

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 12 février 2016 à Poitiers
par Madame Maider LAUDA MAILLEN

**Évaluation du pronostic des infections à *Clostridium difficile* chez
le sujet âgé
Étude prospective sur un an au CHU de Poitiers**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Membres : Madame le Professeur France ROBLOT
Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA
Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mathieu PRINER

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
METHODE.....	5
1. Type d'étude.....	5
2. Patients.....	5
3. Définitions.....	5
4. Données collectées.....	6
5. Diagnostic microbiologique.....	7
6. Analyse statistique.....	8
RESULTATS.....	9
DISCUSSION.....	22
CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	33
RESUME ET MOTS CLES.....	37
SERMENT.....	38

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Diagramme de flux.....	10
Figure 2 : Services d'hospitalisation.....	11
Figure 3 : Antibiotiques administrés dans les 3 mois précédant l'hospitalisation.....	12
Figure 4 : Antibiotiques administrés pendant l'hospitalisation.....	12
Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques et facteurs de risque.....	14
Tableau 2 : Critères de sévérité.....	15
Coupe scannographique 1 : épaissement de la paroi colique.....	15
Coupes scannographiques 2 et 3 : colectasie du colon transverse de 9 cm.....	16
Tableau 3 : Traitement de première intention des infections non sévères.....	18
Tableau 4 : Traitement de première intention des infections sévères.....	19
..	
Tableau 5 : Suivi des patients à 3 mois.....	21

INTRODUCTION

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) est un problème de santé publique mondial. Elle représente la première cause de diarrhée nosocomiale dans les pays industrialisés et 20 à 25% des diarrhées post antibiotiques (1). Elle entraîne un surcoût important d'environ 3 milliards d'euros par an (2, 3). Son incidence augmente régulièrement en France et en Europe (1, 4). En 2012-2013, les données européennes du réseau EUCLID rapportaient une incidence moyenne de 7 cas pour 10 000 patients-jour (country range 0,7-28,7) sur 20 pays (5) et une incidence en France de $3,6 \pm 2,9$ cas pour 10 000 patients-jour (1). Cette augmentation d'incidence est en partie corrélée à l'émergence d'un clone hypervirulent NAP1/O27/BI résistant aux fluoroquinolones (6, 7) et probablement à une surconsommation d'antibiotiques (8) qui est le principal facteur de risque d'ICD.

Clostridium difficile (*Cd*) est une bactérie à gram positif anaérobie strict pouvant exister sous deux formes, une forme végétative active et une forme sporulée inactive qui résiste dans l'environnement et notamment aux solutions alcooliques. La bactérie produit des toxines A, B ou binaire responsables de sa virulence. Seule une souche toxigène entraîne une infection à *Cd*. Cette bactérie est responsable de plusieurs entités cliniques : une colonisation asymptomatique (prévalence entre 0 et 15% selon les études chez l'adulte sain (9-11)), une diarrhée aqueuse isolée, une diarrhée fébrile, un tableau de mégacolon toxique avec iléus ou une colite pseudomembraneuse. Une ICD est ainsi définie par la présence d'un tableau clinique évocateur (diarrhée, iléus, mégacolon toxique) avec une confirmation microbiologique ou par un diagnostic de colite pseudomembraneuse à l'endoscopie (12).

Les ICD entraînent une morbidité et une mortalité importantes avec un risque de récurrence de 20 à 30% augmentant au fil des récurrences (13) et une mortalité à 3 mois d'environ 20% (14). L'âge avancé est un facteur de risque de survenue d'une infection sévère (15-17) avec un risque multiplié par 2,2 de survenue de complications après 80 ans (18). Les récurrences surviennent principalement chez les

patients âgés avec une moyenne d'âge variant entre 64 ans et 76 ans selon les études (5, 6). L'âge est un facteur de risque de récurrence avec une augmentation de 17% des récurrences par décade après 40 ans (19-21).

Des recommandations européennes en 2014 (12) et américaines (Infectious Diseases Society of America, IDSA 2010) (22) ont été publiées dans le but d'améliorer les connaissances et la prise en charge des ICD. Les formes cliniques sont dissociées en infections mineures à modérées et sévères selon des critères établis cliniques, biologiques et radiologiques. Les propositions thérapeutiques sont directement liées à la sévérité de l'infection.

L'objectif principal de notre étude monocentrique prospective était de comparer le pronostic des infections à *Cd* des patients âgés ≥ 75 ans par rapport aux moins de 75 ans. L'objectif secondaire était d'apprécier l'adéquation de la prise en charge de cette infection avec les recommandations de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (12).

METHODE

1. Type d'étude

Etude de cohorte menée au CHU de Poitiers du 28 avril 2014 au 30 avril 2015. Le suivi de la cohorte a été réalisé jusqu'à 3 mois après l'inclusion du patient. Le protocole de l'étude a été inscrit au registre des traitements de la Commission Nationale Informatique et Liberté du CHU de Poitiers.

2. Patients

Tous les patients hospitalisés ou consultant un service du CHU de Poitiers ont été inclus s'ils présentaient l'ensemble des critères suivants :

- âge supérieur à 2 ans
- diarrhée
- présence d'une souche de *Clostridium difficile* toxinogène dans les selles
- situation clinique considérée par le clinicien référent comme une infection.

Les critères d'exclusion de l'étude correspondaient aux cas considérés comme colonisation asymptomatique à *Clostridium difficile* et aux prélèvements autopsiques.

3. Définitions

Une infection à *Cd* est définie selon l'ESCMID par un tableau clinique évocateur associant des selles diarrhéiques (échelle de Bristol 5-7) plus de 3 fois par jour ou en quantité supérieure à la normale pour l'individu, un iléus, ou un mégacôlon toxique (colon transverse > 6 cm) et une confirmation bactériologique, endoscopique ou histologique (12).

En accord avec les recommandations européennes, les infections sont considérées sévères si au moins un des critères suivants est présent pendant la prise en charge de l'infection : fièvre à >38,5°C, iléus, signes de péritonite,

hyperleucocytose $>15000/\text{mm}^3$, élévation de la créatininémie $>133\mu\text{mol/l}$ ou $>50\%$ de la créatininémie habituelle, hypoalbuminémie $<30\text{g/l}$, signes de complications au scanner abdominopelvien à type de colectasie (distension du colon transverse > 6 cm de diamètre), épaissement de la paroi colique, infiltration de la graisse péricolique, ou ascite sans autre étiologie, ou présence d'une colite pseudomembraneuse à l'endoscopie.

Une infection est définie communautaire si le prélèvement est positif chez un patient non hospitalisé ou si le prélèvement date de moins de 3 jours après l'admission à l'hôpital et si le patient n'a pas été hospitalisé dans les 12 semaines précédentes (23).

Le terme de récurrence est utilisé pour tout nouvel épisode survenant dans les 8 semaines après le premier épisode (12).

4. Données collectées

Les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillies par un investigateur unique à partir du dossier médical et des données informatiques issues des logiciels disponibles dans l'établissement (*Télémaque®* et *Glims®*). Si besoin d'informations complémentaires, le médecin traitant était contacté. Ces données ont été anonymisées. Pour chaque patient inclus un questionnaire standardisé a été rempli permettant de recueillir *les variables démographiques* : âge, sexe et lieu de vie (domicile ou institution); *le terrain* : existence d'une immunodépression sous jacente (néoplasie, chimiothérapie anticancéreuse, corticothérapie prolongée, séropositivité VIH, transplantation d'organe, traitement immunosuppresseur, cirrhose, maladie chronique inflammatoire intestinale ou grossesse) (24) et polymédication; *le service et la durée d'hospitalisation*. *Les facteurs de risque* établis d'infection à *Cd* ont été également relevés comme : l'administration d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'admission et lors de l'hospitalisation (avec précision quand poursuite de l'antibiothérapie malgré le diagnostic d'ICD) et l'administration d'un inhibiteur de la pompe à proton. Enfin *les caractéristiques de l'infection* et de sa prise en charge ont été rapportées : origine d'acquisition, durée des symptômes, traitement spécifique de l'ICD (molécule, posologie et durée), mesures d'isolement, prescription concomitante de coproculture et recherche itérative de Clostridium. Les

critères de sévérité ont été notés à savoir : fièvre >38,5°C, iléus, signes de péritonite, hyperleucocytose >15000/mm³, élévation de la créatininémie >133µmol/l ou >50% de la créatininémie habituelle, hypoalbuminémie<30g/l, signes de complications au TDM abdominopelvien et présence d'une colite pseudomembraneuse à l'endoscopie.

Les patients ont été divisés en deux groupes (groupe 1 : <75 ans et groupe 2 : ≥75 ans) selon l'âge au moment du diagnostic d'ICD. La mortalité toute cause confondue à 3 mois a été le critère de jugement principal de cette étude.

Pour évaluer l'adéquation avec les recommandations européennes, les variables suivantes ont été prises en compte : choix de la molécule en fonction de la sévérité, durée et posologie du traitement ainsi que sa réévaluation en l'absence d'efficacité après 5 jours de traitement. Pour les infections non sévères, le choix de la molécule a été également évalué en fonction du risque de récurrence. Les patients étaient à risque de récurrence s'ils étaient âgés de plus de 65 ans, immunodéprimés, qu'ils présentaient une histoire antérieure d'ICD, un traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à proton, que l'antibiothérapie favorisante avait été poursuivie malgré le diagnostic d'ICD ou que l'épisode initial était jugé sévère (12).

5. Diagnostic microbiologique

Dans notre établissement, la recherche de *Cd* n'est réalisée que sur demande du clinicien sur des selles non moulées ou diarrhéiques.

Sur ces échantillons un algorithme diagnostique en deux étapes est réalisé comme préconisé dans les recommandations (25) avec dans un premier temps, la recherche d'antigène glutamate déshydrogénase (GDH) par méthode immunochromatographique à partir du test C. DIFF QUIK CHEK[®] détectant la présence du *Clostridium difficile*. Puis sur les prélèvements GDH positifs, une PCR en temps réel (Xpert *C. difficile*[®] effectué dans le GeneXpert Dx System de Cepheid) détecte le gène *tcdB* de la toxine B, le gène *cdt* de la toxine binaire ainsi que la délétion nt 117 du gène régulateur *tcdC* caractérisant la souche NAP1/O27. La recherche de *Clostridium difficile* toxigène est rendue positive si présence de GDH et d'un gène de toxine.

6. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et en pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées en moyennes et écart-types ou en médianes et quartiles 25%-75% pour les données dont la dispersion était importante. Pour la comparaison des deux groupes d'âge, les données ont été analysées avec le logiciel SAS SYTEM en utilisant le test de Fisher exact pour les données qualitatives. Pour la comparaison de moyennes, le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé. Pour toutes les variables, le seuil de significativité statistique établi était de $p=0,05$.

RESULTATS

Du 28 avril 2014 au 30 avril 2015, 1640 prélèvements de selles ont été reçus au laboratoire de microbiologie du CHU de Poitiers pour la recherche spécifique de *Clostridium difficile*. Parmi ces prélèvements, 1525 concernaient des patients consultants ou hospitalisés au CHU de Poitiers. Les 115 autres prélèvements correspondaient à une activité extérieure de l'établissement. Au total, 173 (11,3%) prélèvements sur les 1525 étaient positifs pour la recherche de GDH dont 131 (75,7%) étaient aussi positifs en PCR (26 correspondaient à des patients identiques). Parmi les 131 prélèvements GDH+/PCR+, 30 ont été exclus et 101 concernaient des patients, présentant un premier prélèvement positif, qui ont été inclus dans l'analyse finale (**Figure 1**). L'incidence de l'infection à *Clostridium difficile* était de 0,67 pour 10 000 patients-jour (Intervalle de confiance (IC) 95% 0,66-0,67) dans notre établissement.

L'âge moyen était de 68,1±19,2 ans [10-102]. Les patients étaient pour la majorité hospitalisés en service de médecine (figure 2). Les services les plus représentés sont la médecine interne/maladies infectieuses (n=13), l'hématologie (n=10), et l'hépatogastroentérologie (n=8). La durée d'hospitalisation était en moyenne de 29,7±2,8 jours (0-158 jours). Deux patients ont été pris en charge en ambulatoire.

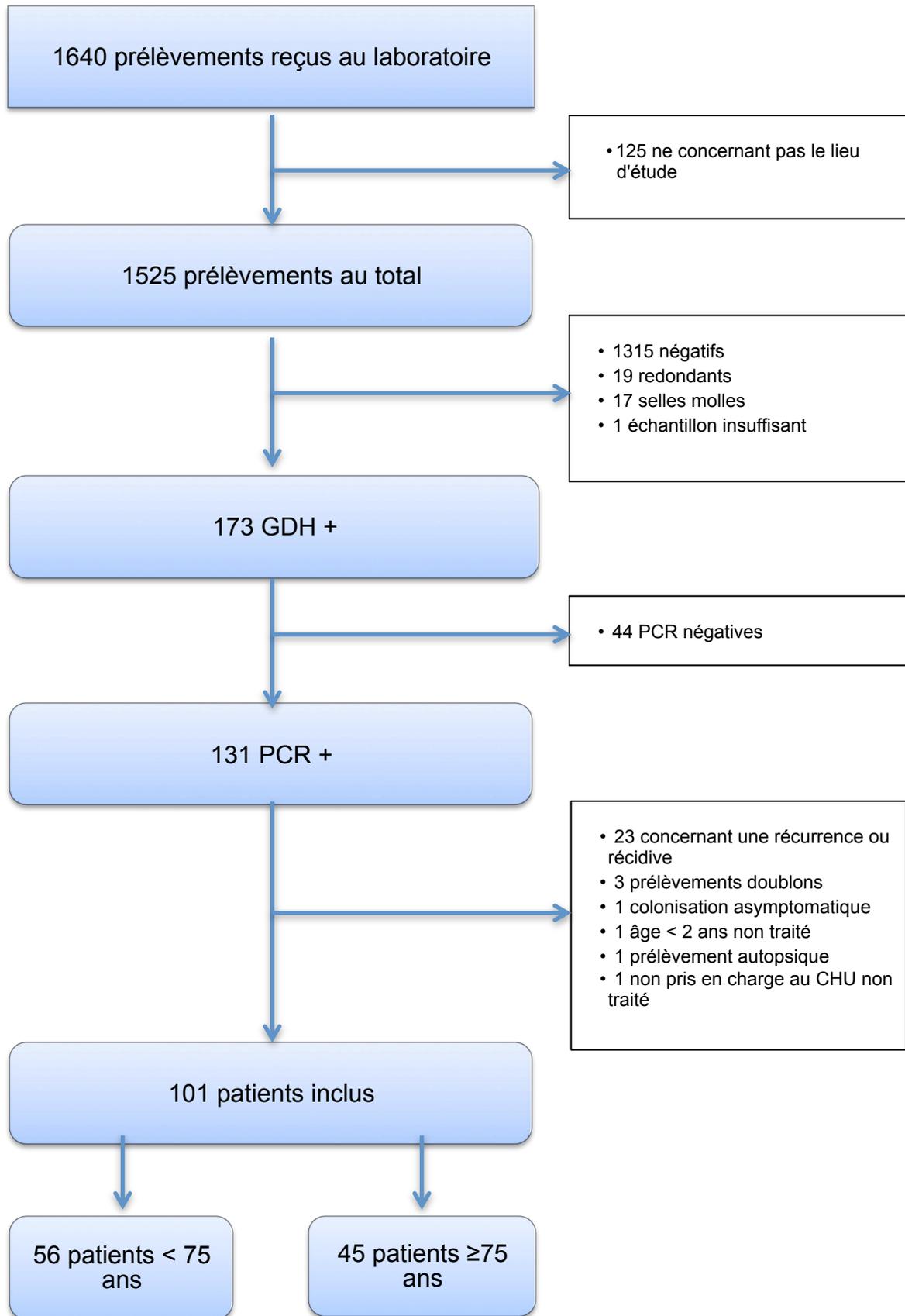


Figure 1. Diagramme de flux

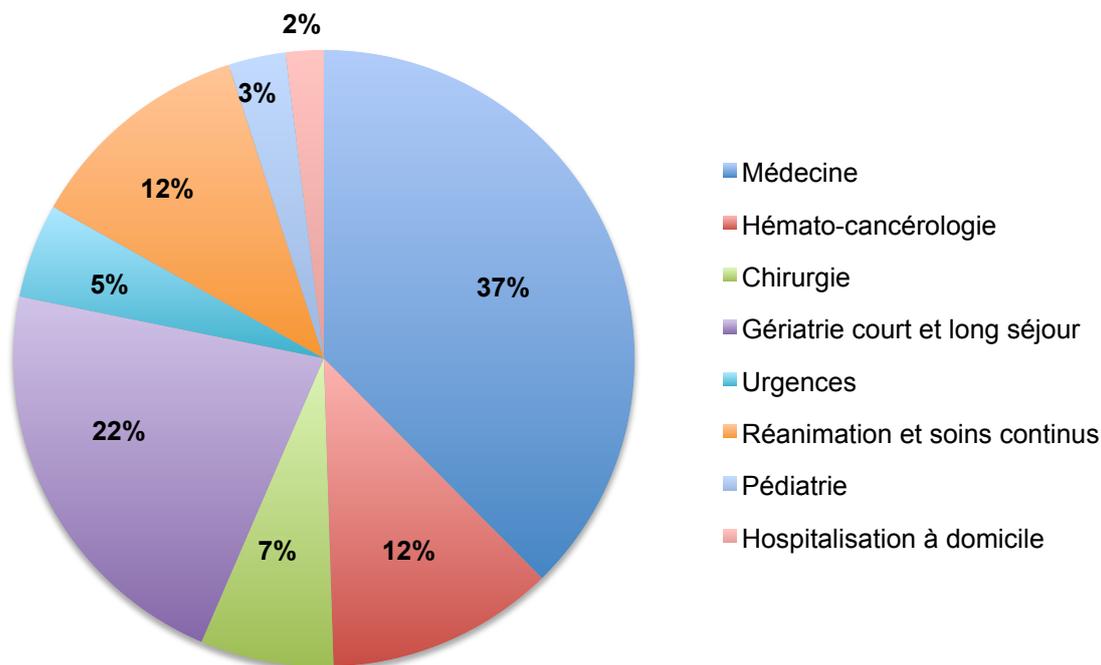


Figure 2. Services d'hospitalisation

Une exposition à une antibiothérapie préalable dans les 3 mois précédant le diagnostic d'ICD est retrouvée chez la majorité des patients (94%). Parmi ces 95 patients, 66 (65,3%) ont reçu une antibiothérapie précédant le séjour hospitalier et 74 patients (73,3%) ont reçu une antibiothérapie en cours d'hospitalisation. Les antibiotiques les plus prescrits sont représentés dans les **Figures 3 et 4**. Les bêta-lactamines représentaient 47% des antibiotiques prescrits dans les trois mois précédant l'hospitalisation et 54% des antibiotiques administrés en cours d'hospitalisation.

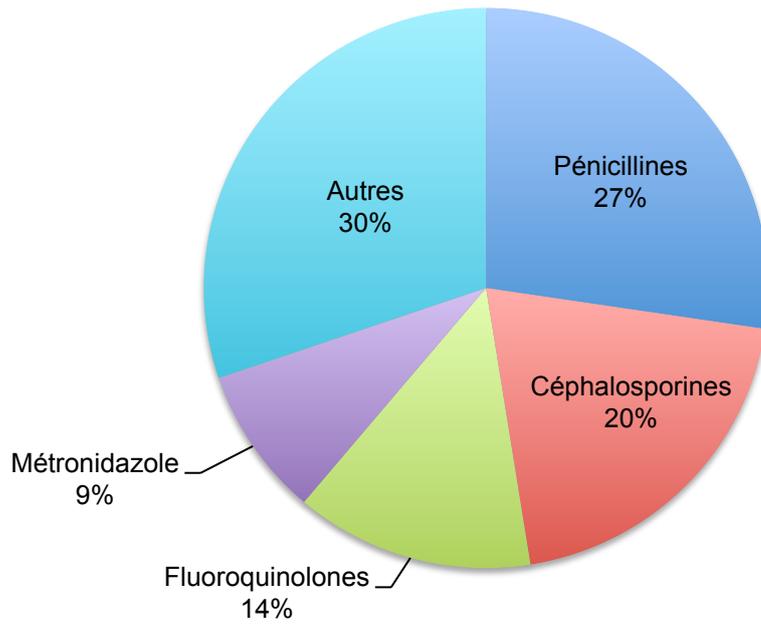


Figure 3. Antibiotiques administrés dans les 3 mois précédant l'hospitalisation

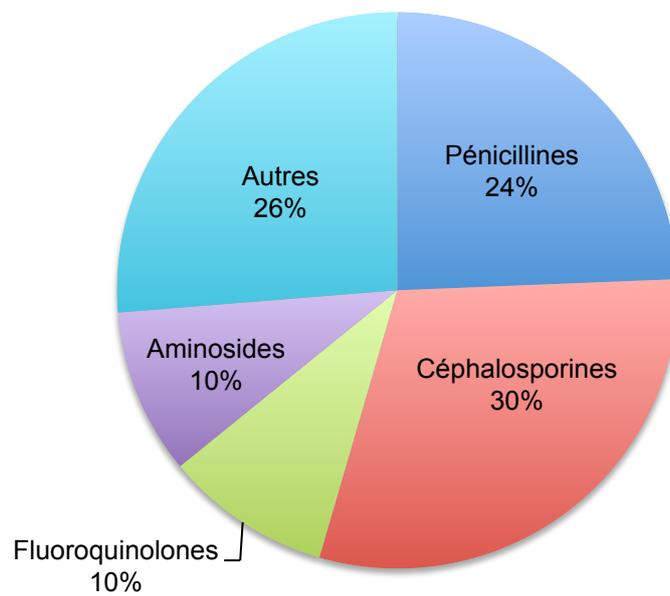


Figure 4. Antibiotiques administrés en cours d'hospitalisation

Les comparaisons entre les deux groupes (<75 ans et ≥75 ans) sont présentées dans le **Tableau 1**. Les conditions de vie sont significativement différentes entre les deux groupes, les patients ≥75 ans vivant plus souvent en institution. L'exposition à une antibiothérapie antérieure à l'infection est comparable dans les deux groupes de même que la prise d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP). Les patients de moins de 75 ans sont significativement plus immunodéprimés (62,5% versus 40%, p= 0,028) et plus souvent hospitalisés (p=0,006).

Parmi les facteurs d'immunodépression, les plus représentés sont l'existence d'une néoplasie (27 patients <75 ans, versus 11 ≥75 ans), d'une chimiothérapie en cours (n=19 versus n=4), d'une corticothérapie prolongée (n=12 versus n=3) et d'un traitement immunosuppresseur (n=7 versus n=0). Dans le groupe <75 ans, 2 patients sont transplantés d'organe, 4 sont cirrhotiques, 1 séropositif pour le VIH et 1 atteint de maladie chronique inflammatoire intestinale alors que ces pathologies ne sont pas représentées dans le groupe ≥75 ans.

Sur les 101 patients inclus, trois quarts (74,2%) ont eu un prélèvement concomitant demandé par le clinicien pour la réalisation d'une coproculture visant à la recherche des bactéries entéropathogènes telles que *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* et *Campylobacter*. (n=47 pour le groupe 1 et n=28 pour le groupe 2). Une seule coproculture sur les 75 réalisées est revenue positive à *Salmonella* et concernait un patient de plus de 75 ans admis à l'hôpital pour diarrhée. Aucune souche de *Clostridium difficile* de ribotype O27 n'a été mise en évidence.

Plus des deux tiers (71/101) des ICD sont classées sévères. Concernant les critères de sévérité de l'infection à *Clostridium difficile*, la comparaison a porté sur le nombre moyen de critère de sévérité. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. En revanche, une fièvre supérieure à 38,5°C était un critère plus représenté dans le groupe <75 ans alors qu'une hypoalbuminémie <30 g/l était plus fréquente chez les ≥75 ans (**Tableau 2**).

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et facteurs de risque

	Groupe 1	Groupe 2	
	< 75 ans	≥ 75 ans	
n	56	45	
Age (années)	55,54 ± 2,21	83,82 ± 0,96	
Sexe masculin (%)	34 (60,7)	14 (31)	
Vie au domicile (%)	52 (92,9)	28 (62,2)	p = 0,001
Vie en institution (%)	4 (7,1)	17 (37,8)	
ICD communautaire (%)	4 (7,1)	6 (13,3)	
Durée médiane (jours) d'hospitalisation avant les symptômes (quartiles)	6 (0-13)	13 (0-15)	
Antibiothérapie au cours des 3 mois avant hospitalisation (%)	34 (33,6)	32 (31,7)	p = 0,30
Antibiothérapie à l'hôpital (%)	42 (75)	32 (72,7)	p = 0,82
Antibiothérapie prescrite au moment de la diarrhée (%)	30 (53,6)	22 (48,9)	p = 0,69
Poursuite de l'antibiotique malgré le diagnostic d'ICD (%)	27 (48,2)	20 (44,4)	p = 0,84
Immunodépression (%)	35 (62,5)	18 (40)	p = 0,028
Inhibiteur Pompe à Proton (%)	29 (51,8)	26 (57,8)	p = 0,68
Nombre moyen de médicaments	7,44 ± 0,66	7,93 ± 0,44	p = 0,48
Nombre moyen de séjours hospitaliers dans l'année précédente	2,18 ± 0,29	1,09 ± 0,22	p = 0,006
Délai médian (jours) depuis la dernière hospitalisation (quartiles)	28 (10-103)	17 (9-69)	

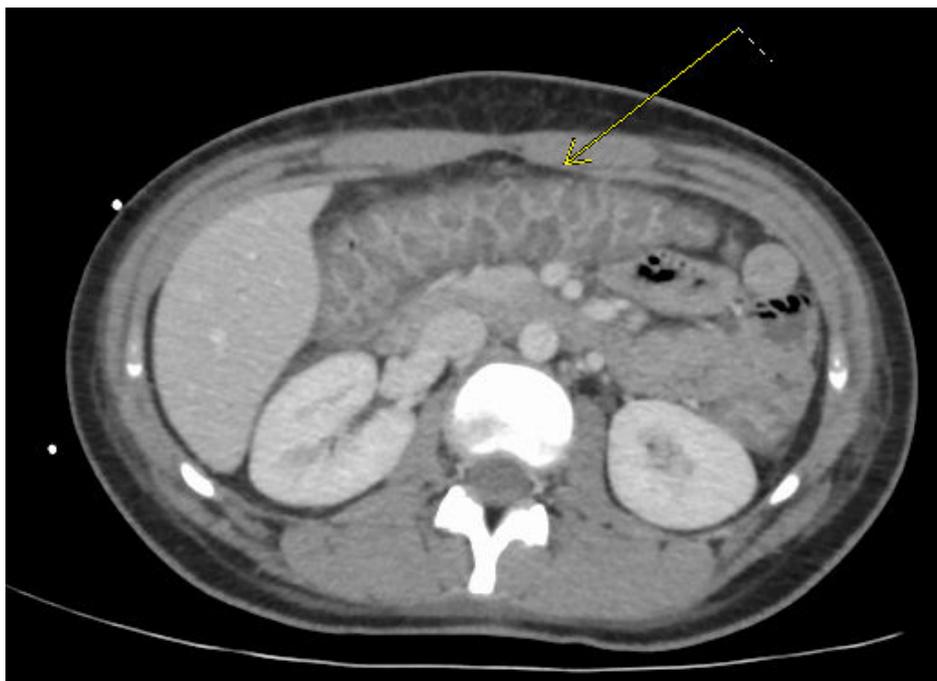
Données quantitatives exprimées en moyenne (± écart-type) ou médiane (quartiles 25%-75%).

ICD : infection à *Clostridium difficile*

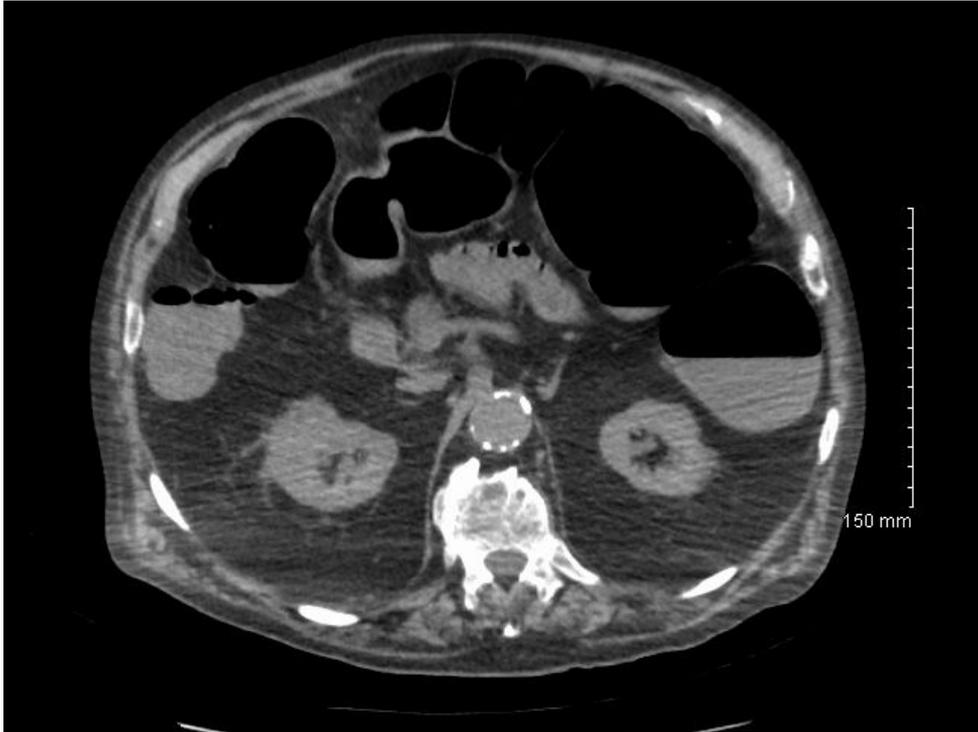
Tableau 2. Critères de sévérité

	Groupe 1	Groupe 2	
	< 75 ans	≥ 75 ans	
	n= 56	n= 45	
Nombre d'infection sévère (%)	40 (71,5)	31 (68,9)	p = 0,83
Nombre moyen de critère de sévérité/8	1,35 ± 0,16	1,53 ± 0,21	p = 0,5
Albumine <30g/l	11 (27,5)	20 (64,5)	
Leucocytes > 15000/mm³	17 (42,5)	17 (54,8)	
Elévation créatininémie (>133μmol/l ou >50% de la normale)	13 (32,5)	14 (45,2)	
Fièvre > 38,5°C	28 (70)	13 (41,9)	
Iléus	2 (5)	1 (3,2)	
Péritonite	0	0	
Complications scannographiques (22 examens réalisés)	7 (17,5)	3 (9,6)	
Colite pseudomembraneuse (6 coloscopies réalisées)	0	1 (3,2)	

Données quantitatives exprimées en moyenne (± écart-type).



Coupe scannographique 1 : épaissement de la paroi colique



Coupes scannographiques 2 et 3 : colectasie du colon transverse de 9 cm

Le traitement de première intention quel que soit le niveau de sévérité de l'infection le plus prescrit était le métronidazole (88% de la totalité des prescriptions) (**Tableaux 3 et 4**). Dans moins d'un quart des ICD (23,7%), le traitement a été débuté avant réception des résultats microbiologiques. Un avis infectieux a été demandé dans 13,9% des prescriptions initiales.

Parmi les 30 ICD non sévères, 27 ont été traités en première intention par métronidazole et 3 (11,1%) n'ont pas été améliorées.

Parmi les 71 ICD sévères, 62 ont été traités en première intention par métronidazole et dans 14 cas (22,6%), le traitement par métronidazole n'a pas permis une amélioration clinique, sans différence significative entre les 2 groupes. La vancomycine représentait 9,8% des prescriptions initiales pour les infections sévères.

Les traitements de seconde intention étaient la vancomycine (n= 14), la fidaxomicine (n=1) et une association vancomycine *per os* et métronidazole intraveineux (n=1). Dans 3 infections sévères, un traitement de 3^{ème} intention a été nécessaire, 1 fois par association métronidazole intraveineux et vancomycine *per os* et 2 fois par fidaxomicine. Un quatrième patient est décédé avant la mise en route du traitement.

Tableau 3. Traitement de première intention des infections non sévères

	Groupe 1 < 75 ans n= 16 (28,5%)	Groupe 2 ≥ 75 ans n= 14 (31%)	TOTAL n= 30
Métronidazole (%)	15 (93,7)	12 (85,7)	27 (90)
Durée moyenne du métronidazole (jours)	7,07 ± 0,77	6,77 ± 0,88	
Délai moyen de résolution des symptômes (jours)	3,53 ± 0,52	3,13 ± 0,54	
Echec du traitement	2	1	3
Vancomycine (%)	0	2 (14,3)	2 (6,7)
Durée moyenne du traitement par vancomycine (jours)		10	
Délai moyen de résolution des symptômes (jours)		6,5	
Echec du traitement		0	0
Fidaxomicine	1	0	1 (3,3)
Durée du traitement (jours)	10		
Délai de résolution des symptômes (jours)	7		
Echec du traitement	0		0

Données quantitatives exprimées en moyenne (± écart-type).

Tableau 4. Traitement de première intention des infections sévères

	Groupe 1 < 75 ans n= 40 (71,5%)	Groupe 2 ≥ 75 ans n= 31 (69%)	TOTAL n= 71
Métronidazole (%)	36 (90)	26 (84)	62 (87,3)
Durée moyenne du métronidazole (jours)	9,64 ± 0,61	9,30 ± 0,63	
Délai moyen de résolution des symptômes (jours)	3,85 ± 0,6	3,0 ± 0,5	
Echec du traitement	8	6	14
Vancomycine (%)	2 (5)	5 (16)	7 (9,8)
Durée moyenne de la vancomycine (jours)	8	10,6	
Délai moyen de résolution des symptômes (jours)	3	4,6	
Echec du traitement	1	0	1
Fidaxomicine	1	0	1 (1,4)
Durée du traitement (jours)	10		
Délai de résolution des symptômes (jours)	10		
Echec du traitement	0		0

Données quantitatives exprimées en moyenne (± écart-type).

Tous les patients hospitalisés ont été isolés en chambre seule lors de l'ICD avec une durée médiane d'isolement de 7 jours (quartile 4-12) pour les moins de 75 ans et de 8 jours (quartile 5-12) pour les 75 ans et plus. Le délai médian de levée d'isolement après la fin des diarrhées est de 3 jours (quartile 1-5) pour les moins de 75 ans et de 4 jours pour les plus de 75 ans (quartile 2-7). Cinq patients du groupe 1 sont sortis sous métronidazole avant la fin des symptômes et 1 patient du groupe 2.

Pour 18 patients, un contrôle bactériologique de recherche de *Clostridium difficile* a été prescrit, sans différence dans les deux groupes ni notion d'échec thérapeutique. Les résultats étaient négatifs à l'exception d'un prélèvement.

Suivi à 3 mois

Mortalité

Au total, 33 patients étaient décédés (32,7%), la mortalité était significativement plus importante dans le groupe ≥ 75 ans (53,3% versus 16,1%, $p < 0,001$) et survenait dans un délai assez proche du diagnostic de l'infection (médiane de 18 jours dans le groupe 1 et de 25 jours dans le groupe 2) (**Tableau 5**). La majorité des patients décédés (84,8%) avaient reçu un traitement par métronidazole en première intention lors du premier épisode. Sept décès (21,1%) étaient survenus après un nouvel épisode.

Récidive

Dans les 3 mois après le diagnostic initial d'ICD, 19 patients (11 ≥ 75 ans) ont présenté une récurrence dont 15 récurrences (délai inférieur à 8 semaines par rapport au premier épisode) sans influence de l'âge.

L'âge > 65 ans étant un facteur de risque de récurrence, l'ensemble des patients présentait au moins un facteur de risque de récurrence. Le score pronostique moyen était de 3,16 parmi les 6 critères suivants : âge supérieur à 65 ans, poursuite de l'antibiothérapie malgré le diagnostic d'ICD, comorbidités ou immunodépression, histoire antérieure d'ICD, utilisation concomitante d'un IPP et sévérité de la maladie initiale. Les trois facteurs de risque les plus représentés étaient la consommation d'IPP (15/19), la sévérité du premier épisode (14/19) et l'âge > 65 ans (11/19).

Sur les 19 récurrences, 6 ont été traitées à nouveau par métronidazole, 11 par vancomycine et 2 par fidaxomicine. Trois patients ont présenté un troisième épisode traité par fidaxomicine pour deux d'entre eux et un par métronidazole. Dix-sept des patients qui ont présenté une récurrence avaient eu le premier épisode traité par métronidazole.

L'adéquation des traitements d'ICD aux recommandations européennes de l'ESCMID (12) est extrêmement réduite. Ce constat semble encore plus marqué dans les formes sévères où seulement 5 prescriptions sur 71 (7%) sont adaptées aux propositions de l'ESCMID (choix de la molécule, posologie et durée du traitement). Concernant les ICD non sévères, 18 sur 30 (60%) sont en adéquation. En revanche si le risque de récurrence est pris en compte, seules 3 prescriptions sur 30 (10%)

correspondent aux recommandations. Enfin, le traitement d'un nouvel épisode d'ICD semble plus en adéquation avec les recommandations européennes, même si cette adéquation n'existe que dans moins de la moitié des cas (9/22).

Tableau 5. Suivi des patients à 3 mois.

	Groupe 1 < 75 ans n= 56	Groupe 2 ≥ 75 ans n= 45	TOTAL	
Mortalité à 3 mois (%)	9 (16,1)	24 (53,3)	33 (32,7)	p <0,001
Mortalité pendant l'hospitalisation (%)	8 (14,3)	16 (35,5)	24 (23,8)	
Délai médian entre le décès et le diagnostic d'ICD (jours)	18 (10-48)	25 (9,75-38,25)	22 (10-39)	
Nouvel épisode (%)	11 (10,9)	8 (7,9)	19 (18,8)	p = 0,68
Délai médian de la 1ère récurrence avec le premier épisode (jours)	42 (17-100)	23 (18-26)		
Nombre de récurrence (<8 semaines)	7	8	15	
Durée médiane du séjour (jours)	21 (9-34)	21 (14-31)		p =0,4
Admission en institution (%)	0	4 (8,9)		

Données quantitatives exprimées en médiane (quartiles 25-75%).

DISCUSSION

L'objectif de cette étude prospective unicentrique était de comparer le pronostic des infections à *Cd* des patients âgés ≥ 75 ans par rapport aux moins de 75 ans. Nous mettons en évidence un pronostic défavorable chez les personnes âgées avec une mortalité toute cause confondue à 3 mois de 53,3% contre 16% des patients < 75 ans ($p < 0,001$). Le taux de récurrence est similaire entre les deux groupes (10,9% versus 7,9%, $p = 0,68$).

Cette étude menée dans un établissement hospitalo-universitaire de taille de moyenne (environ 150 000 admissions annuelle) rapporte une incidence d'ICD faible par rapport aux données du réseau EUCLID qui rapportait une incidence de $3,6 \pm 2,9$ cas pour 10 000 patients-jour (1). Le caractère unicentrique et l'absence d'épidémie à *Clostridium difficile* pendant la période d'inclusion sont des explications possibles. En outre il existe probablement une sous estimation des diagnostics d'ICD liée à l'absence de dépistage systématique du *Cd* dans l'analyse bactériologique des selles diarrhéiques en l'absence de demande spécifique du clinicien. Barbut *et al.* rapportent en 2012-2013, que un tiers des 70 laboratoires interrogés ne cherchaient le *Clostridium difficile* sur des selles diarrhéiques que si la demande était explicite de la part des cliniciens. Ainsi plus de la moitié des cas (55,6%) d'ICD n'était pas diagnostiquée soit entre 4160 et 6935 cas par an avec pour cause un manque de suspicion clinique dans 30,2% des cas (1). Il serait donc recommandé de dépister la présence de *Cd* dans toutes les selles diarrhéiques des patients hospitalisés même en l'absence de facteurs de risque d'ICD (1, 5, 26, 27) et de sensibiliser davantage les praticiens aux signes évocateurs de cette pathologie et à ses méthodes de diagnostic.

Notre laboratoire utilise un algorithme en 2 étapes comme préconisé par les recommandations européennes et dans de nombreux articles (25, 26, 28, 29). Les tests de référence sont la culture toxinique et le test de cytotoxicité cellulaire mais ils permettent un rendu de résultat au plus tôt 48 h après le prélèvement ce qui peut entraîner un retard de prise en charge et un risque de transmission. Les sensibilité et spécificité du test détectant la GDH utilisé dans notre laboratoire sont respectivement

de 93% (IC95% 0,84-0,98) et de 95% (IC95% 0,92-0,97) en comparaison avec la culture du *Cd* (25). La PCR Xpert *C. difficile*[®] a une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94% en comparaison avec la culture toxinique. La combinaison de la recherche d'antigène GDH et du test d'amplification d'acide nucléique est l'approche diagnostique la plus coût-efficace, permettant un traitement précoce et une limitation des traitements non nécessaires. Aucun test diagnostique ne permet la distinction entre colonisation et infection, seule la clinique le permet (30).

On remarque également que 74,2% des patients ont eu un prélèvement concomitant pour la réalisation d'une coproculture qui était dans la majorité des cas négative. Ce constat peut traduire le manque de connaissance des facteurs de risque et des caractéristiques clinico-biologiques des infections à *Clostridium difficile*, notamment le caractère nosocomial prévalent. Par ailleurs, la rentabilité quasi nulle de la réalisation concomitante d'une coproculture entraîne un surcoût économique injustifié.

L'âge moyen des patients dans notre étude est élevé et concorde avec les données de la littérature où il varie entre 64 ans (5) et 76 ans(6). L'incidence de l'ICD augmente avec l'âge (6, 23, 31). Ainsi Pham *et al.* confirment un âge élevé comme facteur de risque de survenue d'ICD avec un odds ratio de 1,5 (IC95% 1,1-2,1, p=0,01) chez les 50-80 ans et de 2,5 (IC95% 1,7-3,7, p<0,0001) chez les plus de 80 ans (7) .

L'immunosénescence correspond à un état de dysrégulation de la fonction immunitaire, affectant de multiples niveaux de réponses immunitaires, elle pourrait favoriser la susceptibilité des personnes âgées aux infections (32) et notamment à *Clostridium difficile* (33). Dans notre étude, l'existence d'une immunodépression est significativement plus importante dans le groupe <75 ans (62,5% versus 40%, p = 0,028) avec un effectif comparable d'infection dans les deux groupes d'âge (56 pour les moins de 75 ans et 45 pour les 75 ans et plus) témoignant du rôle important de l'âge indépendamment de tout autre facteur de risque d'ICD.

Une autre explication sur l'augmentation d'incidence chez la personne âgée pourrait être une surconsommation d'antibiotiques dans cette population. Le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) de novembre 2014 sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre

2000 et 2013 montre une augmentation constante de la consommation antibiotique depuis 2010; par ailleurs, il est noté que les personnes âgées de plus de 64 ans consomment davantage que le reste de la population (34). Une étude américaine rapporte une consommation de 55 antibiotiques-jour pour 1000 résidents-jour dans des institutions aux Etats-Unis (35) .

Dans notre étude l'exposition aux antibiotiques est présente dans 94% des cas sans différence significative entre les deux groupes d'âge, avec une prédominance de prescription des bêta-lactamines. Les fluoroquinolones sont également surreprésentées. L'exposition à ces antibiotiques est clairement établie comme facteur de risque d'ICD avec un odds ratio de 3,9 (IC95% 2,3-6,6) pour les fluoroquinolones et un odds ratio de 3,8 pour les céphalosporines (IC 95% 2,2-6,6) (6). Hensgens *et al.* rapportent des odds ratio encore plus élevés de 5,89 (IC95% 3,57-9,71) pour les céphalosporines, de 2,41 (IC95% 1,66-3,50) pour les pénicillines et de 1,91 (IC95% 1,24-2,82) pour les fluoroquinolones (36). L'antibiothérapie majorait le risque d'ICD dans les 3 mois suivant l'arrêt de l'antibiotique avec un risque plus important dans le mois suivant son administration (36). Dans une analyse multivariée, Brown *et al.* ont montré qu'une augmentation de 10% de la prescription hospitalière d'antibiotiques multiplie par 1,34 l'incidence de l'ICD (IC95%, 1,16-1,57) (8).

La vie en institution est un facteur de risque d'acquisition de *Clostridium difficile*. Dans notre étude 37,8% des patients de 75 ans et plus habitaient en institution contre 7,1% des moins de 75 ans. La prévalence de la colonisation asymptomatique de *Clostridium difficile* des patients âgés vivants en institution est plus importante que chez les adultes sains et varie de 0 à 51% selon les études (9). L'incidence est également élevée de 1,15 cas pour 10 000 patients-jours dans les services de long séjour hors période épidémique. La transmission est facilitée dans ces structures de soins par la promiscuité des patients et la difficulté à mettre en oeuvre les mesures d'isolement (33).

Dans l'étude la majorité des infections est considérée comme sévère (71/101) avec moins de deux critères de sévérité en moyenne, nombre similaire dans les deux groupes. L'hyperleucocytose, la fièvre et l'hypoalbuminémie sont les critères les plus représentés. Les personnes âgées présentent moins de fièvre (41,9% versus 70%). En effet la fièvre est un marqueur peu sensible d'une infection chez la personne âgée

et peut être absente dans 20 à 30% des cas (37). A l'inverse, l'hypoalbuminémie qui est prédominante dans le groupe ≥ 75 ans est un marqueur établi de la fragilité gériatrique et du déclin fonctionnel (38), il est considéré comme un bon marqueur pronostique des ICD (39).

La répartition des formes sévères dans notre étude n'est pas corrélée à l'âge; en effet il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes d'âge (71,5% de formes sévères chez les patients < 75 ans contre 68,9% chez les ≥ 75 ans). On note cependant une surmortalité chez les patients de 75 ans et plus témoignant de l'intérêt pronostique de l'âge dans les infections à *Clostridium difficile*. Dans notre étude, en considérant comme facteur de sévérité un âge de plus de 65 ans, on aurait dénombré 90 (89,1%) infections sévères. Les recommandations de l'ESCMID ne sont pas claires; l'âge > 65 ans y apparaît comme facteur de mauvais pronostic (risque important d'évolution vers une forme sévère et de récurrence) mais pas clairement comme un facteur de sévérité d'ICD. Pourtant plusieurs auteurs ont montré un lien statistique fort entre l'âge, la sévérité des ICD et la mortalité. Une étude publiée en 2009 s'est intéressée aux facteurs de risque de sévérité en qualifiant de sévères les patients présentant au moins un des critères suivants attribuable à l'ICD : décès dans les 30 jours suivant l'infection, admission en soins intensifs, colectomie ou autre chirurgie et perforation intestinale en présence d'une ICD. L'âge de plus de 70 ans est un facteur d'infection sévère avec un odds ratio de 3,35 (IC95% 1,48-7,57). Les autres facteurs pronostiques étaient la présence d'un iléus ou obstacle (OR 3,06; IC95% 1-9,39), un scanner abdominal anormal (OR 13,54; IC95% 5,72-32,07), des leucocytes $> 20000/\text{mm}^3$ (OR 2,77; IC95% 1,28-6), une hypoalbuminémie < 25 g/L (OR 3,44; IC95% 1,56-7,57), et une créatinémie $> 2\text{mg/dl}$ (OR 2,47; IC95% 1,04-5,88) (15). Une autre étude prospective rapporte qu'une altération d'un des 6 critères de l'échelle d'autonomie des ADL est associée à un score de sévérité avec un odds ratio de 8.1 (IC95% 1,24-52,98 $p = 0,029$) (40).

Les critères de sévérité présentés par l'ESCMID sont peu spécifiques, ils reposent sur des études hétérogènes et de faible effectif à l'exception de l'âge, des leucocytes et de l'albumine (17). Ils sont nombreux et diversifiés, ce qui définit une large population présentant un mauvais pronostic (39). La définition d'infection sévère devrait être plus robuste et étayée par des méta-analyses (26).

Trente-trois patients sont décédés dans les 3 mois suivant le diagnostic d'ICD, soit une mortalité toute cause confondue de 32,7%. Vingt-huit patients décédés avaient une infection jugée sévère (84,8% des décès). La mortalité est significativement plus élevée dans le groupe ≥ 75 ans avec plus de 50% de décès à 3 mois. Hensgens *et al.* rapportent un taux de mortalité plus faible de 23,6% à 3 mois mais une augmentation du risque de décès avec l'âge (29,9% chez les 70-79 ans 34,8% pour les 80-89 ans et 33,3% pour les plus de 90 ans contre moins de 25% pour les autres classes d'âge) (41). Dans une étude multicentrique dans 34 pays européens, la mortalité à 3 mois était de 22% avec une implication du *Clostridium difficile* comme cause de décès principale de 2% et comme contribuant au décès dans 7% des cas (14). Récemment une méta-analyse rapporte un risque de décès global à 30 jours compris entre 8 et 31% avec un risque lié à l'âge important avec des odds ratio compris entre 2,3 et 5,51 chez les patients de plus de 70 ans (42). L'âge avancé représente donc un facteur de risque indépendant établi de mortalité. Aux Etats-Unis en 2011, *Cd* était responsable de 29 000 décès (23). Au Canada la mortalité à 30 jours attribuable à l'ICD était de 6,9% et augmentait également avec l'âge (2,6% pour les <40 ans, 6,2% pour les 71-80 ans, 10,2% pour les 81-90 ans et 14% pour les >90 ans) (6). Cette surmortalité était principalement liée à la prédominance d'une souche hypervirulente de ribotype O27 dans ces pays.

Une des limites de notre étude est l'absence d'évaluation de la mortalité à 30 jours qui est pourraient être un meilleur indicateur de la mortalité attribuable au *Clostridium difficile* (43). Cependant nous avons étudié la mortalité hospitalière qui était également élevée de 23,8% et prédominante dans le groupe des plus de 75 ans (23,8%). Wenisch *et al.* rapportent une mortalité hospitalière de 13% chez les patients atteints d'ICD présentant une moyenne d'âge de 74,3 ans contre 2,7% chez les patients non atteints d'ICD. Le risque relatif de décès hospitalier était de 2,74 (IC95% 1,82-4,10 $p < 0,0001$) chez les patients présentant une ICD (44). Les patients porteurs d'ICD ont un risque significativement plus élevé de décéder à l'hôpital que les patients n'ayant pas d'ICD (HR 1,75; IC95% 1,16-2,62) (45)

Dans notre étude, la mortalité globale est sensiblement plus élevée par rapport aux différentes études citées, cependant aucun cas n'a été attribué à une souche hypervirulente de type NAP1/O27/BI. En Europe, la prévalence de cette souche n'était que de 5% dans une étude en 2008 (14) et de 12% dans une autre étude

menée de 2011 à 2014 (46). D'autres ribotypes tel que le O18 et le O56 ont été associés à un risque de complication de la maladie (14). Nous n'avons pas pu déterminer s'il existait une souche virulente prédominante, le laboratoire ne réalisant pas de manière systématique le génotypage des souches.

Une explication possible de la mortalité élevée dans notre étude est la large prescription de métronidazole (88% de la totalité des prescriptions) et notamment dans les infections jugées "sévères" (87,3%). Un échec du métronidazole est plus important dans les infections sévères que dans les infections non sévères (14 versus 3) comme le rapportent de nombreuses études. Ainsi, dans une méta-analyse, il n'était pas mis en évidence de différence significative sur l'efficacité d'un traitement par métronidazole ou par vancomycine dans les formes modérées (OR=0,67; IC95% 0,45-1,00; p=0,05) mais le métronidazole était associé à un risque plus faible de résolution des symptômes par rapport à la vancomycine dans les formes sévères (OR=0,46; CI95% 0,26-0,80; p=0,006) (47). Après stratification par l'âge, une infection sévère était un facteur de risque prédictif d'ICD réfractaire chez des patients traités par métronidazole (OR 2.25; IC95% 1.15-4.41; p=0.018) (48).

Nous n'avons pas retrouvé de différence sur l'efficacité du traitement par métronidazole selon l'âge (8 échecs pour les <75 ans versus 10 pour les ≥75 ans dans les infections sévères et 2 échecs pour les <75 ans versus 1 échec pour ≥75 ans dans les infections non sévères). Cependant la mortalité est plus importante dans le groupe des 75 ans et plus. Les études notent un âge avancé comme facteur d'échec du traitement par métronidazole mais rapportent des seuils d'âge différents. Dans une revue publiée en 2014, un âge de plus de 60 ans est considéré comme facteur d'échec du métronidazole (28). Une autre revue systématique rapporte un risque d'échec sous métronidazole chez les plus de 65 ans de 27,4% contre 17,6% chez les plus jeunes (p<0,001) (49). Pham *et al.* ont mis en évidence un risque d'échec croissant avec l'âge (22% chez les moins de 50 ans, 28% chez les 50-70 ans et 37% chez les plus de 70 ans, p= 0,05).

L'échec du traitement ne semble pas être en lien avec une résistance des souches d'après une large étude européenne ayant rapporté une sensibilité *in vitro* du métronidazole sur 97,82% des souches, de la vancomycine sur 96,84% des souches et de la fidaxomicine sur 100% des 866 souches analysées (46)

La vancomycine n'existe pas en France sous forme orale et nécessite une utilisation détournée de la forme injectable qui ne facilite pas son administration au domicile. Cet antibiotique entraîne un risque d'acquisition d'entérocoque résistant à la vancomycine d'environ 20% contre 7% sous fidaxomicine (50).

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique avec une faible absorption systémique permettant une concentration fécale élevée et ayant comme caractéristique une activité minimale *in vitro* et *in vivo* contre les composants de la flore microbienne intestinale. Deux grandes études ont mis en évidence la non infériorité de la fidaxomicine en comparaison avec la vancomycine chez des patients présentant un premier épisode d'infection à *Clostridium difficile* ou avec au maximum un antécédent dans les 3 mois. Les ICD fulminantes et avec mise en jeu du pronostic vital avaient été exclues. La fidaxomicine a montré un intérêt sur la diminution du risque de récurrence dans les 4 semaines suivant le traitement (51, 52). Dans notre étude, la fidaxomicine a été peu prescrite en première intention (1,9%), et dans seulement 18% des récurrences. Cette faible prescription résulte en grande partie de la méconnaissance de ce traitement ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2011 avec l'indication "traitement des infections à *Clostridium difficile* chez l'adulte". Le coût élevé de ce traitement et l'absence de rétrocession jusqu'en janvier 2015 ont probablement été des freins à la prescription de cet antibiotique. Une étude a pourtant montré qu'un traitement par fidaxomicine était coût-efficace par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des infections sévères et des premières récurrences du fait d'une diminution de la durée d'hospitalisation (53).

La définition de la récurrence diffère selon les études. Dans une étude de Kelly *et al.*, elle correspond à un nouvel épisode de diarrhée confirmé par un test positif pour le *Clostridium difficile* toxinogène survenant après la résolution de l'épisode initial au moins 2 jours après l'arrêt du traitement par métronidazole ou vancomycine (19). Dans les 2 grandes études comparant l'efficacité de la vancomycine et de la fidaxomicine, la définition de la récurrence est la réapparition de 3 ou plus selles non moulées en 24h associé à un test positif et la nécessité d'un nouveau traitement dans les 30 jours après la fin du traitement initial (51, 52). Dans une étude plus récente la récurrence est définie par une nouvelle documentation d'ICD dans les 42 jours après la fin du traitement de l'épisode initial ou de la prise en

charge de cet épisode (54). Du fait de ces discordances, nous avons donc inclus tout nouvel épisode confirmé par un prélèvement positif pendant la période d'inclusion de 1 an et 3 mois de suivi. Le terme de récurrence est appliqué pour ceux correspondant à la définition de l'ESCMID (12). La récurrence est le plus souvent liée à une réexposition à la bactérie ou une réactivation des spores chez les patients ayant une réponse immunitaire altérée ou une altération de la fonction de barrière du microbiote colique (55). En pratique clinique il est difficile de distinguer une récurrence due à une rechute par la même souche du premier épisode, d'une récurrence due à une réinfection (3, 12, 13). Eyre *et al.* rapportent un risque de récurrence par le même sérotype dans 77% des cas avec un risque plus élevé 14 jours après l'épisode initial. Le risque d'infection par un nouveau sérotype était plus important si le nouvel épisode survient plus de 30 jours après le premier (56). Dans une autre étude publiée en 2012, les récurrences précoces (de 0 à 14 jours après la fin du traitement) étaient des rechutes liées à la même souche dans 86,7% et des réinfections avec une nouvelle souche dans 13,3% des cas. Les récurrences tardives (dans les 15 à 31 jours après la fin du traitement) étaient des rechutes dans 76,7% et des réinfections dans 23,3% des cas (57). L'absence de séquençage des souches de *Clostridium difficile* ne nous a pas permis de déterminer le pourcentage de rechute et de réinfection.

Une récurrence survient dans 20% des cas après un épisode initial à 60% des cas après de multiples récurrences antérieures (55). Bauer *et al.* rapportent un taux de récurrence de 18% sur 484 patients pendant une période de suivi de 3 mois après le diagnostic d'ICD (14). Dans notre étude le taux de récurrence est très proche (18,8%) et survenait dans 89,5% des cas après un traitement préalable par métronidazole.

Les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés dans de nombreuses études (13, 19, 58) et rapportés notamment dans une récente méta-analyse. Ainsi la poursuite de l'antibiothérapie après le diagnostic d'ICD (OR 4,23, IC95% 2,10-8,55, $p < 0,01$), un traitement concomitant par anti-acide (OR 2,15, IC95%, 1,13-4,08, $p = 0,019$), un âge avancé (OR 1,62, IC95% 1,11-2,36, $p = 0,0012$) sont des facteurs de risque significatifs de récurrence (20). L'exposition aux IPP concerne environ 54,45% des patients dans notre étude. Cette exposition a été clairement identifiée comme facteur de risque de récurrence avec un hazard ratio "cause spécifique" de 1,5 (95%CI 1,1-2,0) liée à la poursuite des IPP. La prescription des IPP est très

fréquente, de 60,7% dans une étude rétrospective avec moins de la moitié des patients ayant une indication formelle (59). Dans notre étude, l'ensemble des patients ayant fait une récurrence avait en moyenne environ 3 facteurs concomitants parmi les 6 facteurs pronostiques proposés par l'ESCMID (12). Trois patients ont présenté un 3^{ème} épisode pendant le suivi. Dans une étude rétrospective menée au Canada, le risque de développer une première récurrence était de 25%, une 2^{ème} récurrence de 38%, une 3^{ème} récurrence de 29%, et une 4^{ème} récurrence ou plus de 27% (60). Le fait de développer une récurrence est un facteur de risque de mortalité. Dans notre étude 7 patients ayant présenté un deuxième épisode d'ICD sont décédés soit 21,1% des décès totaux. Olsen *et al.* confirment ce risque; un suivi prolongé de 180 jours a montré une mortalité globale de 24,2% contre 17,7% ($p=0,002$) à 3 mois et de 36,3% contre 25,7% ($p<0,001$) à 6 mois respectivement chez les patients ayant une infection récurrente et chez ceux indemnes de nouvel épisode (54).

Aucun patient n'a été candidat à la transplantation fécale qui ne se pratique pas dans notre établissement. Cette technique a fait preuve de son efficacité dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile* et a fait l'objet d'un rapport de l'ANSM en mars 2014 ainsi que de recommandations françaises récentes (61). D'après une méta-analyse, la résolution des symptômes est obtenue dans environ 89% des cas avec une bonne tolérance (62).

L'objectif secondaire de l'étude montre une faible adéquation des prises en charge thérapeutiques d'ICD par rapport aux recommandations. En effet, seules 7% des prescriptions pour les infections sévères, 10% des prescriptions pour les infections non sévères en considérant le risque de récurrence et 40,9% des prescriptions pour les nouveaux épisodes sont en adéquation avec les recommandations ESCMID 2014. Une étude prospective a évalué la prise en charge thérapeutique dans un hôpital de Lyon et l'adéquation aux recommandations européennes (12) et américaines (22, 24). Sur 118 patients, une prescription prédominante de métronidazole était constatée quel que soit le degré de sévérité de la maladie (54,5% pour les infections non sévères et 66,7% pour les infections sévères). L'adéquation aux recommandations variait selon le type de recommandation entre 22 et 93% (63). Une autre étude menée aux Etats-Unis

montre que seulement 51,7% des patients ont eu une prise en charge concordante avec les recommandations américaines de l'IDSA. Les recommandations étaient mieux suivies chez les patients présentant une infection peu sévère (81,2% versus 35,3% pour les infections sévères) comme dans notre étude. Les principales causes de non conformité étaient la prescription de métronidazole dans les infections sévères (54,5%) et dans les infections récurrentes multiples (62,5%). L'adéquation aux recommandations était associée à une réduction des complications (17,2% vs 56,3%, $p < 0,0001$), de la mortalité globale à 30 jours (5,4% vs 21,8%, $p = 0,0012$) et des récurrences (14% vs 35,6%, $p = 0,0007$) et une majoration de la guérison (93,5% vs 71,3%, $p < 0,0001$) (64). En pratique clinique les recommandations concernant la prise en charge des ICD semblent mal connues des praticiens qui prennent en charge ce type d'infections. Il faudrait redéfinir les critères de sévérité pour qu'ils soient applicables au lit du malade et simplifier les algorithmes thérapeutiques proposés par les différentes sociétés américaines et européennes pour une meilleure homogénéisation des pratiques (65).

CONCLUSION

Les infections à *Clostridium difficile* sont de plus en plus fréquentes, notamment en secteur hospitalier. Elles surviennent souvent chez l'adulte jeune présentant une immunodépression, mais également chez la personne âgée. L'âge est un facteur de risque indépendant d'ICD mais également un facteur de mauvais pronostic. Comme la sévérité de l'infection, l'âge est associé à un risque important de récurrence ou récidence et à une surmortalité. Les recommandations de l'ESCMID publiées en 2014 ont proposé des critères de sévérité et des facteurs de risque de récurrence pour optimiser la prise en charge thérapeutique et le pronostic des infections à *Clostridium difficile*.

Dans cette étude prospective de suivi de cohorte, plus des deux tiers des ICD étaient des formes sévères et la mortalité toute cause confondue était significativement plus importante dans le groupe des patients âgés de 75 ans et plus (53.3% vs 16.1% ; $p < 0.001$). Par ailleurs, bien que l'ESCMID retienne la vancomycine et la fidaxomicine dans le traitement des formes sévères ou à risque de récurrence, le métronidazole était prescrit dans la majorité des ICD (88%) quels que soient le niveau de sévérité et le risque de récurrence.

Ces résultats montrent que l'âge avancé constitue un facteur important de mauvais pronostic des infections à *Clostridium difficile*. Par ailleurs, la prescription de métronidazole dans les formes sévères ou à risque de récurrence a probablement un impact pronostique péjoratif. D'autres études sont nécessaires pour préciser ces résultats, et notamment l'intérêt d'indicateurs gériatriques dans l'évaluation et la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbut F, Rame L, Petit A, Suzon L, de Chevigny A, Eckert C. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea: results of a French prospective multicenter bi-annual point prevalence study. *Presse Med.* 2015;44(4 Pt 1):e75-83.
2. Nanwa N, Kendzerska T, Krahn M, Kwong JC, Daneman N, Witteman W, et al. The economic impact of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:511-9.
3. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 6:2-18.
4. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect.* 2013;43:67-74.
5. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1208-19.
6. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005;353:2442-9.
7. Le Monnier A, Zahar JR, Barbut F. Update on *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect.* 2014;44:354-65.
8. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175:626-33.
9. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis.* 2015;15:516.
10. Kong LY, Dendukuri N, Schiller I, Bourgault AM, Brassard P, Poirier L, et al. Predictors of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization on hospital admission. *Am J Infect Control.* 2015;43:248-53.
11. Alasmari F, Seiler SM, Hink T, Burnham CA, Dubberke ER. Prevalence and risk factors for asymptomatic *Clostridium difficile* carriage. *Clin Infect Dis.* 2014;59:216-22.
12. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26.
13. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 6:21-7.
14. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377:63-73.
15. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:415-22.
16. Welfare MR, Lalayiannis LC, Martin KE, Corbett S, Marshall B, Sarma JB. Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. *J Hosp Infect.* 2011;79:359-63.

17. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS one*. 2012;7:e30258.
18. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbe AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, et al. Factors Associated With Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1781-8.
19. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol*. 2009;136:1206-14.
20. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008;70:298-304.
21. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:222-30.
22. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55.
23. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-34.
24. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98; quiz 99.
25. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1053-66.
26. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD, Gwynn S, Jenkins D, et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. *J Hosp Infect*. 2015;90:117-25.
27. Reigadas E, Alcalá L, Marin M, Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Missed diagnosis of *Clostridium difficile* infection; a prospective evaluation of unselected stool samples. *J Infect*. 2015;70:264-72.
28. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:398-408.
29. Eckert C, Lalande V, Barbut F. Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. *Journal des Anti-infectieux*. 2011;13:67-73.
30. Bartsch SM, Umscheid CA, Nachamkin I, Hamilton K, Lee BY. Comparing the economic and health benefits of different approaches to diagnosing *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:77.e1-9.
31. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539-48.
32. Cretel E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. Immunosenescence and infections, myth or reality?. *Med Mal Infect*. 2010;40:307-18.
33. Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1556-64.
34. ANSMM.sante.fr. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. consulté le 22/12/2015.

35. Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, Newman AM, Fischer HD, Rochon PA, et al. Variability in Antibiotic Use Across Nursing Homes and the Risk of Antibiotic-Related Adverse Outcomes for Individual Residents. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1331-9.
36. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:742-8.
37. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2000;31:148-51.
38. Maziere S, Laniece I, Hadri N, Bioteau C, Millet C, Couturier P, et al. Predictors of functional decline of older persons after an hospitalisation in an acute care for elder unit: importance of recent functional evolution. *Presse Med.* 2011;40:e101-10.
39. Khanafer N, Barbut F, Eckert C, Perraud M, Demont C, Luxemburger C, et al. Factors predictive of severe *Clostridium difficile* infection depend on the definition used. *Anaerobe.* 2015.
40. Rao K, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, Ring C, et al. Poor functional status as a risk factor for severe *Clostridium difficile* infection in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1738-42.
41. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, 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.
42. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS one.* 2014;9:e98400.
43. Hota SS, Achonu C, Crowcroft NS, Harvey BJ, Lauwers A, Gardam MA. Determining mortality rates attributable to *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:305-7.
44. Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection.* 2012;40:479-84.
45. van Kleef E, Green N, Goldenberg SD, Robotham JV, Cookson B, Jit M, et al. Excess length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection: a multi-state modelling approach. *J Hosp Infect.* 2014;88:213-7.
46. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Infect Dis.* 2015;21:248.e9-.e16.
47. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one.* 2015;10:e0137252.
48. Pham VP, Luce AM, Ruppelt SC, Wei W, Aitken SL, Musick WL, et al. Age-Stratified Treatment Response Rates in Hospitalized Patients with *Clostridium difficile* Infection Treated with Metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:6113-6.
49. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:1-8.
50. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species

- in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S121-6.
51. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-31.
 52. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:281-9.
 53. Nathwani D, Cornely OA, Van Engen AK, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2901-12.
 54. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;21:164-70.
 55. Sharma SK, Nakajima K, Shukla PJ. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:287.
 56. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S77-87.
 57. Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S104-9.
 58. 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.
 59. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2015;175:784-91.
 60. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pepin J, Marcil-Heguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. *sous presse*
 61. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*. *sous presse*
 62. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:500-8.
 63. Khanafer N, Blais L, Barbut F, Hirschel B, Vanhems P. Treatment of *Clostridium difficile* infection in a French university hospital. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1253-60.
 64. Brown AT, Seifert CF. Effect of treatment variation on outcomes in patients with *Clostridium difficile*. *Am J Med*. 2014;127:865-70.
 65. Goyal H, Singla U. Infectious Diseases Society of America or American College of Gastroenterology guidelines for treatment of *Clostridium difficile* infection: which one to follow? *Am J Med*. 2015;128:e17.

RESUME ET MOTS CLES

Introduction : Les infections à *Clostridium difficile* (ICD) surviennent essentiellement chez les personnes âgées qui sont à risque de complications et de récurrences. L'objectif principal de cette étude était de comparer le pronostic à 3 mois des ICD chez les patients âgés de 75 ans et plus et de moins de 75 ans.

Méthode : Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive sur une cohorte prospective au CHU de Poitiers du 28 avril 2014 au 30 avril 2015 avec un suivi jusqu'à 3 mois après la période d'inclusion. Les patients étaient inclus s'ils présentaient une symptomatologie diarrhéique avec une confirmation microbiologique d'une souche toxigène de *Clostridium difficile*. Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause confondue à 3 mois du diagnostic de l'ICD.

Résultats : Nous avons inclus 101 patients ayant fait un premier épisode d'ICD. L'âge moyen était de 68,1±19,2 ans (10-102 ans), 45 patients (44,55%) avaient plus de 75 ans. Les 2 groupes de patients étaient comparables sur le plan sociodémographique, sur la sévérité des infections et le nombre de récurrences. Les patients de moins de 75 ans étaient significativement plus immunodéprimés (62,5% versus 40%, $p=0,028$). La mortalité globale à 3 mois était significativement plus importante dans le groupe des plus de 75 ans (53,3% versus 16,1%, $p<0,001$) et survenait dans un délai proche du diagnostic (médiane de 18 jours dans le groupe <75 ans et de 25 jours dans le groupe ≥ 75 ans). On notait une faible adéquation de la prise en charge aux recommandations de l'ESCMID 2014.

Conclusion : L'âge de plus de 75 ans est associé à un risque de mortalité plus élevé dans les infections à *Clostridium difficile*. Une amélioration de la recherche diagnostique de cette pathologie et de sa prise en charge thérapeutique antibiotique pourrait permettre d'améliorer son pronostic.

Mots clés : *Clostridium difficile*, pronostic, âge.

SERMENT D'HIPPOCRATE



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

