INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JUIN 2017

GUIDES ET NORMES

Mise à jour du guide d'usage optimal pour le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *Clostridium difficile*

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

Mise à jour du guide d'usage optimal pour le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *Clostridium difficile*

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédigé par
Ann Lévesque

Avec la collaboration de
Stéphane Gilbert et
Rafiq Kadi

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs
Ann Lévesque, Ph.D.

Collaborateurs
Stéphane Gilbert, Ph. D.
Rafiq Kadi, B. Sc.

Direction scientifique
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Coordonnatrice scientifique
Mélanie Tardif, Ph.D.

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Madeleine Fex, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-78709-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Mise à jour du guide d'usage optimal pour le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *Clostridium difficile*. Rapport rédigé par Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2017. 73 p.
L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur la mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostrodium difficile* afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les membres du comité sont :

Dr Jean-Daniel Baillargeon, directeur, Service de gastro-entérologie, Département de médecine, Université de Sherbrooke

M. Luc Bergeron, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

Dre Marie-Dominic Breault, médecin urgentologue, Centre intégré de santé et services sociaux (CISSS) de la Gaspésie

Mme Sylvie Carle, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dre Nathalie Champoux, médecin de famille au Centre de recherche – Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM); professeure agrégée de clinique et chercheuse; directrice du programme avancé en soins aux personnes âgées, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence (DMFMU), Université de Montréal

Dr Marc Lebel, pédiatre-infectiologue au CHU de Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Mme Isabelle Levasseur, infirmière praticienne, Unité de médecine familiale-Groupe de médecine familiale (UMF-GMF), Hôpital de la Cité-de-la-santé de Laval

Dr Michael Libman, infectiologue, directeur du Centre des maladies tropicales JD MacLean du CUSM et professeur titulaire de médecine à l'Université McGill

Mme Lydjie Tremblay, pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Dr Karl Weiss, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général juif (HGJ); professeur de médecine à l'Université McGill; président de l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec (AMMIQ)

Comité de suivi

Le comité de suivi a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS pour la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *C. difficile* afin d'assurer la pertinence, l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré et la faisabilité de son implantation, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les membres du comité sont :

M. Alain Albert, représentant de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

M. Dominic Bélanger, représentant de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

M. Pierre Blain, représentant du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU)

M. Joël Brodeur, représentant de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

Dr Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

M. François E. Lalonde, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES)

Dr Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

Dr Ernest Prégent, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)

Mme Caroline Robert, représentante de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)

Dr Bruno Rainville, représentant de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Direction des affaires professionnelles

Comité de gouvernance

M. Luc Boileau, président-directeur général, INESSS

M. Luc Castonguay, sous-ministre adjoint, DGPPQ, MSSS

M. Jacques Cotton, président-directeur général, RAMQ

M. Louis Couture, sous-ministre adjoint, Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU), MSSS

Mme Manon Lambert, directrice générale, OPQ

M. Yves Robert, secrétaire général, CMQ

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes :

Dr Martin Labelle, qui a remplacé le Dr Claude Guimond en tant que représentant de la FMOQ lors d'une rencontre avec le comité de suivi.

M. Éric Potvin, Ph. D., coordonnateur scientifique, analyses de biologie médicale à l'INESSS, pour avoir fourni les données de production locales des établissements afin d'avoir une idée d'ensemble des tests diagnostiques utilisés dans les établissements du Québec, ainsi que le volume d'analyses effectuées.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Les lecteurs externes du présent rapport sont :

Dr Jeannot Dumaresq, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié (CHA)-Hôtel Dieu de Lévis; CISSS de Chaudière-Appalaches

Mme Alix-Anne Gendron, pharmacienne, Pharmacie Judith Choquette

Dr Alexandre Gougeon, gastroentérologue, CHU de Québec-CHUL

Dr Michel Cauchon, médecin de famille, UMF Maizerets; professeur titulaire, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et GUO déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

M. Luc Bergeron : Rémunération à titre de conférencier pour Merck Canada, rémunération à titre de consultant ou d'expert pour Pendopharm (une division de Pharmascience)

D^re^ Marie-Dominic Breault : Rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université Laval

Mme Sylvie Carle : Financement ou honoraires pour une participation à un comité consultatif de Merck Canada sur la fidaxomicine et les anticorps monoclonaux contre *C. difficile*

Dr Marc Lebel : Honoraires pour des présentations organisées par Novartis, GSK, Pfizer, Abbvie et Abbott dans les domaines de la vaccination et de l'antibiothérapie; rémunération à titre de membre d'un comité aviseur pour les compagnies Novartis, GSK, Pfizer et Abbvie (vaccination); financement ou honoraires à titre de subvention de recherche pour GSK (anti-viraux) et Abbvie (prophylaxie)

Mme Lydjie Tremblay : Financement ou honoraires pour une présentation à l'Association des gastroentérologues du Québec et pour avoir été conférencière au Mentorat Mii; cochercheuse d'une étude clinique sur le produit Bio-K+ (interrompue au début du recrutement)

Dr Karl Weiss : Financement ou honoraires pour avoir donné des conférences pour Abbvie, Pfizer, Merck, Gilead et Bayer; fonds de recherche de BMS, Pfizer, Merck, Gilead et Theravance; membre d'un comité aviseur pour Pfizer, Merck, Abbvie et Gilead; participation à la gestion d'une étude clinique sur le produit Bio-K+ menant à la rédaction d'une publication [AESA, 2012; Beausoleil *et al.*, 2007].

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS VI
GLOSSAIRE VIII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 2
1.1 Question d'évaluation 2
1.2 Questions de recherche 2
1.3 Questions de recherche complémentaires 4
1.4 Modèle logique 4
1.5 Stratégie de recherche d'information issue de la littérature 5
1.7 Sélection des documents 9
1.7.1 Mise à jour de la revue de littérature scientifique et repérage de nouveaux documents pour clarifier une information 9
1.7.2 Gestion des références 9
1.8 Extraction des données 9
1.8.1 Analyse et synthèse des données issues de la littérature 10
1.9 Évaluation de la qualité méthodologique des documents 10
1.10 Repérage des données contextuelles à partir de base de données médico-administratives 11
1.11 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations 11
1.12 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve 13
1.13 Méthode délibérative et de formulation des recommandations 14
1.14 Validation 15
2 RÉSULTATS 17
2.1 Sélection, description et qualité des documents retenus 17
2.2 Aspects physiopathologiques 18
2.2.1 Données scientifiques 18
2.3 Aspects épidémiologiques 20
2.3.1 Données contextuelles 20
2.4 Données expérientielles 21
2.4.1 Prévalence des cas asymptomatiques 21
2.5 Modalités de prévention 22
2.5.1 Mesures à prendre et comportements à modifier pour prévenir le développement des infections à *C. difficile* 22
2.6 Facteurs de risque 23

2.6.1 Facteurs de risque répertoriés dans les GPC 23
2.6.2 Données probantes provenant de revues systématiques et d'études primaires....24
2.6.3 Données contextuelles et savoir expérientiel sur les facteurs de risque 29
2.7 Manifestions cliniques et critères diagnostiques....30
2.7.1 Paramètres cliniques et analytiques menant au diagnostic des infections à *C. difficile* 30
2.7.2 Critères de gravité et principales manifestations cliniques (signes et symptômes) d'une infection à *C. difficile* chez l'enfant et chez l'adulte....31
2.8 Modalités de pratique....34
2.8.1 Principes de traitement....34
Traitement de soutien....35
Antibiothérapie 35
2.8.2 Questions de recherche complémentaires sur les traitements....38
Autres traitements 39
2.9 Probiotiques 42
2.9.1 Efficacité des probiotiques chez les adultes ou les enfants à risque de contracter une infection à *C. difficile* 42
2.9.2 Effets indésirables associés à la prise de probiotiques sur la population générale et certaines sous-populations plus vulnérables 43
3 DISCUSSION....45
4 RECOMMANDATIONS CLINIQUES....50
4.1 Généralités 50
4.2 Statistiques....51
4.3 Considérations pédiatriques 51
4.4 Mesures préventives....52
4.5 Facteurs de risque 54
4.6 Diagnostic 55
4.7 Principes de traitement....58
5 CONCLUSION....64
RÉFÉRENCES....66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion, par question de recherche 7
Tableau 2 Sommaire des sources d'information et des méthodes de synthèse utilisées, selon les questions de recherche 13
Tableau 3 Association entre la prise d'antibiotiques et le risque de DACD 26
Tableau 4 Comparaison des antibiotiques selon le risque d'infection à *C. difficile* 28

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Modèle logique 5
Figure 2 Processus utilisé 15
Figure 3 Répartition des taux d'incidence (%) de DACD en 2014-2015, selon la nature des établissements de santé participant à la surveillance des infections à *C. difficile* 21

RÉSUMÉ

Introduction

Clostridium difficile (*C. difficile*) est une bactérie qui provoque une diarrhée d'intensité légère à grave ainsi que des troubles intestinaux, par exemple la colite pseudo-membraneuse. Les infections nosocomiales à *C. difficile* sont la principale cause de diarrhée associée aux antibiotiques. Le nombre d'éclosions graves d'infection à *C. difficile* a connu une hausse en Amérique du Nord, plus précisément en 2004, alors que les hôpitaux québécois faisaient face à une augmentation importante des cas d'infection nosocomiale à *C. difficile*. Cette éclosion a amené le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à mettre en place des mesures visant à prévenir et à contrôler ces infections, dont un programme de surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD).

Dans la poursuite de cet objectif, le MSSS a défini, dans son plan d'action 2015-2020, un ensemble de cibles et d'actions à mettre en œuvre pour continuer de lutter contre les infections nosocomiales, dont la promotion du bon usage des antibiotiques dans les différents milieux de soins. C'est dans ce contexte que l'INESSS a entrepris la mise à jour du Guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *Clostridium difficile* (2009), inscrite dans le grand « chantier de pertinence clinique sur l'usage optimal des médicaments » du MSSS. Cette décision a également été motivée par l'inscription d'un nouvel antibiotique, indiqué pour le traitement des infections à *C. difficile*, dans les Listes de médicament. L'objectif du présent rapport est d'exposer l'ensemble des informations recueillies dans le cadre des travaux de l'INESSS et les recommandations élaborées en vue d'une utilisation judicieuse des antibiotiques.

Méthodes

La réalisation de cette mise à jour est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles évaluées par les auteurs de guides de pratique clinique (GPC), de lignes directrices et de revues systématiques récentes sur les différents aspects considérés dans le guide. Les données issues de la littérature scientifique ont été bonifiées par des éléments de contexte législatif et organisationnel propre au Québec, des données de prévalence et de résistance des différentes souches bactériennes et par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois ayant collaboré aux travaux. Une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données MEDLINE, EBM Reviews et Embase afin de répérer les GPC, les lignes directrices, les conférences de consensus et les RS. La recherche documentaire a été limitée aux GPC publiés de 2009 à 2016 et uniquement aux publications en français et en anglais. Une recherche de littérature grise a également été effectuée par un bibliothécaire en consultant les sites Internet Guidelines International Network (GIN) et National Guideline Clearinghouse (NGC). Les monographies officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada ont aussi été consultées ainsi que les sites de Santé Canada et de la Food and Drug Administration (FDA). Concernant les probiotiques, une revue systématique avec méta-analyses, stratifiée par formulation et par unités formant une colonie (UFC) par jour, a été effectuée selon les normes établies par l'INESSS.

Résultats

La prévalence des DACD chez les porteurs asymptomatiques est élevée, soit chez les adultes sains (2 % à 5 %) ainsi que chez les aînés (10 % à 20 %), les nouveau-nés (15 % à 63 %), les nourrissons et les tout-petits de moins de 2 ans (3 % à 33 %) et chez les enfants âgés de 2 ans et plus (jusqu'à 8,3 %). Elle est également élevée chez les adultes hospitalisés (20 % à 50 %). Un fait positif est que la majorité des patients répondent à un premier traitement; cependant, de 20 % à 25 % des patients connaîtront une récidive.

Le taux d'incidence de base des établissements participant à la surveillance des infections à *C. difficile* est environ de 6,8 pour 10 000 jours-présence, ce qui correspond à 0,45 %. En ce qui concerne les enfants (de 0 à 18 ans), une légère augmentation des infections à *C. difficile* est observée dans cette population depuis les dernières années. Chez ces patients, la diarrhée est un effet indésirable fréquent associé à la prise d'antibiotiques. La manifestation clinique la plus fréquente est une diarrhée profuse. Les tests diagnostiques ne devraient pas être effectués chez les enfants de moins d'un an.

En ce qui concerne les mesures préventives, quelques rappels importants applicables aux infections à *C. difficile* ont été inclus dans le GUO mis à jour, par exemple isoler le patient et appliquer les mesures de prévention des infections de l'établissement, se laver les mains avec de l'eau et du savon en frottant vigoureusement pour éliminer les spores, rappeler au patient l'importance de se laver les mains (les gels à base d'alcool sont inefficaces contre les spores de *C. difficile*), désinfecter l'environnement du patient (l'hypochlorite de sodium est un agent efficace pour détruire les spores, contrairement à l'alcool).

En ce qui concerne les facteurs de risque, les principaux ont été clarifiés, dans la mise à jour du GUO, à partir des données extraites des GPC et corroborés par le savoir expérientiel et contextuel. Lorsqu'un patient a la diarrhée, il est indiqué de vérifier s'il a pris des antibiotiques au cours des 2 mois précédents, parce qu'ils augmentent le risque de contracter une infection à *C. difficile*. La clindamycine, les quinolones, les céphalosporines de 2e, 3e et 4e génération, les carbapénèmes et les pénicillines sont les classes d'antibiotiques où l'association avec les DACD est statistiquement significative. D'autres facteurs peuvent prédisposer les personnes à une infection à *C. difficile*, tels que la prise d'agents antisécrétoires (ex. : IPP) et d'agents antipéristaltiques, les personnes ayant été hospitalisées au cours des 2 mois précédents, les personnes ayant une maladie inflammatoire intestinale, les personnes ayant déjà contracté une infection à *C. difficile*, les personnes âgées, surtout si elles vivent en CHSLD, et les personnes immunosupprimées.

La gravité des infections à *C. difficile* se divise en 3 catégories, soit légère, sévère et compliquée, suivant un diagnostic clinique fait selon les symptômes du patient et confirmé par la recherche de toxines. Les récidives de l'infection à *C. difficile* sont définies comme la réapparition des symptômes de l'infection à *C. difficile* qui se produit dans les 8 semaines suivant l'infection précédente dont les symptômes étaient résolus.

Chez l'adulte, l'antibiothérapie demeure le traitement de choix pour soigner les infections à *C. difficile*, quelle que soit la gravité de la maladie. Le métronidazole et la vancomycine sont encore les antibiotiques les plus appropriés et utilisés pour traiter les infections à *C. difficile*. Ces deux antibiotiques sont également ceux qui sont encore utilisés lors de récidives d'infection à *C. difficile*. Malgré qu'il ait été démontré que l'efficacité de la fidaxomicine est équivalente à celle de la vancomycine lors des premiers épisodes d'infection et supérieure lors de récidives, il n'y a pas encore de données probantes suffisantes pour justifier d'étendre son utilisation à d'autres

indications, vu son coût. Son utilisation au Québec reste restreinte aux cas d'allergie à la vancomycine.

Chez l'enfant, le métronidazole et la vancomycine sont également les traitements de choix pour soigner les infections à *C. difficile*; la dose est ajustée selon le poids de l'enfant, jusqu'à la dose maximale indiquée pour un adulte.

Conclusions

Considérant la virulence des infections à *C. difficile*, le risque de propagation ainsi que la prévalence de la mortalité due à ces infections, il est important de bien connaître la prévalence des infections à cette bactérie dans la population, ainsi que les facteurs de risque, pour diminuer les risques de ces infections. De plus, un diagnostic juste et rapide et un traitement approprié diminueront les risques de transmission. C'est pour ces raisons que les membres du comité consultatif ont travaillé sur ce GUO, en vue de le rendre plus informatif que le précédent, par les ajouts de définitions, de sections – entre autres sur la prévention pré- et postinfection – ainsi que par la révision de l'antibiothérapie à utiliser, selon la gravité de l'infection.

SUMMARY

Introduction

Clostridium difficile (*C. difficile*) is a bacterium that causes mild to severe diarrhea, as well as intestinal disorders, such as pseudomembranous colitis. Nosocomial *C. difficile* infections are the leading cause of antibiotic-associated diarrhea. The number of serious outbreaks of *C. difficile* infections has increased in North America. In particular, in 2004, Québec hospitals were faced with a significant increase in cases of nosocomial *C. difficile* infection. This outbreak led the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to institute measures to prevent and control these infections, one of these measures being a *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) surveillance program.

With this objective in mind, the MSSS included in its 2015-2020 action plan a set of targets and measures for continuing the fight against nosocomial infections. One of them is the promotion of proper antibiotic use in the different health-care facilities. It was in this context that INESSS undertook an update of the optimal usage guide on the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, this as part of the MSSS's major clinical relevance project on proper drug use. This decision was also motivated by the listing in the formularies of a new antibiotic indicated for the treatment of *C. difficile*. The objective of this report is to present all the data gathered in connection with INESSS's work on this update, and the recommendations developed with a view to judicious antibiotic use.

Methods

The update is based on the best scientific data available evaluated by the authors of clinical practice guidelines (CPGs) and other guidelines, and on recent systematic reviews concerning the different aspects examined in the guide. The scientific literature data were enriched with organizational and legislative contextual elements specific to Québec, prevalence and resistance data on the different bacterial strains, and the experiential knowledge on the part of different Québec clinicians and experts who contributed to this work. A systematic search was conducted in the MEDLINE, EBM Reviews and Embase databases for CPGs and other guidelines, consensus conference reports and systematic reviews. The literature search was limited to CPGs published between 2009 and 2016 in French or English only. In addition, a grey literature search was conducted by a librarian by consulting the websites of the Guidelines International Network (G-I-N) and the National Guideline Clearinghouse (NGC). The official product monographs of Health Canada-approved antibiotics were consulted as well, as were the websites of Health Canada and the Food and Drug Administration (FDA). For probiotics, a systematic review with meta-analyses, the review stratified by preparation and by colony forming units per day, was conducted according to standards established by INESSS.

Results

The prevalence of CDAD in asymptomatic carriers is high, both in healthy adults (2% to 5%), the elderly (10% to 20%), newborns (15% to 63%), infants and toddlers under the age of 2 years (3% to 33%), and children over the age of 2 years (up to 8.3%). It is also high in hospitalized adult patients (20% to 50%). Fortunately, most patients respond to a first treatment, although 20% to 25% experience a recurrence.

The baseline incidence rate at the health-care facilities participating in *C. difficile* infection surveillance is approximately 6.8/10,000 inpatient days, which works out to 0.45%. As for the pediatric population, a slight increase in *C. difficile* infections has been observed in children in the

past few years. In these patients, diarrhea is a common drug adverse effect associated with antibiotic use. The most common clinical manifestation is abundant diarrhea. Diagnostic tests should not be performed in children under the age of 1 year.

In terms of preventive measures, a few important reminders applicable to *C. difficile* infections have been included in the updated version of the optimal usage guide, such as isolating the patient and applying the facility's infection prevention measures; washing one's hands with soap and water, vigorously rubbing them together to eliminate the spores; reminding the patient of the importance of handwashing (alcohol-based gels are ineffective against *C. difficile* spores); and disinfecting the patient's environment (unlike alcohol, sodium hypochlorite is effective in destroying the spores).

As regards risk factors, the main ones are clarified in the updated version of the optimal usage guide on the basis of data extracted from CPGs and corroborated by contextual and experiential knowledge. When a patient has diarrhea, it should be checked whether he/she has taken any antibiotics in the past 2 months, since they increase the risk of developing *C. difficile* infection. Clindamycin, the quinolones, the 2nd-, 3rd- and 4th-generation cephalosporins, the carbapenems and the penicillins are the classes of antibiotics where there is a statistically significant association with CDAD. Other factors can predispose to *C. difficile* infection, such as the use of antisecretory drugs (e.g., PPIs) or antiperistaltic agents; hospitalization in the past 2 months; current inflammatory bowel disease; a history of *C. difficile* infection; older age, especially if the person lives in a nursing home; and immunocompromised states.

C. difficile infection severity is rated in one of three categories (mild, severe or complicated) following a clinical diagnosis based on the patient's symptoms and confirmed by a toxin screen. A recurrence of *C. difficile* infection is defined as the reappearance of the symptoms of *C. difficile* infection within 8 weeks of an infection whose symptoms had resolved.

Antibiotic therapy is the treatment of choice for *C. difficile* infections in adults, regardless of the severity of the illness. Metronidazole and vancomycin are still the most appropriate and most used antibiotics for *C. difficile* infections and are also still the ones used in recurrent *C. difficile* infections. Despite the fact that fidaxomicin has been shown to be equivalent to vancomycin in initial episodes of *C. difficile* infection and to be more efficacious in recurrences, there is still not enough evidence to use it more widely or to justify its cost. Its use in Québec is limited to cases of an allergy to vancomycin.

Metronidazole and vancomycin are the treatments of choice for *C. difficile* infections in children as well. However, the dose is adjusted according to the child's weight, up to the maximum adult dose.

Conclusions

Given the aggressiveness of *C. difficile* infections, the risk of spread and the prevalence of CDI mortality, it is important to be aware of both the prevalence of this bacterium in the population and the risk factors in order to reduce the risk of these infections. Furthermore, a rapid, correct diagnosis and an appropriate treatment will reduce the risk of transmission. It was for these reasons that the members of the advisory committee worked on the optimal usage guide, making it more informative than the previous version by adding definitions and sections, such as on pre- and post-infection prevention, and by revising the antibiotic therapy to be used for the different severities of infection.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AC	acquis dans la communauté
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AH	acquis à l'hôpital
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis)
ASID	Australasian Society for Infectious Diseases (Australie)
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CPS-IDIC	Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee
CD	*Clostridium difficile*
CHSLD	centre d'hébergement et de soins de longue durée
DAA	diarrhée associée aux antibiotiques
DACD	diarrhée associée à la bactérie *C. difficile*
eCPS	electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties
ECRA	essai comparatif avec répartition aléatoire
EIA	essai immunoenzymatique
ELISA	*enzyme-linked immuno-sorbent assay*
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GDH	glutamate déshydrogénase
GIN	Guidelines International Network
GPC	guide de pratique clinique
GUO	guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HPN	Health Protection Network (Écosse)
IC	intervalle de confiance
IC à 95 %	intervalle de confiance à 95 %
IDSA	Infectious Diseases Society of America (États-Unis)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IV	intraveineux

MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
s. o.	sans objet
NCEC	National Clinical Effectiveness Committee
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
PCR	*polymerase chain reaction*
PICNet	Provincial Infection Control Network of British Columbia
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America (États-Unis)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Écosse)
TMF	transplantation de microbiote fécal
TAAN	test d'amplification d'acides nucléiques
UFC	unité formant colonie

GLOSSAIRE

Colite

Inflammation aiguë ou chronique du côlon.

Infection

Pénétration et développement, dans un être vivant, de microorganismes qui peuvent provoquer des lésions en se multipliant et, éventuellement, en sécrétant des toxines ou en se propageant par voie sanguine.

Microbiote

Le microbiote de l'organisme humain, anciennement dénommé « flore microbienne de l'organisme humain », est l'ensemble des bactéries, des champignons et des autres microorganismes que le corps humain contients en grand nombre. Le plus étudié des microbiotes humains est le microbiote intestinal. Le microbiote intestinal est extrêment diversifié (biodiversité taxonomique, générique et fonctionnelle). Il varie selon les individus et fluctue dans le temps, surtout dans les mois qui suivent la naissance et en période de maladie. [Lozupone *et al.*, 2012]

INTRODUCTION

Problématique

Clostridium difficile (*C. difficile*) est une bactérie qui provoque une diarrhée d'intensité légère à grave ainsi que des troubles intestinaux, dont la colite pseudo-membraneuse. La bactérie *C. difficile* fait partie de la flore intestinale normale de 2 % à 5 % des adultes sains, les aînés étant généralement colonisés dans une plus forte proportion (10 % à 20 %) [ASPC, 2014a]. Le risque d'infection est donc plus élevé chez les personnes âgées, les personnes ayant d'autres maladies et les personnes qui prennent certains antibiotiques. Dans certains cas, l'infection peut être mortelle [ASPC, 2014b]. Les infections nosocomiales à *C. difficile* sont la principale cause de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA).

Le nombre d'éclosions graves d'infection à *C. difficile* a connu une hausse en Amérique du Nord et en Europe depuis le début des années 2000 [ASPC, 2014a]. Plus précisément, en 2004, les hôpitaux québécois faisaient face à une augmentation importante des cas d'infection nosocomiale à *C. difficile*. Cette éclosion a amené le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à mettre en place des mesures visant à prévenir et à contrôler ces infections, dont un programme de surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD).

Depuis, des retombées positives ont été observées, dont les taux d'incidence, qui ont diminué de 28,6 % de 2006-2007 à 2009-2010, passant de 9,1 à 6,5 nouveaux cas pour 10 000 jours-présence d'hospitalisation [Gilca *et al.*, 2008]. Les dernières statistiques indiquent une baisse du taux d'incidence des DACD nosocomiales, qui est de 5,9 nouveaux cas pour 10 000 jours-présence d'hospitalisation [INSPQ, 2016a].

Contexte

Plusieurs préoccupations relatives à la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, tels que l'ajout d'un nouvel antibiotique à la Liste des médicaments remboursés par la RAMQ et à la Liste des médicaments – Établissements, l'intérêt pour les probiotiques et l'approche plus conventionnelle à l'égard des antibiotiques, ont été ciblés. De plus, la mise en place d'un comité ministériel mandaté pour travailler sur la lutte contre l'antibiorésistance montre l'importance des défis relatifs à l'antibiothérapie [Irace-Cima, 2015]. C'est dans ce contexte que l'INESSS a entrepris la mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, une mise à jour inscrite dans le grand « chantier de pertinence clinique sur l'usage optimal des médicaments » du MSSS. Ces travaux s'inscrivent également dans le cadre d'une demande du MSSS visant la réalisation d'un avis de pertinence sur l'utilisation des probiotiques dans les établissements dans un contexte de prévention des infections à *C. difficile*.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour traiter les questions de recherche respectait les normes de qualité de l'INESSS et incluait la triangulation des données issues de plusieurs sources, soit les données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. L'analyse des données provenant de la littérature scientifique et de la littérature grise a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant sur des données expérientielles issues de la consultation des parties prenantes et des membres de l'équipe de projet. Les détails de la méthodologie sont présentés ci-dessous.

1.1 Question d'évaluation

Est-ce que les modalités de pratique concernant l'usage des antibiotiques pour le traitement des infections à *C. difficile* ont changé depuis 2009?

1.2 Questions de recherche

Les questions de recherche ont été élaborées en vue de mettre à jour les différentes informations présentées dans la version 2009 du GUO. Les questions portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS, soit la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs, les résultats (*outcomes*) d'intérêt et le milieu de soins (*setting*).

Aspects physiopathologiques

1. Quelles sont les particularités de la bactérie *Clostridium difficile* qui la rendent pathogène chez certains individus et facilitent sa dissémination et sa persistance?

Aspects épidémiologiques

2. Quelle est la prévalence des cas asymptomatiques de *C. difficile* par groupe d'âge?
3. Quel est le taux d'incidence de base des DACD dans les établissements de soins de santé au Québec?

Aspects cliniques

Modalités de prévention

4. Quelles sont les mesures à prendre ou les comportements à modifier pour prévenir le développement des infections à *C. difficile*?

Facteurs de risque

5. Quels sont les facteurs de risque, soutenus par des données probantes, qui influencent le développement de diarrhées ou de colites associées à la bactérie *C. difficile*?
6. Quelle est l'ampleur du risque de DACD associé à la prise d'un antibiotique (selon la classe et la durée), à une hospitalisation de moins de 60 jours, à l'âge et à la présence d'une maladie inflammatoire intestinale?

Manifestions cliniques et critères diagnostiques

7. Quels sont les paramètres cliniques et analytiques menant au diagnostic des infections à *C. difficile*?
8. Quels sont les critères de gravité et les principales manifestations cliniques (signes et symptômes) d'une infection à *C. difficile* chez l'enfant et chez l'adulte?

Modalités de pratique

9. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques concernant :
   - les procédures de traitement, le choix judicieux et le bon usage de l'antibiothérapie dans les cas de DACD initiales ou de récidives, notamment l'antibiotique fidaxomicine inscrit dans la liste des médicaments d'exception de la RAMQ depuis 2014, chez l'enfant et l'adulte;
   - les raisons de la consultation d'un spécialiste ou les critères d'hospitalisation.

Probiotiques

10. Quelles sont les preuves scientifiques que les différentes formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison avec d'autres, apportent un avantage supérieur pour la santé et en prévention primaire et secondaire (récidive) des DACD chez les adultes ou les enfants sous antibiothérapie, comparativement à leur non-utilisation?
    a. Y a-t-il des avantages réels d'utilisation (en absence d'un environnement contrôlé) que des formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison avec d'autres, procurent un avantage aux patients sous antibiothérapie (résultats de santé) à risque de DACD, comparativement à la non-utilisation d'agents probiotiques?
11. Quelles sont les preuves que la prise d'agents probiotiques peut avoir des effets indésirables importants chez les patients?
    a. Est-ce qu'il y a des preuves que les effets indésirables importants surviennent davantage chez des patients plus vulnérables (ex. : personnes âgées, enfants, personnes dont le système immunitaire est affaibli)?
12. Quelles sont les formulations de probiotiques dont l'allégation santé est approuvée par Santé Canada pour la prévention des DACD et/ou des DAA?

Les questions 10, 11 et 12 ont été traitées séparément (stratégie de recherche, extraction de données, méta-analyse) dans un avis destiné au MSSS. Dans le présent document, la méthodologie, les résultats ainsi que les recommandations seront résumés. Pour obtenir plus de détails, consulter l'avis intitulé : Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD.

NOTE : L'INESSS, de concert avec le comité consultatif, a décidé de ne pas traiter le volet touchant les principales souches de C. difficile détectées au Québec ainsi que les taux de résistance associés à la vancomycine ou au métronidazole des souches de C. difficile détectées au Québec. Cette décision repose sur le fait que les souches ne sont connues que plus tard dans le processus de diagnostic, lorsqu'elles le sont. Quant à la résistance aux antibiotiques associée à C. difficile, il semble que ce ne soit pas un problème en soi. Le défi concerne plutôt la surutilisation des antibiotiques dans d'autres contextes cliniques qui influencent le développement des DACD.

1.3 Questions de recherche complémentaires

Informations additionnelles à l'intention du comité consultatif

Des questions complémentaires ont été soulevées à la suite des échanges avec le comité consultatif.

A. Quelle est la durée du séjour qui détermine que l'hospitalisation est un facteur de risque et quand l'hospitalisation doit-elle avoir eu lieu?

B. Y a-t-il des données issues de la littérature sur les surinfections aux entérocoques résistant à la vancomycine dans le contexte de *C. difficile*?

C. Y a-t-il des données issues de la littérature sur l'arrêt du traitement par métronidazole après 3 à 5 jours (ou autre) si le traitement ne montre pas d'efficacité?

D. Y a-t-il des données sur la vancomycine donnée en prophylaxie chez les personnes âgées, lorsqu'elles ont à nouveau besoin d'antibiotiques?

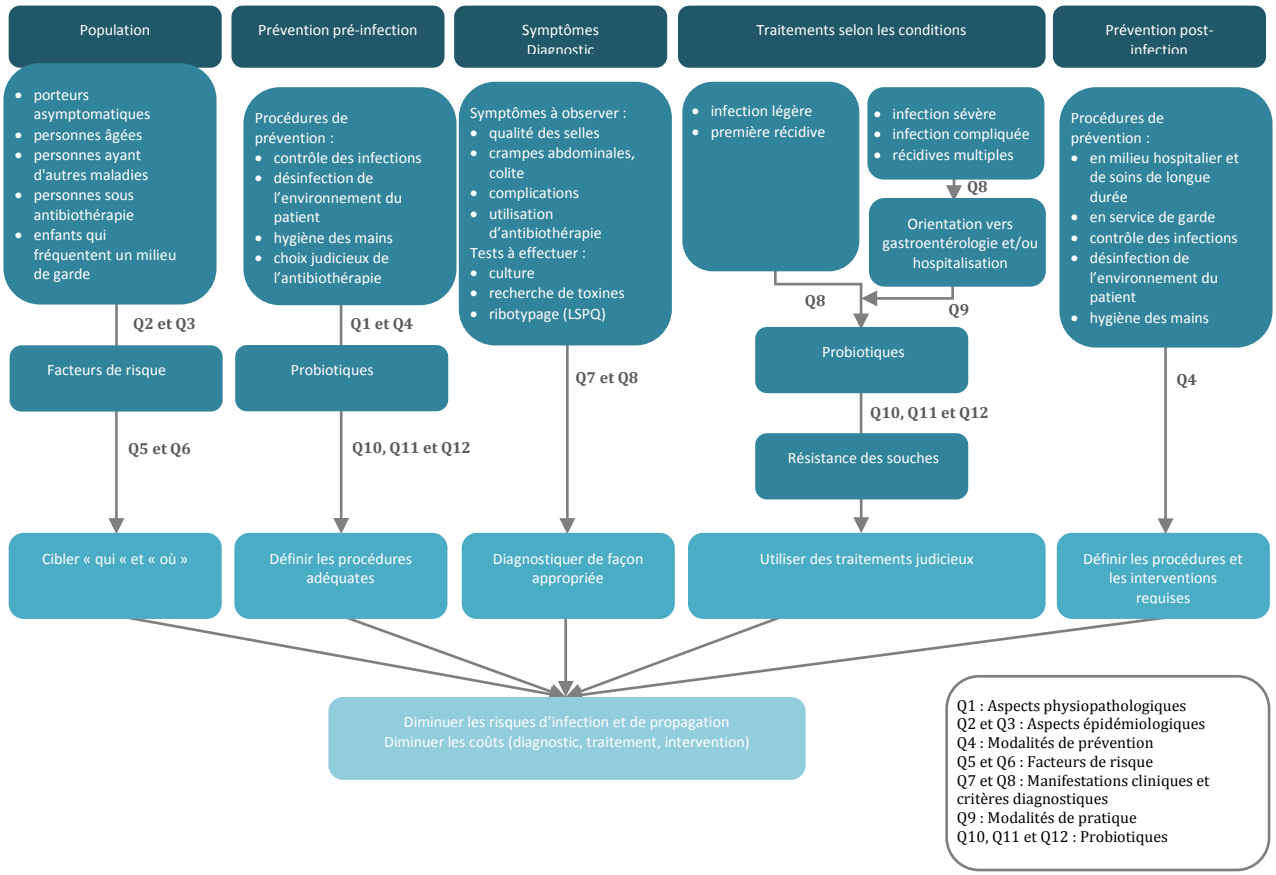
Utilisation des tests diagnostiques et coûts relatifs

E. Quels sont les tests diagnostiques de *C. difficile* utilisés au Québec et les coûts associés aux analyses effectuées?

1.4 Modèle logique

Le modèle logique présenté dans la figure 1 illustre l'ensemble des éléments pertinents et les questions de recherche qui ont été considérés dans les travaux.

Figure 1 Modèle logique



1.5 Stratégie de recherche d'information issue de la littérature

Les stratégies de recherche d'information ont été élaborées en collaboration avec deux spécialistes en information scientifique (bibliothécaires) pour répondre aux différentes questions; elles sont présentées dans l'**annexe A** du présent document.

Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information a été effectuée dans plus d'une base de données et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs.

Recherche 1 (questions 1 à 9 et, en partie, 10 à 12) :

- Bases de données interrogées : PubMed, Embase, EMB Reviews et le moteur de recherche Google
- Les mots clés utilisés sont présentés dans l'**annexe A**.
- La recherche n'a pas été limitée à certains types de publications.
- Années : de 2009 et 2016
- Langues : français et anglais

Une recherche complémentaire non systématique a été effectuée dans MEDLINE par un seul auteur (MT) afin de repérer des revues systématiques avec méta-analyses et des études de cohortes ou des études cas témoins rapportant une corrélation entre les DACD et la présence de facteurs de risque tels que la prise d'antibiotique (selon la classe et la durée), la durée d'hospitalisation et l'exposition aux spores (hôpital et centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD)). Les mots clés suivants ont été utilisés : *clostridium difficile, risk, cohort, case-control, systematic review, meta-analysis.*

Une recherche d'information additionnelle relative aux questions 10, 11 et 12 portant sur les probiotiques est présentée dans un avis destiné au MSSS intitulé Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie.

Recherche 2 (questions de recherche complémentaires) :

- Bases de données interrogées : PubMed et le moteur de recherche Google
- Les mots clés utilisés sont présentés dans l'**annexe A**.
- La recherche n'a pas été limitée à certains types de publications.
- Années : de 2009 à 2016
- Langues : français et anglais

La stratégie de recherche de l'information issue de la littérature a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Des recherches systématiques ont été effectuées dans les banques de données PubMed, Embase, EBM Reviews et Cochrane.

La recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Internet des agences, associations, institutions et organismes suivants : Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS) et le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Le moteur de recherche Google a été aussi utilisé pour repérer des documents provenant des agences règlementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, des lignes directrices provenant de sociétés savantes reconnues dans le domaine et des documents rédigés par des associations ou des ordres professionnels du Québec. Les listes de médicaments (Établissements et Régime public d'assurance médicaments (RPAM)) publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont aussi été consultées au début et tout au long des travaux, ainsi que les monographies officielles des antibiotiques, par l'electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (eCPS), homologués par Santé Canada.

Les documents publiés sur le site Web de l'INESSS, dont ceux concernant les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, des ordonnances collectives nationales et des avis d'évaluation des examens et des analyses de laboratoire ayant un lien avec la thématique des travaux ont été consultés.

Une recherche manuelle a été aussi effectuée pour trouver les différents guides de pratique publiés depuis 2009. Cette recherche manuelle a été effectuée tout au long du projet jusqu'à la rédaction du présent rapport.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de repérer d'autres documents pertinents.

1.6 Critères de sélection des documents

Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion, par question de recherche

CRITÈRES D'INCLUSION	
QUESTIONS 1 À 4 ET QUESTION 7	
POPULATION	Adultes ou enfants asymptomatiques ou symptomatiques ayant une infection associée à la bactérie *C. difficile* confirmée
INTERVENTION	Les tests diagnostiques Le traitement de soutien (y compris les probiotiques) La prescription ou non d'antibiothérapie L'orientation vers un spécialiste ou hospitalisation
PROFESSSIONNELS ET PERSONNES À QUI S'ADRESSERA LE GUIDE	Tous les prescripteurs d'antibiotiques, ainsi que les professionnels de la santé qui font les suivis et qui délivrent les médicaments prescrits, pourront utiliser ce GUO. Plus précisément : • les professionnels de la santé de la 1re ligne concernés sont les médecins de famille, les pharmaciens et les infirmières; • les professionnels de la santé qui travaillent dans les services spécialisés ou dans les services d'urgence. Les milieux universitaires (ex. : étudiants et professeurs) pourraient également être intéressés par ces travaux, ainsi que toute personne ayant contracté une diarrhée ou une colite associée à la bactérie *C. difficile*.
OBJECTIFS	Des procédures de prévention efficace des infections à *C. difficile*, un diagnostic approprié et un traitement judicieux comprenant l'utilisation efficace et sécuritaire des antibiotiques
MILIEU D'INTERVENTION ET CONTEXTE	Les milieux d'intervention regroupent l'ensemble des milieux où les patients peuvent présenter des symptômes de DACD, c'est-à-dire les cliniques médicales, les groupes de médecine familiale (GMF), les cabinets privés, les pharmacies d'officine, les centres hospitaliers, les services d'urgence, les milieux ambulatoires ou les cliniques externes ainsi que tous les autres milieux de soins (ex. : les CISSS ou les CIUSSS, y compris les soins à domiciles et les centres d'hébergement).
QUESTIONS 5 ET 6	
POPULATION	Adultes ou enfants asymptomatiques ou symptomatiques ayant une infection associée à la bactérie *C. difficile* confirmée par des tests diagnostiques validés et reconnus (ex. : TAAN, EIA, test cytotoxique) recrutés dans des milieux cliniques en Amérique du Nord
INTERVENTION	Exposition aux facteurs de risque, y compris, entre autres : • usage d'antibiothérapie

	• usage d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) • âge • hospitalisation antérieure
COMPARATEUR	Non-exposition aux facteurs de risque décrits ci-dessus
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	Risque absolu (RA), risque relatif (RR) ou rapport de cote (RC)
CHOIX DU MOMENT (*TIMING*)	sans objet
TYPES DE PUBLICATION ET DEVIS	Revues systématiques (RS) avec méta-analyses, études de cohorte prospective ou rétrospective, études cas témoins
QUESTIONS 10, 11 ET 12	
POPULATION	Adultes ou enfants asymptomatiques ou symptomatiques ayant une infection associée à la bactérie *C. difficile* confirmée
INTERVENTION	Formulation bactérienne de probiotiques ou de levures
COMPARATEUR	Placebo ou autres formulations de probiotiques ou groupes témoins sans administration
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	Incidence des DACD Incidence des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) Incidence des récidives de DACD Durée des symptômes de DAA Durée du séjour hospitalier ou autre facteur associé à une DACD Effets indésirables causés par la prise de probiotiques ou du placebo
CHOIX DU MOMENT (*TIMING*)	sans objet
QUESTIONS 1 À 12	
ANNÉES	2009 à 2016 concernant les questions 1, 2, 3, 4, 7, 8 et 9 2006 à 2016 concernant les questions 5 et 6 (2012 à 2016 dans le cas des revues systématiques) 2016 ou antérieures, concernant les questions 10 à 12
LANGUES	Français et anglais
CRITÈRES D'EXCLUSION QUESTIONS 1 À 12	
POPULATION	Adultes ou enfants ayant une DAA sans confirmation d'une infection à *C. difficile*
INTERVENTION	Traitement par transplantation de microbiote fécal
TYPES DE PUBLICATION ET DEVIS	Autres devis d'études primaires, éditoriaux, revues, résumés de conférence
ANNÉES	Antérieures à 2009 concernant les questions 1 à 9; aucune exclusion concernant les questions 10 à 12
LANGUES	Autres que le français et l'anglais

1.7 Sélection des documents

La sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs (AL et SG) à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessus, à l'exception des documents portant sur les facteurs de risque. Les divergences d'opinions ont été réglées par des discussions ou en considérant l'avis d'un troisième professionnel de la santé (MT), au besoin. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection a été faite en contactant les auteurs de la publication. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté dans l'**annexe B**.

1.7.1 Mise à jour de la revue de littérature scientifique et repérage de nouveaux documents pour clarifier une information

Selon l'année de publication des GPC retenus, une recherche systématique des revues systématiques (RS) publiées depuis la parution de ces GPC jusqu'en 2016 a été effectuée lorsque la recherche documentaire des documents retenus avait plus de 3 ans. L'objectif de cette nouvelle recherche était de voir si les recommandations des GPC pouvaient être modifiées par de nouvelles données qui n'étaient pas disponibles au moment de la publication de ces GPC.

Si une controverse nécessitait une recherche spécifique de la littérature, une nouvelle stratégie de recherche spécifique à cet élément a été élaborée, le cas échéant, en reprenant l'ensemble de la démarche selon les normes de production d'une revue systématique.

1.7.2 Gestion des références

La gestion des références a été faite à l'aide du logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes désignés selon les questions clés ou les résultats d'intérêt. Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet.

1.8 Extraction des données

L'extraction des données issues des documents présentant des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique (AL ou MT) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis précisant entre autres l'organisme, les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force, la preuve d'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique (SG ou AL). Dans le cas où des données pertinentes pour l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés. Chaque recommandation ou information présente dans la version 2009 des GUO a été confrontée aux nouvelles données issues de cette extraction pour relever les similarités et les différences entre les différents documents.

Concernant les données issues des RS ou des études primaires, des tableaux présentant les caractéristiques des revues ou des études ainsi que des tableaux présentant les résultats par

indicateur clinique (*outcomes*) ont été créés. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données ont été extraites par un professionnel scientifique (AL) et ont été validées par un deuxième professionnel scientifique (SG ou FSP). Dans le cas où des données pertinentes pour l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont être contactés.

Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter les discussions.

1.8.1 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données concernant les modalités de pratique (évaluation, démarche diagnostique, prise en charge et suivi) ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique ou comparative. Les recommandations extraites des GPC, des rapports d'évaluation des technologies de santé (ETS), de panels d'experts, de consensus d'experts et de conférences consensuelles, des lignes directrices et des RS, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été saisies dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et relever les similarités et les différences.

1.9 Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité des documents a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels de la santé. L'outil d'évaluation AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices. L'outil d'évaluation R-AMSTAR (Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews) [Shea *et al.*, 2007], pour évaluer les revues systématiques, et les différents outils CASP (Critical Appraisal Skills Programme)[1], pour évaluer les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), les études de cohortes ou les études cas témoins et l'outil permettant d'évaluer l'efficacité des outils diagnostiques ont été utilisés, lorsque c'était nécessaire. Les désaccords ont été réglés par consensus et un coordonnateur pouvait être consulté en cas de désaccord persistant.

Les paramètres suivants ont été retenus pour évaluer la qualité méthodologique des documents :

- Les GPC devraient avoir obtenu un score moyen sur la grille AGREE II de :
    - 75 % ou plus pour être considérés de bonne qualité méthodologique,
    - de 50 % à 74 % pour être considérés de qualité méthodologique moyenne,
    - de 25 % à 49 % pour être considérés de faible qualité méthodologique, et de
    - moins de 25 % pour être considérés de très faible qualité méthodologique;
- les revues systématiques devaient avoir obtenu un score moyen sur la grille R-AMSTAR :
    - supérieur à 75 % pour être considérées de bonne qualité méthodologique,
    - de 50 % à 74 % pour être considérées de qualité méthodologique moyenne,
    - de 25 % à 49 % pour être considérées de faible qualité méthodologique, et
    - inférieur à 25 % pour être considérées de très faible qualité méthodologique;

[1] Critical Appraisal Skills Programme. CASP checklists [site Web]. Disponible à: http://www.casp-uk.net/#!casp-tools-checklists/c18f8.

- les ECRA devaient permettre d'obtenir des réponses affirmatives :
    - aux questions 1 à 6 de la grille CASP spécifiques aux ECRA pour être considérés de bonne qualité méthodologique,
    - à 4 ou 5 des 6 questions pour être considérés de qualité méthodologique moyenne, et
    - à 3 questions ou moins pour être considérés de faible qualité méthodologique;
- les études de cohorte devaient permettre d'obtenir des réponses affirmatives :
    - aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP servant à évaluer les études de cohortes pour être considérées de bonne qualité méthodologique,
    - à 4 de ces questions pour être considérées de qualité méthodologique moyenne,
    - à 2 ou 3 de ces questions pour être considérées de faible qualité méthodologique, et
    - à 1 ou à aucune de ces questions pour être considérées de très faible qualité méthodologique.

1.10 Repérage des données contextuelles à partir de base de données médico-administratives

La Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du MSSS a fourni les données de production locales des établissements pour donner une idée d'ensemble des tests diagnostiques utilisés dans les établissements du Québec, ainsi que le volume d'analyses effectuées.

1.11 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations

En vue de la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, un comité consultatif a été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans ses travaux. Le comité consultatif avait pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur la mise à jour des GUO afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Le comité offre aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

À cette fin, le comité a dû notamment :

- se prononcer sur les thèmes et les questions clés de recherche;
- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à la détermination des défis d'implantation des recommandations et des messages clés pour l'ensemble des acteurs impliqués;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- se prononcer sur les produits de transfert de connaissances.

Le comité consultatif de ce projet a été formé de certains membres d'un noyau central collaborant à la mise en jour de l'ensemble des guides cliniques en antibiothérapie de la série 1 et de membres participant spécifiquement à la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* qui se sont joints au noyau central. Les disciplines représentées sont :

- la gastroentérologie;
- la gériatrie;
- la médecine d'urgence;
- la médecine familiale;
- la microbiologie-infectiologie;
- la pédiatrie;
- la pharmacie;
- les soins infirmiers.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à une première rencontre afin de partager leur vision des besoins des professionnels de la santé et par la suite, lors de deux autres rencontres, ils ont été invités à comparer les informations et les recommandations extraites avec celles présentées dans la version 2009 du GUO et à en débattre. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations (aspects scientifiques et cliniques, considérations sociales et organisationnelles, etc.).

Un comité de suivi, commun à tous les projets du « chantier de la pertinence clinique sur l'usage optimal du médicament », avait été mis sur pied afin d'intégrer les préoccupations et de recevoir l'appui des différents organismes concernés par les travaux. Ce dernier est composé des représentants des associations, fédérations et ordres professionnels, de la RAMQ, de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) et de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ) du MSSS.

Le mandat de ce comité est d'accompagner les travaux de l'INESSS sur l'usage optimal des médicaments pour assurer leur pertinence et la faisabilité de leur implantation et l'atteinte d'objectifs pour assurer l'adoption des nouvelles recommandations et d'évaluer la portée des changements dans le réseau.

À cette fin, le comité a contribué notamment :

- aux orientations initiales du projet;
- aux orientations prises en cours de réalisation;
- à l'atteinte des objectifs du projet en proposant des pistes d'action réalisables;
- aux orientations des recommandations finales et à leur implantation, le cas échéant;
- à définir des mécanismes de suivi et des mesures d'accompagnement;
- à désigner les organismes responsables de l'implantation et du suivi d'indicateurs.

Des consultations auprès d'un comité de suivi ont permis de cerner les défis professionnels et organisationnels en vue de favoriser l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations proposées par l'INESSS concernant les infections à *C. difficile*.

La contribution de ces deux comités a été documentée en utilisant des fiches d'interaction consignées dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi qui a été effectué. De plus, les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants.

Un autre groupe a été consulté, soit le comité de gouvernance. Ce dernier est composé du président-directeur général de la RAMQ, de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), du sous-ministre adjoint de la DGPPQ du MSSS, du sous-ministre adjoint de la Direction générale des services de

santé et médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Son mandat a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

Tableau 2 Sommaire des sources d'information et des méthodes de synthèse utilisées, selon les questions de recherche

QUESTIONS DE RECHERCHE	SOURCES D'INFORMATION		
	Littérature scientifique	**Littérature grise non scientifique**	**Consultation des parties prenantes**
Aspects physiopathologiques (question 1)	Revues systématiques des GPC, GPC, lignes directrices, revues narratives	s. o.	Comité consultatif
Aspects épidémiologiques (question 3)	Revues systématiques, GPC, ECRA, études observationnelles	Agence de la santé publique du Canada	Comités de suivi et consultatif
Modalités de prévention (question 4)	Revues systématiques des GPC, GPC, lignes directrices	s. o.	Comités de suivi et consultatif
Facteurs de risques (questions 5 et 6)	Revues systématiques, guides de pratiques cliniques, ECRA, études observationnelles	Agence de la santé publique du Canada	Comités de suivi et consultatif
Manifestations cliniques et critères diagnostiques (questions 7 et 8)	Revues systématiques des GPC, GPC, lignes directrices	s. o.	Comités de suivi et consultatif
Modalités de pratique (question 9)	Revues systématiques des GPC, GPC, lignes directrices	s. o.	Comités de suivi et consultatif
Probiotiques (questions 10, 11 et 12)	Revues systématiques, ECRA, études de cohortes, résumés de conférences	Agence de la santé publique du Canada	Comités de suivi et consultatif

1.12 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Concernant chacune des questions de recherche, l'ensemble des données a été colligé dans un tableau de preuve distinct : le tableau résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve a été repris en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question.

De plus, chacun des tableaux de preuve a été accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, ainsi que les données contextuelles et expérientielles en soulignant les éléments de convergence et de divergence. Concernant les questions relatives aux probiotiques, une synthèse quantitative et narrative a été effectuée.

1.13 Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'élaboration des recommandations a été faite avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question de recherche, un tableau mettant en parallèle 1) les données scientifiques, 2) les données contextuelles, 3) les données expérientielles et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

Les membres du comité ont par la suite échangé dans un processus délibératif informel, sur l'ensemble de la preuve en vue de formuler des recommandations initiales et de juger de la force des celles-ci. Dans un deuxième temps, les membres du comité ont dû se prononcer sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée d'une recommandation ou sur la pertinence d'inclure cette recommandation, celle-ci était retirée ou reformulée.

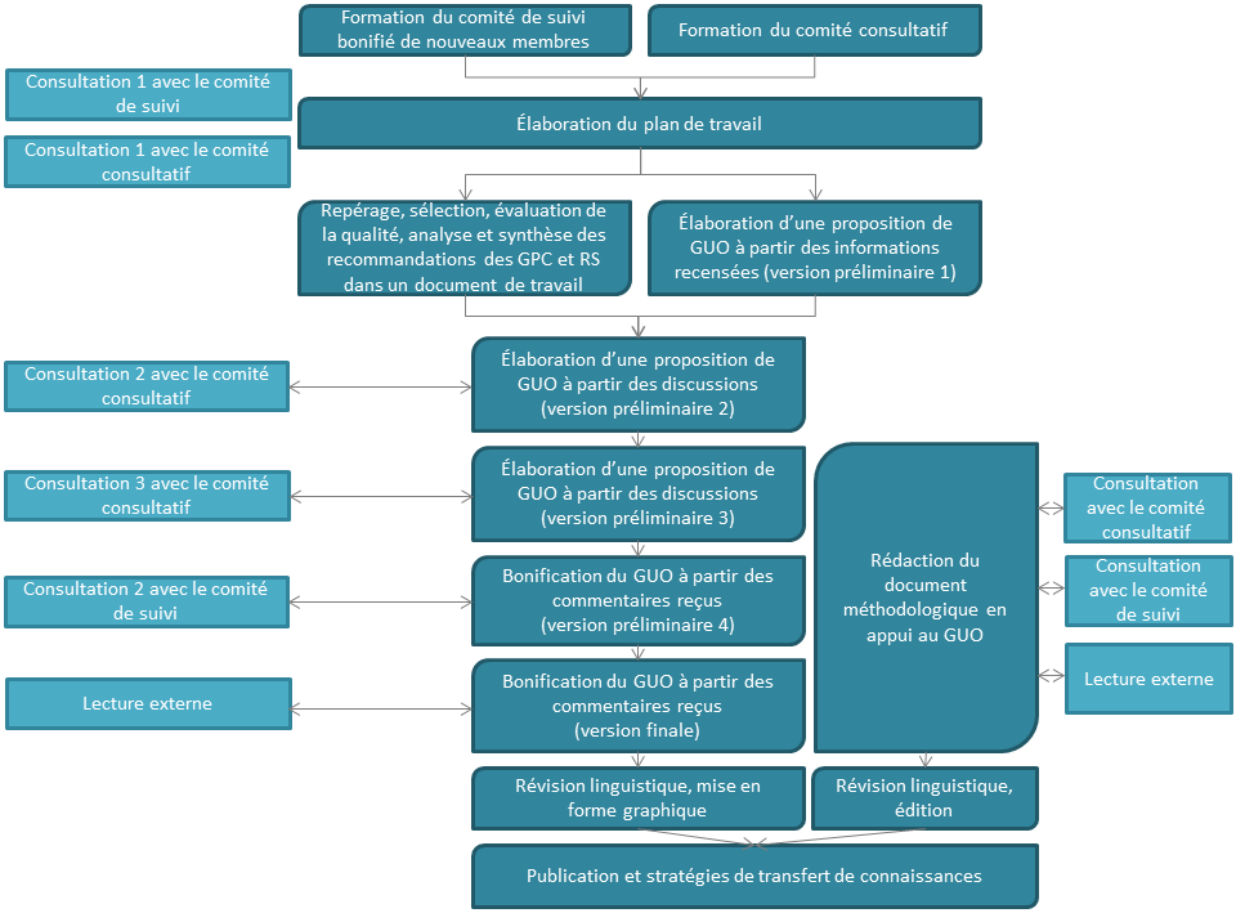
Avant de commencer les délibérations menant aux recommandations, il a été essentiel de préciser les éléments qui devaient être considérés dans le processus de décision par les membres du comité consultatif. Dans l'ensemble, les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus d'élaboration des recommandations a requis également d'examiner, avec le comité consultatif, la portée de leur application sur la population cible et les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles. Ainsi, le comité a déterminé les éléments nécessaires à l'implantation des recommandations, telles que les différentes options de traitement ou d'intervention, la disponibilité de ces options, la formation du personnel, les sources potentielles de financement et l'allocation des ressources financières et matérielles.

À la suite des rencontres, une version du GUO révisé a été envoyée par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Ceux-ci ont été ensuite présentés aux membres du comité de suivi, puis aux lecteurs externes. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes, dont les membres du comité de suivi, les lecteurs externes et les membres du comité de gouvernance, afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

La stratégie utilisée pour élaborer les recommandations et proposer des modalités d'implantation et de suivi de l'adoption des recommandations est présentée dans la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 Processus utilisé



1.14 Validation

La validation scientifique a pour objet de vérifier la rigueur et la qualité scientifique alors que la validation externe a pour objet de recueillir l'opinion des utilisateurs ciblés du GUO quant à la pertinence de son contenu (degré d'accord global), l'applicabilité des recommandations ainsi que la flexibilité et la clarté de l'information.

La validation scientifique a été réalisée auprès des personnes suivantes :

- les membres du comité consultatif;
- deux lecteurs externes spécialistes des thématiques des GUO.

La validation externe a été réalisée auprès des personnes suivantes :

- les membres du comité de suivi;

- quatre lecteurs externes qui étaient de futurs utilisateurs potentiels des GUO (un microbiologiste-infectiologue, un médecin de famille, un gastroentérologue et un pharmacien);
- des représentants de l'Association des pédiatres du Québec.

Les commentaires recueillis tout au long des processus de validation ont été analysés et les ajustements nécessaires ont été apportés au contenu des documents.

2 RÉSULTATS

2.1 Sélection, description et qualité des documents retenus

Une première recherche d'information a permis de repérer 1 188 publications, dont 22 ont été retenues, soit 10 GPC de qualité méthodologique faible ou bonne, 2 revues systématiques de qualité moyenne ou élevée et 10 documents publiés au Canada (**voir l'annexe B**). La qualité des documents a été évaluée selon la méthodologie décrite plus haut et les résultats de chaque section des évaluations ainsi que la note globale de chacune des publications sont présentés dans l'**annexe C** du présent document. Parmi ces 22 publications, 4 documents proviennent des États-Unis [Dubberke *et al.*, 2014; O'Horo *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2010], un autre, de l'Angleterre [Wilcox, 2013], un autre, des Pays-Bas [Debast *et al.*, 2014], un autre, de la Suisse [Tissot et Maillard, 2014], un autre, de l'Écosse [HPN, 2014], un autre, de l'Irlande [NCEC, 2014], 3 documents, de multiples pays [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; Cornely *et al.*, 2014], et 10 documents, du Canada [Saskatchewan, 2015; Allen, 2014; ASPC, 2014a; ASPC, 2014b; CADTH, 2014; INSPQ, 2014a; INSPQ, 2014b; PICNet, 2013; CADTH, 2010].

Concernant la qualité méthodologique, évaluée à l'aide de la grille AGREE II, 2 documents étaient de qualité élevée [NCEC, 2014; O'Horo *et al.*, 2014], 5 de qualité moyenne [Cornely *et al.*, 2014; Debast *et al.*, 2014; Dubberke *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2010] et 5 de faible qualité [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; HPN, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013]. La compilation des résultats des évaluations est présentée dans l'**annexe D**. Certains documents ont été retenus même s'ils étaient de faible qualité méthodologique, parce qu'ils couvraient des thèmes qui n'étaient pas couverts dans les autres documents ou venaient appuyer ceux-ci. Les raisons pour lesquelles certaines publications de faible qualité ont été retenues sont indiquées dans l'**annexe D**. Les documents publiés au Canada [Saskatchewan, 2015; Allen, 2014; ASPC, 2014a; ASPC, 2014b; CADTH, 2014; INSPQ, 2014a; INSPQ, 2014b; PICNet, 2013; CADTH, 2010] n'ont pas été évalués.

Les recommandations provenant de ces documents sont fondées sur des données probantes ainsi que sur l'opinion d'experts. Ces 22 documents ont été utilisés pour répondre aux questions de recherche 1 à 9 et, en partie, aux questions 10 à 12. Les publications retenues portaient majoritairement sur deux types de population, soit des adultes et des enfants (n = 11), certaines étaient spécifiques soit aux adultes (n = 3) ou aux enfants (n = 1), tandis que d'autres ne faisaient aucune distinction entre ces deux types de population (n = 5). Une publication, par ailleurs, portait sur des adultes ayant subi une opération.

Une revue systématique avec méta-analyses portant spécifiquement sur l'utilisation des probiotiques, dont le rapport est intitulé Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*, a également servi à répondre aux questions 10 à 12.

Afin de répondre aux questions de recherche complémentaires, une recherche additionnelle dans la littérature a été nécessaire pour repérer des publications pertinentes permettant de répondre aux différentes questions (voir les tableaux F37 à F41 de l'**annexe F**). Ainsi, 6 revues systématiques ont été retenues, dont 1 revue systématique de qualité méthodologique élevée [Deshpande *et al.*, 2013], 4 revues systématiques de qualité moyenne [Vardakas *et al.*, 2016; Slimings et Riley, 2014; Brown *et al.*, 2013; Kwok *et al.*, 2012] et 1 revue systématique de qualité très faible [Bignardi, 1998]. Des études primaires ont également été retenues, soit 14 études de

cohorte, dont 1 étude de qualité méthodologique élevée [Stevens *et al.*, 2011], 7 études de qualité moyenne [Brown *et al.*, 2014; Fujitani *et al.*, 2011; Loo *et al.*, 2011; Al-Nassir *et al.*, 2008a; Al-Nassir *et al.*, 2008b; Dubberke *et al.*, 2007a; Clabots *et al.*, 1992] et 6 études de qualité faible [Van Hise *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2014b; Rodriguez *et al.*, 2014; Sethi, 2009; Musher *et al.*, 2005; Poduval *et al.*, 2000]. Enfin, 2 études cas témoins de qualité moyenne ont été retenues [Dial *et al.*, 2008; Gaynes *et al.*, 2004] et 2 revues narratives [Wilcox *et al.*, 2017; Gerding *et al.*, 2008], dont la qualité méthodologique n'a pas été évaluée, ont également été retenues, de même que 1 série de cas [Morinville et McDonald, 2005].

Concernant la section « Aspects physiopathologiques », des revues narratives ont été retenues [Abt *et al.*, 2016; Furuya-Kanamori *et al.*, 2015; Theriot et Young, 2015; Schubert *et al.*, 2014; Antharam *et al.*, 2013; Leong et Zelenitsky, 2013]. Concernant les données sur la prévalence des porteurs asymptomatiques, différents documents publiés au Canada et aux États-Unis ont été retenus [Allen, 2014; ASPC, 2014a; CADTH, 2014; Leong et Zelenitsky, 2013].

2.2 Aspects physiopathologiques

2.2.1 Données scientifiques

2.2.1.1 Description des documents retenus

La recherche a permis de repérer une récente revue narrative publiée par *Nature Reviews Microbiology* en octobre 2016 [Abt *et al.*, 2016], une autre publiée dans *Annual Review Microbiology* en 2015 [Theriot et Young, 2015] et une dernière dans *BMC Infectious Diseases* également en 2015 [Furuya-Kanamori *et al.*, 2015]. Ces revues narratives documentent les plus récentes données scientifiques concernant la physiopathologie de l'infection à *C. difficile*, dont les facteurs propres à la bactérie elle-même, mais aussi concernant l'influence du microbiote intestinal et celle du système immunitaire sur son cycle de vie et sa virulence. Les manifestations cliniques et les facteurs de risque ont été répertoriés dans la littérature retenue; les caractéristiques et les résultats des documents retenus sont présentés dans l'**annexe F**.

2.2.1.2 Résumé des connaissances actuelles

C. difficile est une bactérie anaérobie stricte dont certaines souches sont toxinogènes. Dans des conditions défavorables à sa survie, cette bactérie amorce un processus de sporulation. La forme sporulée, très résistante à la sècheresse et à divers agents chimiques et biologiques, lui permet de se disséminer et de persister dans l'environnement. La destruction des spores dans les intestins des patients infectés est très difficile et une hypothèse selon laquelle ce phénomène pourrait conduire à la réinfection des individus en présence de facteurs de risque (résumé par [Abt *et al.*, 2016; Furuya-Kanamori *et al.*, 2015]) a été soulevée. En effet, malgré un traitement antibiotique ciblé, 20 % à 30 % des patients auront une ou des récidives à la suite d'une DACD primaire [Leong et Zelenitsky, 2013]. Par contre, il a été démontré que la bactérie *C. difficile* fait partie du la flore intestinale de certains individus, sans occasionner de symptômes cliniques; ce sont des porteurs asymptomatiques. La prévalence de ces cas varie, mais décroît généralement avec l'âge pour ensuite augmenter de nouveau chez les aînés, lesquels sont souvent hospitalisés ou hébergés dans un centre de soins de longue durée.

2.2.1.3 Cycle de vie

Le processus de germination des spores, la multiplication de la forme végétative et la production des toxines par les souches virulentes sont influencés par différents facteurs liés à l'environnement intestinal (ex. : oxygène et métabolites), au microbiote et au système immunitaire. Certaines bactéries du microbiote intestinal seraient potentiellement responsables de la résistance envers la croissance, la multiplication et la colonisation par *C. difficile* par des mécanismes tels que la compétition pour les nutriments et l'espace, la production de bactériocines, la modulation du système immunitaire et la participation à la transformation de métabolites clés. D'ailleurs, plusieurs études effectuées chez les rongeurs ont montré une association entre certaines familles, espèces et genres bactériens et la résistance à l'infection par *C. difficile*. Chez l'humain, les études sont peu nombreuses mais, en 2014, Schubert et ses collaborateurs [2014] ont rapporté que des sujets infectés avaient moins de bactéries du genre bacteroides et des familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* (dont plusieurs membres produisent des acides gras à chaînes courtes), des résultats qui avaient déjà été rapportés par Antharam et ses collaborateurs en 2013 [Antharam *et al.*, 2013].

La germination des spores est intimement liée au métabolisme des acides biliaires. Synthétisés par les enzymes hépatiques à partir du cholestérol, les acides biliaires primaires (cholate et taurocholate) sont libérés dans le petit intestin, où ils sont majoritairement absorbés (95 %). Le reste est métabolisé en acides biliaires secondaires (désoxycholate, lithocholate et ursodésoxycholate) dans le gros intestin par des microorganismes du microbiote. Il a été démontré qu'en présence d'acides biliaires, les spores de *C. difficile* avaient la capacité de germer en cellules végétatives. Par contre, la présence de désoxycholate, de lithocholate ou d'ursodésoxycholate aurait un effet inhibiteur sur la croissance et la colonisation de *C. difficile* dans le gros intestin [Abt *et al.*, 2016; Theriot et Young, 2015].

La viabilité et la reproduction des cellules végétatives dépendent d'un environnement dépourvu d'oxygène ainsi que de la présence d'acides aminés, de vitamines, de carbohydrates et d'acides gras à chaînes courtes que la bactérie n'est pas en mesure de synthétiser par elle-même. Il a été démontré que les toxines sont produites par les souches toxigéniques, dont NAP1, lorsque la phase de croissance devient stationnaire et que les nutriments deviennent limités [Abt *et al.*, 2016].

Des facteurs de virulence non toxigéniques jouent également un rôle important dans la colonisation de *C. difficile* en contrôlant la mobilité de la bactérie et son adhésion à l'épithélium, deux actions essentielles à la formation d'un biofilm [Theriot et Young, 2015]. En effet, des études récentes ont montré que la formation de biofilm est très importante dans la physiopathologie des infections à *C. difficile*. Comme les biofilms résistent aux molécules oxydatives générées par les cellules immunitaires, aux immunoglobulines et aux antibiotiques, il a été avancé que leur présence pouvait être responsable de la récurrence et de la non-susceptibilité des micro-organismes aux antibiotiques chez certains patients. À l'opposé, les toxines, les facteurs de virulence les plus reconnus et étudiés, seraient davantage responsables des manifestations cliniques aigües de l'infection [Theriot et Young, 2015]. Ces dernières entraînent la mort des cellules épithéliales, ce qui compromet l'intégrité de l'épithélium et expose les cellules immunitaires, qui résident dans les couches internes, au microbiote. Ces conséquences entraînent l'exacerbation de l'inflammation des muqueuses du côlon, se caractérisant par des diarrhées importantes pouvant aller jusqu'à la colite pseudomembraneuse si le système n'est pas en mesure de rétablir l'homéostasie. Les cellules immunitaires de la réponse innée, particulièrement les neutrophiles, participent activement à la défense de l'hôte

contre une infection active à *C. difficile* [Theriot et Young, 2015]. Par contre, de récentes données scientifiques issues d'études sur des rongeurs montrent que la réponse immunitaire jouerait un rôle dans la résolution de l'infection active et la réparation des tissus endommagés, mais qu'elle ne permettrait pas la destruction des colonies implantées [Theriot et Young, 2015].

Le développement d'une infection à *C. difficile* est multifactoriel et il est difficile d'isoler des facteurs responsables du déclenchement des manifestations cliniques. Plusieurs facteurs de risque associés au développement d'une DACD ont été rapportés dans la littérature. Les facteurs de risque peuvent se diviser en deux catégories non exclusives, à savoir ceux associés à la colonisation, c'est-à-dire à l'ancrage de spores ou de formes végétatives de la bactérie *C. difficile* dans l'intestin, et ceux associés au développement de DACD.

2.3 Aspects épidémiologiques

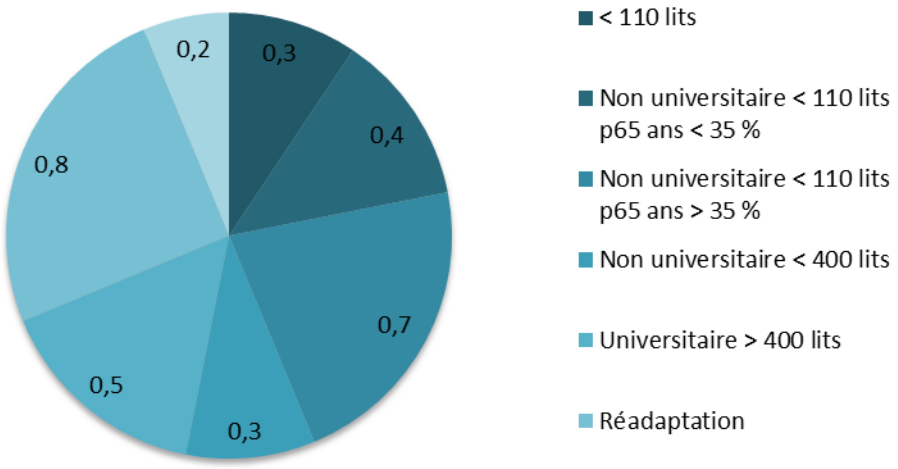
2.3.1 Données contextuelles

Selon les données les plus récentes (2014-2015) de l'INSPQ, le taux d'incidence de base rapporté par les établissements participant à la surveillance des infections à *C. difficile* est environ de 6,8 pour 10 000 jours-présence, soit 0,45 % [INSPQ, 2015]. Selon l'importance et la nature des établissements de santé, on remarque des différences; elles sont illustrées dans le graphique de la figure 2, ci-dessous. Le dénominateur utilisé englobe tous les patients admis, sans égard à la présence ou non de facteur de risque. Selon la répartition des cas, la majorité étaient liés à une hospitalisation actuelle ou antérieure dans l'installation déclarante. Selon les analyses effectuées par le LSPQ, en 2015, au total, 58 % des souches étaient du type NAP1 (42 %) et du type NAP1 relié (16 %). Ces résultats sont basés sur la combinaison des résultats de génotypage et d'analyse des toxines [INSPQ, 2016b].

Les statistiques montrent que les établissements non universitaires, où les usagers de 65 ans et plus représentent plus de 35 % des admissions, rapportaient un taux de DACD plus élevé que la moyenne, tout comme les milieux de réadaptation. Les hôpitaux spécialisés en pédiatrie sont ceux où les taux de DACD étaient les plus faibles, suivis de ceux ayant moins de 110 lits.

Le taux d'incidence de DACD chez les usagers sous antibiothérapie rapportés dans les études effectuées au Canada, et retenues dans la présente analyse, variait de 0,9 % à 5,8 %.

Figure 3 Répartition des taux d'incidence (%) de DACD en 2014-2015, selon la nature des établissements de santé participant à la surveillance des infections à *C. difficile*



2.4 Données expérientielles

Selon les cliniciens et les experts consultés, les taux d'incidence des DACD se sont beaucoup améliorés depuis la crise de 2003-2004. Plusieurs initiatives ont été mises en place en vue de contrôler les facteurs de risque sur lesquels une action clinique ou organisationnelle pouvait être entreprise. Selon eux, les établissements universitaires sont ceux où il y a le plus de travail à faire selon la nature de leur fonction, c'est-à-dire la formation des futurs professionnels de la santé dont les habitudes ne sont pas encore ancrées dans leur pratique. Concernant les centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD), il n'y aurait pas plus de cas de DACD que dans d'autres milieux lorsque les chambres sont occupées par une seule personne, ce qui ne serait pas le cas dans tous les CHSLD. Il arrive encore que des éclosions surviennent dans des unités de soins d'établissements du Québec, mais lorsqu'elles sont accentuées, les mesures d'hygiène, de prévention et de contrôle des infections permettent de contrôler l'éclosion puis de la résorber.

Il est à noter qu'en pédiatrie, la diarrhée est un effet indésirable fréquent des antibiotiques, mais que la colite à *C. difficile* est peu fréquente chez l'enfant.

2.4.1 Prévalence des cas asymptomatiques

Les statistiques retenues pour ce projet proviennent de documents canadiens, parce qu'elles doivent être applicables à la population québécoise. Ces documents ont été rédigés par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), ou par le Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee (CPS-IDIC) dans le cas des statistiques sur les enfants. La prévalence des cas asymptomatiques d'infection à *C. difficile* étant un facteur très important, les données relatives à celle-ci ont été mises à jour à l'aide des données publiées dans les récentes publications repérées.

Les données sur la prévalence chez les adultes sains (2 % à 5 %) et les personnes âgées (10 % à 20 %) proviennent d'un document produit par l'ASPC [2014a], tandis que les données portant sur les enfants sont tirées d'une publication de la Société canadienne de pédiatrie [Allen, 2014], qui rapporte que 15 % à 63 % des nouveau-nés, 3 % à 33 % des nourrissons et des tout-petits de moins de 2 ans et jusqu'à 8,3 % des enfants âgés de 2 ans et plus sont des porteurs asymptomatiques. Malgré le fait que la qualité méthodologique de cette publication ait été jugée faible selon AGREE II, les données scientifiques ont été conservées, parce qu'elles ont été corroborées par les données expérientielles et contextuelles, c'est-à-dire selon l'expérience des experts consultés (pédiatre et infectiologues-microbiologistes). Considérant que la prévalence des cas asymptomatiques est variable et plus élevée chez les enfants de moins de 1 an, aucun test diagnostique ne devrait être effectué chez ces derniers.

Les données scientifiques indiquant que 20 % à 50 % des patients adultes hospitalisés seraient porteurs de *C. difficile* proviennent d'un document publié par l'ACMTS [CADTH, 2014], lequel s'appuie sur des publications américaines [Zacharioudakis *et al.*, 2015; Riggs *et al.*, 2007; McFarland *et al.*, 1989]. Malgré un traitement antibiotique ciblé, 20 % à 30 % des patients auront une ou des récidives à la suite d'une DACD primaire [Leong et Zelenitsky, 2013]. Selon les membres du comité consultatif, la majorité des patients répondent à un premier traitement, mais de 20 % à 25 % des patients connaîtront une récidive.

Par définition, une récidive est une réapparition des symptômes de l'infection à *C. difficile* qui se produit dans les 8 semaines suivant l'infection précédente dont les symptômes étaient résolus. On estime également que de 40 % à 60 % des patients ayant eu une première récidive en subiront de multiples (soit 8 % à 16 % des patients initialement infectés par *C. difficile*), ce qui affecte fortement leur qualité de vie [Leong et Zelenitsky, 2013]. Faute d'antibiotiques efficaces pour mettre fin aux récidives, ces patients continuent généralement à prendre la vancomycine, et ce, malgré des résultats cliniques discutables. Dans de tels cas, des traitements expérimentaux peuvent être envisagés par des spécialistes en milieu hospitalier, par exemple la transplantation de microbiote fécal (TMF).

2.5 Modalités de prévention

2.5.1 Mesures à prendre et comportements à modifier pour prévenir le développement des infections à C. *difficile*

Les documents retenus ne présentaient pas de différences quant aux recommandations sur les équipements de protection, la gestion des équipements de soin et la décontamination de l'environnement.

Les auteurs des documents sélectionnés recommandent ceci :

- Ne pas effectuer de test de dépistage de *C. difficile* chez les porteurs asymptomatiques (recommandation forte, niveau de preuve de faible à moyenne).
- Les patients qui ont une infection à *C. difficile* et leurs visiteurs ainsi que les soignants devraient recevoir des informations sur la prévention et la manière d'effectuer le lavage des mains (preuves basées sur des opinions et des rapports d'experts).
- Le port de gants et de blouses de laboratoire (communément appelées « sarraus ») (recommandation forte, niveau de preuve élevé).

- L'équipement de soins (ex. : chaises et sièges d'aisance, manchettes à pression et stéthoscope) devrait être réservé à un seul patient (recommandation forte, niveau de preuve : moyenne à élevée).
- Tous les équipements de soins devraient être soigneusement nettoyés et désinfectés à l'aide d'un désinfectant à 1000 ppm de chlore disponible, et ce, immédiatement après l'utilisation (recommandation forte, niveau de preuve : moyenne à élevée).
- L'environnement du patient devrait être nettoyé et décontaminé fréquemment et régulièrement (au moins une fois par jour), tout particulièrement les surfaces telles que les tables, les chaises, les téléphones, les poignées de porte, les poignées et les chasses d'eau et les commandes du lit (recommandation forte, niveau de preuve : moyenne à élevée).

Dans la version de 2009 du GUO, les recommandations quant aux mesures préventives étaient générales et sommaires, tandis que dans la version de 2017 du GUO, cette section a été bonifiée. Selon les experts consultés, les établissements ont déjà mis en place des mesures de base de prévention bien définies. Dans la nouvelle version du GUO, il est donc requis de faire quelques rappels importants concernant les mesures de prévention des infections à *C. difficile,* telles que l'isolation du patient en milieu hospitalier, le lavage des mains et la désinfection de l'environnement. Au retour du patient à la maison, la mesure de prévention la plus importante reste le lavage des mains à l'eau et au savon parce qu'alors, son état de santé s'est amélioré et il est moins contagieux. Ces mesures de prévention tiennent compte de la malignité de la bactérie *C. difficile* et de la formation de spores, qui est son mode de dissémination.

2.6 Facteurs de risque

2.6.1 Facteurs de risque répertoriés dans les GPC

Parmi les GPC retenus pour la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, 8 guides abordent les facteurs de risque de façon descriptive, soit 1 GPC de bonne qualité méthodologique [NCEC, 2014], 4 GPC de qualité moyenne [Debast *et al.*, 2014; Dubberke *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2010] et 3 GPC de qualité faible [Sartelli *et al.*, 2015; HPN, 2014; Wilcox, 2013].

Parmi les facteurs de risque les plus cités, notons la prise d'antibiotiques (particulièrement les céphalosporines, les pénicillines à large spectre, la clindamycine et les fluoroquinolones), la durée de l'antibiothérapie, la durée de l'hospitalisation, une hospitalisation de moins de 60 jours et l'âge. La prise d'un IPP ou d'un antiacide est également rapportée comme étant un facteur de risque, bien que le niveau de preuve soit plus faible.

La majorité des GPC s'entendent sur les mêmes facteurs de risque associés aux patients, mais l'importance accordée à chacun varie selon leur effet à prédisposer les personnes à contracter une infection à *C. difficile*. Les facteurs le plus souvent cités sont :

- l'hospitalisation et l'hébergement dans un centre de soins de longue durée, en raison de l'exposition aux spores (niveau de preuve indéterminé),
- les interventions chirurgicales, l'âge, les opérations gastro-intestinales, la manipulation de l'appareil gastro-intestinal et les maladies sous-jacentes sérieuses (niveau de preuve indéterminé),

- l'immunodépression (thérapie immunodépressive post-transplantation, VIH et chimiothérapie anticancéreuse), l'historique de l'infection à *C. difficile* (recommandation forte, niveau de preuve faible).

Les traitements pharmacologiques le plus souvent cités dans les GPC comme facteurs de risque des infections à *C. difficile* sont :

- l'utilisation d'antiacides tels que l'anti-H_2 et les IPP (recommandation faible, preuve basée sur des opinions d'experts);
- la prise d'antibiotiques, particulièrement les céphalosporines, les pénicillines à large spectre, les fluoroquinolones et la clindamycine (recommandation forte, niveau de preuve élevé);
- l'utilisation d'agents antipéristaltiques (recommandation faible, preuve basée sur des opinions).

Étant donné que les GPC ne faisaient qu'une mention sommaire des facteurs de risque sans évaluation réelle du niveau de preuve attribué à chacun et que les membres du comité consultatif avaient également des questions complémentaires sur les facteurs de risque, les données probantes provenant de RS et d'études primaires ont été extraites et sont présentées dans la section ci-dessous.

2.6.2 Données probantes provenant de revues systématiques et d'études primaires

Une recherche complémentaire de la littérature a été effectuée afin de documenter plus précisément l'ampleur du risque de DACD, nosocomiale ou communautaire, associé aux facteurs énumérés ci-haut. Ainsi, cinq RS avec méta-analyses ont été recensées, dont quatre ont été jugées de qualité méthodologique moyenne [Vardakas *et al.*, 2016; Slimings et Riley, 2014; Brown *et al.*, 2013; Kwok *et al.*, 2012] alors que celle de Deshpande a été jugée de qualité élevée [Deshpande *et al.*, 2013]. Deshpande et ses collaborateurs, tout comme Brown et ses collaborateurs, rapportent des résultats sur les DACD acquises dans la communauté à la suite de la prise d'antibiotiques en utilisant des données issues d'études de cohortes ou d'études cas témoins. Slimings et Riley se concentrent quant à eux sur les DACD acquises à l'hôpital. Vardakas et ses collaborateurs ont fait le même exercice, mais en n'utilisant que des des données d'ECRA. Enfin, Kwok et ses collaborateurs rapportent des résultats sur l'association entre les DACD et la prise d'IPP en concomitance ou non avec des antibiotiques. De plus, sept études primaires jugées de qualité méthodologique moyenne ont été retenues en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion. Les participants de ces études viennent du Québec ou d'ailleurs au Canada ou des États-Unis [Brown *et al.*, 2014; Loo *et al.*, 2011; Stevens *et al.*, 2011; Dial *et al.*, 2008; Dubberke *et al.*, 2007b; Gaynes *et al.*, 2004; Clabots *et al.*, 1992]. Une étude canadienne [Morinville et McDonald, 2005] sur des enfants a aussi été recensée, mais la qualité méthodologique de cette publication n'a pas été évaluée.

2.6.2.1 Analyse des données

Les revues systématiques retenues, avec toutes les limites qu'elles comportent, montrent que la prise d'un antibiotique, indépendamment des classes, amènerait une augmentation du risque de base de DACD acquise dans la communauté de 3,55 à 10,6 fois alors qu'il augmenterait celui de DACD acquise à l'hôpital d'environ de 1,57 à 6,67 fois (se référer au tableau 3). Les pénicillines,

les céphalosporines de 2e, 3e et 4e génération, la clindamycine, les carbapénèmes, les quinolones et les sulphamidés sont les classes d'antibiotiques où l'association avec les DACD est statistiquement significative. L'ampleur de l'association semble, par contre, plus importante avec l'usage des céphalosporines de 3e et 4e génération, des carbapénèmes, de la clindamycine et des quinolones (particulièrement les DACD acquises dans la communauté concernant cette classe). Brown et ses collaborateurs classent les antibiotiques en trois catégories, soient ceux à risque élevé de DACD, où l'on retrouve les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes, les fluoroquinolones et la clindamycine, ceux à risque moyen, dont les pénicillines, les sulfamidés et les macrolides, et ceux à risque faible, qui ne comprennent que les tétracyclines [Brown *et al.*, 2013]. Selon les informations tirées des RS, le risque est augmenté d'au moins 16 fois avec la prise de clindamycine concernant les DACD acquises dans la communauté, mais seulement d'un peu plus de 2 fois concernant celles acquises à l'hôpital.

Les résultats (voir le tableau 4) de la revue de Vardakas et ses collaborateurs montrent que le risque de DACD associé aux pénicillines, selon les études incluses dans leurs analyses, est plus faible que celui associé aux céphalosporines, aux carbapénèmes et aux fluoroquinolones ainsi qu'aux macrolides et à la clindamycine. Ces chercheurs rapportent également un risque plus important associé à l'usage de céphalosporines ou de carbapénèmes, comparativement à celui de fluoroquinolones. La clindamycine demeure l'antibiotique dont le risque de DACD associé est le plus élevé. Ces résultats corroborent les résultats rapportés dans les études primaires recensées, où le risque augmente d'environ 32 fois avec la prise de clindamycine.

Les auteurs d'une récente revue narrative [Wilcox *et al.*, 2017] se questionnent cependant sur l'association entre les DACD et les classes et les générations d'antibiotiques. Selon eux, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que le mode d'administration peuvent influencer la concentration intestinale des antibiotiques et avoir une incidence différente sur le microbiome. Ce serait particulièrement le cas des céphalosporines où des membres de cette classe aux propriétés différentes se retrouvent dans des générations similaires. Les analyses structurelles et physicochimiques réalisées dans le cadre des travaux de l'INESSS sur les risques de réactions croisées entres les bêta-lactamines vont dans le même sens que ce que rapportent les auteurs de cette revue, à savoir que les catégorisations par génération sont problématiques et qu'on ne peut pas généraliser en attribuant des réponses à une molécule à une autre de la même génération. Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude n'est disponible dans la littérature pour corroborer ces hypothèses au regard de la survenue des DACD chez l'humain.

Les auteurs des documents retenus n'ont pas fait de distinction entre les durées de traitements administrés, les types d'administration (orale ou intraveineuse) et les types d'intervention (1re ou 2e intention). Ils n'ont pas, non plus, mentionné quels antibiotiques avaient été administrés lorsqu'ils traitaient d'une classe spécifique.

Tableau 3 Association entre la prise d'antibiotiques et le risque de DACD

Facteurs de risque	Résultats							
	Revues systématiques				Études primaires			
	Slimings, 2014 (AH)	Deshpande, 2013 (AC)	Brown, 2013 (AC)	Kwok, 2012 (AH et AC)	Brown, 2014* (AH)	Loo, 2011* (AH)	Dial, 2008 (AC)	Dubberke, 2007a (AH et AC)
	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	RR (IC à 95 %) ajusté	RC (IC à 95 %) ajusté	RR (IC à 95 %) ajusté	RC (IC à 95 %) ajusté
Prise d'antibiotiques	14 1,57 (1,31-1,87) 87,3 % (0,000)	8 6,91 (4,17-11,44) 95 % (< 0,00001)	5 3,55 (2,56-4,94) 90,6 % (< 0,001)	3 1,97 (1,29-3,01 60 %	1,79 (1,24-2,59)	6,67 (1,76-25,31)	10,6 (8,9-12,8)	NR
Aminoglycosyle	6 1,17 (0,66-2,07) 79,6 % (0,000)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pénicillines	9 1,23 (0,69-2,17) 93,8 % (0,000)	4 3,25 (1,89-5,57) 85 %	5 2,71 (1,75-4,21) 76,8 % (0,002)	NR	2,77 (1,56-4,90)	NA	4,3 (2,8-6,4)	ϕ association analyse multivariée
Aminopéniciline	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,6 (0,4-1,0)
Carbapénèmes	6 1,84 (1,26-2,68) 0 % (0,451)	NR	5 5,68 (2,12-15,23) 93,8 % (< 0,001) (inclut les monobactames)	NR	2,40 (0,93-6,23)	NR	NR	ϕ association analyse multivariée
Céphalosporines	8 1,97 (1,21-3,23) 89,9 % (0,000)	3 4,47 (1,60-12,50) 97 %		NR	2,70 (1,69-4,32)	NR	14,9 (10,9-20,3)	NR
1re génération	5 1,36 (0,92-2,00) 57,5 % (0,051)	NR	NR	NR	2,36 (1,36-4,10)	NR	NR	≤ 7 j. 0,7 (0,5-0,9) > 7 j. 5,6 (3,8-8,4)
2e génération	6 2,23 (1,47-3,37) 48,4 % (0,085)	NR	NR	NR		NR	NR	NR
3e génération	6 3,20 (1,80-5,71) 79,2 % (0,000)	NR	NR	NR	3,40 (2,02-5,72)	NR	NR	≤ 7 j. 0,9 (0,6-1,3) > 7 j. 9,2 (5,9-14,5)
4e génération	2	NR	NR	NR		NR	NR	≤ 7 j.

Facteurs de risque	Résultats							
	Revues systématiques				Études primaires			
	Slimings, 2014 (AH)	Deshpande, 2013 (AC)	Brown, 2013 (AC)	Kwok, 2012 (AH et AC)	Brown, 2014* (AH)	Loo, 2011* (AH)	Dial, 2008 (AC)	Dubberke, 2007a (AH et AC)
	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	N RC (IC à 95 %) I^2 (p)	RR (IC à 95 %) ajusté	RC (IC à 95 %) ajusté	RR (IC à 95 %) ajusté	RC (IC à 95 %) ajusté
	2,14 (1,30-3,52) 0 % (0,000)							2,2 (1,6-3,0) > 7 j. 3,3 (2,3-4,8)
Clindamycine	6 2,86 (2,04-4,02) 28,5 % (0,222)	2 20,43 (8,50-49,09) 76 %	3 16,80 (7,48-37,76) 66,7 % (0,05)	NR	NR	NR	31,8 (17,6-57,6)	ϕ association analyse multivariée
Macrolides	8 1,14 (0,59-2,19) 93,1 % (0,000)	3 2,55 (1,91-3,39) 42 %	4 2,65 (1,92-3,64) 48 % (0,12)	NR	NR	NR	3,9 (2,5-5,9)	ϕ association analyse multivariée
Quinolones	10 1,66 (1,17-2,35) 64,3 % (0,003)	3 5,65 (4,38-7,28) 0 %	5 5,50 (4,26-7,11) 10,9 % (0,34)	NR	2,16 (1,26-3,72)	NR	5,0 (3,7-6,9) [ciprofloxacine] 4,1 (2,4-7,1) [levofloxacine] 9,1 (4,9-17,0) [moxifloxaxcine]	≤ 7 j. 0,7 (0,5-0,9) > 7j. 2,5 (1,8-3,5) *90 % ciprofloxacine
Sulphamidés	5 1,78 (1,04-3,05) 70 % (0,010)	3 1,84 (1,48-2,29) 0 %	4 1,81 (1,34-2,43) 0 % (0,56)	NR	NR	NR	1,2 (0,4-3,3)	NR
Tétracyclines	3 0,77 (0,22-2,73) 48,5 % (0,143)	3 0,91 (0,57-1,45) 0 %	3 0,92 (0,61-1,40) 0 % (0,98)	NR	NR	NR	1,1 (0,1-8,6)	NR
Vancomycine IV	NR	NR	NR	NR	3,19 (1,62-6,26)	NR	NR	≤ 7 j. 1,1 (0,8-1,5) > 7 j. 1,9 (1,3-2,7)

*Non incluse dans les revues systématiques retenues qui distinguent les infections acquises à l'hôpital de celles acquises dans la communauté.

Abréviations : AC : infection acquise dans la communauté; AH : infection acquise à l'hôpital; I^2 : khi carré; IC : intervalle de confiance; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; j : jours; N : nombre d'études incluses dans l'analyse;;; NR : non rapporté; p : valeur p; RC : rapport de cote; RR : risque relatif

Tableau 4 Comparaison des antibiotiques selon le risque d'infection à *C. difficile*

Vardakas, 2016 (AC et AH)	N	RR (IC à 95 %)	I^2
Pénicillines comparativement aux autres	24	0,48 (0,32-0,72)	0 %
Céphalosporines comparativement aux autres	35	1,09 (0,84-1,42)	27 %
Céphalosporines comparativement aux pénicillines	11	2,36 (1,32-4,23)	0 %
Céphalosporines comparativement aux quinolones	8	2,84 (1,60-5,06)	0 %
Carbapénèmes comparativement aux autres	22	2,26 (1,64-3,11)	0 %
Carbapénèmes comparativement aux céphalosporines	10	2,24 (1,46-3,42)	0 %
Carbapénèmes comparativement aux quinolones	5	2,44 (1,32-4,49)	0 %
Clindamycine comparativement aux autres	5	3,92 (1,15-13,43)	0 %

Abréviations :I^2 : khi carré; IC : intervalle de confiance; N : nombre d'études incluses dans l'analyse; RR : risque relatif

Dans le tableau F42 de l'**annexe F**, les résultats de l'étude de Brown et ses collaborateurs [2014] montrant que la prise d'antibiotiques augmente le risque d'infections à *C. difficile* indiquent également que ce risque n'est pas augmenté par la prise de plus d'un antibiotique. Par contre, Stevens et ses collaborateurs rapportent pour leur part que l'augmentation du nombre d'antibiotiques administrés fait augmenter le risque d'infection, qui peut s'avérer jusqu'à neuf fois plus élevé lorsqu'un patient prend cinq antibiotiques et plus.

Le nombre de jours consécutifs de la prise d'antibiotiques a un impact de plus du double (RR variant de 2,10 à 2,84) pourvu que le nombre de jours soit de plus de 4 selon l'étude de Brown et ses collaborateurs, mais de plus de 8 selon l'étude de Stevens et ses collaborateurs. Dubberke et ses collaborateurs obtenaient des résultats similaires à ceux observés plus haut, soit que le risque associé aux céphalosporines de 1re et 3e génération, aux fluoroquinolones et à la vancomycine intraveineuse augmentait lorsqu'elles étaient administrées pour une durée de plus de 7 jours, tandis que le risque associé aux céphalosporines de 4e génération augmentait de façon significative, même en deçà de 7 jours.

Par contre, le risque d'infection à *C. difficile* diminue avec le temps; il est à son plus haut suivant la prise des antibiotiques (0 à 5 jours) et diminue par la suite.

De plus, les résultats de Brown et ses collaborateurs montrent que le risque s'accroît, particulièrement lorsque le temps écoulé depuis le début de la première prise d'antibiotiques lors d'une hospitalisation donnée diminue et que les deux prises sont rapprochées (ex. : à 3 et à 6 jours).

D'autre part, six publications [Brown *et al.*, 2014; Loo *et al.*, 2011; Dial *et al.*, 2008; Morinville et McDonald, 2005; Gaynes *et al.*, 2004; Clabots *et al.*, 1992] traitent de la période où le patient est à risque en raison de la prise d'antibiotiques. Dial et ses collaborateurs, tout comme Gaynes et ses collaborateurs, mentionnent qu'une période de 30 jours précédant l'infection à *C. difficile* serait à considérer, alors que Morinville et McDonald mentionnent plutôt une période de 30 à 60 jours et Clabots et ses collaborateurs, une période de 14 jours (voir l'**annexe F**).

Dans le tableau F43 de l'**annexe F**, la revue de Kwok et ses collaborateurs rapporte que les IPP semblent augmenter le risque d'une infection à *C. difficile* d'environ deux fois, mais de plus de trois fois lorsque les IPP sont pris avec des antibiotiques en concomitance. [Kwok *et al.*, 2012] Dubberke et ses collaborateurs rapportent, pour leur part, que les anti-H2 ne semblent

augmenter le risque que très légèrement, lorsqu'ils l'augmentent, et que l'âge est également un facteur de risque [Dubberke *et al.*, 2007b] De plus, les maladies inflammatoires semblent augmenter le risque de plus de quatre fois.

La période qui incluait l'hospitalisation précédant l'infection à *C. difficile* était tout aussi variable, soit moins de 30 jours [Clabots *et al.*, 1992] (publication de qualité moyenne), moins de 2 mois [Loo *et al.*, 2011; Dubberke *et al.*, 2007a] (publications de qualité moyenne) et de 30 à 60 jours [Morinville et McDonald, 2005] (document canadien dont la qualité n'a pas été évaluée). Le nombre d'hospitalisations semble avoir son importance comme facteur de risque, mais seulement lorsque les résultats sont ajustés; il faut donc faire attention à la valeur des preuves disponibles [Dial *et al.*, 2008]. La publication de Dial et ses collaborateurs est de qualité moyenne.

Les membres du comité consultatif ont discuté de clarifier la période durant laquelle l'hospitalisation devrait avoir eu lieu, soit au cours des deux mois précédant la DACD. Selon leur expérience et compte tenu des données, l'hospitalisation doit effectivement avoir eu lieu au cours des deux mois précédant les symptômes de DACD.

Le risque associé à la durée de l'hospitalisation (séjour) variait selon les publications (se référer à l'**annexe F**), soit de 13 % dans le cas d'un séjour de 1 à 2 semaines ou 50 % dans le cas d'un séjour de plus de 4 semaines [Clabots *et al.*, 1992], de 28 jours [Bignardi, 1998] ou de 14 jours [Huang *et al.*, 2014a]. Ces trois publications étaient de qualité moyenne, très faible et faible, respectivement.

2.6.3 Données contextuelles et savoir expérientiel sur les facteurs de risque

De par leur expérience, les membres du comité consultatif considèrent que les antibiotiques représentent le facteur de risque le plus important. Ils sont d'avis que l'utilisation des antibiotiques doit être restreinte. Les experts considèrent également qu'il y a une conséquence relativement importante de l'hospitalisation et de l'hébergement dans un centre de soins de longue durée, qui sont des facteurs de prédisposition chez des patients, particulièrement ceux sous antibiothérapie.

Selon eux, les autres facteurs sont des facteurs de prédisposition chez des patients qui sont sous antibiothérapie, dont les antécédents d'infection à *C. difficile*, l'âge et l'immunodépression.

Les membres du comité consultatif ont discuté de clarifier, dans la version de 2017 du GUO, la période de la prise d'antibiotiques pour refléter ce que rapporte la littérature, soit les deux mois précédant la diarrhée. Selon leur expérience et compte tenu des données, le risque associé à la durée de la prise d'antibiotiques est considéré très faible et la période de la prise d'antibiotiques qui devrait être considérée comme un facteur de risque est de 2 mois précédant les symptômes de DACD.

Selon ces mêmes membres, la prise d'antipéristaltiques n'est pas un facteur de risque et ces derniers peuvent même parfois aider à la guérison de l'infection à *C. difficile* en raison de leur mécanisme d'action, qui est de diminuer le mouvement péristaltique du tube digestif.

Une mise en garde sur les IPP a été conservée dans le GUO; même s'il y a une controverse, les IPP eux-mêmes ne sont pas considérés officiellement comme un facteur de risque, mais sont souvent présents lors d'infections à *C. difficile*, ce qui a incité les membres du comité consultatif à maintenir la mise en garde. Les auteurs des documents sélectionnés s'entendent tous pour dire que les IPP font augmenter l'incidence des infections à *C. difficile*; toutefois, le niveau de preuve est faible.

2.7 Manifestions cliniques et critères diagnostiques

2.7.1 Paramètres cliniques et analytiques menant au diagnostic des infections à *C. difficile*

Les paramètres cliniques et analytiques menant au diagnostic des infections à *C. difficile* sont basés sur des données de sensibilité des tests utilisés ainsi que la spécificité et la facilité d'exécution de ceux-ci. Les éléments communs des documents sélectionnés sont présentés ci-dessous :

- Les tests doivent être effectués seulement sur des selles informes afin d'éviter d'attribuer des résultats positifs à des porteurs asymptomatiques, même si ces derniers ne contractent ou ne contracteront pas d'infection à *C. difficile* (recommandation forte, preuves de qualité élevée).
- De façon générale, les auteurs des études se basent sur les symptômes cliniques pour diagnostiquer une infection à *C. difficile* et ils confirment leur disgnostic à l'aide de différents tests, de préférence les tests immunologiques enzymatiques pour détecter les toxines de *C. difficile* et les essais immunoenzymatiques (EIA) pour détecter le glutamate déshydrogénase (GDH).
- Certains auteurs mentionnent la culture cellulaire, qui n'est pas pratique en raison du délai pour obtenir le résultat et la difficulté de faire croître les bactéries *C. difficile* sur des milieux de culture. La culture de *C. difficile* seule ne suffit pas, parce que ce ne sont pas toutes les souches de *C. difficile* qui produisent la toxine.
- Quant au test d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) ou l'amplification en chaîne par polymérase (PCR), il ne semble pas être préconisé, et ce, en raison de l'augmentation des taux de détection des porteurs asymptomatiques. Il peut faire augmenter le taux de détection de la colonisation asymptomatique, donc il ne doit être effectué que sur les patients chez lesquels une ICD est suspectée (recommandation forte, preuve de qualité moyenne).
- Dans presque toutes les publications, les auteurs recommandent de ne pas répéter les tests diagnostiques, soit durant l'épisode ou après. Certains recommandent de ne répéter les tests que si une récidive est suspectée, c'est-à-dire plus de 8 semaines après la guérison, soit à la fin de l'épisode initial (recommandation forte, preuve basée sur l'opinion d'experts). Les résultats de ces tests pourraient s'avérer positifs en raison de la présence de toxines résiduelles dans les selles, même si le patient est guéri.

Dans les différences observées, il y a l'importance que les publications donnent à la culture cellulaire et aux autres tests. Une publication de Sartelli et ses collaborateurs [2015] étend même le diagnostic à l'échographie et à la sigmoïdoscopie, mais ces techniques sont trop spécifiques pour la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, lequel s'adresse à la première ligne des services de santé. De plus, cette dernière publication est de qualité faible.

L'Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) [Trubiano *et al.*, 2016] et la Société canadienne de pédiatrie [Allen, 2014] indiquent que les tests de détection ne devraient pas être effectués chez les enfants significativement symptomatiques qui présentent des facteurs de risque prédisposants, puisqu'un test positif chez ces patients n'est pas cliniquement significatif.

Concernant les données expérientielles et contextuelles, selon les experts du comité consultatif, il est important de comprendre que ce n'est pas la recherche de *C. difficile* qu'il faut faire, mais bien la recherche de toxines. Aucun test de référence standard (*gold standard*) n'existe pour diagnostiquer les infections à *C. difficile*. À prime à bord, c'est l'état de santé du patient, particulièrement le nombre de diarrhées ainsi que la consistance de celles-ci, qui orientent le professionnel de la santé. Une confirmation est requise, habituellement un test de présence de toxines A et/ou B de *C. difficile*. Concernant les enfants, il a été mentionné qu'aucun test diagnostique ne devrait être fait chez un enfant de moins de 2 ans.

Les tests diagnostiques utilisés dans les établissements du Québec, ainsi que le volume d'analyses effectuées, ont été fournis par la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du MSSS. Au Québec, plus de 127 000 tests pour détecter *C. difficile* ont été faits sur une période d'un an (2014-2015). En ordre décroissant d'utilisation (n indique le nombre de tests effectués), les tests sont :

- la détection du gène de la toxine B de *C. difficile* (TAAN) (n = 47 410),
- l'ELISA sur microplaque (toxines A et B) (n = 22 073),
- l'ELISA sur membrane du GDH (test rapide) (n = 18 056),
- l'ELISA sur membrane du GDH et des toxines A et B (n = 17 842),
- la détection des toxines A et B en culture cellulaire (n = 13 169), et
- l'ELISA sur membrane des toxines A et B (test rapide) (n = 8 488).

Au Québec, les tests diagnostiques sont majoritairement des tests de la présence de toxines A et/ou B de *C. difficile*. Certains tests de GDH (n = 18 056) sont faits en tests rapides, mais ceux-ci peuvent avoir été confirmés par la suite par un test de présence de toxines.

2.7.2 Critères de gravité et principales manifestations cliniques (signes et symptômes) d'une infection à *C. difficile* chez l'enfant et chez l'adulte

2.6.2.1 Adultes

Les auteurs des différentes publications tentent bien que mal de définir les catégories de gravité d'une infection à *C. difficile*. Les définitions se ressemblent d'une publication à une autre, mais elles montrent toutes certaines variantes et le fait le plus important à noter est que ces définitions ne sont pas validées en raison du manque de preuves et de données probantes disponibles dans les publications (se référer à l'**annexe F**). Les catégories de gravité « légère », « sévère », « compliquée » et « récidive » ont été utilisées dans la version de 2017 du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* pour orienter les professionnels de la santé qui utiliseront ce GUO. Ces catégories ont été déterminées en fonction de la portée de la prise en charge du patient infecté ainsi que des traitements d'antibiothérapie, lesquels diffèrent selon la catégorie.

Les critères définis dans les sections suivantes sont bien connus des professionnels de la santé et sont, pour la majorité, évalués de façon régulière dans les établissements. N'étant pas validés, les critères définis proviennent d'opinions d'experts dans toutes les publications recensées. De plus, le niveau des preuves sur lesquelles ont été basés ces critères et les recommandations associées n'a pas été évalué dans les publications.

Légère

De façon générale, les définitions des publications recensées incluent le nombre de selles diarrhéiques obtenues en 24 ou 36 heures, la caractérisation de ces selles, la présence de symptômes aggravants et de certains paramètres hématologiques et biochimiques.

Les définitions recommandées sont donc basées sur la littérature scientifique ainsi que sur les données expérientielles et contextuelles. De façon générale, les publications définissent une infection à *C. difficile* d'intensité légère à modérée en considérant qu'il devait y avoir à la base plus de 3 selles informes en 24 heures consécutives, et qu'une infection à *C. difficile* d'intensité modérée incluait les critères d'une infection à *C. difficile* légère auxquels s'ajoute le critère du nombre élevé des globules blancs, mais inférieur à 15 x 10^9/l. Il fallait également que tout critère d'une infection à *C. difficile* sévère soit exclu.

Selon les experts du comité consultatif, il est difficile de faire la distinction entre les infections à *C. difficile* légère et modérée. La limite entre ces deux catégories est mal définie et, de plus, comme il a été mentionné ci-dessus, ces catégories ne sont pas validées. Par ailleurs, étant donné que le traitement est le même, la version de 2017 du GUO a été subdivisée selon les catégories de gravité de l'infection, soit celles d'intensité légère, sévère, compliquée et les récidives.

Sévère

Même s'il n'est pas officiellement indiqué d'utiliser certains paramètres de gravité plutôt que d'autres et puisque ces paramètres ne sont pas validés, les publications s'entendent généralement pour utiliser les paramètres de compte des globules blancs supérieur ou égal à 15 x 10^9/l, ou une hausse aiguë du taux de créatinine sérique de 1,5 fois le taux de base de la personne, un taux d'albumine sérique inférieur à 30 g/l, une température supérieure à 38,5 °C, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon, des frissons, une péritonite ou une preuve de perforation ou d'occlusion (iléus) de l'intestin. Par contre, certaines publications soulèvent des différences, telles que :

- des douleurs abdominales (un GPC de qualité élevée [NCEC, 2014] et un autre de qualité moyenne [Surawicz *et al.*, 2013]),
- un diamètre colique de 6 cm, un épaississement de la paroi colique, une infiltration de la graisse péricolique, un ascite sans autre explication, un taux de lactate sérique de 5 mmol/l (GPC de faible qualité [Tissot et Maillard, 2014]),
- une instabilité hémodynamique, une insuffisance respiratoire (GPC de faible qualité [Trubiano *et al.*, 2016])

Suivant une discussion avec les membres du comité consultatif, les critères de gravité à surveiller sont les suivants :

- la température supérieure à 38,5 C,
- un compte de globules blancs supérieur ou égal à 15 x 10^9 cellules/l,
- l'augmentation de la créatinine sérique de 50 % au-dessus du niveau de base habituel du patient et
- le taux d'albumine sérique inférieur à 30 g/l.

Le choix est basé sur la facilité d'évaluation de ces critères par les professionnels de la santé ainsi que leur pertinence clinique. Il est à noter qu'un seul de ces critères est nécessaire pour que l'infection à *C. difficile* soit considérée comme sévère.

Compliquée

Les critères généralement retenus par les auteurs des publications sélectionnées sont la présence d'iléus ou de mégacôlon toxique. Les éléments divergents sont plus nombreux, et incluent :

- la fièvre, le changement de l'état mental, le compte des globules blancs, le taux de lactate sérique ou la défaillance d'un organe (GPC de qualité moyenne [Surawicz *et al.*, 2013] ou de faible qualité [HPN, 2014]),
- la septicémie ou la perforation (GPC de qualité faible [Tissot et Maillard, 2014] et quelques documents canadiens [Saskatchewan, 2015; PICNet, 2013]),
- la péritonite [Saskatchewan, 2015; PICNet, 2013],
- l'hypotension (GPC de qualité élevée [NCEC, 2014]; moyenne [Surawicz *et al.*, 2013] et faible [HPN, 2014]),
- la nécessité d'une colectomie (GPC de qualité faible [Tissot et Maillard, 2014]) et l'admission aux soins intensifs (GPC de qualité faible [HPN, 2014] et moyenne [Surawicz *et al.*, 2013]).

Après délibérations et en se basant sur les données expérientielles et contextuelles, les experts du comité consultatif ont noté que parmi les critères de gravité, les plus importants sont les suivants :

- l'hypotension avec ou sans utilisation requise de vasopresseurs,
- iléus ou mégacôlon toxique,
- perforation de l'intestin,
- septicémie,
- changements de l'état mental,
- compte de globules blancs supérieur ou égal à 35×10^9 cellules/l ou inférieur à 2×10^9 cellules/l,
- taux de lactate sérique supérieur à 2,2 mmol/l,
- ou toute preuve de défaillance d'un organe.

Ces critères étaient ceux qui caractérisaient le plus l'infection à *C. difficile* compliquée et la présence d'un seul de ces critères est suffisante pour que l'infection soit considérée comme compliquée.

Récidive de l'infection à *C. difficile*

L'information a été extraite de huit publications soit, trois GPC de qualité moyenne [Debast *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2010] et quatre GPC de qualité faible [Trubiano *et al.*, 2016; HPN, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013] ainsi qu'un document canadien [Saskatchewan, 2015]. La définition d'une récidive d'infection à *C. difficile* comme étant un épisode qui se produit dans les 8 semaines ou moins après le début de l'épisode précédent,

à condition que les symptômes de l'épisode précédent soient résolus, était commune à l'ensemble des publications, à l'exception de celle de Wilcox [2013], qui établit une période de 30 jours au lieu de 8 semaines (56 jours).

Les experts en sont venus à un consensus et la définition de récidive suivante a été retenue : réapparition des symptômes de l'infection à *C. difficile* qui se produit dans les 8 semaines suivant l'infection précédente dont les symptômes étaient résolus. Cette position repose sur les données expérientielles corroborant la période établie pour qu'une infection initiale soit considérée comme guérie et les symptômes, résolus, et constitue une récidive avec la reprise des symptômes, contrairement à un échec au traitement, lequel se constate au cours d'une période plus courte, ou à une nouvelle infection, laquelle survient en deçà de 8 semaines.

2.6.2.2 Enfants

Peu de publications traitent de façon détaillée de l'infection à *C. difficile* chez les enfants, mais dans un GPC de qualité élevée, quelques distinctions entre les adultes et les enfants sont rapportées [Dubberke *et al.*, 2014]. Toutefois, la Société canadienne de pédiatrie [Allen, 2014] a publié une série de recommandations qui ont été prises en considération dans le cadre des présents travaux.

Les membres du comité consultatif ont suggéré de citer des faits de façon à orienter les professionnels de la santé et de se baser majoritairement sur la publication de la Société canadienne de la pédiatrie concernant l'infection à *C. difficile* chez les enfants. Il semble qu'une légère augmentation d'infections à *C. difficile* soit observée chez les enfants depuis les dernières années [Allen *et al.*, 2013]. Par ailleurs, selon le comité d'experts, il semblerait qu'il y ait un besoin de rappeler aux professionnels de la santé que chez l'enfant, une diarrhée est un effet indésirable fréquent associé à la prise d'antibiotiques et que l'infection à *C. difficile* peut être envisagée si l'enfant présente une diarrhée profuse. Ces diarrhées aqueuses constituent la manifestation la plus fréquente d'infections à *C. difficile* chez les enfants. Puisque les toxines produites par *C. difficile* peuvent causer une sécrétion de fluides des cellules intestinales, une diarrhée aqueuse peut en résulter. Cependant, puisque la bactérie *C. difficile* est si souvent présente chez les enfants asymptomatiques, il est difficile de démontrer qu'elle est responsable de ce syndrome, qui est généralement bénin chez ces patients [Allen *et al.*, 2013].

2.8 Modalités de pratique

2.8.1 Principes de traitement

Mesures générales

Les mesures générales incluent tout traitement de base que les patients pourraient recevoir préalablement au développement d'une infection à *C. difficile* et qui pourraient être administrés en concomitance avec le traitement d'antibiothérapie des infections à *C. difficile*. Une analyse des données recensées sur les agents antipéristaltiques, les laxatifs, les antibiotiques autres que ceux administrés contre *C. difficile*, les IPP et les opiacés est présentée ci-dessous.

En ce qui concerne les agents antipéristaltiques, la majorité des GPC [Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010] mentionnaient de cesser tout traitement par ces agents lorsqu'une infection à *C. difficile* est suspectée. Les agents antipéristaltiques (ex. : lopéramide ou chlorhydrate de diphénoxylate) ayant pour effet de ralentir la motilité intestinale doivent être utilisés avec prudence lorsque leur

utilisation est nécessaire pour traiter une affection concomitante. De par leur action, ils retardent l'excrétion de l'agent infectieux ou peuvent parfois causer des complications (ex. : mégacôlon). L'arrêt de la prise d'agents antipéristaltiques est donc préconisé lorsqu'une infection à *C. difficile* est confirmée. Les opiacés, qui ralentissent également la motilité intestinale, doivent aussi être cessés, tout comme les laxatifs, dont l'effet est d'amplifier les diarrhées, lesquelles sont déjà intenses lors d'infections à *C. difficile*.

Les GPC indiquaient également de réévaluer et des cesser, si possible, l'usage des antibiotiques et des IPP [Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010]. Ces recommandations fournies dans les GPC ne reposent pas nécessairement sur des preuves de niveau élevé, mais plutôt sur des données expérientielles obtenues des experts qui ont participé aux comités de mise en place de ces GPC. Elles reposent également sur les aspects physiologiques observés, combinés aux mécanismes d'action des médicaments qui agissent sur l'intestin.

Il semble évident que l'usage des antibiotiques devrait être cessé lorsque l'on suspecte qu'ils sont la cause de l'infection à *C. difficile* chez un patient, étant donné qu'ils constituent un facteur de risque important (se référer à la section « Facteurs de risque » ci-dessus pour obtenir plus de détails).

Selon les experts, ces considérations font partie des bonnes pratiques devant être utilisées en clinique. Ils considèrent que, lorsqu'une infection à *C. difficile* est suspectée, l'usage des agents péristaltiques et les laxatifs devrait être cessé et l'usage des antibiotiques, des IPP et des opiacés devrait être réévalué et cessé, dans la mesure du possible. Il a été mentionné que les opiacés peuvent augmenter le risque de perforation intestinale. Selon l'expérience des membres du comité, il n'est pas rare que des patients prennent des laxatifs par habitude. Or, ces médicaments en vente libre agissent sur l'intestin; c'est pourquoi il est important que les patients en cessent l'usage lorsqu'ils sont atteints d'une DACD.

Parmi les mesures générales, plusieurs GPC recommandent de ne pas traiter les porteurs asymptomatiques, parce qu'ils ne présentent pas de symptômes d'infection à *C. difficile*. Cette recommandation est jugée forte, puisque la prévalence des cas asymptomatiques est assez importante, soit de 2 % à 5 % chez les adultes sains. Le traitement antimicrobien n'est pas efficace pour la décolonisation de *C. difficile* et peut même faire augmenter le risque de contracter une infection à *C. difficile* dans le futur. [Dubberke *et al.*, 2014]

Traitement de soutien

Il est essentiel d'inclure des recommandations quant aux traitements de soutien dans un GUO pour faciliter le travail des cliniciens en leur rappelant des mesures applicables à une situation donnée. Ainsi, deux recommandations quant au traitement de soutien sont fréquemment relevées dans les GPC et les documents canadiens sélectionnés, à savoir réhydrater le patient et corriger les électrolytes. Ces deux mesures ont également été mentionnées par les membres du comité consultatif.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie est le traitement de choix pour traiter les infections à *C. difficile*, quelle que soit la gravité de la maladie.

2.8.1.1 Premier épisode d'infection légère à *C. difficile*

Un élément commun dans les GPC est d'utiliser le métronidazole à raison de 500 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours ou 10 à 14 jours. La monographie du métronidazole mentionne que la durée standard du traitement est de 10 jours. Le niveau de preuve de cette recommandation est élevé ([NCEC, 2014] de qualité méthodologique élevée, [Debast *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010] de qualité moyenne et [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; HPN, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013] de qualité faible). Cette option est également recommandée dans les documents canadiens [Saskatchewan, 2015; PICNet, 2013] de même que chez les enfants [Allen, 2014]. Dans les cas d'intolérance ou d'allergie au métronidazole, et chez les femmes enceintes ou qui allaitent, la vancomycine devrait être utilisée au dosage standard, soit 125 mg, 4 fois par jour pendant 10 jours ou 14 jours, selon les documents consultés.

Le métronidazole et la vancomycine, par voie orale, sont généralement efficaces pour traiter une infection à *C. difficile*. Certaines données probantes semblent indiquer que la vancomycine serait plus efficace que le métronidazole, quoique plusieurs patients répondent bien au métronidazole dans les cas d'infections moins sévères. Nelson et ses collaborateurs rapportent que la vancomycine semble plus efficace que le métronidazole (RR de 0,90 [IC à 95 % : 0,84 à 0,97]) dans quatre études, dont deux rapportent un RR supérieur ou égal à 1,00. [Nelson *et al.*, 2017]

La principale différence observée dans les GPC est la durée du traitement, qui varie de 10 à 14 jours. La monographie de la vancomycine prévoit, pour traiter la colite pseudomembraneuse associée à la prise d'antibiotiques et causée par *C. difficile*, la posologie quotidienne habituelle de 125 mg à 500 mg, administrée par voie orale toutes les 6 à 8 heures pendant 7 à 10 jours.

Selon l'expérience des membres du comité consultatif, le métronidazole est utilisé pour traiter les infections à *C. difficile* légères, mais moins souvent que la vancomycine dans les établissements. Le choix de cette pratique repose sur le coût de cet antibiotique, qui est plus élevé en pharmacie d'hôpital que celui de la vancomycine. Par contre, selon eux, le métronidazole peut demeurer le traitement de première intention dans le cas d'une infection légère, étant donné qu'il y a encore des patients qui réagissent bien au métronidazole. D'autre part, même si aucun effet tératogène du métronidazole n'a été démontré, ce dernier traverse la barrière placentaire et passe rapidement dans le sang du fœtus. Bien que des femmes enceintes aient déjà été traitées par métronidazole sans complication apparente, les effets de ce médicament sur l'organogenèse humaine ne sont pas connus. De même, le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines de celles que l'on trouve dans le plasma. Pour l'ensemble de ces raisons, la vancomycine devrait être le traitement de première intention chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent, chez les patients allergiques au métronidazole, ceux chez lesquels son usage est contre-indiqué (ex. : patients qui prennent de la warfarine) ou ceux qui présentent une détérioration de leur état de santé. Par ailleurs, la vancomycine devient le traitement de deuxième intention lors d'un échec au traitement par le métronidazole, observé après 3 à 5 jours de traitement.

Les experts ont également mentionné que les traitements recommandés par la Société canadienne de pédiatrie dans leurs publications [Allen *et al.*, 2014] sont ceux utilisés par les cliniciens, soit le métronidazole à raison de 30 mg/kg/jour en 4 doses orales pendant 10 à 14 jours (maximum de 2 g/jour). La vancomycine à raison de 40 mg/kg/jour en 4 doses orales pendant 10 à 14 jours (maximum de 125 mg PO QID) ne doit être utilisée que dans les cas d'allergie ou de contre-indication au métronidazole, ou encore s'il y a détérioration de l'état de santé du patient après 3 à 5 jours de traitement.

2.8.1.2 Premier épisode d'infection *à C. difficile* sévère ou compliquée

Les GPC sélectionnés recommandent, de façon générale, l'utilisation de vancomycine par voie orale à raison de 125 mg à 500 mg, 4 fois par jour pendant 10 jours ou 10 à 14 jours. S'il y a des complications (voir la section intitulée « Critères de gravité et les principales manifestations cliniques d'une infection à *C. difficile* chez l'enfant et l'adulte »), le métronidazole administré par intraveineuse (IV) est habituellement ajouté. Le niveau de preuve de cette recommandation est élevé ([NCEC, 2014] de qualité méthodologique élevée, [Debast *et al.*, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010] de qualité moyenne et [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; HPN, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013] de qualité faible). Encore une fois, cette option est également recommandée dans les documents canadiens [Saskatchewan, 2015; PICNet, 2013]. Elle s'applique également aux enfants, à des doses ajustées [Allen *et al.*, 2014].

Dans les GPC, on recommande également une consultation avec un chirurgien le plus rapidement possible pour éviter que des complications plus graves, allant jusqu'au décès du patient, ne surviennent et afin que le patient soit évalué rapidement en vue d'une intervention chirurgicale éventuelle (recommandation forte, preuve de qualité faible).

Selon l'expérience des experts, la majorité des cliniciens, que ce soit en première ligne ou en établissement, prescrivent la vancomycine (125 mg PO QID) dans les cas d'infection sévère, et ce, durant 14 jours. La dose de cet antibiotique peut être augmentée à 500 mg et le métronidazole intraveineux peut aussi être ajouté dans les cas d'infection compliquée. La pratique actuelle est donc conforme à ce que l'on recommande dans la majorité des GPC. Selon les experts, aussitôt que des signes ou des symptômes d'une infection sévère ou compliquée sont observés, le patient doit être dirigé vers un spécialiste (microbiologiste-infectiologue ou gastroentérologue), qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte.

2.8.1.3 Première récidive

Concernant la première récidive, les GPC font en général les mêmes recommandations que celles qui s'appliquent à l'épisode initial. Ainsi, cinq publications recommandent la fidaxomicine pour traiter les récidives [Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; NCEC, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013]. Wilcox [2013] recommande en priorité la fidaxomicine par voie orale (200 mg BD) (niveau de preuve élevé) pour traiter les récidives. Dans ce même guide, la vancomycine par voie orale (125 mg PO QID) représente une autre option.

Chez les enfants, l'ASID [Trubiano *et al.*, 2016] recommande la vancomycine (10 mg/kg/dose jusqu'à 125 mg) par voie orale 4 fois par jour pendant 10 jours. Par contre, il faut tenir compte que cette publication a une méthodologie de qualité faible.

Selon leur expérience clinique, les experts ont confirmé que les cliniciens utilisent le traitement qui avait préalablement été efficace pour guérir l'infection à *C. difficile* lors du premier épisode, ce qui est mentionné dans la plupart des GPC.

2.8.1.4 Deuxième récidive et les suivantes

La majorité des publications recommandent la vancomycine administrée en traitement dégressif, c'est-à-dire à une concentration qui diminue sur des périodes fixes ou une transplantation de microbiote fécal (TMF). La vancomycine pulsée est également recommandée pour traiter les récidives chez les enfants [Trubiano *et al.*, 2016].

Les experts du comité consultatif ont confirmé que le traitement recommandé dans la version de 2009 du GUO est le même que celui couramment utilisé pour traiter une deuxième récidive et

les suivantes, soit le traitement de 42 jours par vancomycine, mais il est important de diriger le patient vers un spécialiste dans les cas de récidive subséquente. Ces patients pourront recevoir d'autres traitements qui doivent être effectués en milieu hospitalier, tels que la TMF.

2.8.2 Questions de recherche complémentaires sur les traitements

Certains aspects, qui ont suscité des questions chez les membres du comité consultatif et qui sont insuffisamment documentés dans les GPC, ont nécessité une recherche additionnelle dans la littérature.

Données de la littérature sur les surinfections aux entérocoques résistant à la vancomycine dans le contexte de *C. difficile*.

Quelques publications traitant de ce sujet ont été repérées. Ces publications [Fujitani *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2010; Al-Nassir *et al.*, 2008b; Poduval *et al.*, 2000] étaient de qualité moyenne, à l'exception de deux [Cheng *et al.*, 2011; Sethi *et al.*, 2009], qui étaient de qualité faible.

L'administration de métronidazole et de vancomycine peut entrainer l'émergence de souches d'entérocoques résistantes à un même degré [Sethi *et al.*, 2009; Al-Nassir *et al.*, 2008b]. Dans le même sens, Cohen et ses collaborateurs [2010] et Cheng et ses collaborateurs [2011] recommandent de faire un usage judicieux de la vancomycine en raison des entérocoques résistant à cet antibiotique. De plus, la colonisation d'entérocoques résistant à la vancomycine a été associée à plus de 50 % des cas d'infection à *C. difficile* et à un taux plus élevé de co-infection par des agents pathogènes multirésistants [Fujitani *et al.*, 2011].

Malheureusement, comme les données ne permettent pas de se prononcer sur les procédures à suivre pour éviter la colonisation d'entérocoques, la seule option est l'utilisation judicieuse des antibiotiques.

Données de la littérature sur l'arrêt du traitement par métronidazole après 3 à 5 jours si le traitement ne montre pas d'efficacité

Selon une étude de cohorte de qualité faible, le meilleur taux de réponse a été observé à 7 jours de traitement [Musher *et al.*, 2005]. Le taux de réponse au traitement prolongé du métronidazole n'était pas significativement différent de celui de la vancomycine ($p = 0,35$) selon Musher et ses collaborateurs. L'échec du traitement par le métronidazole peut être attribuable à une réponse microbiologique plus lente et moins cohérente que la réponse à la vancomycine par voie orale. La diarrhée peut prendre plus de 6 jours à se résorber [Al-Nassir *et al.*, 2008a]. De plus, Surawicz et ses collaborateurs ont rapporté qu'il pouvait y avoir une absence de réponse au traitement par le métronidazole dans les 5 à 7 jours (niveau de preuve élevé) [Surawicz *et al.*, 2013].

Les membres du comité consultatif considèrent qu'une période de 3 à 5 jours est suffisamment longue pour voir si un patient réagit ou non à un traitement par le métronidazole. Dans ces cas, il est convenable, selon eux, de changer de traitement et d'opter pour la vancomycine.

Données sur la vancomycine administrée en prophylaxie aux personnes âgées, lorsqu'elles ont besoin d'antibiotiques à nouveau

Concernant cette question, trois publications de qualité faible [Van Hise *et al.*, 2016; Rodriguez *et al.*, 2014; Gerding *et al.*, 2008] ont été repérées. Selon des résultats publiés en 2008 [Gerding *et al.*, 2008], l'usage des antibiotiques en prophylaxie n'était pas recommandé mais depuis, de

nouveaux résultats ont été publiés. Ceux-ci indiquent que l'usage de la vancomycine en prophylaxie [Van Hise *et al.*, 2016] et du métronidazole en prophylaxie apporte des avantages pour le patient [Rodriguez *et al.*, 2014]. Van Hise et ses collaborateurs ont publié une étude portant sur 580 patients, dont 4,2 % seulement dans le groupe ayant reçu de la vancomycine en prophylaxie ont contracté une infection à *C. difficile*, comparativement à 26,6 % des patients dans le groupe témoin (RC = 0,12; IC à 95 % [0,04 à 0,4; p < 0,001]). Lors d'une étude portant sur 739 patients, Rodriguez et ses collaborateurs ont, pour leur part, obtenu des taux d'infection à *C. difficile* de 1,4 % chez les patients qui recevaient du métronidazole, comparativement à 6,5 % chez ceux qui n'en recevaient pas (RC = 0,21; IC à 95 % [0,11-0,38; p < 0,001]).

Selon les experts du comité consultatif, l'administration d'un antibiotique en prophylaxie n'est pas à privilégier, mais pourrait être une pratique acceptable pour traiter des patients qui ont déjà eu des récidives multiples d'une infection à *C. difficile*, lors de la prise d'un antibiotique pour une autre indication particulière.

Autres traitements

Fidaxomicine

En 2012, conformément à son examen des données portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit, Santé Canada a jugé que le rapport entre les avantages et les risques de Dificid^{MC} (fidaxomicine) était favorable et a approuvé son indication pour le traitement des patients adultes (18 ans et plus) atteints d'une infection à *C. difficile*.

Par la suite, lors de son évaluation aux fins d'inscription, l'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'efficacité de la fidaxomicine n'est pas inférieure à celle de la vancomycine en ce qui a trait à la guérison clinique de l'infection à *C. difficile* par un traitement de 10 jours.
- Les données disponibles laissent présumer que la fidaxomicine pourrait apporter des avantages moindres que ceux observés dans les études pour réduire le nombre de récidives, dans un contexte québécois où la souche virulente NAP1/B1/027 est prédominante.
- La fidaxomicine constitue une option de traitement en cas d'allergie à la vancomycine, en raison de son profil d'efficacité et de tolérabilité comparable à celui de la vancomycine pour la guérison de l'infection à *C. difficile*.
- Étant donné que la vancomycine ne constitue pas un bon comparateur dans l'indication visée et que seules des données cliniques comparant la fidaxomicine à la vancomycine sont disponibles, aucune étude pharmacoéconomique sur les meilleurs soins de soutien ne peut être faite. Par conséquent, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure sur les critères économiques et pharmacoéconomiques relatifs aux patients allergiques à la vancomycine.
- Il en coûterait 1 584 $ pour traiter un patient allergique à la vancomycine par la fidaxomicine. Les personnes assurées, visées par cette indication de la fidaxomicine, auraient pu profiter de la mesure du patient d'exception. Ainsi, l'impact sur le budget de la RAMQ serait faible. En tenant compte de l'ensemble des critères prévus dans la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Dificid^{MC} dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue est la suivante : pour le traitement de l'infection à *C. difficile* en cas d'allergie à la vancomycine.

Pour faire suite à la recommandation de l'INESSS, la RAMQ a inscrit la fidaxomicine dans la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments pour le traitement de l'infection à *C. difficile* en cas d'allergie à la vancomycine.

Dans le cadre du présent projet, afin d'aider à la décision de sélectionner la fidaxomicine ou non comme traitement de choix contre les infections à *C. difficile*, l'INESSS a extrait les données scientifiques probantes sur l'efficacité et l'innocuité de la fidaxomicine.

Les publications de l'ESCMID [Debast *et al.*, 2014], de qualité moyenne, et de Tissot et Maillard [2014], de qualité faible, recommandent également d'utiliser la fidaxomicine pour le traitement d'un premier épisode d'infection à *C. difficile*, après le métronidazole et la vancomycine comme autre option.

Sur le même sujet, deux revues systématiques avec méta-analyse [Cornely *et al.*, 2014; O'Horo *et al.*, 2014] ont été retenues. La première [Cornely *et al.*, 2014], de qualité moyenne, a présenté une méta-analyse incluant les deux ECRA qui comparent la fidaxomicine à la vancomycine relativement au taux de guérison clinique, de récidives et de guérison soutenue, d'une part, et comparent de façon indirecte la fidaxomicine au métronidazole selon les mêmes paramètres, d'autre part.

La deuxième revue systématique [O'Horo *et al.*, 2014], de bonne qualité, a présenté une méta-analyse incluant également deux ECRA qui comparent la vancomycine à la fidaxomicine relativement au taux de guérison clinique et de récidives.

Comparaison de la fidaxomicine et de la vancomycine

Cornely et ses collaborateurs [2014] concluent ceci :

- Le taux de guérison clinique semble légèrement supérieur avec la vancomycine (RC = 1,17; IC à 95 % : 0,82-1,66), mais de façon non significative, tandis que le taux de guérison soutenue est significativement plus élevé avec la fidaxomicine (RC = 1,75; IC à 95 % : 1,35-2,27).
- Le taux de récidives semble significativement plus faible avec la fidaxomicine, comparativement à la vancomycine (RC = 0,47; IC à 95 % : 0,34-0,65).

O'Horo et ses collaborateurs [2014] concluent également ceci :

- Concernant le taux de guérison clinique et de récidives, la fidaxomicine est légèrement plus efficace que la vancomycine (RR = 1,86; IC à 95 % : 1,04-3,31; p = 0,04).

Comparaison de la fidaxomicine et du métronidazole

Cornely et ses collaborateurs [2014] concluent ceci :

- Concernant le taux de guérison clinique (RC = 2,01; IC à 95 % : 0,99-4,10) ou de guérison soutenue, la fidaxomicine est significativement plus efficace que le métronidazole (RC = 2,55; IC à 95 % : 1,44-4,51). Concernant le taux de récidives, l'efficacité supérieure de la fidaxomicine, comparativement à celle du métronidazole, est reconnue, encore une fois (RC = 0,42; IC à 95 % : 0,18-0,96).

Les GPC qui recommandent l'utilisation de la fidaxomicine, soit celui du National Clinical Effectiveness Committee (NCEC) [NCEC, 2014] concernant les adultes, et celui du Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee CPS-IDIC [Allen, 2014] concernant les enfants, ont basé leurs recommandations, entre autres, sur deux revues [Cornely

et al., 2014; O'Horo *et al.*, 2014]. On y mentionne que la fidaxomicine devrait être utilisée en remplacement de la vancomycine puisque, même si les données probantes indiquent que l'efficacité de la fidaxomicine est équivalente à celle la vancomycine pour traiter les premiers épisodes et lui est supérieure en ce qui concerne le traitement des récidives, cela ne justifie pas le coût du traitement. De plus, l'efficacité de la fidaxomicine dans le traitement de récidives multiples n'a pas été vérifiée.

En se basant sur ces faits, les membres du comité consultatif ont décidé de conserver le métronidazole et la vancomycine comme traitements de choix des premiers épisodes d'infection à *C. difficile* et la vancomycine en cas d'échec du traitement. Les pratiques dans les centres hospitaliers diffèrent en ce qui concerne l'utilisation de la fidaxomicine, certains l'utilisant à partir du 3e épisode d'infection à *C. difficile*. Même si l'utilisation de la fidaxomicine n'a pas été étudiée chez les personnes atteintes de multiples récidives, au Québec, elle est souvent utilisée pour traiter ces récidives. Par contre, certains hôpitaux préfèrent la TMF à l'utilisation de la fidaxomicine lors des récidives. La fidaxomicine aurait moins d'impact sur le microbiome humain; on détruit de façon plus sélective *C. difficile* et les autres bactéries vont coloniser davantage le tube digestif, ce qui fait augmenter les chances de succès et éviter les récidives.

L'INESSS a communiqué avec l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) afin de savoir s'il y avait des possibilités que cet institut change sa position sur la fidaxomicine. La réponse a été qu'il était trop tôt pour que l'IDSA se prononce sur le sujet, étant donné que son prochain guide n'est encore qu'une ébauche.

La Saskatchewan, pour sa part, considère la fidaxomicine comme un médicament d'exception. Depuis le 1er janvier 2015, elle peut être envisagée en consultation avec un spécialiste des maladies infectieuses pour le traitement des patients dont l'infection à *C. difficile* est confirmée et ne s'améliore pas après un traitement par le métronidazole, et qui sont allergiques ou sont intolérants à la vancomycine par voie orale, ou le traitement des patients ayant des antécédents d'infection à *C. difficile*, ou après l'échec d'autres traitements chez des patients qui connaissent une récidive d'infection à *C. difficile*. La recommandation de la Saskatchewan est plus souple que celle du Québec mentionnée ci-dessus, selon laquelle la fidaxomicine est un médicament d'exception réservé au traitement de l'infection à *C. difficile* en cas d'allergie à la vancomycine.

Autres antibiotiques

Certains GPC [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; HPN, 2014; NCEC, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010] ont fait mention de l'immunothérapie et d'autres antibiotiques, tels que le nitazoxanide [Trubiano *et al.*, 2016; Tissot et Maillard, 2014; Cohen *et al.*, 2010], la teicoplanine et la tigécycline [Debast *et al.*, 2014] ainsi que la rifaximine [Trubiano *et al.*, 2016; Tissot et Maillard, 2014], mais les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de ces traitements sont encore trop peu nombreuses pour recommander leur usage pour traiter l'infection à *C. difficile*.

C'est probablement pour cette raison que ces antibiotiques, soit le nitazoxanide, la teicoplanine, la tigécycline et la rifaximine, ne sont pas encore approuvés par Santé Canada pour quelque indication que ce soit.

Autres traitements

Surawicz et ses collaborateurs (publication de qualité méthodologique moyenne) recommandent que s'il y avait une troisième récidive après un régime à base de vancomycine pulsée, la TMF

devrait être envisagée (recommandation conditionnelle, niveau de preuve moyen) [Surawicz *et al.*, 2013]. L'ASID (publication de qualité méthodologique faible) recommande que, pour traiter une seconde ou de multiples récidives, la TMF pourrait être utilisée chez les adultes ou, lors d'une infection réfractaire, la TMF pourrait être utilisé en 2e intention après l'essai de la vancomycine (125 mg QID), mais ne recommande pas cet usage chez les enfants [Trubiano *et al.*, 2016].

La TMF est un traitement qui montre une très bonne efficacité selon les membres du comité consultatif. Cependant, étant donné que ce traitement ne sera pas utilisé en première ligne, mais plutôt après l'orientation du patient vers un spécialiste, l'utilisation de ce traitement n'est pas applicable au GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*. Au Québec, certains hôpitaux, dont le CHU de Sherbrooke et l'Hôpital général juif de Montréal, font des TMF lors des récidives multiples.

Raisons de la consultation en milieux spécialisés ou les critères d'hospitalisation

Dans les documents sélectionnés, il est souvent recommandé, dans le cas d'une infection sévère ou compliquée [Sartelli *et al.*, 2015; PICNet, 2013] ou dans le cas d'une seconde récidive ou de récidives multiples [HPN, 2014], d'envisager une consultation en spécialité et/ou en chirurgie générale, surtout s'il semble que l'état du patient progresse vers une toxicité systémique.

Pour leur part, les membres du comité de consultation sont d'avis qu'un patient qui a une infection sévère à *C. difficile*, mais qui réagit bien au traitement, ne devrait pas être dirigé vers un spécialiste. Par contre, s'il y a détérioration de son état ou qu'un symptôme définissant une infection compliquée est observé, le patient devrait alors être dirigé vers un spécialiste afin d'y recevoir les traitements requis.

Dans les cas de récidives, ce n'est que lorsque le patient a eu plus de deux récidives qu'il devrait être dirigé vers un spécialiste. S'il y répond bien, le traitement régressif peut être continué, mais lorsqu'il y a échec du traitement, le patient devrait être dirigé vers un spécialiste.

2.9 Probiotiques

2.9.1 Efficacité des probiotiques chez les adultes ou les enfants à risque de contracter une infection à *C. difficile*

Dans le cadre du présent projet, l'INESSS a également fait une revue systématique avec méta-analyses sur l'efficacité et l'innocuité des probiotiques et un avis à l'intention du cabinet ministériel du MSSS a ensuite été rédigé. Le rapport intitulé Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* décrivant en détail les résultats obtenus et l'avis intitulé Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie peuvent être consultés en ligne.

En résumé, deux formulations de probiotiques obtiennent un niveau de preuve scientifique faible sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis et les preuves scientifiques à l'appui des autres formulations sont insuffisantes.

D'abord, *Saccharomyces boulardii*, à une dose de 500 mg par jour, chez les enfants âgés en moyenne de 4 à 5 ans sous antibiothérapie pour traiter des infections respiratoires et hospitalisés ou non : 1 734 sujets ont été inclus dans la méta-analyse globale où le RR est de 0,46

[IC à 95 % : 0,24-0,86], ce qui pourrait signifier une réduction du risque de 54 % pour les patients qui prennent la formulation de *S. boulardii*, comparativement aux patients du groupe témoin, à un dose de 500 mg BID (voir la figure 2). Cet effet est significatif sur le plan statistique puisque le test sur l'effet global a une valeur p inférieure à 0,05, soit de 0,0149. L'intervalle de confiance (IC) est large, mais la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR global ne dépasse pas la valeur 1. Toutefois, lorsqu'on analyse les résultats de ces études prises individuellement, on remarque que les limites supérieures de l'IC dépassent toujours la valeur 1.

L'autre formulation dont le niveau de preuve scientifique est faible concernant les avantages en prévention des DACD chez des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés est celle composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} à une dose quotidienne de 50 ou 100 x 10^9 unités formant une colonie (UFC). En ne considérant que l'ECRA (sur 255 sujets), à une dose de 50 x 10^9 UFC par jour, on obtient un RR de 0,40 et un IC à 95 % de 0,18 à 0,85 (p = 0,017), alors qu'à une dose de 100 x 10^9 UFC par jour, le RR est de 0,05 et l'IC à 95 % est de 0,01 à 0,36 (p = 0,0029). L'ajout des deux études quasi-expérimentales à l'ECRA (sur 19 557 sujets) fait diminuer la valeur du RR, lequel passe à 0,34 [IC à 95 % : 0,18-0,63], ce qui pourrait signifier une réduction du risque de 66 % pour les patients qui prennent la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, comparativement aux patients du groupe témoin. Cet effet est significatif sur le plan statistique puisque le test sur l'effet global a une valeur p inférieure à 0,05, soit de 0,0006. L'IC est large, mais la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR global ne dépasse pas la valeur 1. Prises individuellement, toutes les études ont des limites supérieures de l'IC ne dépassant pas la valeur 1.

Selon les membres du comité consultatif, les données ne permettent pas de conclure positivement en faveur de ces deux formulations de probiotiques. Cette opinion s'appuie sur les limites méthodologiques des études (se référer à l'avis intitulé Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie pour obtenir plus de détails).

Bien qu'il y ait des preuves de l'efficacité de certaines formulations de probiotiques, une recommandation ne peut être faite à ce moment en raison de l'hétérogénéité des études, de leur qualité méthodologique ainsi que de certaines préoccupations concernant le biais de publication de certaines formulations. Un plus grand nombre d'études sont requises avant de conclure de façon appropriée sur l'efficacité des formulations dont le niveau de preuve scientifique est faible. Le respect de critères méthodologiques reconnus, les facteurs confusionnels qui, jusqu'à maintenant, n'ont pas été pris en considération dans les études publiées et la réalisation des études dans un contexte où les mesures de prévention des infections et de surveillance des antibiotiques sont normalisées permettraient de mieux évaluer les avantages.

2.9.2 Effets indésirables associés à la prise de probiotiques sur la population générale et certaines sous-populations plus vulnérables

Les effets indésirables des formulations de probiotiques ont été répertoriés dans le cadre d'une revue systématique avec méta-analyses effectuées par l'INESSS, dont le rapport est intitulé Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*.

De façon générale, les auteurs de RS concluent que les effets indésirables graves associés à la prise de probiotiques sont rares mais que, dans des cas exceptionnels, leur administration peut amener des bactériémies ou des fongémies chez des personnes plus vulnérables. En effet, par le passé, on a rapporté des cas où les probiotiques ont été associés à des effets indésirables sérieux, tels qu'une fongémie [Bush *et al.*, 2013; Vahabnezhad *et al.*, 2013; Kochan *et al.*, 2011; Trautmann *et al.*, 2008; Piechno *et al.*, 2007; Land *et al.*, 2005; Lestin *et al.*, 2003; Riquelme *et al.*, 2003; Mackay *et al.*, 1999; Fredenucci *et al.*, 1998; Zunic *et al.*, 1991]. Cependant, la corrélation entre la souche de levure probiotique et le résultat clinique n'a pas été formellement établie.

L'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) a publié, en 2011, une RS portant exclusivement sur l'innocuité d'agents probiotiques issus de six genres microbiens (*Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus* et *Saccharomyces*) [Hempel *et al.*, 2011]. Les auteurs concluent qu'il y a peu d'effets indésirables documentés dans les ECRA, mais que ce type de devis ne permet généralement pas de répondre spécifiquement aux questions sur ce sujet. Des études de cohortes seraient plus appropriées pour évaluer l'effet sur un grand nombre d'individus ainsi que la portée à long terme. Par contre, l'association entre les événements et le processus de fabrication des agents probiotiques utilisés dans les études y sont peu investigués. De plus, il est rare qu'il y ait des preuves convaincantes que l'effet indésirable soit lié directement à la prise de probiotiques. D'autres facteurs confusionnels peuvent être à l'origine du phénomène observé.

3 DISCUSSION

Le mandat de l'INESSS était de mettre à jour les informations et les recommandations de la version de 2009 du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* relatives aux procédures de prévention pré- et postinfection à *C. difficile*, aux procédures et aux paramètres de diagnostic des infections à *C. difficile*, aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques (ex. : probiotiques) des infections à *C. difficile* chez les adultes et chez les enfants de même qu'aux mises en garde concernant les allergies et la résistance aux antibiotiques, et ce, dans la communauté (1re ligne), en milieu hospitalier et dans les centres de soins de longue durée. Des éléments additionnels y ont également été abordés, tels que les facteurs de risque relatifs à l'usage de certaines classes de médicaments, dont les antibiotiques, la portée des probiotiques ainsi que les informations relatives aux enfants.

L'INESSS a également demandé aux membres du comité consultatif de se prononcer sur les résultats de la revue de littérature, de lui faire part de leurs expériences et de participer à la formulation des recommandations en tenant compte des valeurs et des préférences des patients et de l'organisation des soins et des services au Québec. Il a ensuite demandé aux membres du comité de suivi de proposer des stratégies de mise en œuvre des recommandations. L'ensemble des résultats de ces consultations a permis de dégager plusieurs constats, lesquels sont présentés ci-dessous.

Dans le but de donner plus de détails aux professionnels de la santé auxquels est destinée la version 2017 du GUO, la définition de l'infection à *C. difficile* a été clarifiée, en y ajoutant des détails sur les aspects physiopathologiques de la bactérie *C. difficile*. C'est en comprenant comment cette bactérie se multiplie et provoque les diarrhées qu'un diagnostic rapide peut être posé, qu'un traitement efficace peut être administré et que l'adhésion aux mesures prévenant la dissémination et le développement des infections peut être favorisée.

La prévention et les facteurs de risque des infections à *C. difficile*

La prévention des infections à *C. difficile* est un point très important dans le contrôle de ce type d'infection. Selon ce que rapportent les GPC et les experts consultés, il ne fait pas de doute que, de façon générale, la prévention des infections à *C. difficile* est simple et qu'un lavage des mains adéquat et une désinfection du matériel et des endroits souillés restent les moyens les plus efficaces de limiter la propagation et la survenue des infections chez des individus à risque. Considérant la physiopathologie de la bactérie *C. difficile*, la désinfection de l'environnement, des instruments et des mains à l'aide de produits efficaces pour détruire les spores constituent la pierre angulaire des mesures préventives et de contrôle des infections. Le lavage des mains a donc été rappelé dans le GUO ainsi que l'utilisation des désinfectants efficaces contre les spores de *C. difficile*. Ce sont là des points importants, puisque les spores de *C. difficile* résistent aux produits de désinfection à base d'alcool habituellement utilisés, dont le gel pour les mains [Allen, 2014; HPN, 2014; PICNet, 2013]. Les établissements du Québec ont mis en place des procédures spécifiques au contrôle des infections à *C. difficile* suivant les taux d'incidence élevés des années 2003-2004. Conséquemment à l'importance de ces mesures de prévention, des rappels et un renforcement de leurs applications devraient être régulièrement faits.

Les auteurs de plusieurs publications ont tenté de définir quels étaient les facteurs de risque les plus importants des infections à *C. difficile*. La prise récente d'antibiotiques est le facteur de

risque qui ressort le plus souvent dans la littérature. L'augmentation de l'ampleur du risque est statistiquement significative, en particulier avec l'usage de la clindamycine, de la fluoroquinolone, des céphalosporines de 2e et 3e génération et des carbapénèmes. La portée de la prise de ces antibiotiques devrait être publicisée, en particulier auprès des cliniciens, de façon à ce que ces antibiotiques soient prescrits avec modération et que le choix de les prescrire soit réfléchi et individualisé en fonction de chaque patient. À titre d'exemple, mentionnons que les fluoroquinolones augmentent particulièrement les risques de DACD acquises dans la communauté. De même, Brown et ses collaborateurs classent les antibiotiques en trois catégories, soient ceux à risque élevé de DACD, où l'on retrouve les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes ainsi que les fluoroquinolones et la clindamycine, ceux à risque modéré, dont les pénicillines, les sulfamidés et les macrolides, et enfin ceux à risque faible, où l'on ne retrouve que les tétracyclines [Brown *et al.*, 2013]. Un choix judicieux de l'antibiothérapie est la clé pour réduire l'incidence des DACD. Par exemple, avec un risque augmenté d'au moins 16 fois par la prise de clindamycine concernant les DACD acquises dans la communauté, mais de seulement plus de 2 fois concernant les DACD acquises à l'hôpital, il serait bon de songer à restreindre le choix de cet antibiotique, en particulier chez les patients dans la communauté. Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que le mode d'administration peuvent influencer la concentration intestinale des antibiotiques et avoir un effet différent sur le microbiome. Il aurait été intéressant que les auteurs des documents retenus aient fait une distinction entre les durées de traitement administré, les types d'administration (orale ou intraveineuse), les types d'intervention (1re ou 2e intention) et les antibiotiques administrés faisant partie d'une même classe afin de pouvoir établir une distinction entre les différentes antibiothérapies.

Globalement, le défi du Québec concernant les infections à *C. difficile* réside dans la prévention et le contrôle de la prise des antibiotiques, car ceux-ci demeurent le facteur de risque le plus critique concernant les infections à *C. difficile*. La sensibilisation des professionnels de la santé et des patients à diminuer l'utilisation des antibiotiques favorisera un meilleur contrôle des infections à *C. difficile*. Le MSSS a publié, en 2011, une circulaire [MSSS, 2011] sur la mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé. Un suivi plus strict de son application est important car, de plus, un sondage effectué en 2014 mentionnait que moins de 30 % des établissements avaient procédé à l'implantation d'un tel système de surveillance [Titeica *et al.*, 2016]. Selon les données obtenues d'Agrément Canada, le taux de conformité aux pratiques liées à l'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens, dans tous les secteurs de soins de santé visités au Québec, étaient de 90 % en 2015. Ce taux était de 78 % dans le reste du Canada.

À l'opposé des antibiotiques, en ce qui concerne plusieurs autres types de médicaments, le risque qui y est associé n'est pas toujours clair selon les données probantes issues de la littérature. Il faut donc que le risque associé à la prise de ces médicaments soit contrebalancé par les besoins réels des patients. De façon plus marquée, la prise d'IPP semble être le facteur de risque le plus étudié présentement suivant la prise d'antibiotiques, mais le niveau de preuve est faible [Saskatchewan, 2015; CADTH, 2014; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010]. La prise d'antipéristaltiques, de laxatifs ou d'opiacés ferait elle aussi augmenter le risque de contracter une infection à *C. difficile* mais, encore une fois, le niveau de preuve est faible. Dans l'ensemble, c'est en agissant sur les fonctions du tube digestif que ces traitements peuvent prédisposer les patients aux DACD et, possiblement, en diminuant l'acidité du tube digestif et en fournissant un milieu propice à la colonisation de *C. difficile*.

Les facteurs de risque, lorsqu'ils sont connus des professionnels de la santé, peuvent faciliter l'orientation du diagnostic de façon à suspecter les DACD rapidement, mais un défi particulier semble être de les prévenir ou, du moins, d'éviter ceux dont l'ampleur est plus élevée. Ce type de prévention permettrait certainement de diminuer l'incidence des infections à *C. difficile*.

Le diagnostic d'infection à *C. difficile* basé sur les symptômes

Le diagnostic d'une infection à *C. difficile* repose sur l'observation des symptômes des patients et des facteurs de prédisposition à ce type d'infection, confirmés par des tests en laboratoire. Malgré le fait que plusieurs techniques diagnostiques existent, la recherche de toxines produites par *C. difficile* est la plus pratique et la plus efficace, le PCR n'étant pas toujours accessible et la culture ne donnant pas toujours les résultats réels du point de vue de la sensibilité. Après discussion avec les experts consultés, l'INESSS a décidé de ne pas trop détailler cette section dans la version de 2017 du GUO, parce que les laboratoires biomédicaux sont les mieux adaptés pour choisir les tests appropriés pour la confirmation des infections. Au Québec, il est rassurant de constater que ce sont les tests qui servent à détecter la présence de toxines A et/ou B qui sont les plus courants, étant plus appropriés au besoin de la confirmation.

Pourquoi évaluer la gravité des infections à *C. difficile*

Ce volet est totalement nouveau dans la mise à jour du GUO. Évaluer la gravité des infections est très important parce que l'antibiothérapie qui sera utilisée est différente selon la gravité de l'infection. La gravité des infections est souvent catégorisée dans la littérature par les termes « légère à modérée », « sévère » et « compliquée ». Ces qualificatifs de la gravité n'étant pas validés, lors des discussions avec les membres du comité consultatif, il a été décidé d'utiliser les termes « légère », « sévère » et « compliquée », la distinction entre « légère » et « modérée » étant difficile à établir par des critères définissables et étant donné que les traitements utilisés pour traiter les infections légères et modérées sont les mêmes, il est acceptable de les fusionner.

Une infection légère étant uniquement celle qui ne répond pas aux critères de définition de l'infection sévère ou compliquée, il était important de bien définir ces dernières. Ce sont, bien entendu, des facteurs physiologiques qui aident à qualifier l'état du patient et l'évolution de la gravité. De façon générale, tous s'entendent à définir ces critères à surveiller chez l'adulte comme étant la température supérieure à 38,5 C, les frissons, un compte de globules blancs supérieur ou égal à 15×10^9 cellules/l, l'augmentation du taux de créatinine sérique de 50 % au-dessus du taux de base habituel de la personne et le taux d'albumine inférieur à 30 g/l. Ces paramètres sont ceux qui sont les plus affectés lors d'infections et qui permettent de déterminer l'état du patient. Chez l'enfant, la fièvre et les frissons sont les manifestations de toxicités systémiques à surveiller et qui permettent de déterminer l'état du jeune patient.

Les symptômes plus graves de l'état du patient définissent la gravité qualifiée de compliquée. L'aggravation de l'état du patient est démontrée par l'hypotension, avec ou sans utilisation requise de vasopresseurs, la formation d'iléus ou de mégacôlon toxique, la perforation de l'intestin, la septicémie, les changements de l'état mental, un compte de globules blancs supérieur ou égal à 35×10^9 cellules/l ou inférieur à 2×10^9 cellules/l, un taux de lactate sérique supérieur à 2,2 mmol/l ou toute preuve de défaillance d'un organe. Chez l'enfant, les critères de complication se définissent comme les manifestations d'une toxicité systémique et de colite sévère, y compris l'hypotension, le choc septique, l'iléus, la péritonite ou le mégacôlon.

Quels sont les changements concernant le traitement des infections à *C. difficile*

Le traitement de choix des DACD demeure encore l'antibiothérapie qui comprend l'administration du métronidazole et de la vancomycine pour traiter les premières infections. Ces deux antibiotiques sont également ceux qui sont encore recommandés pour traiter les récidives d'une infection à *C. difficile*. Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité de la fidaxomicine est équivalente à celle de la vancomycine lors des premiers épisodes d'infection, et meilleure lors de récidives, il n'y a pas encore suffisamment de preuves scientifiques justifiant d'utiliser plus largement la fidaxomicine, vu son coût.

Dans la mise à jour du GUO, un organigramme des traitements destinés aux enfants a été ajouté. Même si chez l'enfant, le métronidazole et la vancomycine sont également les traitements de choix pour traiter les infections à *C. difficile*, les posologies ne sont pas les mêmes que pour un adulte; elles doivent être ajustées selon le poids de l'enfant jusqu'à la dose maximale pour un adulte. Le but visé par l'ajout de ce nouvel organigramme est d'aider les professionnels de la santé dans leurs décisions.

Plusieurs nouveaux antibiotiques sont en cours d'essais pour le traitement des DACD, mais les données probantes sur leur efficacité et leur innocuité sont encore peu disponibles et leur indication n'est pas encore approuvée par Santé Canada. Concernant les récidives, le succès de la transplantation de microbiote fécal, soulevé par les experts, va probablement faire en sorte que cette procédure de traitement sera de plus en plus répandue au cours des prochaines années. Une recherche plus exhaustive sur ce traitement pourrait être requise pour bien définir les paramètres importants de son utilisation.

En ce qui concerne l'utilisation des probiotiques, tant chez les adultes que chez les enfants, des études additionnelles sont nécessaires avant de recommander leur utilisation à titre préventif ou comme traitement concomitant. En attendant ces nouvelles données, dans un contexte où les mesures préventives sont normalisées, l'usage des probiotiques dans les établissements de santé n'est pas conseillé, même dans des situations exceptionnelles, sauf dans un contexte de recherche. Avec le caractère multifactoriel des DACD, il est difficile d'établir correctement quels sont les individus qui contracteront une infection, mais un certain profil se dessine à partir des facteurs de risque déterminés. Offrir une option de traitement préventif additionnelle à ces individus plait bien à l'esprit, surtout en considérant les effets sur la santé et la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Toutefois, comme il a été mentionné, dans l'état actuel des connaissances, il semble prématuré d'utiliser les probiotiques lorsqu'un patient est sous antibiothérapie. Le niveau de preuve de l'utilisation des probiotiques est faible, considérant les avantages; d'autres études de bonne qualité méthodologique, prenant en considération des facteurs confusionnels qui n'ont pas été considérés jusqu'à maintenant dans les études publiées et dans un contexte où les mesures de prévention des infections et de surveillance des antibiotiques sont normalisées, permettraient de mieux en évaluer les avantages.

Forces et limites de l'évaluation

Le présent rapport en appui à la mise à jour du guide sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostrodium difficile* est fondé sur des données cliniques issues d'une revue de la littérature des bonnes pratiques cliniques, des revues systématiques et de données primaires, lorsque des thèmes définis le nécessitaient, ainsi que sur des données expérientielles et contextuelles faisant état de l'opinion des membres du comité consultatif et du comité de suivi.

Bien que ce rapport repose sur une revue systématique et une méthodologie bien définie, certaines limites méritent d'être relevées. La revue systématique des GPC repose sur une méthodologie rigoureuse, qui comprend une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, à la suite de la recherche documentaire, dix GPC ont été retenus, dont deux seulement étaient de qualité élevée et quatre, de qualité moyenne, deux revues systématiques dont une de qualité élevée et une de qualité moyenne, ainsi que dix documents canadiens. Un bon nombre de pays étaient représentés parmi les GPC retenus (particulièrement les États-Unis, le Canada et différents pays d'Europe) et leur couverture de la période visée, soit de 2009 à 2017, était également appropriée.

De plus, une deuxième recherche de littérature manuelle a été faite pour répondre aux questions additionnelles soulevées par les membres du comité consultatif en vue de clarifier des informations. Comme la qualité des documents retenus variait de faible à élevée, pour répondre à certaines questions, l'INESSS a suggéré de ne pas considérer les informations relatives aux recommandations lorsque la qualité de la preuve scientifique était faible.

Par ailleurs, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations et les conclusions des GPC et des RS n'a pas été réévaluée par l'INESSS.

Les parties prenantes consultées représentaient bien les professionnels de la santé impliqués dans le traitement des infections à *C. difficile*. Par contre, il aurait été souhaitable de faire appel à un biochimiste clinique et à un membre du personnel infirmier spécialisé dans la protection des usagers contre les infections microbiologiques d'un centre hospitalier, afin d'apporter plus d'informations sur les tests diagnostiques et d'éclaircir plus rapidement la situation dans ce champs d'expertise.

Impact clinique

L'INESSS n'envisage pas d'impacts cliniques négatifs de la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*. Les changements apportés bonifient la version précédente et la rendent plus formatrice et encadrante.

Il apparaît important, au regard de la présente analyse, de prioriser un usage rationnel des antibiotiques ainsi que l'adhésion aux mesures de désinfection de l'environnement et celles relatives aux bonnes pratiques de prévention et de contrôle des infections. Un renforcement de ces mesures dans les centres hospitaliers et les cliniques est fortement recommandé.

Finalement, dans le but de continuer à faire diminuer l'incidence des infections à *C. difficile*, les pratiques relatives à l'antibiogouvernance (coordination des efforts pour améliorer l'usage des antibiotiques) devraient être renforcées dans les établissements et pourraient être améliorées en 1re ligne. Afin de faciliter la prise de décision, il serait bon que des fenêtres surgissantes indiquant quels sont les antibiotiques les plus à risque de prédisposer le patient à une infection à *C. difficile* soient conçues et intégrées dans l'aviseur thérapeutique et le dossier médical électronique (DME) et qu'elles apparaissent lorsque le médecin les consulte avant de prescrire ces antibiotiques.

De plus, l'utilisation des médicaments qui affectent la fonction du tube digestif devrait être mieux encadrée et, encore là, des fenêtres surgissantes pourraient apparaître dans l'aviseur thérapeutique et le dossier médical électronique (DME) du patient, lorsque le médecin les consulte avant de prescrire ces médicaments.

4 RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Pour procéder à la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *la bactérie Clostridium difficile* de 2009, chaque recommandation d'origine a été évaluée afin de valider soit son maintien, soit sa mise à jour ou son retrait. De plus, l'ajout de nouvelles données a été évalué en fonction du contenu trouvé dans les différents GPC, les RS et les autres documents consultés, dans un souci de cohérence entre toutes les mises à jour des GUO en antibiothérapie. Concernant toutes modifications, tous retraits et toutes nouvelles données ajoutées, l'analyse de la littérature et la consultation des parties prenantes ont été effectuées. L'argumentaire est présenté ci-dessous.

4.1 Généralités

GUO (2009)	GUO (2017)
• Infection de la muqueuse du côlon par *C. difficile*, une bactérie anaérobie Gram + productrice de spores. • Principalement transmise par les spores présentes dans l'environnement du patient, d'où l'importance du lavage des mains. • La majorité des patients répondent à un premier traitement, 25 % connaîtront une récidive.	Généralités : • *C. difficile* est une bactérie qui amorce un processus de sporulation lorsque les conditions sont défavorables à sa survie. Les diarrhées associées à *C. difficile* sont causées par des souches toxinogènes. • Sa forme sporulée, très résistante à la sècheresse et à divers agents chimiques et biologiques, lui permet de se disséminer et de persister. • Dans des conditions favorables, la spore germe, prend une forme végétative et se multiplie, produisant des toxines qui provoquent une inflammation de la muqueuse du côlon et des diarrhées importantes. • Chez certains individus, *C. difficile* fait partie de la flore microbienne intestinale sans occasionner de symptômes cliniques, comme le montre la prévalence des porteurs asymptomatiques.

- La définition de l'infection à *C. difficile* a été clarifiée en ajoutant des détails sur les aspects physiopathologiques de la bactérie *C. difficile* dans le but de donner plus de détails aux professionnels de la santé auxquels est destiné le GUO. C'est également dans un but de formation que les détails concernant les différentes formes de *C. difficile* et le processus de sporulation ont été ajoutés (résumé par Abt *et al.*, 2016; Furuya-Kanamori *et al.*, 2015).

4.2 Statistiques

GUO (2009)	GUO (2017)
Prévalence de porteurs asymptomatiques : - 1 % dans la population générale - ~ 5 % en CHSLD - ~ 10 % d'acquisition/semaine d'hospitalisation pour atteindre un plateau de 50 %	Portrait de la prévalence chez les porteurs asymptomatiques, par groupe d'âge : • 15 % à 63 % des nouveau-nés • 3 % à 33 % des nourrissons et des enfants de moins de 2 ans • 8 % des enfants de 2 ans et plus • 2 % à 5 % des adultes sains • de 10 % à 20 % des aînés

- Les données statistiques mentionnées dans la version de 2009 du GUO étaient désuètes; elles ont été remplacées par des données plus récentes extraites des publications sélectionnées [Zacharioudakis *et al.*, 2015; CADTH, 2014; Riggs *et al.*, 2007; McFarland *et al.*, 1989].
- La nouvelle version du GUO inclut plusieurs statistiques concernant les porteurs asymptomatiques, dont la décision finale a été de toutes les garder, parce que ces données permettent de couvrir tous les groupes d'âge.

4.3 Considérations pédiatriques

GUO (2009)	GUO (2017)
• Diarrhée : effet indésirable lié à la prise d'antibiotiques, fréquemment rencontré en pédiatrie. • Contrairement à ce qui a été rapporté chez les adultes, il n'y a pas d'augmentation observée de la fréquence ou de la gravité des cas de colites à *C. difficile* chez les enfants. • Porteurs asymptomatiques :	• La diarrhée est un effet indésirable fréquent associé à la prise d'antibiotiques, ainsi la majorité des cas de diarrhées post-antibiothérapie chez l'enfant ne sont pas causés par la *C. difficile*. • Une légère augmentation des infections à *C. difficile* est observée chez les enfants depuis les dernières années.

- 15 à 63 % des nouveau-nés - 3 à 33 % des nourrissons et des enfants < 2 ans - 8,3 % des enfants ≥ 2 ans • Compliqué de préciser le rôle du *C. difficile* dans les infections gastro-intestinales bénignes. • Manifestation de l'infection à *C. difficile* : diarrhées profuses et sanglantes.	• Chez l'enfant, la manifestation clinique la plus fréquente de *C. difficile* est une diarrhée profuse. • Les tests diagnostiques ne devraient pas être effectués chez les enfants de moins d'un an.

- Selon les données expérientielles, il y a présentement une légère augmentation du nombre d'infections à *C. difficile* chez les enfants. Cela est confirmé par la littérature depuis les dernières années [Allen *et al.*, 2013].
- Les valeurs statistiques concernant les enfants ont été regroupées au début du GUO; elles n'ont pas été ajustées, parce que ce sont ces mêmes données qu'on retrouve dans les GCP plus récents.
- Les membres du comité consultatif ont demandé d'ajouter un commentaire mentionnant qu'on ne devrait pas faire de tests de vérification des toxines chez les enfants de moins d'un an, parce que le taux élevé de porteurs asymptomatiques chez les jeunes enfants rend le diagnostic des DACD extrêmement problématique chez les enfants de cet âge.

4.4 Mesures préventives

GUO (2009)	GUO (2017)
• **Lavage des mains** : mesure la plus fondamentale pour éviter la propagation. Utiliser un savon et frotter vigoureusement les mains sous l'eau après un contact avec une personne atteinte ou avec son environnement afin d'éliminer mécaniquement la majorité des bactéries sporulées. À noter que les spores de *C. difficile* sont résistantes à l'action bactéricide des gels ou des désinfectants à base d'alcool. • L'environnement doit également être désinfecté avec une solution à base d'hypochlorite (eau de javel, etc.). • L'emploi judicieux des antibiotiques, qui agissent en général comme facteur déclencheur, est recommandé.	En milieu hospitalier : • Isoler le patient et appliquer les mesures de prévention des infections de l'établissement. • Se laver les mains avec de l'eau et du savon en frottant vigoureusement pour éliminer les spores. Rappeler au patient l'importance de se laver les mains. ⚠ Les gels à base d'alcool sont inefficaces contre les spores de *C. difficile*. • Désinfecter l'environnement du patient. ⚠ L'hypochlorite de sodium (ex. : eau de javel) est un agent efficace pour détruire les spores, contrairement à l'alcool.

• Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser des probiotiques (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, yogourt, etc.) dans la prévention primaire de la colite à *C. difficile* ou comme traitement adjuvant de cas prouvés.	**PROBIOTIQUES** • Bien qu'il y ait des preuves scientifiques, de faible niveau, que certaines formulations de probiotiques puissent apporter des avantages en prévention des DACD, aucune recommandation favorable ne peut être émise dans l'état actuel des connaissances en raison des limites méthodologiques importantes des essais cliniques. Pour obtenir plus d'informations, consulter l'avis intitulé Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie.

- La majorité des établissements de santé au Québec ont mis en place des mesures de prévention et de contrôle des infections. Considérant l'importance de ces mesures dans le contexte des DACD, il a été décidé de rappeler les recommandations les plus importantes.
- La recommandation sur le lavage des mains a été clarifiée ainsi que celle sur l'utilisation des désinfectants qui sont efficaces pour détruire les spores de *C. difficile*. Ce sont des points importants, car les spores de *C. difficile* résistent aux produits de désinfection à base d'alcool habituellement utilisés, dont le gel pour les mains [Allen, 2014; HPN, 2014; PICNet, 2013].
- Dans la version de 2009 du GUO, il était fait mention de l'emploi judicieux des antibiotiques et, en 2017, ce point est indiqué dans la nouvelle section sur les facteurs de risque (voir le tableau ci-dessous).
- Dans le cadre du présent projet, l'INESSS a également fait une revue systématique avec méta-analyses sur l'efficacité et l'innocuité des probiotiques et un avis destiné au cabinet ministériel du MSSS a également été rédigé. Le rapport intitulé Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*, décrivant en détail les résultats obtenus, et l'avis intitulé Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie au Québec peuvent être consultés en ligne. En résumé, le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de deux formulations de probiotiques, sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis, est faible; concernant les autres formulations, les preuves scientifiques sont insuffisantes.

4.5 Facteurs de risque

GUO (2009)	GUO (2017)
Aucune mention n'était faite en 2009 sur les facteurs de risque. Par contre, une phrase s'y rattachant était incluse dans la section « Généralité » : • L'émergence clinique de l'infection est précipitée par la prise d'antibiotiques chez les porteurs asymptomatiques.	**Lorsqu'un patient a la diarrhée, vérifier s'il a pris des antibiotiques au cours des 2 mois précédents,** parce qu'ils augmentent le risque de contracter une infection à *C. difficile*, en particulier si le patient a pris les antibiotiques suivants (selon l'ordre du risque) : • de la clindamycine; • des céphalosporines, particulièrement celles de 2e et 3e génération; • des fluoroquinolones. Le risque s'accroît chez les patients qui, en plus : • ont un antécédent d'une telle infection; • prennent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP); • ont été hospitalisées au cours des 2 mois précédents; • ont une maladie inflammatoire intestinale; • sont âgés, surtout s'ils vivent en CHSLD; • sont immunosupprimés.

- Il a été décidé d'inclure une nouvelle section dans la version de 2017 du GUO sur les facteurs de risque. Cette section n'était pas présente en 2009. Son ajout vise à faire des rappels aux cliniciens pour prévenir les infections à *C. difficile* et améliorer le diagnostic de ces infections. Les facteurs de risque présentés ont été extraits des différents GPC sélectionnés, des revues systématiques et études primaires sur le sujet et appuyés par le savoir expérientiel des membres du comité consultatif.
- L'accent a été mis sur le facteur de risque le plus critique, soit la prise d'antibiotiques [Vardakas *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; Dubberke *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Slimings et Riley, 2014; Brown *et al.*, 2013; Deshpande *et al.*, 2013; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Kwok *et al.*, 2012; Cohen *et al.*, 2010]. Il a été décidé de mettre une note concernant les IPP, malgré le fait qu'ils ne sont pas officiellement considérés comme des facteurs de risque, et ce, étant donné que leur utilisation semble augmenter la prévalence des infections à *C. difficile* [Kwok *et al.*, 2012]. Les facteurs qui font augmenter le risque d'une infection à *C. difficile* ont également été ajoutés afin d'éclairer les professionnels de la santé qui utilisent le GUO mis à jour [Dubberke *et al.*, 2007b].
- En se basant sur la littérature, il a été décidé d'inclure la période durant laquelle a eu lieu l'hospitalisation qui a précédé la survenue de l'infection à *C. difficile*, soit au cours des deux

mois précédents [Loo *et al.*, 2011; Dubberke *et al.*, 2007a; Morinville et McDonald, 2005; Clabots *et al.*, 1992].

- Les caractéristiques suivantes des patients, soit d'avoir une maladie inflammatoire intestinale, le fait d'être âgés, surtout s'ils vivent en CHSLD, ou d'être immunodéprimés, ont également été ajoutées pour aider au diagnostic. Ainsi, les professionnels de la santé pourront suspecter plus facilement une DACD en présence de ces caractéristiques.

4.6 Diagnostic

GUO (2009)	GUO (2017)
• Symptôme le plus fréquent : diarrhée aqueuse (> 3 selles en 24 heures) de gravité variable allant de diarrhées simples transitoires à des formes graves de colite pseudomembraneuse avec fièvre, douleurs abdominales diffuses, distension et atteinte systémique s'accompagnant d'hypotension et suivant la prise d'un antibiotique. • Suspicion clinique selon les antécédents du patient (exposition à l'antibiothérapie dans les 3 derniers mois). • Le diagnostic devrait être confirmé par la recherche de toxines par différentes méthodes, dont les tests rapides. • Indices de sévérité : âge > 70 ans; leucocytose > 20 000; albumine < 2,5; insuffisance rénale aiguë ou exacerbation. • Complications à surveiller : iléus, mégacôlon toxique, perforation, septicémie.	• En présence de diarrhées importantes, vérifier si le patient a eu recours à des antibiotiques au cours des deux mois précédents, particulièrement ceux énumérés précédemment. • Confirmer le diagnostic clinique par la recherche de toxines (la culture bactérienne de selles n'est pas le test approprié). ⚠ S'assurer que la diarrhée est bien installée (3 selles liquides en plus ou moins 24 heures) avant de prendre un échantillon en vue d'un test diagnostique. • Évaluer la gravité de l'infection en se référant au tableau ci-dessous. • Un test de guérison après le traitement n'est pas recommandé. • Ne pas effectuer de test chez les patients asymptomatiques.

- La section sur le diagnostic clinique de l'infection à *C. difficile* a été modifiée de façon à intégrer les données présentées dans les nouvelles sections ajoutées dans la version de 2017 du GUO, dont la section sur les critères de gravité des infections.
- Les points essentiels qui constituent le diagnostic ont été conservés. Les tests diagnostiques utilisés dans les laboratoires ne sont pas spécifiquement indiqués dans les GUO, parce que cette information ne semble pas essentielle pour les professionnels de la santé. C'est aux laboratoires respectifs de s'assurer que les tests appropriés sont utilisés.

Gravité de l'infection

GUO (2009)	GUO (2017)
Aucune mention n'était faite sur la sévérité de l'infection à C. difficile, par contre la note suivante était indiquée. * Il n'y a pas de critères de gravité clairement établis pour la diarrhée à *Clostridium difficile*. Toutefois, on peut considérer comme graves les cas présentant une diarrhée profuse (> 10-12 selles/jour), de la fièvre et de la douleur abdominale marquée.	<u>Légère</u> : Adulte : Une infection légère inclut toute infection qui ne répond pas aux critères de l'infection sévère. Enfant : Diarrhée aqueuse sans toxicité systémique, de 3 à 4 selles anormales par jour <u>Sévère</u> : Adulte : Critères de gravité suivants à surveiller : • compte de globules blancs ≥15 x 10^9 cellules/l • augmentation de la créatinine sérique de 50 % au-dessus du niveau de base habituel de la personne • température objectivée > 38,5 °C • albumine < 30 g/l Enfant : Manifestations de toxicité systémique (ex. : fièvre élevée, frissons) <u>Compliquée</u> : Adulte : Signes de complication à surveiller : • hypotension, avec ou sans utilisation requise de vasopresseurs, ou choc septique • iléus[2] ou mégacôlon toxique • perforation de l'intestin • septicémie • changements de l'état mental • compte de globules blancs ≥35 x 10^9 cellules/l ou < 2 x 10^9 cellules/l • lactate sérique > 2,2 mmol/l • ou toute preuve de défaillance d'un organe Enfant : Manifestations de toxicité systémique et de colite sévère,

	y compris hypotension, choc septique, iléus, péritonite ou mégacôlon [1]Les manifestations cliniques indiquées sont basées sur l'avis d'experts puisque les critères de sévérité de l'infection ne sont pas validés. [2]Les symptômes et les signes de l'iléus incluent la nausée aiguë, les vomissements, la cessation soudaine d'une diarrhée, une distension abdominale ou des signes radiologiques compatibles d'iléus (distension, niveaux hydro-aériques). <u>Récidive</u> : Réapparition des symptômes de l'infection à *C. difficile* qui se produit **dans les 8 semaines suivant l'infection précédente dont les symptômes étaient résolus**.

- Dans la section sur le diagnostic, une nouvelle sous-section définissant les diverses catégories de gravité de l'infection à *C. difficile* a été ajoutée dans la version de 2017 du GUO.
- Les catégories « légère », « sévère » et « compliquée » ont été choisies de façon à correspondre à celles rapportées dans les publications et aux termes utilisés par les utilisateurs du GUO. Toutefois, il a été décidé de ne pas utiliser le qualificatif « modérée », étant donné que le traitement est le même que celui de l'infection à *C. difficile* légère et qu'il était difficile de distinguer les deux.
- Tous les critères de gravité ont été analysés et choisis en fonction de la littérature scientifique [Trubiano *et al.*, 2016; Saskatchewan, 2015; HPN, 2014; NCEC, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; PICNet, 2013] et des données expérientielles. Le choix final a été fait par les experts du comité consultatif.
- Il est difficile de distinguer quels sont les critères qui servent le plus souvent à qualifier une infection à *C. difficile* sévère plutôt que légère. Par conséquent, après plusieurs consultations, le comité consultatif a choisi de conserver les quatre critères inclus dans cette section. Selon Cohen et ses collaborateurs [Cohen *et al.*, 2010], le compte de globules blancs et l'augmentation de la créatinine sérique sont les facteurs les plus importants.

4.7 Principes de traitement

Mesures générales

GUO (2009)	GUO (2017)
• Réhydrater le patient et corriger les électrolytes. • Effectuer un monitorage clinique étroit. • Éviter les agents antipéristaltiques (lopéramide [Imodium^{MC}], diphénoxylate [Lomotil^{MC}] et opiacés) pour réduire au minimum le risque de mégacôlon toxique. • Cesser les antibiotiques si possible. • Ne pas traiter les porteurs asymptomatiques.	Cesser tout traitement comprenant : • des agents antipéristaltiques, dont le lopéramide et le diphénoxylate; • des laxatifs. Réévaluer et cesser, si possible : • les antibiotiques; • l'IPP; • les opiacés (en raison du risque de perforation intestinale). Ne pas traiter les porteurs asymptomatiques. La majorité des patients répondront à un premier traitement et de 20 % à 25 % des patients auront une récidive.

- Certains des facteurs de risque ont été répétés dans cette section de façon à orienter les décisions et le traitement, soit la prise d'antibiotiques, d'IPP et d'agents antipéristaltiques. [Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; Cohen *et al.*, 2010]
- En ce qui concerne les agents antipéristaltiques, la note a été modifiée par rapport à la version de 2009 du GUO, parce que selon de nouvelles règles à l'INESSS, les noms innovateurs de médicaments ne doivent plus être cités.
- La note concernant les porteurs asymptomatiques est toujours pertinente. De plus, le traitement antimicrobien n'est pas efficace pour la décolonisation de *C. difficile* et peut même faire augmenter le risque de contracter une infection à *C. difficile* dans le futur [Dubberke *et al.*, 2014].
- Selon les données expérientielles et contextuelles, le pourcentage de récidives a varié quelque peu au cours des dernières années et serait plutôt de 20 % à 25 % selon les experts. Ces données ont donc été ajustées dans le nouveau GUO.

Traitement de soutien

GUO (2009)	GUO (2017)
Aucune mention sur le ou les traitement(s) de soutien.	• Réhydrater le patient et corriger les électrolytes.

- La section « Traitement de soutien » a été ajoutée dans un souci de cohérence entre tous les GUO faisant partie des mises à jour de GUO sur l'antibiothérapie.
- Les traitements de soutien de base ont été inscrits ici afin de s'assurer que les professionnels qui utilisent le GUO y pensent rapidement en présence d'un patient ayant une infection à *C. difficile*. Cette suggestion provient des membres du comité consultatif.

Antibiothérapie chez l'adulte

Considérations générales et traitement du 1er épisode

GUO (2009)	GUO (2017)
Traitement d'un premier épisode : • Le métronidazole (Flagyl[MC]) représente le traitement de première intention pour la majorité des infections initiales légères à modérées. • La vancomycine est indiquée durant la grossesse, durant l'allaitement et pour les cas graves. • Lorsque la voie orale n'est pas possible à cause d'un iléus paralytique, d'une obstruction intestinale ou d'une diverticulite, le métronidazole par voie IV est recommandé. La vancomycine par voie IV est inefficace et ne devrait pas être utilisée pour cette indication. • Chez les patients pour lesquels on n'a pas accès à la voie orale, on peut administrer la formulation de la vancomycine IV par voie nasogastrique ou rectale. **ALGORITHME DE TRAITEMENT DE LA COLITE À CLOSTRIDIUM DIFFICILE CHEZ L'ADULTE** • Reconsidérer l'indication de l'antibiothérapie • Réévaluer l'usage des narcotiques • Éviter les antipéristaltiques tels le lopéramide (Imodium[MC]) et le diphénoxylate (Lomotil[MC]) **Premier épisode** **Métronidazole** (MTZ) 500 mg PO TID x 10 jours • Si détérioration ou absence de réponse au traitement en 3 à 5 jours **Vancomycine** 125 mg PO QID x 14 jours • Si détérioration ou non réponse après 3 à 5 jours, envisager une consultation en gastroentérologie et en microbiologie-infectiologie • Grossesse ou allaitement	Il est raisonnable de commencer un traitement empirique dans certaines situations en attente du diagnostic. Cesser le traitement empirique si les résultats de la recherche de toxines s'avèrent négatifs. **<u>Traitement d'un premier épisode d'infection</u>** **Légère** • Métronidazole 500 mg PO TID x 10 jours OU Si détérioration ou absence de réponse au traitement de métronidazole après 3 à 5 jours ou si grossesse, allaitement ou intolérance, allergie ou contre-indication au métronidazole ou si le patient est à risque élevé de complications : • vancomycine 125 mg PO QID x 10 jours (médicament d'exception) * exemple : âge > 65 ans, comorbidité, admission aux soins intensifs et immunosuppression ** si allergie à la vancomycine : fidaxomicine 200 mg PO BID x 10 jours • ⚠ Interactions médicamenteuses du métronidazole avec la warfarine

- Les traitements antibiotiques comme tels n'ont pas été modifiés, parce que ces traitements sont toujours ceux qui sont recommandés [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; Saskatchewan, 2015; Allen, 2014; Debast *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; PICNet, 2013; Cohen *et al.*, 2010]. Par contre, les procédures les entourant ont été clarifiées. La présentation sous forme d'organigramme a été conservée, car elle est appréciée des professionnels de la santé, comme l'ont mentionné les membres du comité consultatif.
- La fidaxomicine a été ajoutée pour traiter les cas d'allergie à la vancomycine; elle est indiquée comme médicament d'exception dans la liste des médicaments de la RAMQ.
- Il a été suggéré d'ajouter une note sur l'interaction médicamenteuse du métronidazole avec la warfarine, étant donné que ce dernier médicament est fréquemment prescrit.

Traitement du 1er épisode d'infection sévère ou compliquée

GUO (2009)	GUO (2017)
Cas grave* **Vancomycine** 125-500 mg PO QID x 14 jours Si détérioration ou présence d'autres symptômes† Hospitalisation en soins critiques • Vancomycine 125-500 mg PO QID par tube nasogastrique ET ajouter Métronidazole 500 mg IV TID • Envisager une consultation en chirurgie générale ainsi qu'en gastroentérologie et en microbiologie-infectiologie	**Sévère** • Vancomycine 125 mg PO QID x 14 jours • Si détérioration, diriger le patient vers un spécialiste. **Compliquée** • Vancomycine 125 à 500 mg PO QID et métronidazole 500 mg IV TID • Et, diriger le patient vers un spécialiste. • Si le patient ne peut recevoir de thérapie orale, diriger le patient vers un spécialiste.

- Dans la version de 2017 du GUO, une distinction a été faite entre les cas d'infection à *C. difficile* sévère et compliquée. Le traitement recommandé pour soigner les infections sévères a été clarifié et celui recommandé pour soigner les infections compliquées est resté le même [Trubiano *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2015; Saskatchewan, 2015; Allen, 2014; Debast *et al.*, 2014; HPN, 2014; NCEC, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Surawicz *et al.*, 2013; Wilcox, 2013; PICNet, 2013; Cohen *et al.*, 2010].
- La durée du traitement n'est pas précisée, parce qu'elle dépend de l'état du patient; le spécialiste décidera selon l'amélioration de l'état observée.
- L'orientation vers un spécialiste est plus fortement recommandée dans ces cas (infections sévères et compliquées).

Traitement d'une ou de plusieurs récidives

GUO (2009)	GUO (2017)
<u>Récidive(s)</u> : **Première récidive :** • Si réponse au MTZ lors du 1er épisode • Si échec au MTZ lors du 1er épisode • Métronidazole 500 mg PO TID x 14 jours • Vancomycine 125 mg PO QID x 14 jours **> 1 récidive :** • Traitement de 42 jours comme suit : • Vancomycine 125 mg PO QID x 7 jours 125 mg PO BID x 7 jours 125 mg PO DIE x 7 jours 125 mg q 2 jours x 7 jours 125 mg q 3 jours x 14 jours • Consultation en spécialité microbiologie-infectiologie † Lorsque la vie du patient est en danger, en présence d'iléus ou de mégacôlon, de perforation du côlon ou de septicémie secondaire à la colite, les patients doivent être admis en soins critiques.	**<u>Récidive</u> :** **1re récidive :** • Reprendre le traitement initial. **> 1 récidive :** • Traitement de 42 jours comme suit : • Vancomycine 125 mg PO QID x 7 jours 125 mg PO BID x 7 jours 125 mg PO DIE x 7 jours 125 mg tous les 2 jours x 7 jours 125 mg tous les 3 jours x 14 jours • Si récidive additionnelle, diriger le patient vers un spécialiste.

- La section de la version 2017 du GUO a été raccourcie; les éléments essentiels y sont inclus. Les traitements n'ont pas changé, ce sont les mêmes que ceux indiqués dans la version de 2009 [Sartelli *et al.*, 2015; Debast *et al.*, 2014; NCEC, 2014; Tissot et Maillard, 2014; Wilcox, 2013].
- Les récidives multiples surviennent souvent chez les patients hospitalisés dans un CHSLD.

Note sous l'algorithme d'antibiothérapie

GUO (2009)	GUO (2017)
• Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser des probiotiques (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, yogourt, etc.) dans la prévention primaire de la colite à *C. difficile* ou comme traitement adjuvant de cas prouvés.	• Lors de la prise d'un antibiotique pour une autre indication, il n'est pas recommandé d'administrer des antibiotiques contre *C. difficile* en prophylaxie, mais dans certaines situations particulières, par exemple pour traiter des patients qui ont déjà eu des récidives multiples d'une infection à *C. difficile*, il pourrait être acceptable de le faire. Dans ce cas, un traitement de 125 mg de vancomycine PO QID serait

	indiqué, et ce, jusqu'à une semaine après la fin de la prise de l'antibiotique utilisé pour la première indication.

- Une recherche de littérature a été faite concernant l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie. Bien que certaines preuves indiquent un avantage [Van Hise *et al.*, 2016; Rodriguez *et al.*, 2014; Gerding *et al.*, 2008], le niveau de preuves scientifiques est insuffisant pour recommander cette pratique, d'autant plus que les populations qui en bénéficieraient le plus sont difficiles à définir.
- Étant donné que les données probantes sur l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie sont peu nombreuses, les recommandations sur le traitement et la durée du traitement sont principalement basées sur l'avis d'experts. En effet, selon l'article de Carignan et ses collaborateurs [2016], les patients ont reçu une dose de vancomycine de 125 mg QID alors que dans l'article de Van Hise et ses collaborateurs [2016], les patients ont reçu une dose de 125 mg DIE et de 125 mg BID. Concernant les patients à risque élevé de récidives multiples, il a été décidé de recommander une dose de 125 mg QID de vancomycine.

Antibiothérapie chez l'enfant

GUO (2009)	GUO (2017)
• *Aucune mention sur le ou les traitement(s) d'antibiothérapie chez l'enfant.*	**Légère** • Arrêter l'antibiotique précipitant. • Suivi et réévaluation **Légère, ne répondant pas à l'arrêt de l'antibiotique précipitant** • Métronidazole, 30 mg/kg/jour PO répartis en 3 ou 4 doses x 10 à 14 jours (maximum de 1,5 g/jour) Si détérioration ou absence de réponse au traitement de métronidazole après 3 à 5 jours ou si allergie ou contre-indication au métronidazole : • vancomycine, 40 mg/kg/jour, répartis en 4 doses orales pendant x 10 à 14 jours (maximum de 125 mg PO, 4 fois/jour) • Suivi et réévaluation **Sévère** • Vancomycine, 40 mg/kg/jour, répartis en 4 doses orales pendant x 10 à 14 jours (maximum de 125 mg PO, 4 fois/jour) • Et diriger le patient vers un spécialiste.

	Compliquée • Vancomycine, 40 mg/kg/jour PO répartis en 4 doses ou par sonde nasogastrique, plus métronidazole IV, 30 mg/kg/jour répartis en 4 doses x 10 à 14 jours* (maximum 500 mg QID) • Diriger le patient vers un spécialiste. **Récidive** 1re récidive : • Reprendre le traitement initial. > 1 récidive : • vancomycine* : 40 mg/kg/jour, répartis en 4 doses x 7 jours (max. 125 mg QID) 20 mg/kg/jour répartis en 2 doses x 7 jours (max. 125 mg BID) 10 mg/kg/jour, en 1 dose x 7 jours (max. : 125 mg DIE) 10 mg/kg/jour, en 1 dose tous les 2 jours x 7 jours (max. : 125 mg tous les 2 jours) 10 mg/kg/jour, en 1 dose tous les 3 jours x 14 jours (max. : 125 mg tous les 3 jours) • Si récidive additionnelle, diriger le patient vers un spécialiste. Si l'enfant ne peut recevoir de thérapie orale, diriger le patient vers un spécialiste. * En cas d'un iléus complet, envisager d'ajouter une instillation de vancomycine par voie rectale (maximum de 2 g/jour).

- Un nouvel organigramme présentant l'antibiothérapie utilisée chez les enfants a été ajouté. Les traitements présentés sont basés sur les recommandations de la Société canadienne de pédiatrie [Allen *et al.*, 2014], sur des données contextuelles et sur le savoir expérientiel.
- L'organigramme a été fait à l'image de celui de l'antibiothérapie utilisée chez les adultes, en indiquant les doses et les traitements à utiliser chez les enfants. Des indications sur les doses maximales à administrer ont également été ajoutées.

5 CONCLUSION

Dans le passé, le Québec a affiché un des plus hauts taux d'infection à *C. difficile* à l'échelle internationale. Cette infection, qui peut être très maligne, doit être diagnostiquée rapidement lorsqu'elle survient. C'est en considérant ces faits que la version de 2017 du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* a été mise à jour.

Cette mise à jour est basée sur l'ensemble de la preuve scientifique disponible après 2009 et a été modulée selon la qualité et la quantité des preuves disponibles. La version de 2017 du GUO est également applicable à la population québécoise, ayant été rédigée dans cette optique.

L'application des recommandations sur la prévention pré- et post-infection ainsi que l'attention portée aux facteurs de risque et à l'administration du traitement approprié sont importants pour faire diminuer le taux d'infection éviter la propagation et le développement de l'infection et faire diminuer la prévalence. Au terme de l'analyse des données de la littérature, bonifiées à l'aide des données contextuelles et du savoir expérientiel des parties prenantes consultées, l'INESSS conclut ce qui suit :

- La prévalence des cas asymptomatiques reste encore élevée au Québec; elle est équivalente à celle de 2009.
- Il est important de porter une attention particulière aux infections à *C. difficile* dans les cas de diarrhée chez les enfants, considérant que le taux des porteurs de cette bactérie est plus élevé en bas âge.
- La prévention est simple, comme l'indiquent les recommandations de la version de 2017 du GUO. Un lavage des mains adéquat et une désinfection du matériel et des endroits souillés restent les moyens les plus efficaces de limiter la propagation et le développement des infections.
- Le diagnostic d'une infection à *C. difficile* se fait selon les symptômes des patients en combinaison avec une confirmation en laboratoire.
- Le diagnostic d'une infection à *C. difficile* est établi à partir des symptômes observés chez les patients et confirmé par des tests en laboratoire.
- Les facteurs de risque, particulièrement la prise récente d'antibiotiques, aident les professionnels de la santé en facilitant l'orientation du diagnostic, mais un défi particulier semble être de restreindre l'usage des antibiotiques, ce qui permettrait de diminuer l'incidence des infections à *C. difficile*.
- Le traitement de choix demeure encore l'antibiothérapie à base de métronidazole et de vancomycine. Il n'y a pas encore suffisamment de preuves scientifiques pour recommander d'étendre l'usage de la fidaxomicine; son utilisation reste restreinte aux cas d'allergie à la vancomycine.
- Les probiotiques semblent montrer une efficacité dans la prévention des infections à *C. difficile*, mais des données additionnelles sont nécessaires avant de pouvoir recommander de les prescrire plus largement. Le choix de les prescrire ou non à un patient demeure la décision du clinicien, selon l'état du patient.

Globalement, le défi du Québec concernant les infections à *C. difficile* est la prévention et le contrôle de la prise des antibiotiques, car celle-ci demeure le facteur de risque le plus critique. La sensibilisation des professionnels de la santé et des patients à diminuer l'utilisation des antibiotiques favorisera un meilleur contrôle de ces infections. Afin de faciliter la prise de décision, il serait souhaitable que des fenêtres surgissantes, avisant quels sont les antibiotiques les plus à risque de prédisposer un patient à une infection à *C. difficile*, soient conçues et intégrées dans l'aviseur thérapeutique et le dossier médical électronique (DME) et qu'elles apparaissent lorsque le médecin les consulte avant de prescrire ces antibiotiques. Il pourrait en être de même pour les médicaments qui affectent la fonction du tube digestif.

RÉFÉRENCES

Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: Pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol 2016;14(10):609-20.

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Clostridium difficile - Fiche technique santé – sécurité : agents pathogènes [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2014a. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds36f-fra.php.

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Fiche de renseignements sur le *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2014b. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/cdiff-fra.php.

Allen SJ, Gravenor MB, Wareham K, Wang D. Probiotics and antibiotic-associated diarrhoea – Authors' reply. Lancet 2014;383(9911):30.

Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Sewell B, Hutchings H, et al. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and Clostridium difficile diarrhoea in older people admitted to hospital: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial (PLACIDE). Health Technol Assess 2013;17(57):1-140.

Allen UD. Clostridium difficile in paediatric populations. Paediatr Child Health 2014;19(1):43-54.

Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis 2008a;47(1):56-62.

Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. Antimicrob Agents Chemother 2008b;52(7):2403-6.

Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, Wang GP. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea. J Clin Microbiol 2013;51(9):2884-92.

Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA). Article 13 du Règlement (CE) no 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [amendé en 2012]. Parlement européen; 2012. Disponible à : http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1924-20121129&from=EN.

Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention

of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007;21(11):732-6.

Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 1998;40(1):1-15.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.

Brown KA, Fisman DN, Moineddin R, Daneman N. The magnitude and duration of Clostridium difficile infection risk associated with antibiotic therapy: A hospital cohort study. PLoS One 2014;9(8):e105454.

Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(5):2326-32.

Bush LM, De Almeida KN, Martin G, Perez MT. Probiotic-associated Bifidobacterium septic prosthetic joint arthritis. Infect Dis Clin Pract 2013;22(4):e39-e41.

Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH). Proton pump inhibitors and C. difficile: A review of the clinical evidence. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RC0582%20PPIs%20and%20C%20Difficile%20Final.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH). Clostridium difficile transmission: A review of the risk factors. Health Technology Inquiry Service (HTIS). Ottawa, ON : CADTH; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/l0206_c_difficle_risk_factors_htis-2.pdf.

Carignan A, Poulin S, Martin P, Labbé AC, Valiquette L, Al-Bachari H, et al. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2016;111(12):1834-40.

Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. Med J Aust 2011;194(7):353-8.

Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of Clostridium difficile by hospitalized patients: Evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992;166(3):561-7.

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(5):431-55.

Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: A meta-analysis and indirect treatment comparison. J Antimicrob Chemother 2014;69(11):2892-900.

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.

Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: A meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013;68(9):1951-61.

Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of Clostridium difficile infection. CMAJ 2008;179(8):767-72.

Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(6):628-45.

Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile—Associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. Clin Infect Dis 2007a;45(12):1543-9.

Dubberke ER, Sadhu J, Gatti R, Reske KA, DiPersio JF, Devine SM, Fraser VJ. Severity of Clostridium difficile-associated disease (CDAD) in allogeneic stem cell transplant recipients: Evaluation of a CDAD severity grading system. Infect Control Hosp Epidemiol 2007b;28(2):208-11.

Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, Flandrois JP. Saccharomyces boulardii fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. Clin Infect Dis 1998;27(1):222-3.

Fujitani S, George WL, Morgan MA, Nichols S, Murthy AR. Implications for vancomycin-resistant Enterococcus colonization associated with Clostridium difficile infections. Am J Infect Control 2011;39(3):188-93.

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.

Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery HK, Johnson TM 2nd, Killgore G, Tenover FC. Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: Association with gatifloxacin use. Clin Infect Dis 2004;38(5):640-5.

Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008;46(Suppl 1):S43-9.

Gilca R, Fortin E, Frenette C, Gourdeau M. Surveillance des diarrhées associées à Clostridium difficile au Québec. Bilan du 19 août 2007 au 16 août 2008. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2008. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/894_RapportCdifficileAout2007-2008.pdf.

Health Protection Network (HPN). Guidance on prevention and control of Clostridium difficile infection (CDI) in care settings in Scotland. Health Protection Network Scottish Guidance 6. Glasgow, Écosse : Health Protection Scotland; 2014. Disponible à : http://www.hps.scot.nhs.uk/resourcedocument.aspx?id=2420.

Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttorp MJ, et al. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. Evidence Report/Technology Assessment No 200. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011. Disponible à : https://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/probiotics/probiotics.pdf.

Huang H, Wu S, Chen R, Xu S, Fang H, Weintraub A, Nord CE. Risk factors of Clostridium difficile infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. Anaerobe 2014a;30:65-9.

Huang Z, Zhang S, Hang W, Chen Y, Zheng J, Li W, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry based serum peptidomic approach for renal clear cell carcinoma diagnosis. J Pharm Biomed Anal 2014b;100:175-83.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2015-2016. Québec, Qc : INSPQ; 2016a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/6518.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'activités 2015-2016 du Laboratoire de santé publique du Québec. Québec, Qc : INSPQ; 2016b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2212_rapport_activites_laboratoire_sante_publique.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2014-2015. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/4155.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Guide de réponse à une éclosion de diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD) en milieu hospitalier. Québec, Qc : INSPQ; 2014a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1964_Reponse_Eclosion_CDifficile_Hospitalier.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2013-2014. Québec, Qc : INSPQ; 2014b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/279.

Irace-Cima A. Pour une prestation sécuritaire des soins de santé au Québec. Plan d'action ministériel 2015-2020 sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales.

Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2015. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-209-01W.pdf.

Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczynski M, Galant K, Zych A, et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—Is the time right to revise probiotic safety guidelines? Clin Microbiol Infect 2011;17(10):1589-92.

Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1011-9.

Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics 2005;115(1):178-81.

Leong C et Zelenitsky S. Treatment strategies for recurrent Clostridium difficile infection. Can J Hosp Pharm 2013;66(6):361-8.

Lestin F, Pertschy A, Rimek D. Fungemia after oral treatment with Saccharomyces boulardii in a patient with multiple comorbidities. Dtsch Med Wochenschr 2003;128(48):2531-3.

Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011;365(18):1693-703.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012;489(7415):220-30.

Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect 1999;5(5):290-2.

McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989;320(4):204-10.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire – Mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé. Normes et pratiques de gestion, Tome II (2011-021). Québec, Qc : MSSS; 2011. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/dfeaec2f73c3d1c68525656b00163b18/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c/$FILE/2011-021.pdf.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.

Morinville V et McDonald J. Clostridium difficile-associated diarrhea in 200 Canadian children. Can J Gastroenterol 2005;19(8):497-501.

Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005;40(11):1586-90.

National Clinical Effectiveness Committee (NCEC). Surveillance, diagnosis and management of Clostridium difficile infection in Ireland: National Clinical Guideline No. 3. Dublin, Irlande : Department of Health; 2014. Disponible à : http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2015/01/National-Clinical-Guideline-No.-3-Clostridium-difficile.pdf.

Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD004610.

O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A systematic review. Infection 2014;42(1):43-59.

Piechno S, Seguin P, Gangneux JP. Fongémie à Saccharomyces boulardii : méfiez-vous de la levure [Saccharomyces boulardii fungal sepsis: Beware of the yeast]. Can J Anaesth 2007;54(3):245-6.

Poduval RD, Kamath RP, Corpuz M, Norkus EP, Pitchumoni CS. Clostridium difficile and vancomycin-resistant enterococcus: The new nosocomial alliance. Am J Gastroenterol 2000;95(12):3513-5.

Provincial Infection Control Network of British Columbia (PICNet). British Columbia Clostridium difficile infection (CDI) toolkit and clinical management algorithm. Vancouver, BC : PICNet; 2013. Disponible à : https://www.picnet.ca/wp-content/uploads/Toolkit-for-Management-of-CDI-in-Acute-Care-Settings-2013.pdf.

Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007;45(8):992-8.

Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia after Saccharomyces boulardii treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol 2003;36(1):41-3.

Rodriguez S, Hernandez MB, Tarchini G, Zaleski M, Vatanchi M, Cardona L, et al. Risk of Clostridium difficile infection in hospitalized patients receiving metronidazole for a non-C difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(11):1856-61.

Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015;10:38.

Saskatchewan Infection Prevention and Control Program. Guidelines for the management of Clostridium difficile infection (CDI) in all healthcare settings. Regina, SK : Saskatchewan Ministry of Health; 2015. Disponible à :

https://www.saskatchewan.ca/~/media/cdi%20management%20guidelines%20final%2001sep2015.pdf.

Schubert AM, Rogers MA, Ring C, Mogle J, Petrosino JP, Young VB, et al. Microbiome data distinguish patients with Clostridium difficile infection and non-C. difficile-associated diarrhea from healthy controls. MBio 2014;5(3):e01021-14.

Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ. Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant Enterococci in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for Clostridium difficile-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30(1):13-7.

Sethi T. Probiotics in pediatric care. Explore (NY) 2009;5(4):245-9.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

Slimings C et Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: Update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69(4):881-91.

Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53(1):42-8.

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(4):478-98.

Theriot CM et Young VB. Interactions between the gastrointestinal microbiome and Clostridium difficile. Annu Rev Microbiol 2015;69:445-61.

Tissot F et Maillard MH. Colite à *Clostridium difficile* : nouvelles recommandations de prise en charge. Rev Med Suisse 2014;10(427):913-9.

Titeica G, Prémont A, Maranda C, Lair C, Drolet C, Lepage-Savary D, et al. La prévention et le contrôle des infections nosocomiales. Plan d'action 2015-2020 - État d'avancement des travaux - Bilan et faits saillants. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-209-01W.pdf.

Trautmann M, Synowzik I, Nadji-Ohl M, Con Voigt T, Reiter W. Fungemia due to Saccharomyces cerevisiae var. boulardii. Chemother J 2008;17(2):57-61.

Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May ML, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J 2016;46(4):479-93.

Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2013;47(5):437-9.

Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK, Crannage AJ, Khoury JA, Manian FA. Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent Clostridium difficile infection in patients treated with systemic antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2016;63(5):651-3.

Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016;48(1):1-10.

Wilcox MH. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. Londres, Angleterre : Public Health England; 2013. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/Clostridium_difficile_management_and_treatment.pdf.

Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 2017;72(1):1-18.

Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E. Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015;110(3):381-90.

Zunic P, Lacotte J, Pegoix M, Buteux G, Leroy G, Mosquet B, Moulin M. Fongémie à Saccharomyces boulardii. À propos d'un cas. Therapie 1991;46(6):498-9.