

Prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* (ICD)

Table des matières

DEFINITIONS	2
PRISE EN CHARGE	3
Quelques principes	3
Patient hospitalisé	3
Patient ambulatoire (MR-MRS)	5
REFERENCES	6
ANNEXES.....	7
Synthèse des recommandations internationales.....	7
Conditions de remboursement	10

DEFINITIONS

Infection à <i>Clostridioides difficile</i>	Un cas d'ICD doit répondre à au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Selles diarrhéiques (au moins 3 selles liquides pendant au moins 24 heures sans autre cause apparente) ou mégacolon toxique ET une analyse de laboratoire positive pour <i>C.difficile</i> toxines A et/ou B dans les selles - Colite pseudomembraneuse - Caractéristiques histopathologiques d'infection par <i>C.difficile</i> dans le côlon
Récidive d'ICD	Episode répondant à la définition de cas d'ICD survenant chez un patient plus de 2 semaines et moins de 8 semaines après le début d'un autre épisode (traité) d'ICD. Le traitement de l'épisode précédent doit avoir été terminé, avec résolution des symptômes, avant le retour de la diarrhée.
ICD réfractaire	Infection ne répondant pas au traitement antibiotique recommandé, après 3 à 5 jours de traitement.
ICD sévère	Un des facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre > 38,5°C - Leucocytose (GB > 15 x 10⁹/L) - Créatinine ≥ 1.5 mg/dL ou augmentation créatininémie > 50%
ICD sévère et compliquée (ou fulminante)	Un des facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension - Choc septique - Lactate sérique élevé - Iléus - Mégacolon toxique - Perforation intestinale
Patients à haut risque de récurrence d'ICD	Facteurs : <ul style="list-style-type: none"> - Age > 65 ans - Antécédent à ICD - Immunosuppression

PRISE EN CHARGE

Quelques principes

En plus du traitement (cf. Tableaux ci-dessous), les mesures suivantes sont conseillées :

- Arrêt de toute antibiothérapie inutile
- Hydratation correcte
- Médicaments antipéristaltiques à éviter (exemple : lopéramide, Imodium®)
- Revue de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Patient hospitalisé

Type	1 ^{er} choix	Alternative	Durée
1^{er} épisode :			
➤ ICD légère à modérée <u>sans</u> facteurs de risque de récurrence	Vancomycine PO 125 mg/6 h	Métronidazole PO 500 mg/8 h	10 jours (14 jours si métronidazole)
➤ ICD modérée <u>avec</u> facteurs de risque de récurrence et ICD sévère <u>sans</u> facteurs de risque de récurrence	Vancomycine PO 125 mg/6 h	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h	10 jours
➤ ICD sévère <u>avec</u> facteurs de risque de récurrence	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h	Vancomycine PO 125 mg/6 h	10 jours

➤ ICD sévère et compliquée (ou fulminante)	Vancomycine PO 500 mg/6 h (ou sonde nasogastrique si voie orale impossible) + Métronidazole 500 mg/8 h (PO ou IV) Si iléus : + Vancomycine sonde rectale 500 mg/6 h (dans 100 mL NaCl 0.9%)	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (ou sonde nasogastrique si voie orale impossible) + Métronidazole 500 mg/8 h (PO ou IV)	10 jours
1^{ère} récurrence (2^{ème} épisode) :			
➤ ICD légère à modérée	Vancomycine PO 125 mg/6 h	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h	10 jours
➤ ICD modérée à sévère (<u>avec</u> facteurs de risque de récurrence)	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h		10 jours
➤ ICD sévère et compliquée (ou fulminante)	Vancomycine PO 500 mg/6 h (ou sonde nasogastrique si voie orale impossible) + Métronidazole 500 mg/8 h (PO ou IV) Si iléus : + Vancomycine sonde rectale 500 mg/6 h (dans 100 mL NaCl 0.9%)	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (ou sonde nasogastrique si voie orale impossible) + Métronidazole 500 mg/8 h (PO ou IV)	10 jours
≥ 2 ^{ème} récurrence (à partir du 3 ^{ème} épisode)	Fidaxomicine PO 200 mg/12 h pendant 10 jours	Vancomycine PO schéma dégressif : 125 mg/6 h pendant 14 jours, puis 125 mg/12 h pendant 7 jours, puis 125 mg/24 h pendant 7 jours, puis 125 mg/48 à 72 h pendant 2 à 8 semaines	/
ICD réfractaire	Transplantation de microbiote fécal		/

Patient ambulatoire (MR-MRS)

	1 ^{er} choix	Alternative
1^{er} épisode : <ul style="list-style-type: none"> ➤ ICD légère à modérée (avec ou sans facteurs de risque de récurrence) 	Métronidazole PO 500 mg/8 h pendant 14 jours	Vancomycine PO 125 mg/6 h pendant 10 jours (cf. conditions de remboursement)
1^{ère} récurrence (→ hospitalisation)	Cf. recommandations « patients hospitalisés » Traitement selon sévérité ICD et facteurs de risque de récurrence du patient	
≥ 2^{ième} récurrence (→ hospitalisation)	Cf. recommandations « patients hospitalisés »	

REFERENCES

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults, J.van Prehn, E.Reigadas, E.H.Vogelzang, E.Bouza, A.Hristea, B.Guery, M.Krutova, T.Noren, F.Allerberger, J.E.Coia, A.Goorhuis, T.M.van Rossen, R.E.Ooijevaar, K.Burns, B.R.Scharvik Olesen, S.Tschudin-Sutter, M.H.Wilcox, M.J.G.T.Vehreschild, F.Fitzpatrick, E.J.Kuijper, The Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*, Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) S1-S21.

Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults, S.Johnson, V.Lavergne, A.M.Skinner, A.J.Gonzales-Luna, K.W.Garey, C.P.Kelly, M.H.Wilcox, Clinical Infectious Diseases, 2021.

IGGI (SBIMC-BVIKM) *Clostridioides difficile* <https://www.bvikm.org/document.aspx?lang=FR&DocId=669>

ANNEXES

Synthèse des recommandations internationales

	IGGI	ESCMID	IDSA
ICD légère à modérée			
1^{er} épisode	<p>1^{er} choix : Vancomycine PO 125 – 250 mg/6 h (10 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Métronidazole PO 500 mg/8 h (10 jours)</p>	<p>1^{er} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours)</p> <p>3^{ème} choix : Métronidazole PO 500 mg/8 h (10 jours)</p> <p><i>Patients haut risque de récurrence ¹</i></p>	<p>1^{er} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours)</p> <p>3^{ème} choix : Métronidazole PO 500 mg/8 h (10-14 jours)</p>
1^{ère} récurrence	<p>1^{er} choix : Vancomycine PO 125 – 250 mg/6 h (10 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Métronidazole PO 500 mg/8 h (10 jours)</p>	<p>1^{er} choix : [Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) ou Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours)] + Bezlotoxumab</p> <p>2^{ème} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) ¹</p> <p>3^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (14 jours), puis 125 mg/12 h (7 jours), puis 125 mg/24 h (7 jours), puis 125 mg/48 h (7 jours), puis 125 mg/72 h (7 jours)</p>	<p>1^{er} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) <u>ou</u> 200 mg/12 h (5 jours) puis 200 mg/24 h (20 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10-14 jours), puis 125 mg/12 h (7 jours), puis 125 mg/24 h (7 jours), puis 125 mg/48 – 72 h (2 à 8 semaines)</p> <p>3^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours), si métronidazole utilisé lors du 1^{er} épisode</p> <p>Traitement adjuvant ²: Bezlotoxumab IV 10 mg/kg</p>

<p>2^{ème} récurrence</p>	<p>1^{er} choix : Vancomycine PO doses décroissantes : 125 mg/6 h J1→10, 125 mg/12 h J11→17, 125 mg/24 h J18→24, 125 mg J25 J27 J29 J33 J36 J39 ou régime pulsé : 125 mg/6 h J1→10, puis 125-500 mg/48-72 h (3 semaines)</p>	<p>1^{er} choix : Transplantation de microbiote fécal</p> <p>2^{ème} choix : [Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) ou Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours)] + Bezlotoxumab</p> <p>3^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (14 jours), puis 125 mg/12 h (7 jours), puis 125 mg/24 h (7 jours), puis 125 mg/48 h (7 jours), puis 125 mg/72 h (7 jours)</p>	<p>1^{er} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) <u>ou</u> 200 mg/12 h (5 jours) puis 200 mg/24 h (20 jours)</p> <p>2^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10-14 jours), puis 125 mg/12 h (7 jours), puis 125 mg/24 h (7 jours), puis 125 mg/48 – 72 h (2 à 8 semaines)</p> <p>3^{ème} choix : Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours), puis Rifaximine PO 400 mg/8 h (20 jours)</p> <p>4^{ème} choix : Transplantation du microbiote fécal</p> <p>Traitement adjuvant ² : Bezlotoxumab IV 10 mg/kg</p>
<p>Récidives ultérieures</p>	<p>1^{er} choix : Transplantation de microbiote fécal</p> <p>2^{ème} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours)</p> <p>3^{ème} choix : Rifaximine PO 400 mg/8 h (10 jours)</p> <p>4^{ème} choix : Immunoglobulines contre toxines <i>Clostridioides difficile</i></p>	<p>Idem que ci-dessus</p>	<p>Idem que ci-dessus</p>
<p>ICD sévère</p>			
	<p>Vancomycine PO 125 – 250 mg/6 h (10 jours) <u>En cas d'iléus :</u> Vancomycine PO 125 – 250 mg/6 h</p>	<p>Vancomycine PO 125 mg/6 h (10 jours) ou Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours)</p>	<p>Vancomycine PO 500 mg/6 h (10 jours) <u>En cas d'iléus :</u> Vancomycine PO 500 mg/6 h (10 jours)</p>

	<p>+ Vancomycine 500 mg à 1 g (résolu en 1 à 2 litres solution saline normale) par sonde rectale/ 4-12h comme lavement de rétention (préparation magistrale)</p> <p>± Métronidazole PO 500 mg/8 h (1,5g IV/24h ou 500mg IV/8h si PO impossible) (traitement jusqu'à amélioration clinique)</p>	<p>Si PO impossible : administrer via sonde nasogastrique ou rectale ± Metronidazole IV ou Tigécycline IV</p> <p>Si épisode sévère réfractaire : considérer transplantation de microbiote fécal et Tigécycline IV</p>	<p>+ Vancomycine 500 mg à 1 g (résolu en 1 à 2 litres solution saline normale) par sonde rectale/ 4-12h comme lavement de rétention (préparation magistrale)</p> <p>+ Métronidazole IV 500mg/ 8h si PO impossible)</p>
--	--	---	--

¹ Patients à haut risque de récurrence : 1^{er} choix : Fidaxomicine PO 200 mg/12 h (10 jours) ou 200 mg/12 h (5 jours) puis 200 mg/48 h (19 jours) ; 2^{ème} choix : [Fidaxomicine ou Vancomycine] + Bezlotoxumab

² Patients à haut risque de récurrence

Conditions de remboursement

Fidaxomicine

Sur le marché belge, la fidaxomicine est commercialisée sous le nom de Dificlir® comprimé à 200 mg (20 comprimés/boîte)

- Délivrance exclusive en milieu hospitalier
- Inclue dans le forfait hospitalier
- Remboursement au chapitre I (dans le forfait), toutefois le médecin-conseil peut y déroger et autoriser le remboursement en catégorie A

Un traitement par fidaxomicine doit **toujours être initié à l'hôpital**. Etant inclus dans le forfait hospitalier, il est à **charge de l'hôpital** (prix : 75,5250 euros/comprimé 200 mg). Pour 10 jours de traitement par fidaxomicine 200 mg/12 h, le coût total supporté par l'hôpital est de **1.510,5 euros**. Depuis 2021, il est possible de bénéficier du traitement en ambulatoire si le patient a été traité par cette spécialité pendant un séjour hospitalier pour une infection avec *clostridium difficile* et si celle-ci doit se poursuivre durant un certain laps de temps après sa sortie de l'hôpital. Dans ce cas, un remboursement en catégorie A peut être demandé sur base d'une demande électronique introduite par le médecin spécialiste prescripteur, identifié et authentifié par la plateforme e-Health.

Vancomycine

En Belgique, nous disposons des deux possibilités suivantes pour la **vancomycine à usage oral**:

1. Vancomycine Mylan®, sous forme de poudre à diluer (flacons à 500 mg ou 1 g)
 - Disponible uniquement en milieu hospitalier
 - Enregistrée pour une utilisation orale ou intraveineuse
 - Incluse dans le forfait hospitalier
2. Vancomycine sous forme de matière première chez Fagron® et Magis Pharma® (10 g, 25 g ou 100 g)
 - Disponible en milieu hospitalier et en officine ouverte au public
 - Possibilité de réaliser des gélules
 - Non remboursée actuellement

En **milieu hospitalier**, les patients reçoivent généralement une **solution buvable** réalisée par l'officine hospitalière à partir de la spécialité de Vancomycine Mylan® 500 mg. Une fois préparée, cette solution est à conserver au frigo. Elle est dotée d'une péremption courte : 4 jours selon la notice et 10 jours selon un article reprenant des études de stabilité.

Pour le **secteur public**, seule la vancomycine sous forme de matière première est disponible (Vancomycine Mylan® étant réservée au milieu hospitalier) mais elle n'est pas remboursée. En cas de colite à *Clostridioides difficile* toxigène chez un patient ambulatoire (domicile, MR/MRS), le médecin traitant n'a pas d'autre choix que d'hospitaliser son patient afin que le traitement par vancomycine soit initié. Ce qui cause un coût inutile à l'INAMI et aux hôpitaux ainsi qu'un risque d'infection nosocomiale.

Une **alternative** qui peut être envisagée par le médecin traitant **avec l'accord du patient** est de prescrire une préparation de gélule de vancomycine à partir de matière première (cf. ci-dessus). Elle ne sera pas remboursée mais pour 10 jours de traitement de vancomycine 125 mg/6 h, le coût total (matière première et honoraire de préparation pharmacien d'officine) à charge du patient est de 52.3 euros.

Nous attendons de la part de l'INAMI un changement des conditions de remboursement de la vancomycine orale afin qu'elle soit remboursée pour tout patient ambulatoire qu'il ait été hospitalisé ou pas au préalable.