachets ou gélules (250mg) 2x/jour pendant 2-4 semaines
- ▶ L'association de vancomycine per os et métronidazole iv (500mg/8h) peut être considérée en cas de colite sévère

#### En cas de récurrences fréquentes ou multiples

- ▶ Arrêter tout traitement antibiotique non indispensable\*
- ▶ L'administration orale de vancomycine en schéma régressif pendant plusieurs semaines doit être discutée avec le consultant SMI
- ▶ Toujours vérifier l'absence de recontamination par l'environnement → la désinfection de la chambre devrait être discutée en cas de récurrence

#### Schéma régressif de vancomycine

- ▶ 125mg per os 4x/j pendant 10 jours (traitement initial)
- ▶ 125mg per os 2x/j pendant 7 jours
- ▶ 125mg per os 1x/j pendant 7 jours
- ▶ 125mg per os jours alternés pendant 7 jours
- ▶ 125mg per os tous les 3 jours pendant 14 jours



#### Autres options

Fidaxomicine (inhibition de l'ARN polymérase des *Clostridia*) et la transplantation fécale présentent d'autres options pour le traitement des infections récurrentes à *Clostridium difficile*. Ces options peuvent être discutées de cas en cas avec le consultant de MI.

- ▶ Fidaxomicine : supérieure à la vancomycine per os concernant les pourcentages de récurrences, mais \$\$\$\$ (prix public >2000 CHF pour TTT de 10j)
- ▶ Transplantation fécale : actuellement (03/2018) pas disponible aux HUG, non standardisée, effets à long-terme inconnus, zone « grise » réglementaire

Figure 4 : Recommandations de traitement des ICD aux HUG, tiré du Guide des thérapies anti-infectieuses 2018-2020

## 2. METHODE

### 2.1. Contexte de l'étude

Cette étude est une extension du registre prospectif monocentrique des ICD mis en place au CHUV en 2018 par le Prof. Benoit Guery (investigateur principal) et les Dres Tatiana Galpérine et Eleftheria Kampouri (co-investigatrices).

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et bicentrique menée sur une année. La population concernée est constituée de patients adultes atteints d'ICD et hospitalisés au CHUV et/ou aux HUG. La période et la durée de l'étude ont été choisies de manière à ne pas empiéter sur le registre prospectif qui a débuté le 01.12.2018 au CHUV, et à permettre la documentation d'un suivi sur une année, soit au plus tard jusqu'au 30.11.2019.

Le protocole de l'étude et la décision de la CER-VD sont joints en annexes 1 et 2.

### 2.2. Objectifs

Le but de cette étude est de documenter tous les cas d'ICD chez les patients adultes hospitalisés au CHUV et/ou aux HUG sur la période 01.12.2017 - 30.11.2018. L'objectif primaire est de décrire le traitement des ICD et d'évaluer l'adéquation de celui-ci par rapport aux recommandations internationales actuelles.<sup>1,2</sup> L'objectif secondaire est d'analyser la réponse au traitement et le devenir des patients à 90 jours du diagnostic microbiologique en fonction de l'adéquation du traitement.

### 2.3. Sélection des sujets

#### 2.3.1. Recrutement

Tout patient dont un prélèvement de selles s'est révélé positif à la toxine B de *C. difficile* par PCR durant la période de l'étude a été considéré. Concrètement, une extraction de toutes les analyses positives a été fournie par les laboratoires de microbiologie du CHUV et des HUG, pour la période définie.

#### 2.3.2. Inclusion

Parmi les patients recrutés, seuls les patients répondant à chacun des critères suivants ont été inclus :

- Age  $\geq$  18 ans en date du diagnostic microbiologique
- Diagnostic d'ICD selon les recommandations internationales
- Séjour hospitalier
- Consentement du patient (ou de son représentant légal)

En l'absence de consentement général, les patients ont été contactés par téléphone puis par courrier afin d'obtenir un consentement spécifique. Les patients décédés ont été inclus en défaut de consentement général selon l'art. 34 de la LRH, à l'exception d'un refus documenté.

Ainsi, les patients mineurs en date du diagnostic microbiologique, ne répondant pas au diagnostic d'ICD, n'étant pas hospitalisés ou sans consentement ont été exclus.

## 2.4. Récolte des données

### 2.4.1. Source d'informations

Le dossier patient informatisé a été utilisé comme seule source d'informations. Dans le cas de patients ayant un dossier au CHUV et aux HUG, les dossiers ont été consultés dans chaque centre afin d'obtenir le plus de données possible.

### 2.4.2. Formulaire de récolte

Les données ont été collectées à l'aide du logiciel REDCap® par le biais d'un formulaire joint en annexe 3 constitué de différents onglets. Il a été développé à partir du formulaire utilisé pour le registre prospectif monocentrique, et a pour but de documenter :

- Les caractéristiques des patients (données démographiques de base, antécédents et comorbidités, immunosuppression, traitements concomitants et antérieurs)
- Les caractéristiques des infections (type, origine, tests diagnostiques, critères de sévérité)
- Les modalités de traitement (molécule, dose, voie, fréquence, durée)
- L'évolution jusqu'à J10 (réponse au traitement, transfert aux soins intensifs, chirurgie, décès) et le statut en fin d'hospitalisation
- La situation clinique à J30, J90 et J365 (récidive, nouveau cas, réhospitalisation, décès)

### 2.4.3. Définitions

Le diagnostic d'ICD a été défini par l'association d'un tableau clinique compatible (diarrhée [selles liquides Bristol types 5-7  $\geq$  3/24h], iléus, mégacôlon toxique) avec une mise en évidence microbiologique de *C. difficile* et/ou de ses toxines dans les selles.<sup>1,2</sup> Le jour du diagnostic microbiologique a déterminé le J0 pour chaque cas d'ICD.

Une infection a été qualifiée d'origine nosocomiale en cas de symptômes apparus > 48h après admission, ou alors  $\leq$  48h après admission ou avant admission dans le cas d'une sortie d'hôpital datant de < 4 semaines. Une infection a été qualifiée d'origine communautaire en cas d'apparition de symptômes  $\leq$  48h après admission ou avant admission dans le cas d'une sortie d'hôpital datant de > 12 semaines. Dans le cas intermédiaire (4-12 semaines) ou en absence d'information, l'origine de l'infection a été qualifiée d'inconnue.<sup>16,52</sup>

La réponse au traitement à J10 a été définie par une diminution de la fréquence des diarrhées ou amélioration de la consistance des selles, et amélioration des critères de sévérité sans apparition de nouveaux signes de maladie sévère<sup>1</sup> ni décès du patient.

Dans le cas de réapparition d'une infection dans les 8 semaines du début des symptômes d'un épisode antérieur résolu après traitement, il s'agissait d'une récurrence ; celle-ci a été documentée sous le même identifiant REDCap®. Au-delà de 8 semaines, il s'agissait d'un nouveau cas et celui-ci a été documenté sous un nouvel identifiant REDCap®.<sup>1</sup>

Les comorbidités ont été documentées selon la classification de Charlson.<sup>53</sup> Le Charlson comorbidity index (CCI) a été calculé par la somme des points attribués à chaque comorbidité. L'insuffisance rénale modérée ou sévère a été considérée à partir du grade KDIGO G3a (GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) étant donné que chez certains patients la distinction entre les grades G3a et G3b n'était pas renseignée. Le CCI ajusté à l'âge a été calculé en ajoutant au CCI des points selon l'âge du patient (50-59 ans + 1, 60-69 ans + 2, 70-79 ans + 3, 80-89 ans + 4, 90-99 ans + 5).

Un patient a été considéré immunodéficient en présence d'une hémopathie maligne, d'une greffe d'organe solide, d'une tumeur solide traitée au cours des 3 derniers mois par chimiothérapie (ATC L01) et/ou radiothérapie, d'un HIV avec un taux de CD4 < 200 cell/mm<sup>3</sup>, ou d'un traitement par immunosuppresseurs (ATC L04) ou corticostéroïdes systémiques (ATC H02, équivalent d'un traitement de prednisone ≥ 20 mg par jour ≥ 30 jours) pour toute autre indication.

Les critères de sévérité documentés sont les critères proposés par l'ESCMID présentés en tableau 1 qui comprennent également les critères d'ICD sévère et fulminante de l'IDSA. Les critères de sévérité cliniques ont été pris en compte uniquement en cas d'association présumée avec l'ICD et jusqu'à J1. Les critères de sévérité biologiques ont été documentés de J-2 à J2 et les critères de sévérité endoscopique et radiologiques de J-3 à J3, ces examens étant moins fréquemment réalisés. Concernant la fonction rénale, seule la valeur absolue de la créatinine plasmatique (et non son augmentation par rapport à la valeur de base) a été documentée, tel que proposé par l'IDSA.

Les traitements concomitants et antérieurs d'antacides (ATC A02BA, A02BC) ont été documentés à J0 et durant les 30 jours précédant J0, et les traitements d'antibiotiques (ATC J01) et de chimiothérapie (ATC L01) ont été documentés à J0 et durant les 90 jours précédant J0. De plus, les traitements ultérieurs d'antacides et d'antibiotiques ont été documentés de J1 à J10 et de J11 à J30. Les céphalosporines, carbapénèmes, fluoroquinolones et lincosamides ont été considérés comme antibiotiques à haut risque d'ICD.<sup>54-56</sup>

Lors de décès, celui-ci a été qualifié de probablement lié à l'ICD si l'ICD était la 1<sup>ère</sup> cause de décès, de possiblement lié à l'ICD si l'implication de l'ICD était présumée ou ne pouvait être exclue du point de vue chronologique, ou de non lié à l'ICD.

## 2.5. Analyse des données

### 2.5.1. Evaluation de l'adéquation du traitement

L'adéquation du traitement par rapport aux recommandations ESCMID et IDSA a été évaluée pour chaque cas, directement dans le logiciel REDCap® par l'ajout au formulaire d'un onglet d'analyse présenté en annexe 4. Chaque infection a été catégorisée selon les tableaux 2 et 3, puis l'adéquation du traitement a été évaluée selon les recommandations présentées en figures 1 et 2. Le nombre de traitements différents en terme de DCI a également été calculé.

**Tableau 2 : Catégories ESCMID, adapté de <sup>1</sup>**

1	1 <sup>er</sup> épisode non sévère	Aucun critère des catégories n° 2, 3, 4, 6 et 7
2	1 <sup>er</sup> épisode sévère	≥ 1 critère(s) de sévérité
3	1 <sup>er</sup> épisode compliqué	Instabilité hémodynamique Transfert aux soins intensifs lié à l'ICD de J0 à J10 Chirurgie liée à l'ICD de J0 à J10
4	1 <sup>er</sup> épisode à risque de sévérité	Age ≥ 65 ans Comorbidité majeure MICI Chirurgie durant les 30 jours précédant J0 Transfert aux soins intensifs en lien avec l'ICD de J0 à J10
5	1 <sup>er</sup> épisode à risque de récurrence	Age ≥ 65 ans Comorbidité majeure Historique d'ICD Créatinine plasmatique ≥ 133 µmol/L Traitement antibiotique de J1 à J10 et/ou de J11 à J30 Traitement antacide de J1 à J10 et/ou de J11 à J30 Episode sévère
6	1 <sup>ère</sup> récurrence	N° de récurrence = 1
7	Récurrence multiple	N° de récurrence > 1

**Tableau 3 : Catégories IDSA, adapté de <sup>2</sup>**

1	1 <sup>er</sup> épisode non sévère	Leucocytes ≤ 15 G/L et créatinine plasmatique < 133 µmol/L
2	1 <sup>er</sup> épisode sévère	Leucocytes > 15 G/L et/ou créatinine plasmatique ≥ 133 µmol/L
3	1 <sup>er</sup> épisode fulminant	Instabilité hémodynamique Signes et symptômes d'iléus Distension colique (diamètre > 6 cm)
4	1 <sup>ère</sup> récurrence	N° de récurrence = 1
5	Récurrence multiple	N° de récurrence > 1

L'item "severe disease or complicated course" proposé par l'ESCMID a été séparé en 3 catégories distinctes dans cette étude : 1<sup>er</sup> épisode sévère, 1<sup>er</sup> épisode compliqué et 1<sup>er</sup> épisode à risque de sévérité. L'item "(risk of) first recurrence" a été divisé en 2 catégories distinctes : 1<sup>er</sup> épisode à risque de récurrence et 1<sup>ère</sup> récurrence. Chaque cas a ainsi été qualifié de 1<sup>er</sup> épisode non sévère, 1<sup>er</sup> épisode sévère et/ou compliqué, 1<sup>er</sup> épisode à risque de sévérité, 1<sup>ère</sup> récurrence ou récurrence multiple. De plus, chaque 1<sup>er</sup> épisode a été qualifié ou non à risque de récurrence. A noter que tout 1<sup>er</sup> épisode sévère a par définition été qualifié

de 1<sup>er</sup> épisode à risque de récurrence. La présence d'une comorbidité majeure a été définie arbitrairement par un CCI  $\geq 4$  et/ou un statut d'immunosuppression.

Les catégories IDSA ont été sélectionnées de manière exclusive ; chaque cas a été qualifié de 1<sup>er</sup> épisode non sévère, 1<sup>er</sup> épisode sévère, 1<sup>er</sup> épisode fulminant, 1<sup>ère</sup> récurrence ou récurrence multiple.

Un traitement a été considéré comme adéquat lorsque la DCI, la dose, la voie d'administration, la fréquence et la durée correspondaient à l'une des propositions de traitement des recommandations selon la catégorie du cas. Le délai entre le diagnostic microbiologique et l'instauration du traitement n'a pas été pris en compte dans l'évaluation. Le traitement a été considéré comme adéquat en particulier dans les cas suivants : en cas de dose ou de durée supérieure à celle recommandée, lors d'une administration de fidaxomicine pulsée sur 25 jours au lieu de 2 fois par jour durant 10 jours, lors d'une administration de vancomycine pulsée sur plusieurs semaines au lieu de 4 fois par jour durant 10 jours. Le métronidazole a été considéré comme inadéquat dans les cas de 1<sup>er</sup> épisode non sévère selon l'IDSA, la vancomycine et/ou la fidaxomicine pouvant être obtenue(s) au sein des 2 centres. La raison d'inadéquation a été documentée : DCI, dose, voie d'administration, fréquence ou durée.

Lors de traitement simultané par plusieurs DCI, le traitement a été jugé adéquat si l'une des DCI l'était ; lors de modification du traitement, le traitement a été jugé adéquat si le traitement final l'était.

### 2.5.2. Analyses statistiques

Les données ont été extraites de REDCap<sup>®</sup> de manière codée et ont été traitées à l'aide du logiciel Excel<sup>®</sup> (Microsoft). Les résultats présentés sont exprimés en nombre n (pourcentage %) et médiane (intervalle interquartile IQR). Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism<sup>®</sup> (GraphPad). Les variables de catégorie ont été comparées en utilisant un test exact de Fisher ; les variables quantitatives ont été comparées en utilisant un test de Mann-Whitney. Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.<sup>57</sup>

## 3. RESULTATS

### 3.1. Recrutement et inclusion

Au CHUV et aux HUG, 2'496 et 3'198 analyses de la toxine B de *C. difficile* par PCR ont respectivement été réalisées durant la période étudiée (01.12.2017 - 30.11.2018) dont 169 (6.8%) et 249 (7.8%) se sont révélées positives, réparties chez 125 et 194 patients. Après exclusion des patients selon les critères définis en § 2.3.2, 75 patients du CHUV (60%) et 69 patients des HUG (36%) ont été inclus (figure 5).

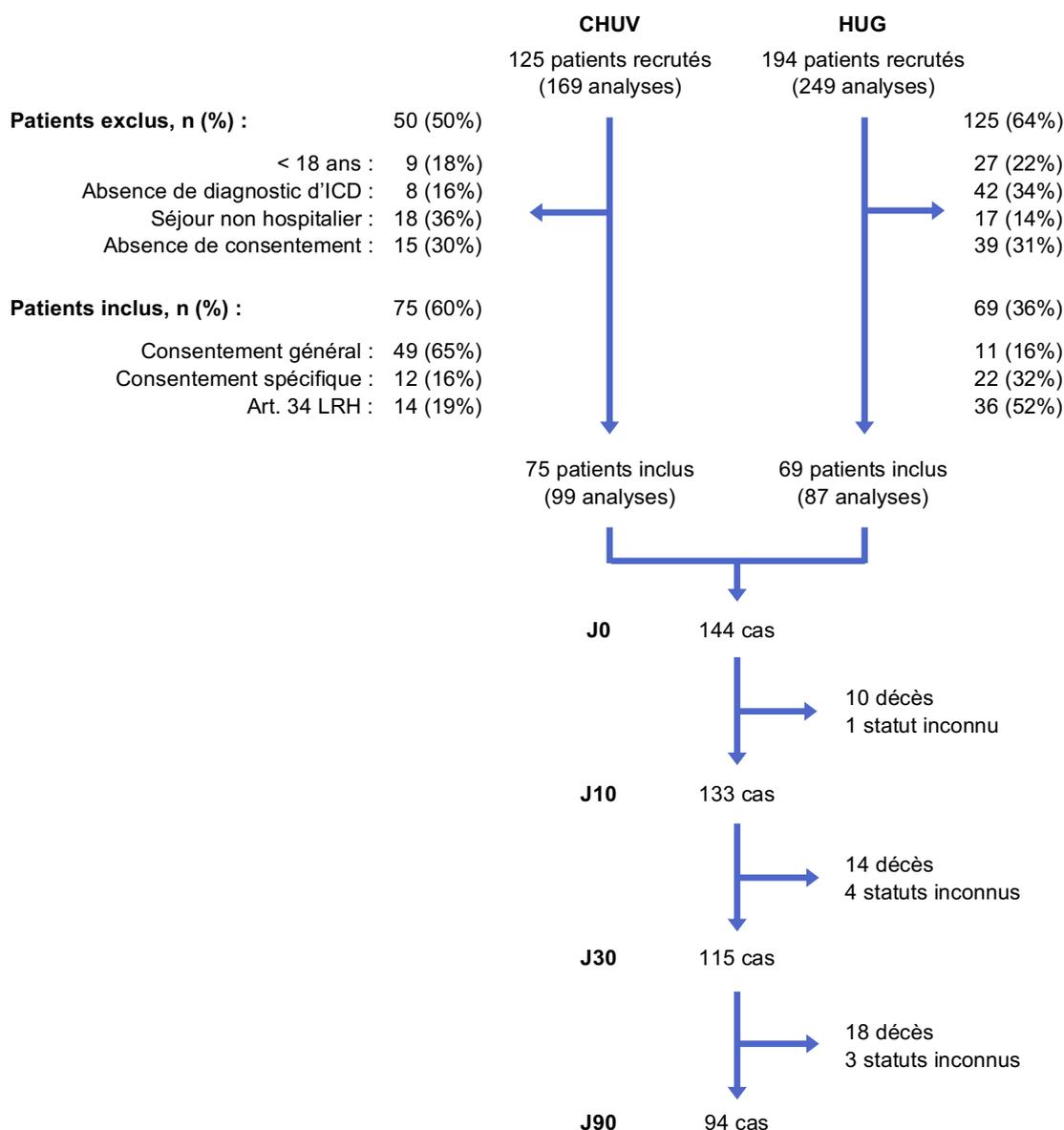


Figure 5 : Recrutement, inclusion et suivi des cas

Parmi les patients inclus, 2 patients ont eu 1 analyse positive dans chaque centre se référant au même cas d'ICD ; la 1<sup>ère</sup> analyse ayant été faite au CHUV, ils ont été comptabilisés dans la population du CHUV uniquement. Par ailleurs, 1 patient a eu 2 cas d'ICD différents au CHUV, de même pour 1 patient au HUG ; ils ont été comptabilisés 2 fois dans les populations du CHUV et des HUG respectivement. A J0, le nombre de cas était ainsi de 76 au CHUV et 68 aux HUG, pour un total de 144 cas répartis chez 142 patients.

### 3.2. Caractéristiques des patients

Les résultats pour l'entier de la population de l'étude et par centre sont présentés en annexe 5.

#### 3.2.1. Données démographiques de base

La population de l'étude est constituée de 69 femmes (48%) et 75 hommes (52%) d'âge médian de 73 ans (61 ; 84). La distribution de l'âge est présentée par tranche de 10 ans en figure 6 ; les tranches d'âge les plus représentées sont 65-74 ans (n = 31, 22%) et 75-84 ans (n = 35, 24%). Le nombre de patients âgés de ≥ 65 ans est de 99 (69%).

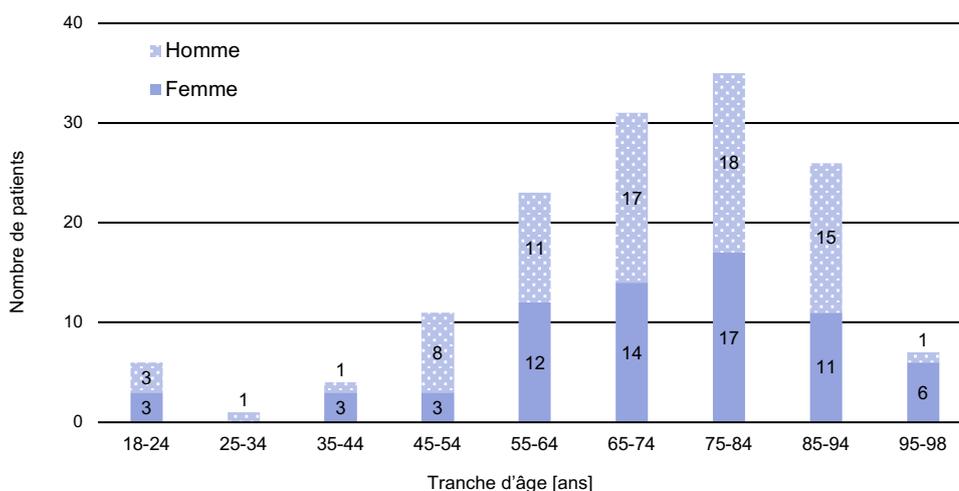


Figure 6 : Age et genre des 142 patients à J0 par tranche d'âge de 10 ans (n = 144), n

Avant admission, 118 patients (82%) étaient à domicile, 11 (8%) en EMS, 4 (3%) en CTR et 11 (8%) hospitalisés dans un hôpital autre que le CHUV et les HUG. La durée médiane entre l'admission et le diagnostic microbiologique de l'ICD (J0) est de 10 jours (2 ; 23). Les services d'hospitalisation les plus fréquents à J0 sont la médecine générale (n = 31, 22%), la réhabilitation (n = 30, 21%) et la chirurgie (n = 23, 16%) (figure 7).

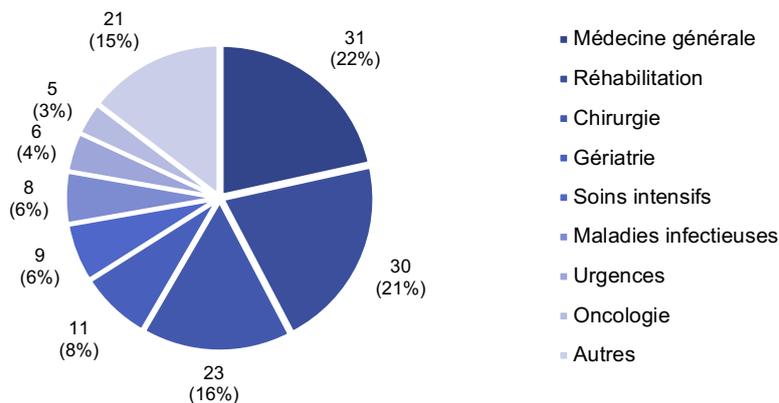


Figure 7 : Service d'hospitalisation des 142 patients à J0 (n = 144), n (%)

### 3.2.2. Antécédents et comorbidités

Le CCI est  $\geq 4$  chez 62 patients (43%) avec une médiane de 3 (2 ; 5) ; la valeur médiane du CCI ajusté à l'âge est de 6 (4 ; 8) (figure 8). Les comorbidités les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale modérée ou sévère (n = 36, 25%, dont 5 patients dialysés), la maladie pulmonaire chronique (n = 36, 25%, dont 15 cas de BPCO, 8 cas d'asthme et 1 cas de mucoviscidose), et la démence (n = 30, 21%).

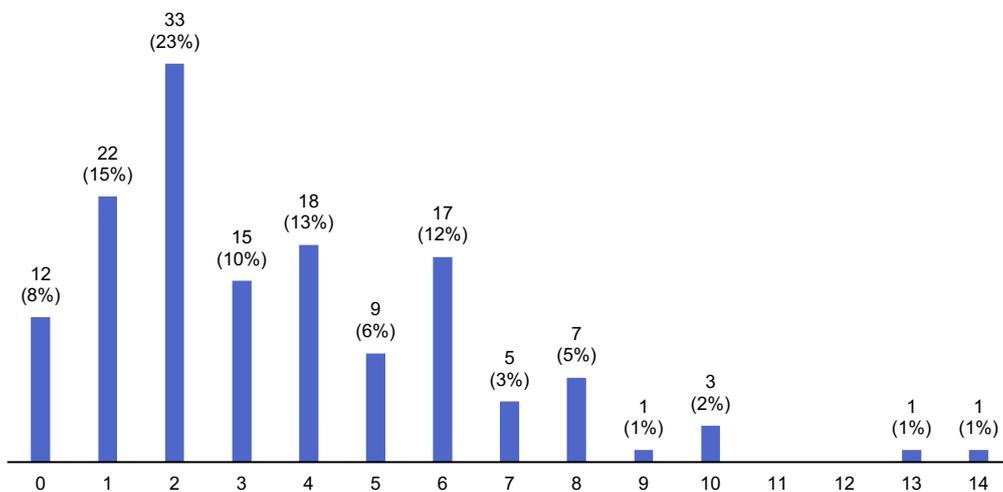


Figure 8 : CCI des 142 patients à J0 (n = 144), n (%)

Concernant les pathologies gastro-intestinales, 20 patients (14%) souffrent de maladie diverticulaire et 1 patient (1%) est atteint de MICI (colite ulcéreuse). Au cours des 30 jours précédant J0, 36 patients (25%) ont subi une ou plusieurs intervention(s) chirurgicale(s), dont 12 patients (8%) une chirurgie gastro-intestinale. Par ailleurs, 42 patients (29%) ont bénéficié d'une nutrition entérale (et/ou d'une sonde nasogastrique d'aspiration) durant les 30 jours précédant J0, et un historique d'ICD a été retrouvé chez 22 patients (15%).

### 3.2.3. Immunosuppression

Une immunosuppression a été identifiée chez 45 patients (31%). Les raisons principales sont des hémopathies malignes (20 cas, 14% : leucémies, lymphomes, syndromes myélodysplasiques, myélomes multiples) et des tumeurs solides pour lesquelles une chimiothérapie et/ou radiothérapie a été administrée au cours des 90 jours précédant J0 (17 cas, 12%, dont 2 adénocarcinomes du côlon métastatiques). De plus, 5 patients (3%) étaient sous traitement immunosuppresseur suite à une greffe d'organe solide, et 6 patients (4%) sous traitement immunosuppresseur ou corticoïde pour d'autres indications. Finalement, 2 patients HIV n'ont pas été considérés comme immunodéficients compte tenu de leur taux de CD4 > 200 cell/mm<sup>3</sup>.

La présence d'une comorbidité majeure, définie arbitrairement par une immunosuppression et/ou un CCI  $\geq 4$ , a été identifiée chez 79 patients (55%).

### 3.2.4. Traitements concomitants et antérieurs

Durant les 90 jours précédant le diagnostic microbiologique, un traitement antibiotique a été administré chez 130 patients (90%). Le nombre médian d'antibiotiques différents était de 2 (1 ; 4) et les DCI les plus fréquentes étaient la ceftriaxone (n = 55, 38%), la pipéracilline-tazobactam (n = 52, 36%) et l'amoxicilline-acide clavulanique (n = 50, 35%). De plus, il s'agissait d'un ou plusieurs antibiotique(s) à haut risque d'ICD chez 98 patients (68%) : céphalosporines (52%), fluoroquinolones (19%), carbapénèmes (19%) et clindamycine (4%). A J0, 85 patients (59%) étaient sous traitement antibiotique pour une autre indication que l'ICD.

Durant les 30 jours précédant J0, 107 patients (74%) ont reçu un traitement antacide ; à J0, ils étaient 100 patients (69%).

Au cours des 90 jours précédant J0 et/ou à J0, 33 patients (23%) ont reçu une chimiothérapie.

### 3.2.5. Caractéristiques des patients par centre

Aucune différence statistiquement significative n'apparaît au niveau de la répartition de l'âge et du genre des patients selon le centre dans lequel ils ont été hospitalisés. Par rapport aux patients du CHUV, les patients des HUG étaient plus nombreux à provenir du domicile (91% vs 74% p = 0.009) et à être hospitalisés en service de réhabilitation (31% vs 12% p = 0.007). En terme de comorbidité, la proportion de patients avec un CCI  $\geq 4$  et/ou immunodéficients est légèrement plus élevée au CHUV mais non significative (62% vs 47% p = 0.094). Les cas de leucémies selon Charlson et d'immunosuppression pour cause d'hémopathie maligne y sont en effet plus nombreux (9% vs 0% p = 0.014 et 25% vs 1% p < 0.001). Par contre, plus de patients des HUG avaient un antécédent de maladie diverticulaire (21% vs 8% p = 0.032). Les patients du CHUV étaient plus nombreux à avoir subi une chirurgie durant les 30 jours précédant J0 (33% vs 16% p = 0.022). Ils étaient aussi davantage sous antibiotique à J0 (70% vs 47% p = 0.007), sous antacide durant les 30 jours précédant J0 (83% vs 65% p = 0.014) et à J0 (79% vs 59% p = 0.011), et sous chimiothérapie à J0 et/ou durant les 90 jours précédant J0 (29% vs 16% p = 0.077).

### 3.3. Caractéristiques des infections

Les résultats pour l'entier de la population de l'étude et par centre sont présentés en annexe 6.

#### 3.3.1. Type d'infection, origine et tests diagnostiques

Les infections documentées sont majoritairement des 1<sup>ers</sup> épisodes (139 cas, 97%) ; 5 cas (3%) sont des récurrences d'un épisode initial traité par métronidazole (n = 3), vancomycine (n = 1) et non traité (n = 1).

Ce sont des infections le plus souvent d'origine nosocomiale (n = 120, 83%) ; 13 cas (9%) ont été identifiés d'origine communautaire et l'origine de 11 cas (8%) n'a pas pu être déterminée.

L'EIA des toxines A/B était positif pour 69 cas (48%). Réalisés uniquement au CHUV, l'EIA de la GDH était positif pour 70 cas (92%), la PCR de la toxine binaire pour 7 cas (9%) et la PCR du ribotype 027 pour aucun des 76 cas CHUV.

#### 3.3.2. Sévérité des infections

Un ou plusieurs critère(s) de sévérité de l'infection selon l'ESCMID a été documenté chez 107 patients (74%).

Parmi les 44 patients avec un ou plusieurs critère(s) de sévérité clinique(s) (31%), une température > 38.5°C et la présence de frissons étaient les plus fréquents (n = 30, 21% et n = 22, 15%), et une instabilité hémodynamique liée à l'ICD a été retrouvée chez 10 patients (7%). L'insuffisance respiratoire et les signes de péritonisme ou d'iléus étaient par contre rares (1%, 2% et 1% respectivement).

Au niveau biologique, 92 patients (64%) avaient un ou plusieurs critère(s) de sévérité. Une leucocytose > 15 G/L a été retrouvée chez 52 patients (36%), une créatinine  $\geq$  133  $\mu$ mol/L chez 36 patients (25%) et 72 patients (50%) avaient l'une et/ou l'autre. Une albumine < 30 g/L était présente chez 45 patients (31%). Les valeurs médianes étaient les suivantes : leucocytes 12.3 G/L (7.1 ; 19.1), neutrophiles non-segmentés 5.0% (2.0 ; 19.0), créatinine 86.0  $\mu$ mol/L (65.0 ; 136.8), lactate 2.0 mM (1.3 ; 2.3) et albumine 29.0 g/L (25.0 ; 33.0) ; à noter une absence de valeur allant de < 10% des cas (leucocytes, créatinine) à > 70% (neutrophiles non-segmentés, lactate).

Au niveau radiologique, un épaississement de la paroi colique a été documenté chez 21 patients (15%), une infiltration de la graisse péricolique chez 17 patients (12%) et une ascite sans autre cause apparente chez 4 patients (3%). L'imagerie a montré un ou plusieurs critère(s) de sévérité chez 24 patients (17%). Enfin, aucun cas de colite pseudomembraneuse n'a été diagnostiqué par endoscopie.

#### 3.3.3. Catégories ESCMID et IDSA

La répartition des 144 cas selon les catégories ESCMID et IDSA définies en § 2.5.1 est présentée en figures 9 et 10. Les catégories ESCMID les plus représentées sont les 1<sup>ers</sup> épisodes sévères et à risque de récurrence (n = 91, 63%) et les 1<sup>ers</sup> épisodes à risque de sévérité et de récurrence (n = 33, 23%). Aucun 1<sup>er</sup> épisode n'était à la fois non sévère et compliqué, non sévère et sans risque de récurrence, ou à risque de

sévérité et sans risque de récurrence. Selon l'IDSA, il s'agissait majoritairement de 1<sup>ers</sup> épisodes non sévères (n = 67, 47%) et de 1<sup>ers</sup> épisodes sévères (n = 63, 44%).

Au niveau de la sévérité des cas, la classification est discordante entre l'ESCMID et l'IDSA dans 64 cas (44%) ; parmi les 67 cas classés en 1<sup>er</sup> épisode non sévère selon l'IDSA, 31 cas étaient sévères (± compliqués) et à risque de récurrence selon l'ESCMID, et 33 cas étaient à risque de sévérité et de récurrence.

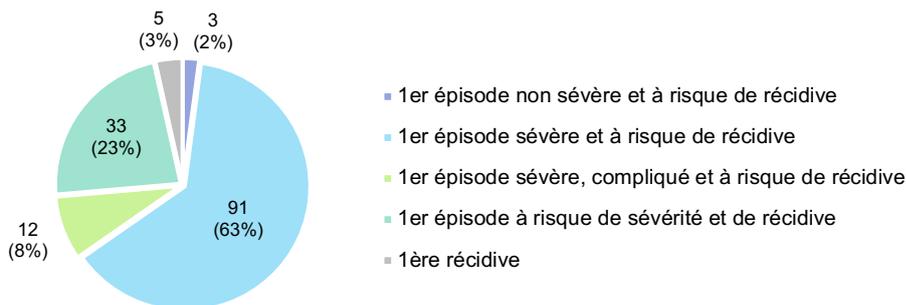


Figure 9 : Catégories ESCMID des 144 cas, n (%)

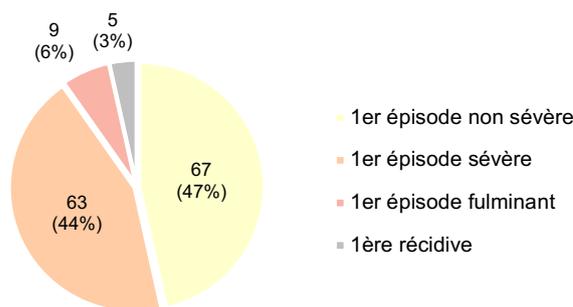


Figure 10 : Catégories IDSA des 144 cas, n (%)

### 3.3.4. Caractéristiques des infections par centre

Au CHUV et aux HUG, les infections étaient majoritairement des 1<sup>ers</sup> épisodes (97% vs 96% p = 0.667) d'origine nosocomiale (86% vs 81% p = 0.507). Au niveau microbiologique, les cas avec présence de toxines libres de *C. difficile* étaient significativement plus fréquents au CHUV selon l'analyse par EIA des toxines A/B (62% vs 32% p < 0.001). Les critères de sévérité des infections n'étaient pas significativement différents, à l'exception de l'albumine plasmatique < 30 g/L plus fréquente chez les patients du CHUV (39% vs 22% p = 0.031). Une différence statistiquement significative n'apparaît pas dans la répartition des infections selon les catégories ESCMID et IDSA ; celles-ci semblent au contraire globalement similaires entre les cas CHUV et les cas HUG (figures 11 et 12).

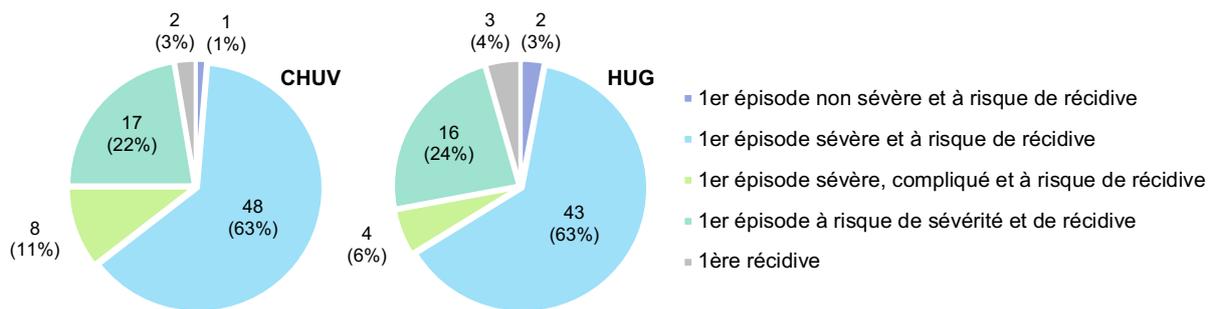


Figure 11 : Catégories ESCMID des 144 cas selon le centre (CHUV n = 76, HUG n = 68), n (%)

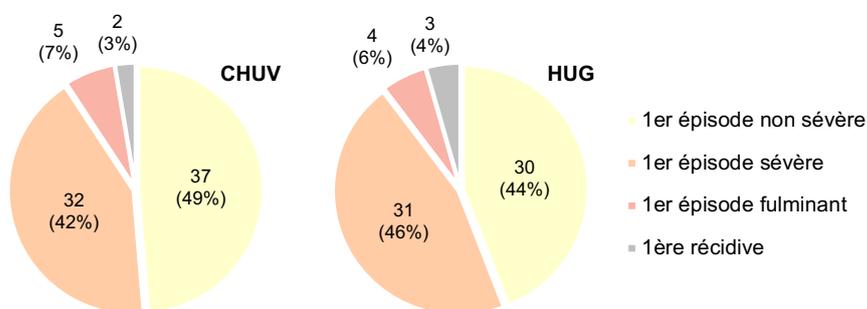


Figure 12 : Catégories IDSA des 144 cas selon le centre (CHUV n = 76, HUG n = 68), n (%)

### 3.4. Traitement des infections

Les résultats pour l'entier de la population de l'étude et par centre sont présentés en annexe 7 et les résultats selon les catégories ESCMID et IDSA en annexes 8 et 9. Par simplification, les administrations po et entérales ont été regroupées sous le terme d'administration par voie orale, et la voie d'administration de la fidaxomicine n'a pas été précisée car toujours administrée po.

#### 3.4.1. Type de traitement

Parmi les 144 cas, 2 patients en situation de fin de vie n'ont pas reçu de traitement ; les 142 autres cas ont été traités par métronidazole (n = 102, 72%), vancomycine (n = 41, 29%), fidaxomicine (n = 22, 15%), tigécycline (n = 5, 4%) et/ou téicoplanine (n = 1, 1%). Le nombre médian de DCI par traitement était de 1.0 (1.0 ; 1.0) et la durée médiane du traitement était de 12 jours (11 ; 15). Une consultation d'infectiologie était disponible dans 58 cas (41%).

Les patients ont reçu le plus souvent un traitement qui n'a pas été modifié (n = 119, 84%) (figure 13).

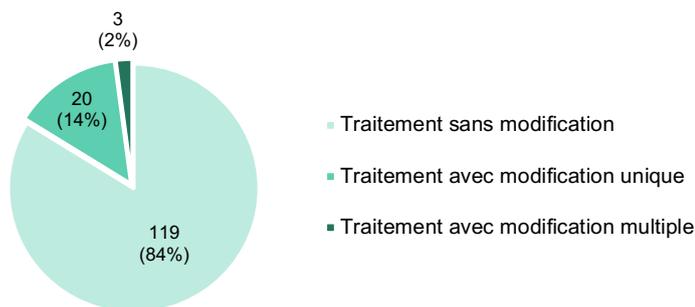


Figure 13 : Type de traitement (n = 142), n (%)

Il s'agissait majoritairement de métronidazole 500 mg par voie orale 3 fois par jour (2 fois par jour chez 1 patient), de vancomycine 125 mg par voie orale 4 fois par jour (250 mg chez 1 patient) et de fidaxomicine 200 mg 2 fois par jour (pulsée chez 8 patients) (figure 14).

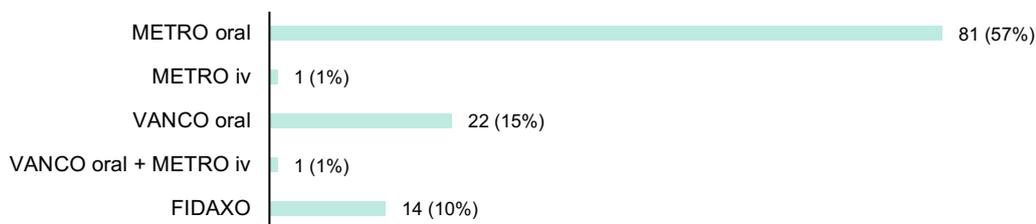


Figure 14 : Traitement sans modification (n = 119), n (% des 142 traitements)

Une modification unique du traitement a eu lieu chez 20 patients (14%) (figure 15). L'administration de métronidazole est passée de po à iv (ou inversement) dans le cas d'une administration orale difficile, de vomissements ou de confusion du patient. Le métronidazole a été remplacé par de la vancomycine par voie orale en raison des nouvelles recommandations (internationales, institutionnelles) ou en présence de diarrhées en aggravation, et par de la fidaxomicine dans le but de réduire le risque de récurrence. La vancomycine par voie orale a été remplacée par du métronidazole iv chez un patient ayant subi une iléostomie, et par de la fidaxomicine dans le cas d'une efficacité relative de la vancomycine selon avis infectiologique. La fidaxomicine a été remplacée par une bithérapie de vancomycine po et tigécycline iv chez un patient à l'évolution défavorable, et de la vancomycine po y a été ajoutée chez un patient en sepsis avec piste digestive et sous antibiothérapie concomitante à large spectre. Un traitement de vancomycine po et métronidazole iv a été remplacé par de la tigécycline iv et téicoplanine rectale chez un patient en iléus. Un traitement de vancomycine rectale et métronidazole iv chez un patient en iléus suite à une pancréatite a été remplacé par de la vancomycine po et du métronidazole po après résolution de l'iléus. Un traitement par vancomycine rectale et tigécycline iv chez un patient en iléus a été remplacé par de la vancomycine po et du métronidazole iv suite à un choc septique.

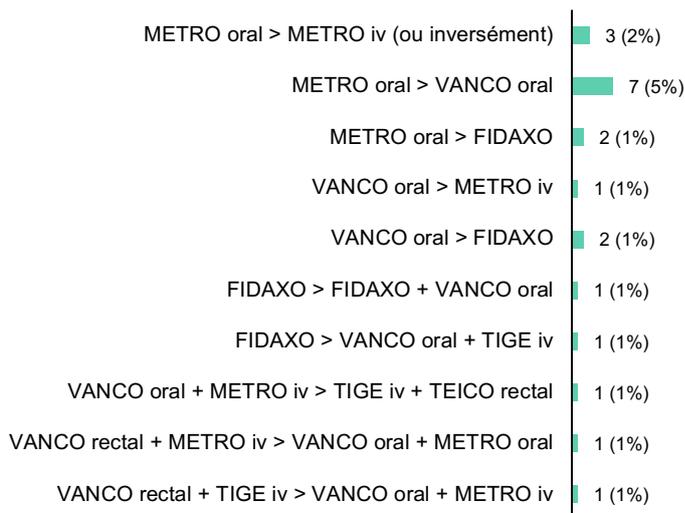


Figure 15 : Traitement avec modification unique (n = 20), n (% des 142 traitements)

Le traitement était complexe et a été modifié à plusieurs reprises chez 3 patients (2%), dont 2 ont également eu une prise en charge chirurgicale.

### 3.4.2. Type de traitement par centre

Le type de traitement administré était différent d'un centre à l'autre (figures 16-18).

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une modification unique ou multiple de leur traitement était significativement plus élevé au CHUV (23% vs 9% p = 0.024).

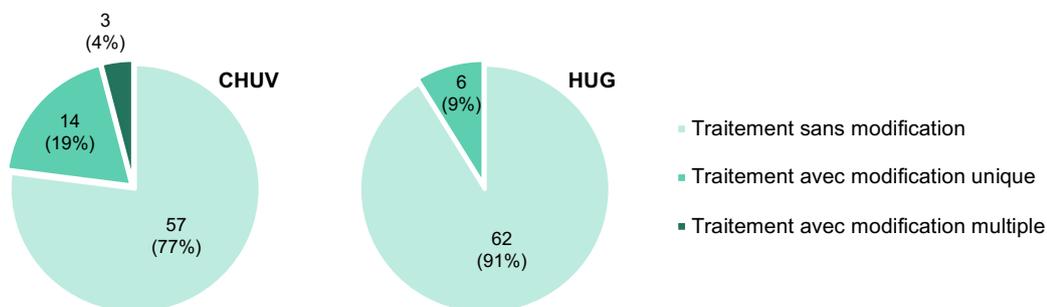
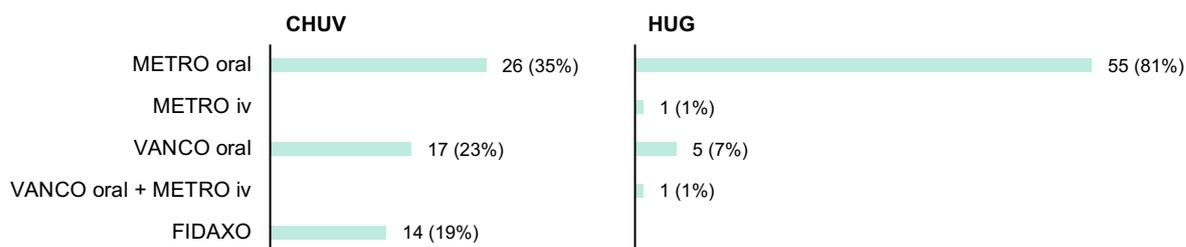
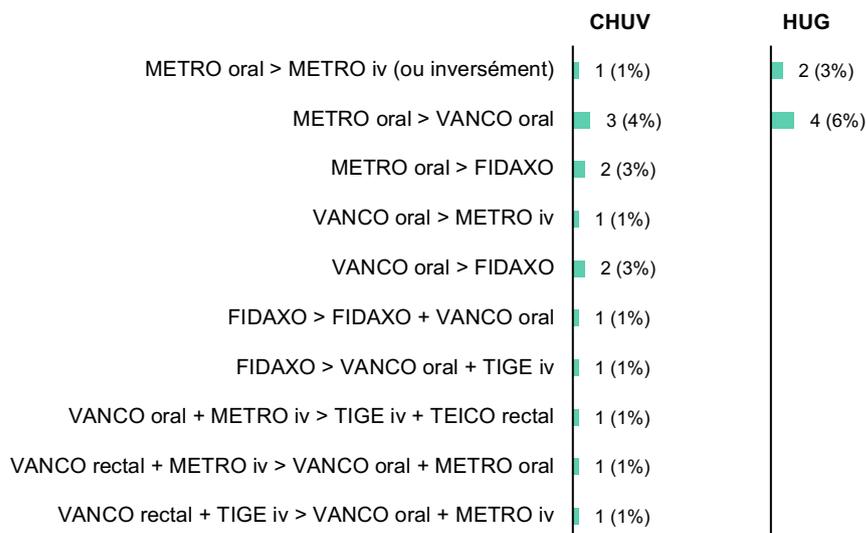


Figure 16 : Type de traitement selon le centre (CHUV n = 74, HUG n = 68), n (%)

En terme de DCI, le métronidazole était largement plus utilisé aux HUG (93% vs 53% p < 0.001) ; 85% des cas y ont en effet été traités par une monothérapie de métronidazole. La vancomycine était par contre plus utilisée au CHUV (42% vs 15% p < 0.001), de même que la fidaxomicine (30% vs 0% p < 0.001), tigécycline et téicoplanine qui n'ont pas été administrées aux HUG. A noter 1 cas HUG où la vancomycine par voie orale a été prescrite à la place du métronidazole en raison d'une consommation d'alcool par le patient.



**Figure 17 : Traitement sans modification selon le centre (CHUV n = 57, HUG n = 62), n (% du nombre total de traitement par centre)**



**Figure 18 : Traitement avec modification unique selon le centre (CHUV n = 14, HUG n = 6), n (% du nombre total de traitement par centre)**

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une consultation d'infectiologie était marginalement plus élevé au CHUV (49% vs 32% p = 0.061). Une consultation d'infectiologie était disponible dans chaque cas de prescription de fidaxomicine, tigécycline et téicoplanine.

### 3.4.3. Type de traitement par catégorie ESCMID et IDSA

Les traitements sans modification administrés selon les catégories ESCMID (1<sup>ers</sup> épisodes) et IDSA sont illustrés en figures 19 et 20.

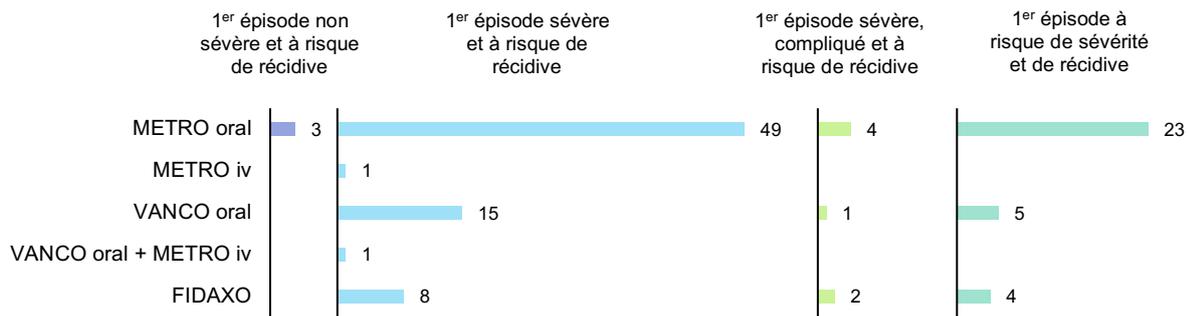


Figure 19 : Traitement sans modification selon les catégories ESCMID (n = 119), n

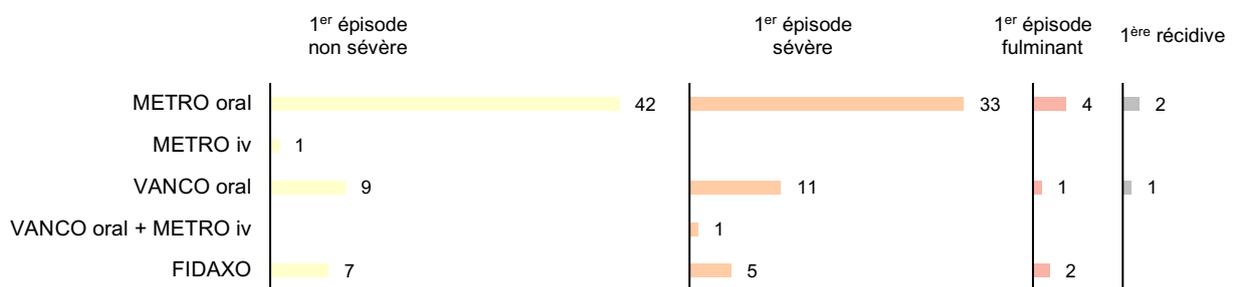


Figure 20 : Traitement sans modification selon les catégories IDSA (n = 119), n

Les consultations d'infectiologie étaient plus fréquentes lors d'ICD sévères ; une consultation était par exemple disponible dans 31% des 1<sup>ers</sup> épisodes à risque de sévérité et de récurrence selon l'ESCMID mais dans 75% des 1<sup>ers</sup> épisodes sévères, compliqués et à risque de récurrence.

### 3.5. Adéquation du traitement

Les résultats pour l'entier de la population de l'étude et par centre sont présentés en annexe 7 et les résultats selon les catégories ESCMID et IDSA en annexes 8 et 9. Le nombre de cas dont l'adéquation du traitement a été évaluée est de 142, aucun traitement n'ayant été administré chez 2 patients.

Selon l'ESCMID et l'IDSA respectivement, 59 (42%) et 51 (36%) des 142 traitements ont été qualifiés d'adéquats (figure 21).



Figure 21 : Adéquation des 142 traitements, n (%)

La raison d'inadéquation selon l'ESCMID était la molécule dans 81 des 83 cas inadéquats (98%) : le métronidazole lors de 1<sup>er</sup> épisode sévère et à risque de récurrence (n = 52), 1<sup>er</sup> épisode à risque de sévérité

et de récurrence (n = 23), 1<sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence (n = 4) et 1<sup>ère</sup> récurrence (n = 2). Par ailleurs, 2 traitements ont été qualifiés d'inadéquats en raison d'une durée < 10 jours : 8 jours de vancomycine et 9 jours de métronidazole lors de 1<sup>er</sup> épisode sévère et à risque de récurrence.

Selon l'IDSA, la raison principale d'inadéquation était également la molécule (n = 88, 97%) : le métronidazole lors de 1<sup>er</sup> épisode non sévère (n = 45), 1<sup>er</sup> épisode sévère (n = 33), 1<sup>er</sup> épisode fulminant (n = 5) et 1<sup>ère</sup> récurrence (n = 2) ; la fidaxomicine lors de 1<sup>er</sup> épisode fulminant (n = 2) et la tigécycline associée à la téicoplanine dans un cas de 1<sup>ère</sup> récurrence. Par ailleurs, un traitement de vancomycine po 125 mg 4 fois par jour lors d'un 1<sup>er</sup> épisode fulminant a été qualifié d'inadéquat de par sa dose, et les traitements de 8 et 9 jours décrits ci-dessus dans des cas de 1<sup>er</sup> épisode sévère ont également été qualifiés d'inadéquats en raison de leur durée.

L'évaluation du traitement selon l'ESCMID et l'IDSA est discordante dans 8 cas (6%) ; le traitement y est qualifié d'adéquat selon l'ESCMID et d'inadéquat selon l'IDSA. Il s'agit de métronidazole (n = 3) lors de 1<sup>er</sup> épisode non sévère et à risque de récurrence (ESCMID) - 1<sup>er</sup> épisode non sévère (IDSA), de fidaxomicine (n = 2) et vancomycine po 125 mg 4 fois par jour (n = 2) lors de 1<sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence (ESCMID) - 1<sup>er</sup> épisode fulminant (IDSA), et du cas de tigécycline associée à la téicoplanine lors de 1<sup>ère</sup> récurrence. Par conséquent, le taux d'inadéquation selon l'IDSA est légèrement plus élevé.

Malgré la présence d'une consultation d'infectiologie, 14 traitements ont été qualifiés d'inadéquats selon l'ESCMID : il s'agissait de métronidazole administré aux HUG lors de 1<sup>er</sup> épisode sévère et à risque de récurrence (n = 10), 1<sup>er</sup> épisode à risque de sévérité et de récurrence (n = 3) et 1<sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence (n = 1).

Selon l'IDSA, 19 traitements ont été qualifiés d'inadéquats malgré la présence d'une consultation d'infectiologie ; il s'agissait principalement de métronidazole administré aux HUG lors de 1<sup>er</sup> épisode non sévère (n = 8), 1<sup>er</sup> épisode sévère (n = 5) et 1<sup>er</sup> épisode fulminant (n = 2). Les autres cas concernent les cas CHUV mentionnés ci-dessus : fidaxomicine (n = 2) et vancomycine po 125 mg 4 fois par jour (n = 1) lors de 1<sup>er</sup> épisode fulminant et tigécycline associée à la téicoplanine (n = 1) lors de 1<sup>ère</sup> récurrence.

### 3.5.1. Adéquation du traitement par centre

L'adéquation des traitements aux recommandations internationales est significativement plus élevée au CHUV par rapport aux HUG (64% vs 18% p < 0.001 selon l'ESCMID, 57% vs 13% p < 0.001 selon l'IDSA) (figure 22).

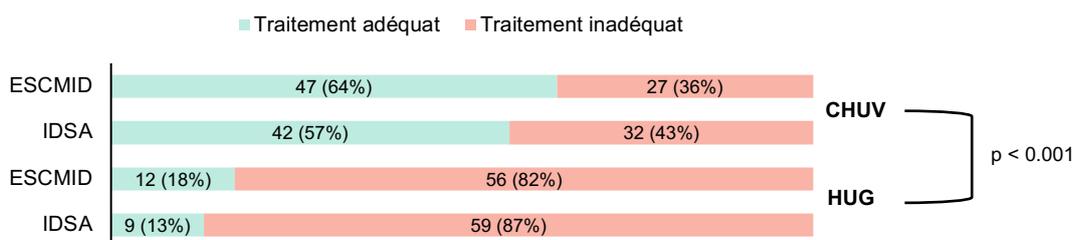


Figure 22 : Adéquation des traitements selon le centre (CHUV n = 74, HUG n = 68), n (%)

### 3.5.2. Adéquation du traitement par catégorie ESCMID et IDSA

L'adéquation des 142 traitements selon les catégories ESCMID et IDSA des cas est présentée en figures 23 et 24.

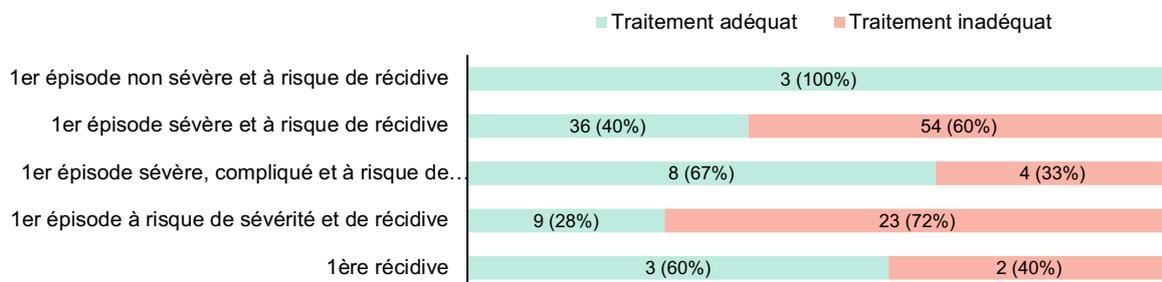


Figure 23 : Adéquation des 142 traitements selon les catégories ESCMID, n (%)

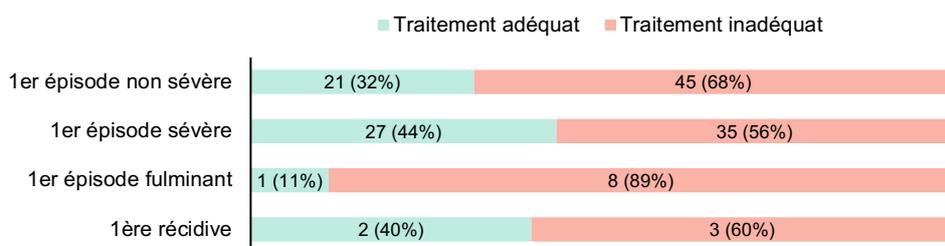


Figure 24 : Adéquation des 142 traitements selon les catégories IDSA, n (%)

### 3.6. Réponse au traitement et devenir des patients

Les résultats de la réponse au traitement et du devenir des patients sont présentés en annexe 10 pour l'entier de la population et par centre. Les résultats en fonction l'adéquation de leur traitement selon l'ESCMID et l'IDSA sont présentés en annexes 11 et 12.

Sans compter les cas où la réponse au traitement à J10 n'a pas pu être identifiée dans le dossier du patient (n = 42/142, 30%), la majorité des patients (n = 80/100, 80%) ont répondu au traitement, quel qu'il soit (figure 25). En revanche, 20 patients (20%) n'ont pas répondu au traitement : persistance des symptômes (n = 5), évolution défavorable (n = 2), nutrition entérale rendant la réponse au traitement difficile à évaluer (n = 2), réapparition des symptômes sur réintroduction d'antibiotique pour une autre indication (n = 1), décès entre J0 et J10 (n = 8) ou peu après (n = 2). La réponse au traitement des patients ayant été traité par une monothérapie de métronidazole (po et/ou iv) était de 83% (n = 48/58, réponse inconnue n = 27/85).

Entre J0 et J10, 4 patients (3%) ont été transférés aux soins intensifs en raison de l'ICD, et 2 d'entre-eux (1%) ont subi une chirurgie en lien avec l'ICD : une iléostomie en double canon chez un patient en choc

septique avec iléus, et une colectomie totale avec iléostomie terminale chez un patient en choc septique sur mégacôlon toxique.

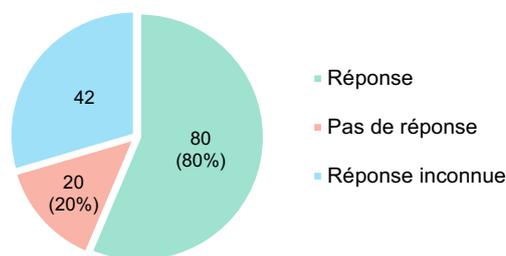


Figure 25 : Réponse aux 142 traitements à J10, n (% des 100 cas avec réponse connue)

La durée médiane d'hospitalisation était de 28 jours (12 ; 62) et la durée médiane entre J0 et la sortie de 14 jours (7 ; 27). Parmi les 144 cas, 114 patients (79%) étaient vivants à la sortie d'hôpital (figure 26) ; ils sont majoritairement rentrés à domicile (n = 83, 58%) ou ont été transférés en EMS (n = 17, 12%), en CTR (n = 8, 6%) ou dans un hôpital autre que le CHUV et les HUG (n = 6, 4%).

La mortalité intra-hospitalière était de 21% (n = 30). Le décès a été qualifié dans 1 cas (1%) de probablement lié à l'ICD car celle-ci semble avoir anticipé le décès du patient. Il s'agissait d'un patient en choc septique sur pancolite à *C. difficile* avec des signes d'ischémie digestive ayant motivé une poursuite par des soins de confort dans un contexte héματο-oncologique dépassé. Par ailleurs, le décès a été qualifié dans 18 cas (13%) de possiblement lié à l'ICD car celle-ci n'a pu être exclue des causes du décès du point de vue chronologique. Il s'agissait de situations avec complications infectieuses multiples (n = 12, dont 3 à point de départ digestif), de situations oncologiques avancées (n = 4, dont les 2 cas sans traitement de l'ICD, mentionnés en § 3.4.1), d'1 cas de choc cardiogénique sur infarctus du myocarde avec dégradation hémodynamique rapide et atteinte d'organes multiples, et d'1 cas de baisse de vigilance brusque suite à un AVC chez un patient avec une morbidité élevée.

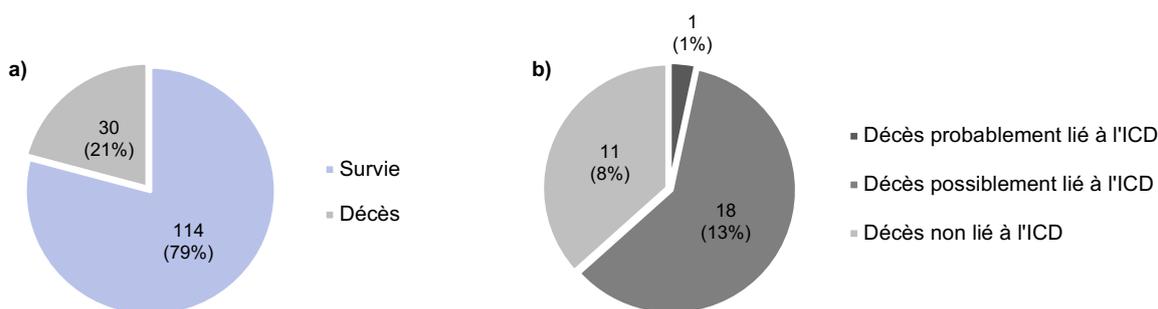
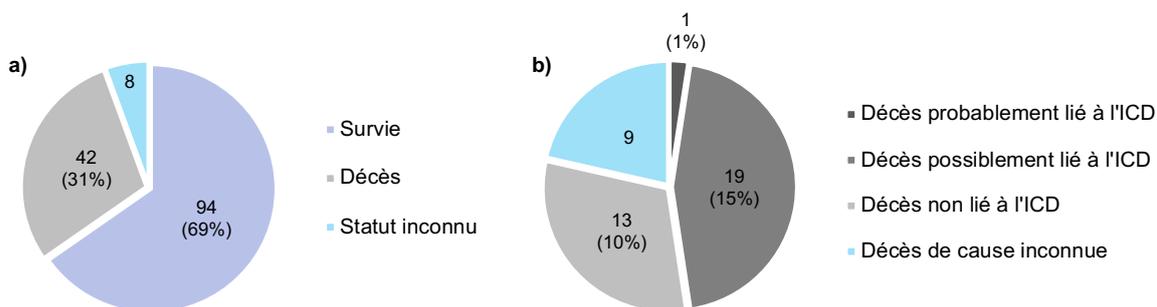


Figure 26 : a) Statut des 142 patients en fin d'hospitalisation, n (% des 144 cas)  
b) Causalité des 30 décès en cours d'hospitalisation, n (% des 144 cas)

Entre J11 et J90, 13 patients ont présenté 1 récurrence d'ICD et 5 patients en ont présenté 2 ; cela donne un taux de récurrence de 17% (n = 18/109), en ne comptant pas les patients décédés à J10 (n = 10/144, 7%) et ceux pour lesquels l'information n'a pas été obtenue (n = 25/134, 19%). Ces patients avaient été traités initialement par métronidazole (n = 11), vancomycine (n = 4), fidaxomicine et vancomycine (n = 1), et 2

d'entre-eux avaient bénéficié d'un traitement complexe avec modification multiple, dont l'un également une prise en charge chirurgicale (iléostomie en double canon). Lors de l'épisode à J0, ils étaient tous à risque de récurrence selon l'ESCMID.

Sans compter les cas où le statut à J90 n'a pas pu être connu par le dossier du patient ( $n = 8/144$ , 6%), la mortalité à J90 était de 31% ( $n = 42/136$ ) (figure 27). Comparé à la fin d'hospitalisation, 1 décès supplémentaire possiblement lié à l'ICD est à mentionner. Il s'agissait d'un patient de plus de 90 ans traité à J0 par métronidazole pour une 1<sup>ère</sup> récurrence (épisode initial traité par métronidazole) ; il a ensuite fait une 2<sup>ème</sup> récurrence entre J11 et J30 traitée par métronidazole, puis une 3<sup>ème</sup> récurrence après J30 traitée par vancomycine, et est décédé à J61 suite à une baisse de son état général.



**Figure 27 : a) Statut des 142 patients à J90, n (% des 136 cas au statut connu)  
b) Causalité des 42 décès, n (% des 127 cas au statut et causalité connus)**

Au niveau des traitements ultérieurs, 87 patients (62%) et 106 patients (75%) ont reçu entre J1 et J10 un traitement antibiotique et antacide respectivement. Entre J11 et J30, ils étaient 55 (48%) et 81 (70%).

### 3.6.1. Réponse au traitement et devenir des patients par centre

La réponse au traitement n'est pas significativement différente selon le centre dans lequel les patients ont été hospitalisés. C'est le cas également du devenir des patients en terme de transfert aux soins intensifs et chirurgie liés à l'ICD entre J0 et J10, statut en fin d'hospitalisation et mortalité à J90. Par contre, le taux de récurrence à J90 est plus élevé au CHUV qu'aux HUG (24% vs 9%  $p = 0.042$ ), de même que la part de patients transférés en CTR en fin d'hospitalisation (11% vs 0%  $p = 0.007$ ).

Une différence apparaît également au niveau des traitements ultérieurs : les patients sous antibiotique entre J1 et J10 et entre J11 et J30 étaient plus nombreux au CHUV (69% vs 54%  $p = 0.083$ , 58% vs 36%  $p = 0.025$ ), de même que les patients sous antacide entre J1 et J10 et entre J11 et J30 (85% vs 64%  $p = 0.006$ , 81% vs 58%  $p = 0.014$ ).

### 3.6.2. Réponse au traitement et devenir des patients en fonction de l'adéquation de leur traitement

La réponse au traitement et le devenir des patients en fonction de l'adéquation de leur traitement sont résumés en tableau 4.

La réponse au traitement à J10 et la prise en charge chirurgicale de l'ICD entre J0 et J10 ne sont pas significativement différentes selon l'adéquation du traitement. Une différence statistiquement significative apparaît au niveau de la part de patients transférés entre J0 et J10 aux soins intensifs en raison de l'ICD, mais leur traitement était adéquat dans tous les cas.

Au niveau de la durée d'hospitalisation et de la mortalité intra-hospitalière et à J90, une différence statistiquement significative n'apparaît pas. Le taux de récurrence à J90 est légèrement plus élevé lors de traitement inadéquat, mais également non significatif.

**Tableau 4 : Réponse au traitement et devenir des 142 patients en fonction de l'adéquation de leur traitement, n (%)**

Traitement	ESCMID			IDSA		
	Adéquat	Inadéquat	p	Adéquat	Inadéquat	p
Nombre de cas	59	83		51	91	
Réponse au traitement à J10 <sup>a</sup>	76%	83%	0.455	79%	81%	1.000
Transfert aux soins intensifs lié à l'ICD de J0 à J10	7%	0%	<b>0.028</b>	8%	0%	<b>0.015</b>
Chirurgie liée à l'ICD de J0 à J10	3%	0%	0.171	4%	0%	0.127
Mortalité intra-hospitalière	20%	19%	1.000	20%	20%	1.000
Cause de décès intra-hospitalier						
Décès probablement lié à l'ICD	2%	0%	0.416	0%	1%	1.000
Décès possiblement lié à l'ICD	12%	11%	1.000	12%	11%	1.000
Décès non lié à l'ICD	7%	8%	1.000	8%	8%	1.000
Récidive à J90 <sup>b</sup>	16%	17%	1.000	14%	18%	0.792
Mortalité à J90 <sup>c</sup>	30%	30%	1.000	25%	33%	0.433
Cause de décès à J90 <sup>d</sup>						
Décès probablement lié à l'ICD	2%	0%	0.400	0%	1%	1.000
Décès possiblement lié à l'ICD	14%	13%	1.000	13%	14%	1.000
Décès non lié à l'ICD	8%	12%	0.561	7%	13%	0.374

<sup>a</sup> Les cas avec réponse inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 42/142, 30%).

<sup>b</sup> Les cas avec décès entre J0 et J10 (n = 8/142, 7%) ou récurrence inconnue (n = 25/134, 19%) n'ont pas été pris en compte.

<sup>c</sup> Les cas avec statut à J90 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 8/142, 6%).

<sup>d</sup> Les cas avec décès de J0 à J90 de cause inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 9/142, 6%).

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Caractéristiques des patients

La population de l'étude est constituée majoritairement de patients âgés et polymorbides. En effet, 69% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus le jour du diagnostic microbiologique (J0), et 55% présentaient une comorbidité majeure (43% un CCI  $\geq$  4, 31% une immunosuppression). Par ailleurs, 90% des patients avaient reçu une antibiothérapie au cours des 90 jours précédant J0, et 23% une chimiothérapie. Au cours des 30 jours précédant J0, 74% des patients avaient été sous traitement antacide, 29% avaient bénéficié d'une alimentation par sonde, et 8% avaient subi une chirurgie gastro-intestinale. Lors du diagnostic microbiologique, le nombre médian de jours depuis l'admission était de 10 (2 ; 23), signe d'une hospitalisation déjà prolongée chez certains patients. Un historique d'ICD a été retrouvé chez 15% des patients. Toutes ces caractéristiques en font une population à haut risque d'ICD, mais également à risque d'ICD sévère et récidivante.<sup>1,2</sup>

Les populations respectives du CHUV et des HUG sont globalement comparables en terme d'âge, de comorbidités, d'immunosuppression et d'antécédents gastro-intestinaux, bien que les cas présentant une comorbidité majeure, notamment hémato-oncologique, soient légèrement plus représentés dans la population du CHUV. En terme de traitements concomitants et antérieurs à risque d'ICD, la part de patients sous antacide au cours des 30 jours précédant J0 était significativement plus élevée au CHUV, de même que la part de patients sous antibiothérapie à J0 et sous chimiothérapie durant les 90 jours précédents.

### 4.2. Caractéristiques des infections

Parmi les 144 cas d'ICD documentés chez les 142 patients inclus, la grande majorité des cas correspond à des 1<sup>ers</sup> épisodes d'ICD (97%). Ils étaient majoritairement d'origine nosocomiale (83%), ce qui est comparable à ce qui a été rapporté récemment au niveau européen.<sup>17</sup> La part de cas d'origine communautaire (9%) n'est cependant pas négligeable, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de l'augmentation de leur incidence durant ces derniers 10-20 ans.<sup>58</sup>

Dans la majorité des cas, les patients présentaient un ou plusieurs critère(s) de sévérité, le pourcentage exact de patients concernés dépendant toutefois de la définition utilisée : 74% des patients selon l'ESCMID contre seulement 50% des patients selon l'IDSA. La sévérité définie par l'IDSA se base en effet uniquement sur les taux de leucocytes et de créatinine plasmatique, alors que l'ESCMID propose, en plus de ces 2 critères biologiques auxquels est ajoutée notamment l'albuminémie, des critères cliniques, endoscopique et radiologiques (tableau 1).

L'utilisation au sens strict des critères de sévérité et de complication/fulminance définis par l'ESCMID et l'IDSA est sujet à discussion. D'une part, l'intervalle de temps durant lequel les considérer n'est pas précisé ; dans la littérature, il varie d'une étude à l'autre (par exemple pour les leucocytes : jour du prélèvement de selles  $\pm$  1 jour<sup>59</sup> ou jour du diagnostic  $\pm$  5 jours<sup>60</sup>), et n'est souvent pas indiqué.

D'autre part, il peut être difficile d'attribuer ou non tel ou tel critère clinique à l'ICD et d'en exclure toute autre cause, notamment lors de situations infectieuses complexes, ou pour un symptôme aspécifique tel que la présence de fièvre. Cette dernière peut également être faussée en cas de prescription d'office d'un traitement antipyrétique ou chez un patient en agranulocytose fébrile. De même, les critères biologiques peuvent être faussement positifs ou faussement négatifs dans certaines populations de patients, par exemple : taux de leucocytes chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive, créatininémie chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale, albuminémie chez les patients dénutris. Cela a déjà été souligné dans la littérature.<sup>60-62</sup>

Finalement, dans l'évaluation du risque de récurrence proposé par l'ESCMID, la prise ultérieure d'antibiotiques ou d'antacides n'est pas forcément prévisible lors du choix du traitement de l'ICD, même si la documentation de celle-ci est aisée dans le cadre d'une étude rétrospective.

Malgré ces limitations, il a été observé durant la collecte des données que les cas présentaient rarement qu'un seul critère de sévérité ou de complication/fulminance, et qu'un seul facteur de risque de récurrence ; de ce fait, la classification selon les catégories d'ICD semblait le plus souvent cohérente avec la clinique. Par ailleurs, la classification selon l'IDSA était nettement plus rapide et évidente du fait du nombre restreint de critères à considérer, mais ne permettait pas d'évaluer le risque de récurrence.

En terme de catégorie d'ICD, les cas étaient, selon l'ESCMID, majoritairement des 1<sup>ers</sup> épisodes sévères et à risque de récurrence (63%) suivis de 1<sup>ers</sup> épisodes à risque de sévérité et de récurrence (23%). Selon l'IDSA, il s'agissait principalement de 1<sup>ers</sup> épisodes non sévères (47%) et de 1<sup>ers</sup> épisodes sévères (44%). Au vu des définitions respectives de sévérité, le pourcentage de cas qualifiés de non sévères selon l'IDSA mais sévères ou à risque de sévérité selon l'ESCMID, 44%, ne surprend guère.

Selon le centre dans lequel étaient hospitalisés les patients, les critères de sévérité n'étaient pas significativement différents (à l'exception de l'albumine plasmatique  $<$  30 g/L plus fréquente dans les cas CHUV). De ce fait, la répartition des infections selon les catégories d'ICD était globalement similaire dans les 2 centres, malgré les analyses des toxines A et B par EIA plus fréquemment positives au CHUV, pouvant laisser supposer une part plus importante d'infections sévères. Au niveau des tests diagnostiques effectués uniquement au CHUV, les cas où la toxine binaire était présente étaient principalement des infections sévères, et le ribotype 027 hypervirulent n'a été retrouvé dans aucun prélèvement, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques récentes pour la Suisse.<sup>51</sup>

### 4.3. Traitement des infections et leur adéquation

La majorité des patients ont reçu un traitement qui n'a pas été modifié (84%) : principalement le métronidazole po en monothérapie (57%), suivie de la vancomycine po (15%) et de la fidaxomicine (10%). Au CHUV, les 3 antibiotiques étaient utilisés (respectivement dans 35%, 23%, 19% des 74 cas) alors qu'aux HUG, le métronidazole était prescrit dans la grande majorité des cas (81%), avec seulement 7% des cas traités par vancomycine po, et aucun par fidaxomicine.

Lorsque le traitement a été modifié (16% des 142 cas), la raison était une administration par voie orale impossible, la présence d'un iléus (ou sa résolution), une évolution défavorable, un risque de récurrence ou la présence d'une antibiothérapie concomitante. La modification la plus fréquente, au CHUV comme aux HUG, était le passage du métronidazole po à la vancomycine po (5% des 142 cas).

Le taux d'adéquation des 142 traitements était de 42% selon l'ESCMID et 36% selon l'IDSA. L'adéquation était légèrement supérieure dans les cas d'ICD sévères, par rapport aux cas non sévères. De plus, elle était significativement plus élevée au CHUV par rapport à celle observée aux HUG.

Dans la littérature, des taux d'adéquation du même ordre de grandeur ont été décrits.

Selon l'ESCMID, des taux d'adéquation de 43%<sup>63</sup> et 61%<sup>64</sup> ont été reportés, allant de 60% dans les cas non sévères à seulement 7% dans les cas sévères.<sup>65</sup>

Selon l'IDSA, des taux de 54%<sup>66</sup>, 51.7%<sup>67</sup> et 43.4%<sup>61</sup> ont été obtenus pour tout type de cas, et un taux de 47%<sup>59</sup> a été reporté dans des cas d'ICD sévères. Il a été observé que le taux était significativement inférieur dans des cas sévères par rapport à des cas non sévères (25.3% vs 65.9%  $p < 0.001$ )<sup>61</sup>. Il est à mentionner que l'ancienne version des recommandations de l'IDSA parues en 2010 était utilisée dans ces études, selon laquelle le métronidazole était encore le 1<sup>er</sup> choix pour les cas légers à modérés.<sup>68</sup> D'autres études ont évalué l'adéquation à des recommandations institutionnelles basées sur l'IDSA 2010<sup>62,69</sup> ; une plus faible adéquation était également observée dans les cas sévères par rapport aux cas non sévères. Cela n'a pas été observé lors de cette étude, au contraire, l'adéquation était légèrement supérieure dans les cas sévères.

A noter que chacune des études mentionnées avait une méthodologie propre : la classification des cas pouvait être revue par un second investigateur<sup>67</sup> ; une distinction pouvait être faite entre un sous-traitement et un sur-traitement<sup>66</sup> ou entre une adéquation complète (molécule et dose) et partielle (molécule)<sup>61</sup> ; et la taille de la population était fortement variable, de 101 cas<sup>65</sup> à 18'243 cas.<sup>59</sup>

Dans ces études, la raison d'inadéquation la plus fréquemment reportée était la prescription de métronidazole lors de 1<sup>er</sup> épisode sévère ou de 1<sup>ère</sup> récurrence.<sup>59,67,69,70</sup> Ici, il s'agit également de la raison principale : 81 des 83 cas inadéquats selon l'ESCMID (98%) et 85 cas des 91 cas inadéquats selon l'IDSA (93%). Selon cette dernière, 45 cas non sévères, mais également 33 cas sévères, 5 cas fulminants et 2 cas de 1<sup>ère</sup> récurrence ont été traités de manière inadéquate avec du métronidazole, avec pour conséquence potentielle une efficacité suboptimale.<sup>28,29</sup>

Par ailleurs, un traitement de fidaxomicine a été qualifié d'inadéquat par l'IDSA dans 2 cas du fait qu'il s'agissait d'une ICD fulminante. Par contre, son utilisation était appropriée dans la totalité des cas selon l'ESCMID, en raison de la présence de facteurs de risque de récurrence.

Différentes explications peuvent être apportées à l'absence de suivi des recommandations de traitement internationales. L'explication principale réside dans l'existence de recommandations institutionnelles et dans un manque de familiarité avec les recommandations internationales, particulièrement avec celle de l'IDSA parue online le 15.02.2018, soit après le début de l'étude.

Au CHUV, les recommandations actuelles ont été mises en place officiellement en 2019 avec un début de communication en 2018 dans le service de médecine interne, expliquant l'utilisation importante du métronidazole dans cette étude. De plus, les critères de sévérité et de risque de récurrence retenus sont plus nuancés, par exemple au niveau de l'âge limite du patient dans l'évaluation du risque de récurrence (75 ans, et non 65 ans). Aux HUG, le 1<sup>er</sup> choix reste le métronidazole dans les cas d'ICD non sévère. La fidaxomicine n'est mentionnée qu'en tant qu'alternative ; d'ailleurs, à ce jour, aucun traitement n'a été initié, ni documenté. Une évaluation de l'adéquation aux recommandations institutionnelles pourrait de ce fait être utile ; celle-ci n'a cependant pas été réalisée lors de cette étude en raison de l'absence de critères de sévérité clairement définis aux HUG.

La méconnaissance potentielle des recommandations en vigueur a été relevée dans la quasi-totalité des études mentionnées ci-dessus, tant au niveau des critères de sévérité/complication qu'à propos des choix de traitement.<sup>59,61,63-67,69</sup>

Par ailleurs, l'absence de recommandation claire en cas d'évolution défavorable, et le fait que l'utilisation de la téicoplanine et/ou tigécycline ne soient pas recommandées expliquent que certains traitements aient été qualifiés d'inadéquats selon l'ESCMID et l'IDSA, bien que ceux-ci aient possiblement été adéquats du point de vue clinique.

Dans la littérature, d'autres explications ont été données : identification tardive de la sévérité/complexité du cas<sup>63,66</sup> ; moindre expérience dans les cas d'ICD sévère/complicée du fait de leur incidence plus faible<sup>66</sup> ; désaccord général avec les recommandations, ou manque de confiance dans la supériorité d'efficacité de la vancomycine et fidaxomicine par rapport au métronidazole<sup>59,65,67</sup> ; choix du traitement en fonction du jugement clinique du prescripteur<sup>69</sup> ; manque de politique locale en terme de traitement des ICD<sup>65</sup> ; préoccupation par rapport à l'apparition de germes résistants à la vancomycine<sup>61</sup> ; absence de voie entérale pour l'administration de la vancomycine<sup>63,66</sup> ; complexité de traitement lorsqu'une administration po et iv est recommandée<sup>66</sup> ; coût élevé de la vancomycine par rapport au métronidazole<sup>61</sup> et tendance à sous-traiter les patients âgés et sur-traiter les jeunes patients.<sup>66</sup> Des solutions y sont aussi proposées : simplification des recommandations (notamment au niveau de l'évaluation de la sévérité)<sup>63,66</sup> ; mise en place de mesures d'antibiotic stewardship<sup>61,63</sup> ; utilisation de la forme iv de la vancomycine moins onéreuse<sup>61,66</sup> ; création de prédéfinis informatiques de prescription.<sup>70</sup>

#### 4.4. Réponse au traitement et devenir des patients

Le taux de réponse au traitement à J10 observé dans cette étude (80%) semble particulièrement élevé compte tenu du fait que 60% des patients ont reçu comme traitement une monothérapie de métronidazole (po et/ou iv) et que celui-ci était recommandé, au mieux, dans 1% des cas selon l'ESCMID (1<sup>er</sup> épisode non sévère et à risque de récurrence). Le taux de réponse au traitement parmi ces patients était de 83%.

De J0 à J10, le transfert aux soins intensifs en raison de l'ICD était rare (3%), de même que la prise en charge chirurgicale (1%), résultat comparable à ce qui avait été observé par Crowell et al. en 2009 (2%).<sup>60</sup> Les mortalités intra-hospitalière (21%) et à J90 (31%) élevées sont à mettre en lien avec la population de l'étude, âgée et polymorbide, dont la survie à 10 ans est estimée à 2% selon le CCI ajusté à l'âge obtenu. D'ailleurs, le taux de décès à 3 mois observé par Bauer et al. en 2011 était de 22%, avec 40% des décès attribuables à l'ICD.<sup>71</sup> Ici, la cause de 19 des 42 décès à J90 (45%) a été attribuée de manière possible à l'ICD, seul 1 décès semblait être une conséquence directe de l'ICD.

Le taux de récurrence observé (17%) semble faible compte tenu des facteurs de risque de récurrence au sein de la population : âge avancé, comorbidités, prise d'antibiotiques (plus de la moitié des patients) et d'antacides (environ 70%) durant les 30 jours après l'ICD. Des taux de récurrence plus importants ont d'ailleurs été reportés, de l'ordre de 25% après un 1<sup>er</sup> épisode.<sup>72</sup>

Chez les patients hospitalisés au CHUV, le taux de récurrence observé était légèrement plus élevé par rapport aux patients des HUG (24% vs 9% p = 0.042) ; cela pourrait être expliqué par une proportion plus importante au CHUV de patients sous antibiotiques et antacides entre J1 et J30. La part de patients en situation hémato-oncologique, également plus élevée au CHUV, peut aussi être associée à cette différence : ceux-ci sont à risque élevé de récurrence<sup>73</sup> mais également souvent hospitalisés pour surveillance, créant un potentiel biais de suivi.

Considérant l'adéquation ou non du traitement selon l'ESCMID et l'IDSA, une différence significative n'a pas été observée au niveau de la réponse au traitement, de la mortalité intra-hospitalière et à J90, ainsi qu'en terme de taux de récurrence, bien que ce dernier semblait légèrement plus élevé lors de traitement inadéquat.

Dans la littérature, un traitement inadéquat a été associé à un moins bon pronostic dans certaines études. Lors de traitement inadéquat, la durée d'hospitalisation après diagnostic était par exemple allongée de 2.5 jours et la mortalité intra-hospitalière 2 fois plus élevée (15.0% vs 7.2% p < 0.0005)<sup>60</sup>, le taux de récurrence était 2 fois plus élevé (35.6% vs 14.0% p = 0.0007)<sup>67</sup>, la mortalité à J30 largement supérieure (21.8% vs 5.4% p = 0.0012)<sup>67</sup>, de même que la mortalité à J90 (43.5% vs 12.9% p < 0.0001).<sup>66</sup> Par ailleurs, un traitement qualifié d'excessif était parfois associé à une mortalité moindre<sup>66</sup> mais dans d'autres études, il n'était pas associé à une amélioration en terme de réponse clinique, taux de récurrence ou mortalité.<sup>60,62</sup> Finalement, une absence de différence en terme de réponse au traitement et devenir des patients en fonction de l'adéquation du traitement a également été observée.<sup>61,63,69</sup>

#### 4.5. Limitations & perspectives

Les principales limitations de cette étude sont la taille du collectif de patients inclus et le design rétrospectif.

Lors de l'inclusion des patients, 54 patients parmi les 196 patients recensés (28%) n'ont pas pu être inclus faute de consentement. Par conséquent, le collectif de patients était moins représentatif de la situation réelle durant la période étudiée. Par ailleurs, avec ou sans ces patients, la population étudiée était de petite taille, entraînant un manque de puissance lors des tests statistiques, ce d'autant plus lors des analyses par sous-groupe.

La seule source de données utilisée lors de cette étude rétrospective était le dossier du patient ; un appel téléphonique au patient ou à son médecin traitant dans le but d'obtenir une information manquante n'a pas été réalisé. De ce fait, la réponse au traitement n'a pas pu être identifiée chez 42 des 142 patients traités, soit chez près d'un tiers des patients. De plus, l'adéquation du traitement par rapport aux recommandations internationales a pu être évaluée, mais tel n'est pas le cas de la compliance du patient à son traitement lors de prise en ambulatoire ; lorsque le patient sortait d'hôpital avant la fin du traitement, ce dernier a en effet été considéré comme pris s'il figurait sur l'ordonnance de sortie. Cet aspect a pu avoir un impact également sur le taux de récurrence évalué à J90. D'une part, l'information manquait au niveau du statut à J90 de certains patients (n = 8) et sur l'apparition éventuelle d'une récurrence parmi les patients au statut connu (n = 25) ; de plus une récurrence pouvait avoir été prise en charge en ambulatoire sans pour autant être mentionnée dans le dossier du patient. Par conséquent, le taux de récurrence obtenu est probablement sous-estimé, de même que la mortalité à J90, attribuable ou non à l'ICD.

Cette étude a l'avantage d'être bicentrique, toutefois un biais est possible dans les analyses faites par centre en raison de quelques patients communs hospitalisés dans chacun des centres. Il s'agissait par exemple de cas hémato-oncologiques où le patient était suivi au CHUV mais hospitalisé aux HUG pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (et inversement dans le cas d'une greffe autologue).

Un autre biais réside dans l'évaluation, subjective, de la causalité des 42 décès survenus entre J0 et J90, avec comme perspective, la réévaluation de celle-ci par plusieurs infectiologues indépendants et en aveugle.

En perspective à court terme, une analyse des caractéristiques des patients et des ICD est à réaliser selon l'évaluation de l'adéquation de leur traitement, suivie d'une analyse multifactorielle de manière à identifier les éventuels facteurs confondants. A plus long terme, et en réponse aux principales limitations de cette étude que sont la taille du collectif de patients et son design rétrospectif, le registre prospectif est à poursuivre au sein du CHUV et à étendre à l'ensemble des centres hospitaliers universitaires de Suisse, comme prévu initialement. Concernant le formulaire de récolte de données, une partie plus fournie sur la TMF sera utile pour la documentation du suivi des patients en ayant bénéficié, de même qu'une partie pour les traitements prophylactiques (vancomycine, bezlotoxumab) et/ou alternatifs (probiotiques).

## 5. CONCLUSION

Cette étude observationnelle rétrospective a permis de décrire le traitement des ICD chez des patients adultes hospitalisés au CHUV et/ou aux HUG, et d'évaluer l'adéquation du traitement par rapport aux recommandations internationales actuelles. De plus, la réponse au traitement et le devenir des patients jusqu'à 90 jours après le diagnostic microbiologique ont été analysés en fonction de l'adéquation du traitement.

Constituée de 142 patients, la population de l'étude était globalement âgée, polymorbide et à haut risque d'ICD sévère et récidivante. Les ICD, principalement des 1<sup>ers</sup> épisodes d'origine nosocomiale, ont été traités en majorité par une monothérapie par voie orale de métronidazole (57%), vancomycine (15%) et fidaxomicine (10%). L'adéquation du traitement par rapport aux recommandations actuelles de l'ESCMID et de l'IDSA était peu élevée (42% et 36%), néanmoins le taux de réponse au traitement à J10 était de 80%, et le taux de récurrence à J90 que de 17%. Les mortalités intra-hospitalière et à J90 (21% et 31%) étaient importantes. Toutefois, ni le taux de réponse au traitement, ni le devenir des patients jusqu'à J90 était différent en fonction de l'adéquation du traitement.

Cette étude est limitée par la taille du collectif de patients inclus et le design rétrospectif, mais la mise en place d'un registre prospectif étendu à tous les centres hospitaliers universitaires de Suisse permettra une meilleure évaluation de la prise en charge des ICD en Suisse.

## 6. REFERENCES

1. Debast SB et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
2. McDonald LC et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
3. Lawson PA et al. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95-99.
4. Bouza E et al. Consequences of Clostridium difficile infection: understanding the healthcare burden. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 6:5-12.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2019.
6. Bertaiola L et al. Diagnostic microbiologique des infections à Clostridium difficile. *Rev Med Suisse*. 2015;11:1840-1843.
7. Collaud S et al. Diarrhées secondaires à Clostridioides difficile. *Forum Med Suisse*. 2019;19(41-42):686-688.
8. Durovic A et al. Clostridium difficile: une mise à jour. *Forum Med Suisse*. 2016;16(10):236-240.
9. Samarkos M et al. The role of gut microbiota in Clostridium difficile infection. *European journal of internal medicine*. 2018;50:28-32.
10. Hensgens MP et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1108-1116.
11. Song JH et al. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut and liver*. 2019;13(1):16-24.
12. Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Europe? *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2018;24(3):164-170.
13. Wombwell E et al. Inpatient Proton Pump Inhibitor Administration and Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection: Evidence and Possible Mechanism. *The American journal of medicine*. 2018;131(3):244-249.
14. Howell MD et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Archives of internal medicine*. 2010;170(9):784-790.
15. Barletta JF et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1085-1090.
16. Krutova M et al. How to: Surveillance of Clostridium difficile infections. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(5):469-475.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections. Annual epidemiological report for 2016. 2016.
18. Zingg W et al. National point prevalence survey on healthcare-associated infections in acute care hospitals, Switzerland, 2017. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(32).
19. Crobach MJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22 Suppl 4:S63-81.
20. Gateau C et al. How to: diagnose infection caused by Clostridium difficile. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(5):463-468.
21. Zou J et al. Clinical heterogeneity of patients with stool samples testing PCR+/Tox- from a two-step Clostridium difficile diagnostic algorithm. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2018;37(12):2355-2359.
22. Ramai D et al. Practice measures for controlling and preventing hospital associated Clostridium difficile infections. *Hospital practice (1995)*. 2019;47(3):123-129.

23. Baur D et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(9):990-1001.
24. McKechnie T et al. Diverting loop ileostomy with colonic lavage as an alternative to colectomy for fulminant *Clostridioides difficile*: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2020;35(1):1-8.
25. Cammarota G et al. Emerging drugs for the treatment of *clostridium difficile*. *Expert opinion on emerging drugs*. 2019;24(1):17-28.
26. Galperine T et al. Exploring ways to improve CDI outcomes. *Medecine et maladies infectieuses*. 2018;48(1):10-17.
27. Guery B et al. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;366:14609.
28. Zar FA et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302-307.
29. Johnson S et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345-354.
30. McFarland LV et al. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769-1775.
31. Stevens VW et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA internal medicine*. 2017;177(4):546-553.
32. Peng Z et al. Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Journal of clinical microbiology*. 2017;55(7):1998-2008.
33. Cornely OA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(4):281-289.
34. Louie TJ et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-431.
35. Guery B 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(3):296-307.
36. Nelson RL et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:Cd004610.
37. Rokas KE et al. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):934-941.
38. Gergely Szabo B et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(12):990-995.
39. Popovic N et al. Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: a prospective observational study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2018;37(4):745-754.
40. Heimann SM et al. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Medecine et maladies infectieuses*. 2018;48(1):23-29.
41. Galperine T et al. Infectiologie sur mesure 3. Transplantation de microbiote fécal: l'exemple du traitement de *Clostridioides difficile*. *Rev Med Suisse*. 2019;15:776-779.
42. Gilbert B et al. Transplantation de microbiote fécal: état actuel et perspectives. *Rev Med Suisse*. 2019;15:976-983.
43. Allegretti JR et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10196):420-431.
44. Baktash A et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242.
45. De Groot PF et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut microbes*. 2017;8(3):253-267.
46. Haber SL et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(13):935-942.
47. Mullish BH et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;67(11):1920-1941.
48. Sokol H et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):242-247.

49. Van Nood E et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415.
50. Goldenberg JZ et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:Cd006095.
51. Cantero C et al. Place des probiotiques dans la prévention d'un épisode inaugural d'infection à *Clostridium difficile*. *Rev Med Suisse*. 2018;14:1834-1837.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.3. 2017.
53. Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-383.
54. Brown KA et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(5):2326-2332.
55. Deshpande A et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(9):1951-1961.
56. Slimings C et al. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(4):881-891.
57. Motulsky HJ. Biostatistique. Une approche intuitive. *De Boeck Université*. 2002.
58. Ofori E et al. Community-acquired *Clostridium difficile*: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *The Journal of hospital infection*. 2018;99(4):436-442.
59. Novosad SA et al. Treatment of *Clostridioides difficile* Infection and Non-compliance with Treatment Guidelines in Adults in 10 US Geographical Locations, 2013-2015. *Journal of general internal medicine*. 2019.
60. Crowell KT et al. Compliance with *Clostridium difficile* treatment guidelines: effect on patient outcomes. *Epidemiology and infection*. 2017;145(11):2185-2192.
61. Curtin BF et al. *Clostridium difficile*-associated disease: adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(46):8647-8651.
62. Wiczorkiewicz S et al. Adherence to and Outcomes Associated with a *Clostridium difficile* Guideline at a Large Teaching Institution. *Hospital pharmacy*. 2015;50(1):42-50.
63. Kobayashi K et al. Adherence to clinical practice guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in Japan: a multicenter retrospective study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017;36(10):1947-1953.
64. Vidovic K et al. *Clostridioides difficile* infection treatment guidelines adherence and comparison of treatment outcomes of the first, non-severe disease episode between oral metronidazole and vancomycin group: a single tertiary center retrospective study. *Infectious diseases (London, England)*. 2019;51(7):554-557.
65. Lauda-Maillen M et al. Treatment compliance with European guidelines and prognosis of *Clostridium difficile* infection according to age. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019;49(3):173-179.
66. Patel I et al. Lack of adherence to SHEA-IDSA treatment guidelines for *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(2):574-581.
67. Brown AT et al. Effect of treatment variation on outcomes in patients with *Clostridium difficile*. *The American journal of medicine*. 2014;127(9):865-870.
68. Cohen SH et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31(5):431-455.
69. Knaus SJ et al. Impact of Evidence-Based Guidelines on Outcomes of Hospitalized Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Southern medical journal*. 2016;109(3):144-150.
70. Siehnel JT et al. A Retrospective Study of Patient Factors That Indicate Provider Nonadherence to an Institutional *Clostridium difficile* Treatment Guideline. *Journal of pharmacy practice*. 2018;31(2):169-174.
71. Bauer MP et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet*. 2011;377(9759):63-73.
72. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 6:21-27.
73. Larrainzar-Coghen T et al. Prognosis of *Clostridium difficile* infection in adult oncohaematological patients: experience from a large prospective observational study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2018;37(11):2075-2082.

## 7. ANNEXES

<b>ANNEXE 1 :</b>	<b>Protocole de l'étude.....</b>	<b>I</b>
<b>ANNEXE 2 :</b>	<b>Décision de la CER-VD .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ANNEXE 3 :</b>	<b>Formulaire REDCap® de récolte de données .....</b>	<b>IX</b>
<b>ANNEXE 4 :</b>	<b>Formulaire REDCap® d'analyse.....</b>	<b>XVI</b>
<b>ANNEXE 5 :</b>	<b>Caractéristiques des patients par centre .....</b>	<b>XVII</b>
<b>ANNEXE 6 :</b>	<b>Caractéristiques des infections par centre .....</b>	<b>XIX</b>
<b>ANNEXE 7 :</b>	<b>Traitement des infections et adéquation par centre .....</b>	<b>XXI</b>
<b>ANNEXE 8 :</b>	<b>Traitement des infections et adéquation selon les catégories ESCMID .....</b>	<b>XXII</b>
<b>ANNEXE 9 :</b>	<b>Traitement des infections et adéquation selon les catégories IDSA .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>ANNEXE 10 :</b>	<b>Réponse au traitement et devenir des patients par centre .....</b>	<b>XXIV</b>
<b>ANNEXE 11 :</b>	<b>Réponse au traitement et devenir en fonction de l'adéquation selon l'ESCMID .....</b>	<b>XXV</b>
<b>ANNEXE 12 :</b>	<b>Réponse au traitement et devenir en fonction de l'adéquation selon l'IDSA .....</b>	<b>XXVI</b>

## ANNEXE 1 : Protocole de l'étude

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

### Registre des infections à *Clostridioides difficile*

**Nom et adresse de la direction du projet**

Pr Benoit Guery  
Service des maladies infectieuses  
CHUV  
BH-10-553  
Rue du Bugnon 46  
1011 Lausanne  
Tel.: 079 556 3413  
e-mail: [benoit.guery@chuv.ch](mailto:benoit.guery@chuv.ch)

**Noms et adresses des responsables du projet dans le second centre :**

Genève:

Dr Benedikt Huttner  
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) ; Service des maladies infectieuses, Rue Gabrielle-Perret-  
Gentil 4, 1205 Genève

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

**Signature Page**

Titre : **Registre des Infections à *Clostridioides difficile***

The Investigator has approved the protocol version 3.3 (11.06.2019), and confirm hereby to conduct the study according to the protocol, current version of the World Medical Association Declaration of Helsinki, ICH-GCP guidelines or ISO 14155 norm if applicable and the local legally applicable requirements.

Principal Investigator: Benoit Guery

11/06/2019, Lausanne

Place/Date

Signature

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

1

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

2

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

**3.2. Lieu de l'étude**  
Services d'hospitalisation du CHUV et des HUG

**4. Mise en perspective**

**4.1. Etat des connaissances**

*Clostridioides difficile* est un bacille Gram positif, anaérobie stricte qui constitue l'agent pathogène principal des diarrhées nosocomiales et peut être aussi responsable des diarrhées dans la communauté. Le spectre de la maladie peut varier du portage asymptomatique jusqu'aux complications sévères, comme le mégacolon toxique, grevées d'une mortalité haute.

Depuis les années 2000, on observe une augmentation de l'incidence de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) avec un changement de l'épidémiologie et une émergence de souches hyper-virulentes responsables d'épidémies et de tableaux cliniques particulièrement sévères. En Europe, une étude épidémiologique menée dans 34 pays a révélé une incidence moyenne de 4.1 pour 10'000 journées d'hospitalisation avec la Suisse se situant au-dessus de la moyenne européenne (4.8/10'000). Les patients atteints d'ICD ont 2.5 fois plus de risque de décéder dans les 30 jours suivant l'infection par rapport à des patients non infectés, indépendamment de leur âge et de leurs comorbidités<sup>2</sup>. L'un des soucis majeurs de ces infections est la survenue de récurrences, qui sont fréquentes, pouvant aller de 25% après un premier épisode à 65% après deux épisodes, et qui sont grevées d'un taux de mortalité plus important<sup>3,4</sup>.

Plusieurs facteurs de risque favorisant les récurrences ont été décrits : l'âge supérieur à 65 ans, les comorbidités (notamment l'insuffisance rénale), l'antibiothérapie concomitante, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et les antécédents d'ICD avec notamment des épisodes sévères<sup>5-7</sup>. Les facteurs de risque associés à une infection sévère comprennent l'âge supérieur de 65 ans, des comorbidités importantes (notamment une immunosuppression) ainsi que des paramètres biologiques comme la leucocytose > 15 G/l, un taux d'albumine sérique diminué < 30 g/l et une valeur de créatinine augmentée à > 133 mcmol/l. Il faut noter que la valeur pronostique de ces facteurs reste discutée<sup>6,8,9</sup>.

Le diagnostic d'ICD comme défini par les sociétés de pathologies infectieuses Européennes et Nord Américaines (respectivement ESCMID et IDSA), repose sur :

- a. L'association d'un tableau clinique compatible (diarrhées-selles prenant la forme du réceptif/ Bristol types S-7 et une fréquence de plus que 3 selles par 24 heures, iléus et mégacolon toxique) avec la documentation microbiologique de la présence de toxines de *C. difficile* dans les selles, ou
- b. La présence de colite pseudomembraneuse à l'endoscopie

Plusieurs techniques microbiologiques sont disponibles avec des cibles bactériologiques différentes mais aucun de ces tests ne peut être utilisé seul comme 'stand-alone test'. Même si la meilleure approche thérapeutique reste sujet de débat, il est maintenant recommandé qu'un algorithme comprenant au moins deux, ou même trois, étapes soit utilisé<sup>10</sup>.

La prise en charge de l'ICD a largement évolué avec l'introduction de nouvelles molécules comme la fidaxomicine, mais également l'optimisation des techniques de restauration de l'homéostasie du microbiote intestinal par la transplantation de microbiote fécal (TMF) dans le cadre des récurrences multiples<sup>11,12</sup>. L'apparition de la fidaxomicine en 2012, avec autorisation en Suisse depuis mai 2014, a permis de diminuer significativement le taux de récurrences<sup>13,14</sup>. De nouvelles molécules (cadazoline, surtomycine, riflaximine, rifaximine) ainsi que les approches immunologiques (vaccins et immunothérapie passive) sont en cours d'évaluation<sup>15</sup>.

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

3

4

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

**Protocole d'étude soumis à la Commission d'Ethique et de la Recherche Clinique de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne**

**1. Titre de l'étude : Registre des infections à *Clostridioides difficile***

**2. Date de soumission du protocole :**

V1.0 : 17/08/18

V2.0 : 12/10/18

V3.0 : 23/11/18

Date de début de l'étude : 01/01/2018

V3.1 : 17/05/19

V3.2 : 06/06/19

V3.3 : 11/06/19

Date de début sur le site Genevois : dès approbation par le comité d'éthique

Date de début des protocoles rétrospectifs : dès approbation les comités d'éthique Vaud et Genève

**3.1. Nom et signature des investigateurs**

**Site de Lausanne**

**Investigateur principal :**

Prof. Benoît Guery

Médecin chef

Service des Maladies Infectieuses, CHUV

Signature : \_\_\_\_\_

**Co-investigateurs :**

Dre Tatiana Galpérine

Cheffe de clinique

Service des Maladies Infectieuses, CHUV

Signature : \_\_\_\_\_

Dre Eleftheria Kampouri

Médecin Assistante

Service des Maladies Infectieuses, CHUV

Signature : \_\_\_\_\_

**Site de Genève**

**Investigateur principal :**

Dr Benedikt Huttner

Service des Maladies Infectieuses, HUG

Signature : \_\_\_\_\_

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

- Âge > 18 ans
- Diagnostic d'ICD selon les critères internationaux (ESCMID 2014, IDSA 2018)  
Critères d'exclusion
- Refus de la personne concernée

### 6.3. Informations aux patients et consentement à la collecte des données

#### Étude prospective :

Il est de la responsabilité de l'investigateur qui inclut le patient dans le registre de fournir à chaque patient, avant l'inclusion, une information orale adéquate concernant les objectifs de ce registre. Un formulaire d'information au patient est de plus remis à chaque sujet avant l'enrôlement pour l'informer des objectifs du registre. L'investigateur est responsable de l'obtention d'un formulaire de consentement éclairé signé pour chaque patient inclus.

#### Étude rétrospective

Nous utiliserons les dossiers des patients ayant signé le consentement général. Pour les personnes décédées les données seront récoltées même en cas de défaut de consentement. Selon l'article 34, lettre a de la LRH, le patient étant décédé, il est impossible d'obtenir son consentement. En accord avec l'article 34, lett.b de la LRH, les données personnelles ne seront réutilisées que si aucun document n'atteste un refus de la personne concernée. L'existence d'un tel document constituera donc un critère d'exclusion.

En l'absence de consentement général nous tenterons de contacter les personnes par téléphone (le contact téléphonique sera réalisé par un assistant en charge du projet ou une infirmière de recherche formée à l'information du patient) et par courrier afin d'obtenir un consentement.

### 6.4. Procédure de recrutement

Tout patient avec un résultat positif pour *Clostridioides difficile* dans les selles (alarme email généré par le laboratoire de microbiologie et adressé aux investigateurs), sera évalué pour inclusion par un des investigateurs. Cette évaluation sera réalisée lors de la réception du résultat, sur la base de l'étude du dossier et/ou contact avec le médecin en charge et/ou avec le patient. Si le diagnostic est confirmé et le patient est éligible sur la base des critères d'inclusion ou d'exclusion suscités, et le consentement est obtenu (selon procédure décrite 6.3) le patient sera inclus dans l'étude par l'investigateur. Ce n'est qu'à partir de l'obtention d'un consentement éclairé de la part du patient que des données seront collectées.

Pour les patients en situation d'urgence, une évaluation du dossier médical et/ou contact avec médecin en charge du service d'hospitalisation sera réalisé lors de la réception du résultat microbiologique. Si le patient remplit les critères d'inclusion mais est incapable transitoirement de donner son consentement en raison de son état physique actuel, et non pas en lien avec une incapacité durable due à une affection somatique, psychiatrique ou cognitive, le patient sera contacté après la résolution de l'état d'incapacité temporaire et son consentement éclairé sera demandé en suivant la procédure décrite (6.3). Aucune donnée ne sera collectée avant que son consentement éclairé ne soit obtenu.

En cas d'incapacité de discernement durable due à une affection somatique, psychiatrique ou cognitive le patient ne sera pas inclus (critère d'exclusion).

Registre\_ICD\_11/06/2019\_V 3.3

6

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

Une meilleure compréhension du profil de patients atteints d'ICD et notamment des formes sévères et récurrentes, pourra nous aider à identifier des marqueurs cliniques prédictifs dans le but de mieux cibler les différents traitements aux patients qui bénéficieront le plus.

### 4.2. Justification du Registre

En Suisse, l'ICD ne fait pas l'objet d'une surveillance par le biais de déclaration obligatoire ce qui peut mener à une estimation imprécise de l'impact réel de la maladie au niveau socio-économique, ainsi qu'à une compréhension partielle du profil épidémiologique de la maladie. En plus, une meilleure compréhension du profil des patients atteints d'ICD nous permettra de mieux cibler les nouvelles thérapeutiques, souvent coûteuses, aux patients qui en bénéficieront le plus et de mieux préciser la place de ces thérapeutiques au sein de directives officielles des institutions. La création de ce registre s'inscrit dans le cadre de l'amélioration des connaissances concernant la prévalence et l'épidémiologie de l'infection et la volonté d'approfondir notre compréhension des facteurs individuels associés à la réponse aux différents traitements. Nous suivrons par ailleurs la réponse aux molécules prescrites avec une évaluation objective du taux de récurrence monitoré de façon proactive à J10, J30, J90, M6 et M12.

### 4.3. Objectifs du Registre

L'objectif de ce registre est de documenter tous les cas d'ICD au sein d'hôpitaux de référence et de rassembler pour chaque patient, des informations importantes concernant les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques, les traitements utilisés, la réponse au traitement et le pourcentage de récurrence à J90, M6 et M12.

### 5. Plan général

Registre observationnel qui sera alimenté par tous les services d'hospitalisation du CHUV et des HUG.

### 6. Sélection des sujets

#### 6.1. Recrutement des patients

Tout patient évalué en consultation d'inféctologie et/ou tout patient pour lequel un prélèvement des selles est envoyé au laboratoire de microbiologique pour recherche de *Clostridioides difficile*

Une analyse rétrospective des patients admis pour ICD entre 2012 et 2018 sera effectuée sur le même modèle, dans le cadre d'un travail de Master

#### 6.2. Critères d'inclusion et/ou exclusion des patients

##### Étude prospective :

- Critères d'inclusion
- Âge > 18 ans
- Diagnostic d'ICD selon les critères internationaux (ESCMID 2014, IDSA 2018)
- Capacité de discernement préservée et consentement éclairé du patient
- Critères d'exclusion
- Refus ou incapacité du patient de signer le consentement éclairé

##### Étude rétrospective

- Critères d'inclusion

Registre\_ICD\_11/06/2019\_V 3.3

5

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

En cas de décès après que le patient ait donné son consentement éclairé les données seront conservées. Aucune donnée ne sera collectée avant l'obtention de consentement par le patient.

En cas de révocation du consentement par la suite aucune donnée supplémentaire ne sera récoltée mais les données déjà récoltées seront conservées (7.1.1 Analyse des données)

L'ensemble des chefs de service où les patients seront inclus auront été consulté afin d'obtenir l'accord de réaliser cette étude.

Pour la partie rétrospective de l'étude, nous utiliserons comme mode d'entrée les prélèvements positifs du laboratoire.

### 7. Collecte des données

Les données pertinentes durant la phase hospitalière seront récoltées à partir du dossier électronique du patient, du dossier de consultation ambulatoire, ainsi que des rapports des différents examens (imagerie, endoscopie, microbiologie) réalisés hors du séjour hospitalier. Aucun examen complémentaire ne sera demandé pour les besoins du registre. Les données collectées durant l'hospitalisation traiteront les aspects suivants :

- Données cliniques de base (données démographiques, antécédents et comorbidités),
- Données concernant l'épisode actuel d'ICD (date et méthode de diagnostic, début des symptômes/milieu d'acquisition, 1<sup>er</sup> épisode ou récurrence, antibiothérapie concomitante ou antérieure, hospitalisation dans les 3 mois) et les épisodes précédents (traitement administré),
- Données sur présentation clinique (tableau clinique, facteur de risque pour infection sévère ou récurrence)
- Bilan radiologique et endoscopique
- Bilan biologique (leucocytes, créatinine sérique, albumine sérique, lactates,...)
- Type de traitement pour l'ICD (traitement antibiotique avec voie d'administration et dose ou transplantation de microbiote fécal)
- Evolution sous traitement : résolution des symptômes, complications, récurrence, effets indésirables en lien avec le traitement pour l'ICD
- Situation clinique du patient à J10 du traitement, à J30 et J90, M6 et M12. En cas de perte de vue, un contact sera pris avec le médecin traitant.

Les données seront collectées par le biais d'un « case report form (CRF) » réalisé sur RedCap. Tous les patients seront recodés. Les données seront anonymisées sur RED-CAP par l'investigateur principal qui garde seul les droits administrateurs et l'accès à la clé de déverrouillage sur RedCap (Données conservées sur un serveur protégé de la PMU ayant le niveau de protection requis pour le stockage de données de patients sous licence avec RedCap).

### 7.1. Analyse des données

#### 7.1.1. Documentation des données

Les données et les identifiants des patients seront collectées par l'investigateur principal et les co-investigateurs et enregistrées dans une base de données (RedCap). Seul l'investigateur principal et les co-investigateurs, en contact clinique direct avec les patients, ont accès à cette base de données. Lors de chaque extraction à but d'analyse de recherche, les données seront exportées de façon

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

7

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

dépersonnalisées sur un tableau Excel protégé par un mot de passe. Lors de ce processus, les patients seront identifiés par leur numéro d'étude clinique et les identifiants CHUV et les identifiants personnels (date de naissance, date d'admission) seront retirés. Les données sont conservées pour une durée de 10 ans. En cas de révocation du consentement, aucune donnée supplémentaire ne sera récoltée mais les données déjà collectées seront analysées avant d'être anonymisées (ORH, art. 10). En cas d'interruption/fin de l'étude, l'investigateur principal l'annoncera à la CER-VD (arts 18 et 22 de l'ORH).

### 7.1.2. Analyse des données

L'analyse des données sera effectuée annuellement par les investigateurs. Les analyses porteront sur les thèmes suivants :

- Prévalence des infections à *Clostridioides difficile* et selon secteur hospitalier (SMA, services d'hospitalisation chirurgicaux, médicaux etc)
- Pourcentage respectifs des infections nosocomiales et des infections acquises en communauté
- Répartition des infections récurrentes, compliquées et sévères
- Description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients souffrant d'ICD ainsi que de la présence des facteurs de risque pour évolution défavorable (récurrence, infection compliquée ou sévère)
- Analyse de facteurs de risque d'acquisition d'ICD
- Comparaison des différentes modalités de traitement (régimes antibiotiques prescrits et autres traitements) de l'ICD par rapport aux taux de récurrence et de complications, ainsi que des effets indésirables liés au traitement.
- Analyse de la conformité du traitement par rapport aux guidelines (ESCMID et IDSA)
- Evolution intra-hospitalière (réponse au traitement à J10)
- Réponse au traitement à J30 et J90, M6 et M12.
- Analyse des facteurs prédictifs d'outcome défavorable (complications : infection sévère, récurrence, mortalité et réhospitalisation)

### 7.1.3. Analyse statistique

Les données seront présentées sous forme de pourcentage (intervalle de confiance 95%) ou médiane (interquartile Q1-Q3). Les variables de catégories seront comparées en utilisant le test du Chi2 ou de Fisher. Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis sera utilisé pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0.05 sera considérée comme statistiquement significative. Les variables d'ajustement seront la gravité de l'infection (légère ; modérée, sévère, ou compliquée), les facteurs de risque de gravité ou de récurrence selon les recommandations de l'ESCMID<sup>6</sup>. Les facteurs d'outcome testés seront la réponse au traitement (fin de traitement), la survenue de récurrence entre J10 et J90, la guérison clinique soutenue à J10, J30, J90, M6 et M12.

### 7.2. Contrôle qualité

La fiabilité et l'exactitude des données seront du ressort des secteurs cliniques, des laboratoires d'analyse microbiologique ainsi que de rhématologie et chimie clinique et des secteurs d'imagerie et endoscopie digestive

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

8

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

### 7.3. Politique de publication

Un comité de publication réunira les co-investigateurs de ce projet. Toutes les publications suivront les Exigences Uniformes pour les Manuscrits soumis aux Revues Biomédicales par le Comité International des Rédacteurs de Revues Médicales ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Le comité de publication sera chargé de :

- a. Définir et affiner la stratégie de publication dans un plan de publication
- b. Superviser l'élaboration des manuscrits, des résumés et des présentations
- c. Identifier et nommer le(s) premier(s) auteur(s), rédacteur(s) et présentateur(s) du manuscrit/résumé
- d. Rédaction des publications
- e. Approbation des propositions soumises concernant le registre et accès aux données pour les analyses proposées

### 8. Surveillance médicale

Aucune surveillance médicale n'est nécessaire pour les besoins du registre

### 9. Rôle du personnel soignant

Cette étude n'impliquera pas un travail supplémentaire pour le personnel soignant

### 10. Médicaments

Le traitement médical ne dépendra pas de la participation ou non au registre.

### 11. Evaluation des risques et enjeux éthiques

Le registre sera effectué en conformité avec les recommandations guidant les médecins dans la recherche biomédicale impliquant des sujets humains adoptées par la 18<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale à Helsinki en 1964 et les versions ultérieures.

Les investigateurs du registre "infection à *Clostridioides difficile* – ICD" s'engagent à maintenir la confidentialité et la vie privée des patients inclus dans le registre. Les mots de passe sont émis au personnel approprié pour assurer la confidentialité et la protection de la base de données permettant des niveaux variables d'accès au système informatique. Tous les documents du registre identifieront le patient uniquement par un numéro d'identification au registre des patients (Pseudonyme) généré par la base de données.

### 12. Assurance

Tout dommage découlant de l'étude sera assuré par le Fonds RC du CHUV

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

Registre\_ICD\_11/06/2019, V 3.3

10

Annexe A : Définitions

ICD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un tableau clinique compatible avec évidence microbiologique de la présence de toxines libres et de <i>C. difficile</i> dans les selles</li> <li>Colite pseudomembraneuse diagnostiquée par endoscopie ou après colectomie ou autopsie</li> </ul>
Réponse au traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution de la fréquence des diarrhées ou</li> <li>Amélioration de la consistance des selles <b>et</b></li> <li>Amélioration des paramètres de sévérité (cliniques, biologiques et radiologiques) <b>sans</b> développement de nouveaux signes de maladie sévère</li> </ul>
ICD Récurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Récidive de l'infection dans les 8 semaines qui suivent l'épisode antérieur</li> <li>A conditions que les symptômes de l'épisode antérieur sont résolus après traitement initial</li> </ul>
ICD sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICD + colite sévère ou complications (signes systémiques et choc, admission aux Soins Intensifs, colectomie ou décès)</li> <li>ICD sans colite sévère mais en présence de facteurs de risque pour infection sévère (âge &gt; 65 ans, comorbidités majeures, immunodéficience,</li> <li>≥1 critères             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cliniques : EF &gt; 38,5°C, frissons, état de choc, péritonite, iléus colique</li> <li>Biologiques : leucocytes &gt; 15 G/l, augmentation de la créatinine de 50%, lactates &gt; 5 mmol/l, albumine &lt; 30 g/l</li> <li>Endoscopiques : colite pseudomembraneuse</li> <li>Radiologiques : diamètre colique &gt; 6 cm, épaississement de la paroi colique, infiltration de la graisse péricolique</li> </ul> </li> </ul>
Community-associated CDI CA CDI	ICD en l'absence d'admission dans un milieu hospitalier pendant les 12 semaines avant le diagnostic
Community-onset health-care-facility-associated CDI CO-HCFA CDI	ICD survenue après < 4 semaines depuis la sortie de l'hôpital
Health-care-facility-onset CDI HO CDI	ICD survenue < 3 jours après l'admission

Annexe B : Traitement d'ICD selon recommandations Européennes ESCMID 2014

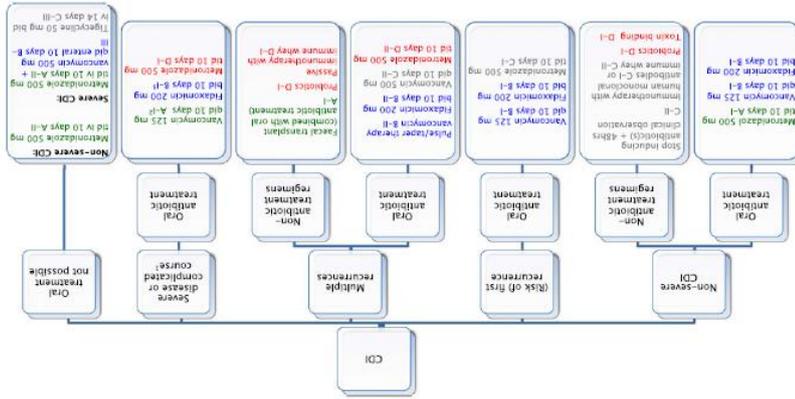


FIG. 1. Schematic overview of therapeutic regimens for *Clostridium difficile* infection (CDI). Severe CDI or complicated course, surgical therapy not included in this overview. It can be considered to increase the oral dosage of vancomycin to 500 mg four times daily for 10 days (B-III). There is no evidence that supports the use of fidaxomicin in life-threatening CDI (D-III). Strength of Recommendation (SoR): A = green (strongly supports a recommendation for use); SoR B = blue (moderately supports a recommendation for use); SoR C = grey (marginally supports a recommendation for use); SoR D = red (recommendation against use).

CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois

### Références

1. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73.
2. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OMA, van Benthem BH, Kuijper EJ. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:1108-16.
3. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 6:21-7.
4. Taori SK, Wrope A, Poxton IR. Clostridium difficile infections in South East Scotland: mortality and recurrence in a region without PCR ribotype 027. *J Med Microbiol* 2013;62:1468-77.
5. D'Agostino RB, Sr., Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis* 2014;58:1386-93.
6. Debat SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 2:1-26.
7. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009;58:403-10.
8. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009;15:415-22.
9. Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis* 2013;13:148.
10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:e1-e48.
11. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994-1002.
12. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
13. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S132-42.
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
15. Galperine T, Guery B, French Group of Fecal Microbiota T. Exploring ways to improve CDI outcomes. *Med Mal Infect* 2018;48:10-7.

Registre\_CD\_11/06/2019, V 3.3

13

**ANNEXE 2 : Décision de la CER-VD**

N° de réf. de la CER-VD 2018-01330 Pr Benoit Guery 26/06/2019

**Justification**  
(La décision se base sur la prise de position de la commission d'éthique: Commission Cantonale d'éthique de la recherche Genève (CCER) du 28.05.2019)

**Taxes et émoluments**  
**Montant** CHF 400.-- **Code tarifaire** 3.2.0  
Selon le barème de swissethics en vigueur. La facture sera envoyée séparément.

**Voies de recours**  
La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

**Copie pour information à**  
 OFSP  
 Commission(s) locale(s) Commission Cantonale d'éthique de la recherche Genève (CCER)  
 Autre(s)

La Commission certifie se conformer aux principes ICH GCP.

**Signature**

  
Prof. Dominique Sprumont  
Président

**Annexes:** -Signification des décisions possibles  
-Documents transmis les : 20.05.2019, 12.06.2019, 21.06.2019, 25.06.2019

Secrétariat administratif | Tél. +41 21 316 18 30 | Secretariat.CER@vd.ch | www.cer-vd.ch Page 2 sur 4

Prof Benoit GUERY  
CHUV  
BH10-563  
Service des maladies infectieuses  
Rue du Bugnon 46  
1011 Lausanne

Lausanne, le 26/06/2019  
Ref. DS16g1c

COMMISSION CANTONALE  
D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE  
SUR L'ÊTRE HUMAIN  
**CER-VD**  
Av. de Chailly 23  
1012 Lausanne

**Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)**

**Modification essentielle** Ajout d'un site et d'un volet retrospectif  
**Soumis le** 20.05.2019  
**Project-ID** 2018-01330  
**Titre du projet** Registre des infections à Clostridioides difficile  
**Investigateur principal** Pr Benoit Guery  
**Promoteur** Pr Benoit Guery  
**Commission directrice Centres**  
Commission cantonale d'Éthique Pr Benoit Guery, CHUV, Lausanne  
de la Recherche sur l'être humain  
Vaud (CER-VD)  
**Commission(s) locale(s) Centres**  
GE Dr Benedikt Huttner, HUG, Geneva

**Procédure de décision**  
 Procédure simplifiée  Procédure présidentielle

**Décision**  
**Pr Benoit Guery, CHUV, Lausanne**  
 Autorisation accordée  
 Autorisation avec charges  
 En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée  
 Autorisation non accordée

**Dr Benedikt Huttner, HUG, Geneva**  
 Autorisation accordée  
 Autorisation avec charges  
 En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée  
 Autorisation non accordée

Secrétariat administratif | Tél. +41 21 316 18 30 | Secretariat.CER@vd.ch | www.cer-vd.ch Page 1 sur 4

**ANNEXE 3 : Formulaire REDCap® de récolte de données**

Confidential

**Demographic**

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 1 of 15

Record ID \_\_\_\_\_

Center  
 CHUV  
 HUG

IPP \_\_\_\_\_

Date of birth \_\_\_\_\_

Age \_\_\_\_\_

Sex  
 (On date of stool collection)  
 Female  
 Male

Date of admission \_\_\_\_\_

Residence before admission  
 Home  
 Nursing home  
 Rehabilitation center  
 Other hospital

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

Page 2 of 15

Ward  
 Cardiology  
 Dermatology  
 Emergency  
 Endocrinology  
 Gastro-enterology  
 General medicine  
 Geriatrics  
 Gynecology  
 Hematology  
 Hepatology  
 Infectious diseases  
 Intensive care unit  
 Nephrology  
 Neurology  
 Obstetrics  
 Oncology  
 Orthopedics  
 Other  
 Otorhinolaryngology  
 Palliative medicine  
 Pneumology  
 Psychiatry  
 Rehabilitation  
 Rheumatology  
 Surgery  
 Traumatology  
 Urology  
 (On date of stool collection)

Date of stool collection (D0) \_\_\_\_\_

Length from admission to stool collection (d) \_\_\_\_\_

**Diagnostic test**

	Positive	Negative	Not tested
PCR toxin B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PCR binary toxin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PCR ribotype 027	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EIA toxin A/B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EIA GDH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Antecedents & comorbidities**

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

Page 3 of 15

Charlson comorbidity

Myocardial infarct (+1)  
 Congestive heart failure (+1)  
 Peripheral vascular disease (+1)  
 Cerebrovascular disease (except hemiplegia) (+1)  
 Chronic pulmonary disease (+1)  
 Dementia (+1)  
 Hemiplegia (+2)  
 Diabetes without complications (+1)  
 Diabetes with end organ damage (+2)  
 Moderate or severe renal disease (+2)  
 Mild liver disease (+1)  
 Moderate or severe liver disease (+3)  
 Ulcer disease (+1)  
 Solid tumor (non metastatic) (+2)  
 Metastatic solid tumor (+6)  
 Leukemia (+2)  
 Lymphoma, multiple myeloma (+2)  
 AIDS (+6)  
 Connective tissue disease (+1)

Charlson comorbidity index

Charlson comorbidity index age-adjusted :  
50-59 = +1, 60-69 = +2, 70-79 = +3, 80-89 = +4, 90-99 = +5

Pre-existing colon condition

Crohn disease  
 Ulcerative colitis  
 Diverticulitis  
 Other  
 No

Surgery within the last 30 days

Gastrointestinal surgery  
 Non gastrointestinal surgery  
 No surgery

Enteral nutrition within the last 30 days

Yes  No  
 Yes  No

History of previous CDI

Yes  No

**Immunosuppression status**

Hemato-oncology

Allogeneic HSCT  
 Autologous HSCT  
 GvH  
 Other  
 No

Solid organ transplant

Heart  
 Intestine  
 Islet cell  
 Kidney  
 Liver  
 Lung  
 Pancreas  
 No

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

Page 4 of 15

Current treatment of solid tumor

Chemotherapy  
 Radiotherapy  
 Other  
 No

HIV with CD4 < 200 cell/mm3

Yes  No

Other immunosuppression

Yes  No

Immunosuppressed

Yes  No

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 5 of 15

### CDI infection

Symptom onset (from admission)  
 > 48h after admission -> HA  
 ≤ 48h after admission  
 before admission

Symptom onset (from last hospital discharge)  
 < 4 weeks -> HA  
 4-12 weeks -> unknown  
 > 12 weeks -> CA

Origin  
 Healthcare-associated (HA)  
 Community-associated (CA)  
 Unknown

Type  
 First episode    Recurrence

Recurrence number  
 \_\_\_\_\_

Previous treatment  
 Metronidazole  
 Vancomycin  
 Fidaxomicin  
 Tigecycline  
 FMT  
 Other  
 None

Non CDI antibiotic within the last 90 days  
 Yes    No  
 (ATC J01)

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

Page 6 of 15

Molecule name  
 Amikacin    Amoxicillin    Amoxicillin-clavulanate    Azithromycin    Cefazolin  
 Cefepime    Ceftazidime    Ceftazidime-avibactam    Ceftiozane-tazobactam  
 Ceftriaxone    Cefuroxime    Ciprofloxacin    Clarithromycin    Clindamycin    Colistin  
 Co-trimoxazole    Daptomycin    Doxycycline    Ertapenem    Erythromycin  
 Flucloxacillin    Fosfomycin    Gentamicin    Imipenem-cilastatin    Levofloxacin  
 Meropenem    Metronidazole    Minocycline    Moxifloxacin    Nitrofurantoin  
 Penicillin G    Penicillin V    Piperacillin-tazobactam    Tobramycin    Vancomycin

Molecule number  
 \_\_\_\_\_

Non CDI antibiotic within the last 90 days :  
 possibly only after symptom onset  
 Yes    No  
 (ATC J01)

Non CDI antibiotic concomitant  
 Yes    No  
 (ATC J01, on date of stool collection)

Antacid within the last 30 days  
 Yes    No  
 (ATC A02BA, A02BC)

Antacid concomitant  
 Yes    No  
 (ATC A02BA, A02BC, on date of stool collection)

Chemotherapy within the last 90 days  
 Yes    No  
 (ATC L01)

### Severity :

- Physical examination : until D0 +1
- Laboratory investigations : D0 ±2
- Endoscopy & imaging : D0 ±3

Fever (temperature > 38.5°C)  
 Yes    No

Rigors  
 Yes    No

Hemodynamic instability including distributive shock  
 Yes    No

Respiratory failure requiring mechanical ventilation  
 Yes    No

Signs and symptoms of peritonitis  
 Yes    No

Signs and symptoms of colonic ileus  
 Yes    No

Leucocyte count (G/L)  
 \_\_\_\_\_

Marked leucocytosis (> 15 G/L)  
 Yes    No

Band neutrophils (%)  
 \_\_\_\_\_

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 8 of 15

### CDI treatment

Recurrence number \_\_\_\_\_

Type  Initial treatment  Modified treatment

Infectious diseases consultation  Yes  No  
(Including phone consultation) \_\_\_\_\_

Date of initiation \_\_\_\_\_

Treatment  
 Metronidazole  
 Vancomycin  
 Fidaxomicin  
 Figeicycline  
 FMT  
 Other \_\_\_\_\_

FMT form \_\_\_\_\_

Other treatment \_\_\_\_\_

Charge dose (mg) \_\_\_\_\_

Dose (mg) \_\_\_\_\_

Route  
 Oral  
 Enteral  
 Intravenous  
 Rectal \_\_\_\_\_

Frequency  
 OD  
 BID  
 TID  
 QID  
 Pulsed \_\_\_\_\_

Date of ending \_\_\_\_\_

Length of treatment (d) \_\_\_\_\_

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org

projectredcap.org

26/12/2019 8:56pm

Confidential

Page 7 of 15

Marked left shift (band neutrophils > 20%) \_\_\_\_\_

Serum creatinin (µM) \_\_\_\_\_

Rise in serum creatinin (≥ 133 µM) \_\_\_\_\_

Serum lactate (mM) \_\_\_\_\_

Elevated serum lactate (≥ 5 mM) \_\_\_\_\_

Serum albumin (g/L) \_\_\_\_\_

Markedly reduced serum albumin (< 30 g/L) \_\_\_\_\_

Pseudomembranous colitis  Yes  No

Distension of the large intestine (> 6 cm)  Yes  No

Colonic wall thickening  Yes  No

Pericolonic fat stranding  Yes  No

Ascites not explained by other causes  Yes  No

Confidential

### Evolution D10

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 9 of 15

D10 \_\_\_\_\_

Treatment response at D10  Yes  No

ICU transfer related to CDI  Yes  No  Hospitalized in ICU since D0

Surgery related to CDI  Yes  No

Status D10  Alive  Dead

Date of death \_\_\_\_\_

Survival from D0 (d) \_\_\_\_\_

Death causality  
 Related to CDI  
 Possibly related to CDI  
 Not related to CDI

Date of hospital discharge \_\_\_\_\_

Length from admission to discharge (d) \_\_\_\_\_

Length from stool collection to discharge (d) \_\_\_\_\_

Discharge status  Alive  Dead

Date of death \_\_\_\_\_

Survival from D0 (d) \_\_\_\_\_

Death causality  
 Related to CDI  
 Possibly related to CDI  
 Not related to CDI

Residence after discharge  
 Home  
 Nursing home  
 Rehabilitation center  
 Other hospital

Non CDI antibiotic  Yes  No  
(ATC J01)

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

Antacid

Yes  No  
(ATC A02BA, A02BC)

Page 10 of 15

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 12 of 15

### Follow up D90

D90 \_\_\_\_\_

Recurrence  Yes  No  
( $\leq$  8 weeks after the onset of a previous episode)

New episode  Yes  No  
( $>$  8 weeks after the onset of a previous episode)

Hospital readmission  
 Related to CDI  
 Not related to CDI  
 Hospitalized since D0  
 No readmission

Status D90  Alive  Dead

Date of death \_\_\_\_\_

Survival from D0 (d) \_\_\_\_\_

Death causality  
 Related to CDI  
 Possibly related to CDI  
 Not related to CDI

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org 

Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 11 of 15

### Follow up D30

D30 \_\_\_\_\_

Recurrence  Yes  No

Hospital readmission  
 Related to CDI  
 Not related to CDI  
 Hospitalized since D0  
 No readmission

Status D30  Alive  Dead

Date of death \_\_\_\_\_

Survival from D0 (d) \_\_\_\_\_

Death causality  
 Related to CDI  
 Possibly related to CDI  
 Not related to CDI

Non CDI antibiotic  Yes  No  
(ATC J01)

Antacid  Yes  No  
(ATC A02BA, A02BC)

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org 

Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 13 of 15

## Follow up Y1

Y1 \_\_\_\_\_

Recurrence  Yes  No  
(≤ 8 weeks after the onset of a previous episode)

New episode  Yes  No  
(> 8 weeks after the onset of a previous episode)

Hospital readmission  
 Related to CDI  
 Not related to CDI  
 Hospitalized since D0  
 No readmission

Status Y1  Alive  Dead

Date of death \_\_\_\_\_

Survival from D0 (d) \_\_\_\_\_

Death causality  
 Related to CDI  
 Possibly related to CDI  
 Not related to CDI

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



**ANNEXE 4 : Formulaire REDCap® d'analyse**

Confidential

*Clostridioides difficile* infection treatment - retrospective study  
Page 14 of 15

**Analysis**

Recurrence number \_\_\_\_\_  
 Yes  No

Infectious diseases consultation for initial treatment \_\_\_\_\_

Number of initial treatment \_\_\_\_\_

Modification of treatment  Yes  No

Infectious diseases consultation for modified treatment  Yes  No

Number of modified treatment \_\_\_\_\_

Total number of different treatment \_\_\_\_\_

Length of total treatment (d) \_\_\_\_\_

**ESCMID**

Category  
 Non severe disease  
 Severe disease  
 Complicated course  
 Risk of severe disease  
 Risk of recurrence  
 First recurrence  
 Multiple recurrence

Initial treatment adequacy  Yes  No

Reason  
 Molecule  
 Dose  
 Route  
 Frequency  
 Duration  
 Other

Modified treatment adequacy  Yes  No

Reason  
 Molecule  
 Dose  
 Route  
 Frequency  
 Duration  
 Other

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



Page 15 of 15

Notes

**IDSA**

Category  
 Initial episode, non severe  
 Initial episode, severe  
 Initial episode, fulminant  
 First recurrence  
 Second or subsequent recurrence

Initial treatment adequacy  Yes  No

Reason  
 Molecule  
 Dose  
 Route  
 Frequency  
 Duration  
 Other

Modified treatment adequacy  Yes  No

Reason  
 Molecule  
 Dose  
 Route  
 Frequency  
 Duration  
 Other

Notes

26/12/2019 8:56pm

projectredcap.org



## ANNEXE 5 : Caractéristiques des patients par centre

Centre	CHUV	HUG	Total	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	76	68	144	
<b>Genre masculin, n (%)</b>	38 (50%)	37 (54%)	75 (52%)	0.620
<b>Age [ans]</b>				
Médiane (IQR)	71 (60 ; 83)	75 (62 ; 85)	73 (61 ; 84)	0.396
Minima ; maxima	18 ; 96	23 ; 98	18 ; 98	
Age ≥ 65 ans, n (%)	51 (67%)	48 (71%)	99 (69%)	0.720
<b>Lieu de résidence avant admission, n (%)</b>				
Domicile	56 (74%)	62 (91%)	118 (82%)	<b>0.009</b>
EMS	7 (9%)	4 (6%)	11 (8%)	0.540
CTR	4 (5%)	0 (0%)	4 (3%)	0.122
Hôpital autre que le CHUV et les HUG	9 (12%)	2 (3%)	11 (8%)	0.060
<b>Durée entre admission et J0 [jours]</b>				
Médiane (IQR)	10 (3 ; 18)	11 (1 ; 31)	10 (2 ; 23)	0.879
Minima ; maxima	-7 ; 163	0 ; 413	-7 ; 413	
<b>Service d'hospitalisation à J0, n (%)</b>				
Médecine générale	18 (24%)	13 (19%)	31 (22%)	0.548
Réhabilitation	9 (12%)	21 (31%)	30 (21%)	<b>0.007</b>
Chirurgie	15 (20%)	8 (12%)	23 (16%)	0.256
Gériatrie	3 (4%)	8 (12%)	11 (8%)	0.115
Soins intensifs	6 (8%)	3 (4%)	9 (6%)	0.500
Maladies infectieuses	8 (11%)	0 (0%)	8 (6%)	<b>0.007</b>
Urgences	2 (3%)	4 (6%)	6 (4%)	0.422
Oncologie	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)	0.667
Autres	13 (17%)	8 (12%)	21 (15%)	0.479
<b>Comorbidités selon Charlson, n (%)</b>				
Infarctus du myocarde (+ 1)	10 (13%)	8 (12%)	18 (13%)	1.000
Insuffisance cardiaque (+ 1)	18 (24%)	8 (12%)	26 (18%)	0.083
Maladie vasculaire périphérique (+ 1)	11 (14%)	13 (19%)	24 (17%)	0.507
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie) (+ 1)	9 (12%)	12 (18%)	21 (15%)	0.353
Maladie pulmonaire chronique (+ 1)	21 (28%)	16 (24%)	36 (25%)	0.703
Démence (+ 1)	20 (26%)	10 (15%)	30 (21%)	0.102
Hémiplégie (+ 2)	2 (3%)	2 (3%)	4 (3%)	1.000
Diabète sans complication (+ 1)	2 (3%)	10 (15%)	12 (8%)	<b>0.013</b>
Diabète avec atteinte d'organe (+ 2)	1 (1%)	4 (6%)	5 (3%)	0.189
Insuffisance rénale modérée ou sévère (+ 2)	21 (28%)	15 (22%)	36 (25%)	0.564
Insuffisance hépatique légère (+ 1)	2 (3%)	5 (7%)	7 (5%)	0.255
Insuffisance hépatique modérée ou sévère (+ 3)	5 (7%)	5 (7%)	10 (7%)	1.000
Maladie ulcéreuse (+ 1)	4 (5%)	4 (6%)	8 (6%)	1.000
Tumeur solide non métastatique (+ 2)	12 (16%)	8 (12%)	20 (14%)	0.630
Tumeur solide métastatique (+ 6)	8 (11%)	13 (19%)	21 (15%)	0.163
Leucémie (+ 2)	7 (9%)	0 (0%)	7 (5%)	<b>0.014</b>
Lymphome, myélome multiple (+ 2)	9 (12%)	2 (3%)	11 (8%)	0.060
SIDA (+ 6)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Maladie du tissu conjonctif (+ 1)	4 (5%)	1 (1%)	5 (3%)	0.370

<b>CCI</b>				
Médiane (IQR)	3 (2 ; 5)	2 (1 ; 6)	3 (2 ; 5)	0.513
Minima ; maxima	0 ; 10	0 ; 14	0 ; 14	
CCI ≥ 4, n (%)	34 (45%)	28 (41%)	62 (43%)	0.737
<b>CCI ajusté à l'âge</b>				
Médiane (IQR)	6 (4 ; 8)	6 (4 ; 8)	6 (4 ; 8)	0.894
Minima ; maxima	0 ; 14	0 ; 18	0 ; 18	
<b>Autres antécédents, n (%)</b>				
Maladie diverticulaire	6 (8%)	14 (21%)	20 (14%)	<b>0.032</b>
MICI	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0.472
Chirurgie durant les 30 jours précédant J0	25 (33%)	11 (16%)	36 (25%)	<b>0.022</b>
Chirurgie gastro-intestinale durant les 30 jours précédant J0	8 (11%)	4 (6%)	12 (8%)	0.376
Nutrition entérale durant les 30 jours précédant J0	27 (36%)	15 (22%)	42 (29%)	0.098
Historique d'ICD	13 (17%)	9 (13%)	22 (15%)	0.644
<b>Immunosuppression, n (%)<sup>b</sup></b>	29 (38%)	16 (24%)	45 (31%)	0.072
Hémopathie maligne	19 (25%)	1 (1%)	20 (14%)	<b>&lt; 0.001</b>
Tumeur solide avec chimiothérapie et/ou radiothérapie à J0 et/ou durant les 90 jours précédant J0	7 (9%)	10 (15%)	17 (12%)	0.439
Greffe d'organe solide	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)	0.667
HIV avec CD4 < 200 cell/mm <sup>3</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Autre	4 (5%)	2 (3%)	6 (4%)	0.684
<b>Comorbidité majeure, n (%)</b>	47 (62%)	32 (47%)	79 (55%)	0.094
<b>Traitement antibiotique concomitant ou antérieur, n (%)</b>				
A J0	53 (70%)	32 (47%)	85 (59%)	<b>0.007</b>
Durant les 90 jours précédant J0	69 (91%)	61 (90%)	130 (90%)	1.000
Nombre de DCI différentes				
Médiane (IQR)	2 (1 ; 4)	2 (1 ; 3)	2 (1 ; 4)	0.245
Minima ; maxima	0 ; 10	0 ; 6	0 ; 10	
Antibiotique à haut risque	56 (74%)	42 (62%)	98 (68%)	0.153
Céphalosporine	44 (58%)	31 (46%)	75 (52%)	0.181
Carbapénème	16 (21%)	11 (16%)	27 (19%)	0.524
Fluoroquinolone	13 (17%)	15 (22%)	28 (19%)	0.529
Clindamycine	2 (3%)	4 (6%)	6 (4%)	0.422
<b>Traitement antacide concomitant ou antérieur, n (%)</b>				
A J0	60 (79%)	40 (59%)	100 (69%)	<b>0.011</b>
Durant les 30 jours précédant J0	63 (83%)	44 (65%)	107 (74%)	<b>0.014</b>
<b>Chimiothérapie concomitante ou antérieure, n (%)</b>				
A J0 et/ou durant les 90 jours précédant J0	22 (29%)	11 (16%)	33 (23%)	0.077

<sup>a</sup> Le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Certains patients avaient plusieurs raisons d'immunosuppression.

## ANNEXE 6 : Caractéristiques des infections par centre

Centre	CHUV	HUG	Total	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	76	68	144	
<b>Type d'infection, n (%)</b>				
1 <sup>er</sup> épisode	74 (97%)	65 (96%)	139 (97%)	0.667
1 <sup>ère</sup> récurrence	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)	0.667
<b>Origine, n (%)</b>				
Nosocomiale	65 (86%)	55 (81%)	120 (83%)	0.507
Communautaire	5 (7%)	8 (12%)	13 (9%)	0.384
Inconnue	6 (8%)	5 (7%)	11 (8%)	1.000
<b>Tests diagnostiques positifs, n (%)</b>				
EIA toxines A/B	47 (62%)	22 (32%)	69 (48%)	< 0.001
EIA GDH	70 (92%)	NA	NA	
PCR toxine binaire	7 (9%)	NA	NA	
PCR ribotype 027	0 (0%)	NA	NA	
<b>Critères de sévérité, n (%)</b>				
<b>Cliniques</b>	58 (76%)	49 (72%)	107 (74%)	0.573
Cliniques	23 (30%)	21 (31%)	44 (31%)	1.000
Fièvre (température > 38.5°C)	15 (20%)	15 (22%)	30 (21%)	0.838
Frissons	13 (17%)	9 (13%)	22 (15%)	0.644
Instabilité hémodynamique	6 (8%)	4 (6%)	10 (7%)	0.749
Insuffisance respiratoire	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
Signes de péritonisme	3 (4%)	0 (0%)	3 (2%)	0.247
Signes d'iléus	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
<b>Biologiques</b>	51 (67%)	41 (60%)	92 (64%)	0.487
Leucocytose > 15 G/L	26 (34%)	26 (38%)	52 (36%)	0.728
Neutrophiles non-segmentés > 20%	4 (5%)	4 (6%)	8 (6%)	1.000
Créatinine plasmatique ≥ 133 µmol/L	18 (24%)	18 (26%)	36 (25%)	0.705
Lactate plasmatique ≥ 5 mM	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
Albumine plasmatique < 30 g/L	30 (39%)	15 (22%)	45 (31%)	<b>0.031</b>
<b>Endoscopique</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Colite pseudomembraneuse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
<b>Radiologiques</b>	11 (14%)	13 (19%)	24 (17%)	0.507
Distension colique (diamètre > 6 cm)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Epaississement de la paroi colique	9 (12%)	12 (18%)	21 (15%)	0.353
Infiltration de la graisse péricolique	8 (11%)	9 (13%)	17 (12%)	0.797
Ascite	2 (3%)	2 (3%)	4 (3%)	1.000
<b>Valeurs biologiques</b>				
<b>Leucocytes [G/L]</b>				
Médiane (IQR)	11.3 (5.5 ; 19.3)	13.3 (7.9 ; 18.4)	12.3 (7.1 ; 19.1)	0.377
Minima ; maxima	0.0 ; 133.8	2.5 ; 53.2	0.0 ; 133.8	
Pas de valeur, n (%)	7 (9%)	4 (6%)	11 (8%)	
<b>Neutrophiles non-segmentés [%]</b>				
Médiane (IQR)	9.0 (2.0 ; 19.0)	4.5 (2.0 ; 15.3)	5.0 (2.0 ; 19.0)	0.780
Minima ; maxima	0.0 ; 46.0	0.0 ; 32.0	0.0 ; 46.0	
Pas de valeur, n (%)	59 (78%)	48 (71%)	107 (74%)	

Créatinine plasmatique [ $\mu\text{mol/L}$ ]				
Médiane (IQR)	85.0 (67.3 ; 135.0)	88.0 (64.3 ; 140.0)	86.0 (65.0 ; 136.8)	0.980
Minima ; maxima	38.0 ; 974.0	35.0 ; 497.0	35.0 ; 974.0	
Pas de valeur, n (%)	6 (8%)	2 (3%)	8 (6%)	
Lactate plasmatique [mM]				
Médiane (IQR)	2.1 (1.8 ; 2.5)	1.6 (1.2 ; 2.3)	2.0 (1.3 ; 2.3)	0.076
Minima ; maxima	1.1 ; 8.6	0.7 ; 4.7	0.7 ; 8.6	
Pas de valeur, n (%)	57 (75%)	46 (68%)	103 (72%)	
Albumine plasmatique [g/L]				
Médiane (IQR)	28.0 (25.0 ; 31.0)	32.0 (26.5 ; 36.0)	29.0 (25.0 ; 33.0)	<b>0.040</b>
Minima ; maxima	18.0 ; 40.0	18.0 ; 48.0	18.0 ; 48.0	
Pas de valeur, n (%)	27 (36%)	32 (47%)	59 (41%)	
<b>Catégorie ESCMID, n (%)</b>				
1 <sup>er</sup> épisode				
Non sévère et à risque de récurrence	1 (1%)	2 (3%)	3 (2%)	0.602
Sévère et à risque de récurrence	48 (63%)	43 (63%)	91 (63%)	1.000
Sévère, compliqué et à risque de récurrence	8 (11%)	4 (6%)	12 (8%)	0.376
A risque de sévérité et de récurrence	17 (22%)	16 (24%)	33 (23%)	1.000
1 <sup>ère</sup> récurrence	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)	0.667
<b>Catégorie IDSA, n (%)</b>				
1 <sup>er</sup> épisode				
Non sévère	37 (49%)	30 (44%)	67 (47%)	0.618
Sévère	32 (42%)	31 (46%)	63 (44%)	0.738
Fulminant	5 (7%)	4 (6%)	9 (6%)	1.000
1 <sup>ère</sup> récurrence	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)	0.667
<b>Discordance entre catégorie ESCMID et IDSA, n (%)</b>				
1 <sup>er</sup> épisode sévère et à risque de récurrence vs 1 <sup>er</sup> épisode non sévère	36 (47%)	28 (41%)	64 (44%)	0.504
1 <sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence vs 1 <sup>er</sup> épisode non sévère	18 (24%)	12 (18%)	30 (21%)	0.416
1 <sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence vs 1 <sup>er</sup> épisode non sévère	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
1 <sup>er</sup> épisode à risque de sévérité et de récurrence vs 1 <sup>er</sup> épisode non sévère	17 (22%)	16 (24%)	33 (23%)	1.000

<sup>a</sup> Le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

## ANNEXE 7 : Traitement des infections et adéquation par centre

Centre	CHUV	HUG	Total	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	74	68	142	
<b>Type de traitement, n (%)</b>				
Traitement sans modification	57 (77%)	62 (91%)	119 (84%)	<b>0.024</b>
METRO oral	26 (35%)	55 (81%)	81 (57%)	<b>&lt; 0.001</b>
METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0.479
VANCO oral	17 (23%)	5 (7%)	22 (15%)	<b>0.011</b>
VANCO oral + METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0.479
FIDAXO	14 (19%)	0 (0%)	14 (10%)	<b>&lt; 0.001</b>
Traitement avec modification unique	14 (19%)	6 (9%)	20 (14%)	0.096
METRO oral > METRO iv (ou <)	1 (1%)	2 (3%)	3 (2%)	0.607
METRO oral > VANCO oral	3 (4%)	4 (6%)	7 (5%)	0.710
METRO oral > FIDAXO	2 (3%)	0 (0%)	2 (1%)	0.497
VANCO oral > METRO iv	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
VANCO oral > FIDAXO	2 (3%)	0 (0%)	2 (1%)	0.497
FIDAXO > FIDAXO + VANCO oral	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
FIDAXO > VANCO oral + TIGE iv	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
VANCO oral + METRO iv > TIGE iv + TEICO rectal	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
VANCO rectal + METRO iv > VANCO oral + METRO oral	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
VANCO rectal + TIGE iv > VANCO oral + METRO iv	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
Traitement avec modification multiple	3 (4%)	0 (0%)	3 (2%)	0.246
<b>Nombre de DCI par traitement</b>				
Médiane (IQR)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 1.0)	<b>0.010</b>
Minima ; maxima	1 ; 4	1 ; 2	1 ; 4	
<b>DCI, n (%)<sup>b</sup></b>				
METRO	39 (53%)	63 (93%)	102 (72%)	<b>&lt; 0.001</b>
VANCO	31 (42%)	10 (15%)	41 (29%)	<b>&lt; 0.001</b>
FIDAXO	22 (30%)	0 (0%)	22 (15%)	<b>&lt; 0.001</b>
TIGE	5 (7%)	0 (0%)	5 (4%)	0.059
TEICO	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
<b>Durée du traitement [jours]</b>				
Médiane (IQR)	13 (11 ; 16)	11 (11 ; 15)	12 (11 ; 15)	0.162
Minima ; maxima	3 ; 34	1 ; 23	1 ; 34	
<b>Consultation d'infectiologie, n (%)</b>	36 (49%)	22 (32%)	58 (41%)	0.061
<b>Traitement inadéquat, n (%)</b>				
ESCMID	27 (36%)	56 (82%)	83 (58%)	<b>&lt; 0.001</b>
IDSA	32 (43%)	59 (87%)	91 (64%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Discordance entre adéquation ESCMID et IDSA, n (%)</b>	5 (7%)	3 (4%)	8 (6%)	0.721

<sup>a</sup> Le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Certains patients ont reçu plusieurs DCI.

## ANNEXE 8 : Traitement des infections et adéquation selon les catégories ESCMID

Catégorie ESCMID <sup>a</sup>	1 <sup>er</sup> épisode non sévère et à risque de récurrence	1 <sup>er</sup> épisode sévère et à risque de récurrence	1 <sup>er</sup> épisode sévère, compliqué et à risque de récurrence	1 <sup>er</sup> épisode à risque de sévérité et de récurrence
<b>Nombre de cas<sup>b</sup></b>	3	90	12	32
<b>Type de traitement, n (%)</b>				
Traitement sans modification	3 (100%)	74 (82%)	7 (58%)	32 (100%)
METRO oral	3 (100%)	49 (54%)	4 (33%)	23 (72%)
METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral	0 (0%)	15 (17%)	1 (8%)	5 (16%)
VANCO oral + METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
FIDAXO	0 (0%)	8 (9%)	2 (17%)	4 (13%)
Traitement avec modification unique	0 (0%)	16 (18%)	2 (17%)	0 (0%)
METRO oral > METRO iv (ou <)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
METRO oral > VANCO oral	0 (0%)	5 (6%)	1 (8%)	0 (0%)
METRO oral > FIDAXO	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral > METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral > FIDAXO	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
FIDAXO > FIDAXO + VANCO oral	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
FIDAXO > VANCO oral + TIGE iv	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral + METRO iv > TIGE iv + TEICO rectal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO rectal + METRO iv > VANCO oral + METRO oral	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO rectal + TIGE iv > VANCO oral + METRO iv	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Traitement avec modification multiple	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)
<b>Nombre de DCI par traitement</b>				
Médiane (IQR)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 2.3)	1.0 (1.0 ; 1.0)
Minima ; maxima	1.0 ; 1.0	1.0 ; 3.0	1.0 ; 4.0	1.0 ; 1.0
<b>DCI, n (%)<sup>c</sup></b>				
METRO	3 (100%)	64 (71%)	8 (67%)	23 (72%)
VANCO	0 (0%)	27 (30%)	6 (50%)	5 (16%)
FIDAXO	0 (0%)	13 (14%)	5 (42%)	4 (13%)
TIGE	0 (0%)	2 (2%)	2 (17%)	0 (0%)
TEICO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Durée du traitement [jours]</b>				
Médiane (IQR)	11 (11 ; 13)	13 (11 ; 15)	12 (10 ; 15)	11 (10 ; 14)
Minima ; maxima	10 ; 14	1 ; 34	4 ; 16	2 ; 30
<b>Consultation d'infectiologie, n (%)</b>	0 (0%)	36 (40%)	9 (75%)	10 (31%)
<b>Traitement inadéquat, n (%)</b>	0 (0%)	54 (60%)	4 (33%)	23 (72%)

<sup>a</sup> Les résultats pour les 1<sup>ers</sup> récurrences se trouvent en annexe 10.

<sup>b</sup> Le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>c</sup> Certains patients ont reçu plusieurs DCI.

## ANNEXE 9 : Traitement des infections et adéquation selon les catégories IDSA

Catégorie IDSA	1 <sup>er</sup> épisode non sévère	1 <sup>er</sup> épisode sévère	1 <sup>er</sup> épisode fulminant	1 <sup>ère</sup> récursive
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	66	62	9	5
<b>Type de traitement, n (%)</b>				
Traitement sans modification	59 (89%)	50 (81%)	7 (78%)	3 (60%)
METRO oral	42 (64%)	33 (53%)	4 (44%)	2 (40%)
METRO iv	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral	9 (14%)	11 (18%)	1 (11%)	1 (20%)
VANCO oral + METRO iv	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
FIDAXO	7 (11%)	5 (8%)	2 (22%)	0 (0%)
Traitement avec modification unique	6 (9%)	10 (16%)	2 (22%)	2 (40%)
METRO oral > METRO iv (ou <)	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
METRO oral > VANCO oral	0 (0%)	5 (8%)	1 (11%)	1 (20%)
METRO oral > FIDAXO	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral > METRO iv	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral > FIDAXO	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
FIDAXO > FIDAXO + VANCO oral	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
FIDAXO > VANCO oral + TIGE iv	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO oral + METRO iv > TIGE iv + TEICO rectal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
VANCO rectal + METRO iv > VANCO oral + METRO oral	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VANCO rectal + TIGE iv > VANCO oral + METRO iv	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Traitement avec modification multiple	1 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Nombre de DCI par traitement</b>				
Médiane (IQR)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (1.0 ; 2.0)
Minima ; maxima	1.0 ; 3.0	1.0 ; 4.0	1.0 ; 2.0	1.0 ; 4.0
<b>DCI, n (%)<sup>b</sup></b>				
METRO	48 (73%)	45 (73%)	5 (56%)	4 (80%)
VANCO	13 (20%)	22 (35%)	3 (33%)	3 (60%)
FIDAXO	11 (17%)	8 (13%)	3 (33%)	0 (0%)
TIGE	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (20%)
TEICO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
<b>Durée du traitement [jours]</b>				
Médiane (IQR)	12 (10 ; 15)	13 (11 ; 15)	11 (9 ; 12)	14 (10 ; 16)
Minima ; maxima	2 ; 30	1 ; 34	4 ; 15	5 ; 22
<b>Consultation d'infectiologie, n (%)</b>	25 (38%)	24 (39%)	6 (67%)	3 (60%)
<b>Traitement inadéquat, n (%)</b>				
IDSA	45 (68%)	35 (56%)	8 (89%)	3 (60%)
ESCMID	NA	NA	NA	2 (40%)

<sup>a</sup> Le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Certains patients ont reçu plusieurs DCI.

## ANNEXE 10 : Réponse au traitement et devenir des patients par centre

Centre	CHUV	HUG	Total	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	76	68	144	
<b>Réponse au traitement à J10, n (%)<sup>b</sup></b>	44/53 (83%)	36/47 (77%)	80/100 (80%)	0.461
<b>Transfert aux soins intensifs lié à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	4 (5%)	0 (0%)	4 (3%)	0.122
<b>Chirurgie liée à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	2 (3%)	0 (0%)	2 (1%)	0.498
<b>Durée d'hospitalisation [jours]</b>				
Médiane (IQR)	27 (13 ; 52)	30 (12 ; 76)	28 (12 ; 62)	0.223
Minima ; maxima	1 ; 359	3 ; 815	1 ; 815	
<b>Durée entre J0 et la sortie [jours]</b>				
Médiane (IQR)	14 (6 ; 25)	14 (7 ; 33)	14 (7 ; 27)	0.456
Minima ; maxima	0 ; 310	1 ; 402	0 ; 402	
<b>Destination après hospitalisation, n (%)</b>				
Domicile	42 (55%)	41 (60%)	83 (58%)	0.613
EMS	8 (11%)	9 (13%)	17 (12%)	0.797
CTR	8 (11%)	0 (0%)	8 (6%)	<b>0.007</b>
Hôpital autre que le CHUV et les HUG	5 (7%)	1 (1%)	6 (4%)	0.213
<b>Décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>	13 (17%)	17 (25%)	30 (21%)	0.305
<b>Cause de décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>				
Probablement lié à l'ICD	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.000
Possiblement lié à l'ICD	8 (11%)	10 (15%)	18 (13%)	0.463
Non lié à l'ICD	4 (5%)	7 (10%)	11 (8%)	0.350
<b>Récidive entre J11 et J90, n (%)<sup>c, d</sup></b>	13/54 (24%)	5/55 (9%)	18/109 (17%)	<b>0.042</b>
<b>Décès entre J0 et J90, n (%)<sup>e</sup></b>	21/69 (30%)	21/67 (31%)	42/136 (31%)	1.000
<b>Cause de décès entre J0 et J90, n (%)<sup>f</sup></b>				
Probablement lié à l'ICD	1/64 (2%)	0/63 (0%)	1/127 (1%)	1.000
Possiblement lié à l'ICD	8/64 (13%)	11/63 (17%)	19/127 (15%)	0.466
Non lié à l'ICD	7/64 (11%)	6/63 (10%)	13/127 (10%)	1.000
<b>Traitement antibiotique ultérieur, n (%)<sup>g</sup></b>				
J1 à J10	51/74 (69%)	36/67 (54%)	87/141 (62%)	0.083
J11 à J30 <sup>d</sup>	35/60 (58%)	20/55 (36%)	55/115 (48%)	<b>0.025</b>
<b>Traitement antacide ultérieur, n (%)<sup>h</sup></b>				
J1 à J10	63/74 (85%)	43/67 (64%)	106/141 (75%)	<b>0.006</b>
J11 à J30 <sup>d</sup>	50/62 (81%)	31/53 (58%)	81/115 (70%)	<b>0.014</b>

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Les cas sans traitement (n = 2/144, 1%) ou avec une réponse au traitement inconnue (n = 42/142, 30%) n'ont pas été pris en compte.

<sup>c</sup> Les cas avec récurrence inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 25/134, 19%).

<sup>d</sup> Les cas avec décès entre J0 et J10 n'ont pas été pris en compte (n = 10/144, 7%).

<sup>e</sup> Les cas avec statut à J90 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 8/144, 6%).

<sup>f</sup> Les cas avec décès de J0 à J90 de cause inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 9/144, 6%).

<sup>g</sup> Les cas avec traitement antibiotique de J1 à J10 et de J11 à J30 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 3/144, 2%, n = 19/134, 14%).

<sup>h</sup> Les cas avec traitement antacide de J1 à J10 et de J11 à J30 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 3/144, 2%, n = 19/134, 14%).

## ANNEXE 11 : Réponse au traitement et devenir en fonction de l'adéquation selon l'ESCMID

Adéquation du traitement selon l'ESCMID	Traitement adéquat	Traitement inadéquat	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	59	83	
<b>Réponse au traitement à J10, n (%)<sup>b</sup></b>	32/42 (76%)	48/58 (83%)	0.455
<b>Transfert aux soins intensifs lié à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	4 (7%)	0 (0%)	<b>0.028</b>
<b>Chirurgie liée à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	2 (3%)	0 (0%)	0.171
<b>Durée d'hospitalisation [jours]</b>			
Médiane (IQR)	26 (11 ; 62)	29 (14 ; 62)	0.658
Minima ; maxima	4 ; 359	1 ; 815	
<b>Durée entre J0 et la sortie [jours]</b>			
Médiane (IQR)	13 (7 ; 30)	15 (7 ; 26)	0.800
Minima ; maxima	1 ; 336	0 ; 402	
<b>Destination après hospitalisation, n (%)</b>			
Domicile	32 (54%)	51 (61%)	0.490
EMS	7 (12%)	10 (12%)	1.000
CTR	4 (7%)	4 (5%)	0.719
Hôpital autre que le CHUV et les HUG	4 (7%)	2 (2%)	0.233
<b>Décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>	12 (20%)	16 (19%)	1.000
<b>Cause de décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>			
Probablement lié à l'ICD	1 (2%)	0 (0%)	0.416
Possiblement lié à l'ICD	7 (12%)	9 (11%)	1.000
Non lié à l'ICD	4 (7%)	7 (8%)	1.000
<b>Récidive entre J11 et J90, n (%)<sup>c</sup></b>	7/45 (16%)	11/64 (17%)	1.000
<b>Décès entre J0 et J90, n (%)<sup>d</sup></b>	16/54 (30%)	24/80 (30%)	1.000
<b>Cause de décès entre J0 et J90, n (%)<sup>e</sup></b>			
Probablement lié à l'ICD	1/50 (2%)	0/75 (0%)	0.400
Possiblement lié à l'ICD	7/50 (14%)	10/75 (13%)	1.000
Non lié à l'ICD	4/50 (8%)	9/75 (12%)	0.561

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Les cas avec réponse inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 42/142, 30%).

<sup>c</sup> Les cas avec décès entre J0 et J10 (n = 8/142, 7%) ou récidive inconnue (n = 25/134, 19%) n'ont pas été pris en compte.

<sup>d</sup> Les cas avec statut à J90 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 8/142, 6%).

<sup>e</sup> Les cas avec décès de J0 à J90 de cause inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 9/142, 6%).

## ANNEXE 12 : Réponse au traitement et devenir en fonction de l'adéquation selon l'IDSA

Adéquation du traitement selon l'IDSA	Traitement adéquat	Traitement inadéquat	p
<b>Nombre de cas<sup>a</sup></b>	51	91	
<b>Réponse au traitement à J10, n (%)<sup>b</sup></b>	30/38 (79%)	50/62 (81%)	1.000
<b>Transfert aux soins intensifs lié à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	4 (8%)	0 (0%)	<b>0.015</b>
<b>Chirurgie liée à l'ICD de J0 à J10, n (%)</b>	2 (4%)	0 (0%)	0.127
<b>Durée d'hospitalisation [jours]</b>			
Médiane (IQR)	28 (14 ; 67)	29 (12 ; 62)	0.609
Minima ; maxima	4 ; 359	1 ; 815	
<b>Durée entre J0 et la sortie [jours]</b>			
Médiane (IQR)	14 (8 ; 33)	14 (6 ; 25)	0.195
Minima ; maxima	1 ; 336	0 ; 402	
<b>Destination après hospitalisation, n (%)</b>			
Domicile	28 (55%)	55 (60%)	0.595
EMS	6 (12%)	11 (12%)	1.000
CTR	4 (8%)	4 (4%)	0.458
Hôpital autre que le CHUV et les HUG	3 (6%)	3 (3%)	0.667
<b>Décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>	10 (20%)	18 (20%)	1.000
<b>Cause de décès durant l'hospitalisation, n (%)</b>			
Probablement lié à l'ICD	0 (0%)	1 (1%)	1.000
Possiblement lié à l'ICD	6 (12%)	10 (11%)	1.000
Non lié à l'ICD	4 (8%)	7 (8%)	1.000
<b>Récidive entre J11 et J90, n (%)<sup>c</sup></b>	6/42 (14%)	12/67 (18%)	0.792
<b>Décès entre J0 et J90, n (%)<sup>d</sup></b>	12/48 (25%)	28/86 (33%)	0.433
<b>Cause de décès entre J0 et J90, n (%)<sup>e</sup></b>			
Probablement lié à l'ICD	0/45 (0%)	1/80 (1%)	1.000
Possiblement lié à l'ICD	6/45 (13%)	11/80 (14%)	1.000
Non lié à l'ICD	3/45 (7%)	10/80 (13%)	0.374

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, le dénominateur est le nombre de cas indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne du tableau.

<sup>b</sup> Les cas avec réponse inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 42/142, 30%).

<sup>c</sup> Les cas avec décès entre J0 et J10 (n = 8/142, 7%) ou récidive inconnue (n = 25/134, 19%) n'ont pas été pris en compte.

<sup>d</sup> Les cas avec statut à J90 inconnu n'ont pas été pris en compte (n = 8/142, 6%).

<sup>e</sup> Les cas avec décès de J0 à J90 de cause inconnue n'ont pas été pris en compte (n = 9/142, 6%).