

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 avril 2022

Par **Jean-Pascal Lebon**

Né le 23 février 1992 à Périgueux

Évaluation des facteurs de risque de survenue et de récurrence des infections à *Clostridioides difficile* au CHU de Limoges : étude rétrospective sur trois années

Thèse dirigée par le Professeur Jean-François Faucher et le
Docteur Nathalie Gosse-Boeuf

Examineurs :

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux, CHU de Limoges

M. le Professeur Jean-François Faucher, CHU de Limoges

Mme le Docteur Nathalie Gosse-Bœuf, CHU de Limoges

M. le Professeur Antoine Dupuis, CHU de Poitiers

Mme le Docteur Nathalie D'Hollander-Pestourie, CHU de Limoges

M. le Docteur Alexandre Destere, CHU de Nice

Président

Directeur de thèse

Directrice de thèse

Membre du jury

Membre invité

Membre invité



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 avril 2022

Par **Jean-Pascal Lebon**

Né le 23 février 1992 à Périgueux

Évaluation des facteurs de risque de survenue et de récurrence des infections à *Clostridioides difficile* au CHU de Limoges : étude rétrospective sur trois années

Thèse dirigée par le Professeur Jean-François Faucher et le Docteur Nathalie Gosse-Boeuf

Examineurs :

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux, CHU de Limoges

M. le Professeur Jean-François Faucher, CHU de Limoges

Mme le Docteur Nathalie Gosse-Bœuf, CHU de Limoges

M. le Professeur Antoine Dupuis, CHU de Poitiers

Mme le Docteur Nathalie D'Hollander-Pestourie, CHU de Limoges

M. le Docteur Alexandre Destere, CHU de Nice

Président

Directeur de thèse

Directrice de thèse

Membre du jury

Membre invité

Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------------|--|
| M. PICARD Nicolas | Pharmacologie |
| Mme ROGEZ Sylvie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. SAINT-MARCOUX Franck | Toxicologie |

Professeurs des Universités – Universitaires

| | |
|-----------------------|--|
| M. BATTU Serge | Chimie analytique et bromatologie |
| M. CARDOT Philippe | Chimie analytique et bromatologie |
| M. COURTIOUX Bertrand | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. DESMOULIERE Alexis | Physiologie |
| M. DUROUX Jean-Luc | Biophysique et mathématiques |
| Mme FAGNÈRE Catherine | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. LIAGRE Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme MAMBU Lengo | Pharmacognosie |
| M. TROUILLAS Patrick | Biophysique et mathématiques |

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

| | |
|-------------------------------------|--|
| M. LAWSON Roland | Pharmacologie |
| M. LÉGER David | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme MARRE-FOURNIER Françoise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. MERCIER Aurélien | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme MILLOT Marion (*) | Pharmacognosie |
| Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia | Pharmacie galénique |
| Mme POUGET Christelle (*) | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. TOUBLET François-Xavier | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. VIGNOLES Philippe (*) | Biophysique et mathématiques |

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Professeur Franck Saint-Marcoux, président du jury de thèse, je souhaite vous remercier d'avoir accepté de présider mon jury de thèse mais également de m'avoir accueilli dans votre service. Ce fut un plaisir pour moi de découvrir la pharmacotoxicologie mais aussi la pharmacocinétique, qui pour moi sont indispensables à la compréhension du médicament.

Professeur Antoine Dupuis, membre du jury, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail malgré mon court passage dans votre service en tant qu'externe en pharmacie.

Professeur Jean-François Faucher, directeur de thèse, je tiens tout d'abord à vous remercier de m'avoir accordé votre confiance lorsque vous m'avez proposé un sujet de thèse lors de mon passage dans votre service. Bien que différent du sujet initial, vous avez su m'accompagner et me conseiller tout au long de mon étude. Je vous remercie également pour votre disponibilité.

Docteur Nathalie Gosse-Bœuf, directrice de thèse, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Je te remercie pour ton soutien, ta confiance, ton sérieux et ta rigueur. Cette thèse n'est pas seulement le fruit de mon travail, mais également le tien. Lorsque je t'ai demandé de diriger ma thèse, c'était tout d'abord devant ta connaissance du médicament, pour laquelle tu étais un modèle pour moi. Malgré nos déboires administratifs, nous y sommes parvenus. Je ne pourrais jamais te remercier assez.

Docteur D'Hollander-Pestourie, membre du jury, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de prendre part à mon jury. Une thèse sur le *Clostridioides difficile* ne pourrait être possible au sein du CHU de Limoges sans votre présence ! Je tiens également à vous remercier d'avoir partagé les données récoltées par l'hygiène, sans quoi ce travail n'aurait pu aboutir.

Docteur Alexandre Destere, membre du jury, par où commencer... Tout d'abord merci de m'avoir aidé sur la réalisation du machine learning, de l'application Shiny ainsi que pour les statistiques. Sans toi, j'en serais resté au caret ! Ton aide m'a été très précieuse. Et puis, quel semestre en pharmacocinétique ! Je laisserais les détails sous silence. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés avec tes blagues d'un goût très délicat.

Docteur Jean-Baptiste Woillard, je tiens à te remercier de m'avoir lancé sur la voie du machine learning, qui était pour moi inconnu avant mon passage à tes côtés. Je regrette de n'avoir pu passer plus de temps dans ton service pour en apprendre davantage. Je te souhaite bonne continuation pour la suite.

Docteur Jérémy Jost, je tiens à te remercier également pour ces coups de pouce fortement appréciés lorsque nous étions dans l'impasse avec Nathalie, mais également pour tes conseils apportés.

Je souhaite également remercier le **docteur Françoise Renon-Carron**, **docteur Elodie Nevado**, **docteur Agnès Cournede-Decembre**, **docteur Caroline Monchaud**, d'avoir partagé vos connaissances avec moi et ainsi participer à ma formation et à mon apprentissage.

Docteur Sonia Brischoux, je souhaite te remercier pour ces deux semestres passés à tes côtés et la confiance dont tu m'as fait preuve. Les dispositifs médicaux n'ayant pas de secrets pour toi, ce fut un plaisir d'apprendre en ta compagnie, notamment dans la bonne humeur. Bien que nous n'ayons toujours pas reçu la tireuse à bière...

Docteur Martine Almeida, je souhaite te remercier pour ces parties de babyfoot endiablées ^(à poil) et à tous nos moments de rigolades passés ^(à poil) ensemble. Bien que notre première rencontre ne fut pas ^(à poil) si fun que ça d'après tes dires ^(à poil).

Lolita-Roxane, je te remercie tout particulièrement, car tu as été là du début à la fin. Merci d'avoir su me reconforter lors de ces moments de stress, de m'avoir soutenu et épaulé pendant ces longues années. Sans toi, je n'aurais jamais pu arriver à ce résultat. C'est grâce à toi que j'ai pu avancer sur ma thèse sereinement. Ce travail est aussi le tien. Je ne saurais jamais te remercier assez, tu me remplis de bonheur. Sans parler des deux plus beaux yeux du monde qui remplissent nos journées chaque jour.

Roxane et ta petite tête de canaille, j'aimerais te remercier pour la thèse, mais bon, ce n'est pas grâce à toi que j'ai été le plus productif. Et oui, on préfère te regarder jouer et rigoler aux éclats plutôt que de parler de diarrhées à *Clostridioides difficile*. Ne grandis pas trop vite.

Je souhaite également remercier l'équipe médicale de gériatrie qui m'a redonné goût à la pharmacie clinique et à la discussion médecin-pharmacien.

Je remercie également la fine fleur de la PUI de Limoges, **Augustin le Donjon, Lucille, Lucile et Marie-Lyne**. Ca c'est de l'équipe ! J'espère que nous garderons contact bien assez longtemps. Je remercie également les « vieux », **Soline et Charlotte** pour leur bonne humeur. Tout comme notre bonne chère **Bénédicte** et son rouge à lèvres rouge qui m'a dirigé vers ce stage de pharmacocinétique.

Merci à tous les internes dont j'ai croisé la route, **Mich Mich** et ta bonne humeur, **Valentin** et tes chaussettes, **Elodie** et tes statines, **Lise** la pro de la pharmacie clinique, **Clothilde** et les truffes brumales, **Yeleen** et les 7 verres en trop des 30 ans, **Sophie** et la stérilisation de haute volée. Sans oublier toute l'équipe de biologie !

Je remercie ma **mère**, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, ni mon frère d'ailleurs. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir laissé libre choix de mes études, même si ça n'a pas toujours été évident. Tu m'as toujours épaulé et je sais que je ne serai jamais seul. Promis, j'attends un ou deux ans avant de quitter la pharmacie pour aller élever des chèvres dans le Bergeracois.

Je te remercie aussi, **père**, car sans toi non plus je ne serais pas là, vu qu'il faut toujours un père et une mère. Merci d'avoir également cru en moi et pour ces nouvelles Doc Martens. Je sais que je peux toujours compter sur toi.

Merci à mon brouillon, **Thibault**, et le petit chevelu, **Sasha-Adeï**, ma fratrie, pour nos moments à nous et nos blagues décalées.

A toute ma famille, **Mamie Colette, Nicou, Philippe, Philippe, Ludo, Domi, Fred et les cousins** qui ont participé à ce que je suis aujourd'hui.

Merci à ma belle-famille, **Murielle, Pierre-Valérick, Pierre-Thomas, Antoine, Simon-Pierre** et **Dorice** de m'avoir laissé entrer dans leur famille et pour tous ces bons moments partagés ensemble.

Merci aux amis de pharmacie de Poitiers, **Alexis, Nathan et Adrien**. Vous êtes devenus bien plus que de simples camarades de classe !

Je souhaite également remercier la **ruchelarde** et nos week end « décalés », et ces cinq années à vos côtés pendant nos études.

A toi mon coloc, **Thomas**, sans qui je n'aurais peut-être jamais franchi ce premier cap qu'est la PACES. Ces deux années qui nous ont soudé et rapproché, tu étais là au début, tu seras là à la fin du parcours. Tu feras un excellent médecin, j'en suis persuadé.

A vous les **Périgourdins**, les copains, les amis, **Mathieu, Pierre, Félix, Julien, Bastien**, toujours prêt pour aller se boire une bonne bouteille de vin avec un peu de pâté et de la bonne humeur dans notre repaire qu'est le chai.

Et merci à toi, **Graziello**, de m'avoir fait aimer la pharmacologie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|---|----|
| I-Introduction | 18 |
| 1.1. Généralités sur les diarrhées à <i>Clostridioides difficile</i> | 18 |
| 1.1.1. Caractéristiques bactériologiques | 18 |
| 1.1.2. Facteurs de virulences | 19 |
| 1.1.2.1. Facteurs de colonisation | 19 |
| 1.1.2.1.1. Protéines de la couche S..... | 19 |
| 1.1.2.1.2. Adhésine Cwp66 | 19 |
| 1.1.2.1.3. Flagelles | 19 |
| 1.1.2.1.4. Enzymes hydrolytiques..... | 19 |
| 1.1.2.2. Les toxines | 20 |
| 1.1.2.2.1. Toxine A et B | 20 |
| 1.1.2.2.2. Autres protéines codées par le PaLoc..... | 22 |
| 1.1.2.2.3. <i>C. difficile</i> transférase | 22 |
| 1.1.3. Ribotype 027 | 22 |
| 1.1.4. Épidémiologie de <i>Clostridioides difficile</i> | 23 |
| 1.1.4.1. En Europe | 23 |
| 1.1.4.2. En France..... | 24 |
| 1.2. Facteurs de risques des infections à <i>Clostridioides difficile</i> | 25 |
| 1.2.1. Facteurs liés à l'hôte..... | 25 |
| 1.2.2. Exposition aux spores de <i>Clostridioides difficile</i> | 26 |
| 1.2.3. Facteurs déséquilibrant la flore microbienne | 26 |
| 1.3. Facteurs de risque des récurrences d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 28 |
| 1.4. Manifestations cliniques | 29 |
| 1.4.1. Manifestations coliques | 29 |
| 1.4.2. Manifestations extra-coliques | 30 |
| 1.5. Diagnostic..... | 30 |
| 1.5.1. Diagnostic au CHU de Limoges | 32 |
| 1.6. Prise en charge d'une infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 32 |
| 1.6.1. Prophylaxie..... | 32 |
| 1.6.2. Stratégie thérapeutique | 33 |
| 1.6.2.1. Infection à <i>Clostridioides difficile</i> non sévère | 33 |
| 1.6.2.2. Infection à <i>Clostridioides difficile</i> sévère | 34 |
| 1.6.2.3. Récurrences d'Infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 34 |
| 1.6.2.4. Résumé des recommandations | 35 |
| 1.6.3. Médicaments actuellement utilisés..... | 36 |
| 1.6.3.1. Métronidazole..... | 36 |
| 1.6.3.2. Vancomycine..... | 36 |
| 1.6.3.3. Fidaxomicine | 36 |
| 1.6.3.4. Bezlotoxumab | 37 |
| 1.6.4. Thérapies en cours d'étude | 37 |
| 1.6.4.1. Ridinilazole..... | 37 |
| 1.6.4.2. Ibezapolstat..... | 37 |
| 1.6.4.3. Ribaxamase | 38 |
| 1.7. Généralités sur le « Machine Learning » | 38 |
| 1.7.1. Apprentissage non supervisé | 38 |

| | |
|---|----|
| 1.7.2. Apprentissage supervisé | 39 |
| 1.7.2.1. Algorithme de régression | 39 |
| 1.7.2.2. Algorithme de classification..... | 39 |
| 1.7.2.2.1. Régression logistique | 39 |
| 1.7.2.2.2. K-nearest neighbors | 40 |
| 1.7.2.2.3. Random forest..... | 40 |
| 1.7.2.2.4. Gradient boosting | 41 |
| 1.7.2.2.5. Classification naive bayesienne | 42 |
| 1.7.2.2.6. Support Vector Machine | 42 |
| Évaluation des facteurs de risque de survenue et de récurrence des infections à <i>Clostridioides difficile</i> au CHU de Limoges..... | 43 |
| III-Introduction | 44 |
| IV-Matériel et méthode..... | 45 |
| 4.1. Lieu d'étude..... | 45 |
| 4.2. Type de l'étude..... | 45 |
| 4.3. Population de l'étude..... | 45 |
| 4.4. Recueil de données..... | 45 |
| 4.4.1. Données épidémiologiques | 45 |
| 4.4.2. Données liées à l'hospitalisation | 45 |
| 4.4.3. Données biologiques | 46 |
| 4.4.4. Traitement antibiotique de l'épisode d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 46 |
| 4.4.5. Traitements antibiotiques reçus au cours de l'hospitalisation | 46 |
| 4.4.6. Modalité d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons | 46 |
| 4.4.7. Comorbidités | 46 |
| 4.4.8. Population récidivante | 46 |
| 4.5. Analyse statistique | 46 |
| 4.6. Machine Learning..... | 47 |
| V-Résultats | 48 |
| 5.1. Population de l'étude..... | 48 |
| 5.1.1. Analyse univariée et multivariée par régression logistique des facteurs de risque d'infections à <i>Clostridioides difficile</i> | 49 |
| 5.2. Comparaison des cas nosocomiaux et communautaires..... | 51 |
| 5.3. Population atteinte de la pathologie | 52 |
| 5.4. Population récidivante | 52 |
| 5.4.1. Analyse univariée et multivariée par régression logistique des facteurs de risque de récurrence | 54 |
| 5.5. Population sous inhibiteur de la pompe à protons | 55 |
| 5.6. Modèles de machine learning | 56 |
| 5.6.1. Application « Shiny » | 58 |
| VI-Discussion | 59 |
| VII-Conclusion..... | 63 |
| Références bibliographiques | 64 |
| Annexes | 73 |
| Serment De Galien | 76 |

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 Observation microscopique de <i>Clostridioides difficile</i> après coloration de Gram .. | 18 |
| Figure 2 Pathogénicité de <i>C.difficile</i> chez l'Homme (19) | 21 |
| Figure 3 Évolution de l'incidence des infections de <i>Clostridioides difficile</i> en France..... | 24 |
| Figure 4 Algorithme de diagnostic d'infection à <i>C.difficile</i> recommandé par European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (64). CDI, infection à <i>C.difficile</i> ; NAAT, test d'amplication des acides nucléiques ; GDH EIA, immunoessai de l'enzyme glutamate déshydrogénase..... | 31 |
| Figure 5 C. DIFF QUIK CHEK ® interprétation des résultats | 32 |
| Figure 6 Recommandations de l'ESCMID de 2021 pour le traitement d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 35 |
| Figure 7 Courbe sigmoïde illustrant la régression logistique | 40 |
| Figure 8 Illustration d'un exemple de fonctionnement d'un modèle de Random Forest | 41 |
| Figure 9 Exemple de "boosting" de modèle | 41 |
| Figure 10 Matrice de confusion du modèle SVM | 57 |
| Figure 11 QR-code de l'application Shiny..... | 58 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 Indications des inhibiteurs de pompe à protons hors AMM d'après Marie et al (54) | 28 |
| Tableau 2 Manifestations cliniques d'une infection à <i>Clostridioides difficile</i> (60) | 29 |
| Tableau 3 Outil de prédiction de la sévérité de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> (61) | 30 |
| Tableau 4 Caractéristiques cliniques et démographiques des différentes populations | 48 |
| Tableau 5 Analyse univariée par régression logistique des potentiels facteurs de risque d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 50 |
| Tableau 6 Analyse multivariée du modèle final par régression logistique des facteurs de risque d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> | 50 |
| Tableau 7 Caractéristiques cliniques et démographiques des infections à <i>Clostridioides difficile</i> nosocomiales et communautaires | 51 |
| Tableau 8 Caractéristiques des infections à <i>Clostridioides difficile</i> | 52 |
| Tableau 9 Caractéristiques cliniques et démographiques des patients récidivants..... | 53 |
| Tableau 10 Analyse univariée par régression logistique des potentiels facteurs de risque de récurrence d'infections à <i>Clostridioides difficile</i> | 54 |
| Tableau 11 Caractéristiques des patients sous inhibiteurs de la pompe à protons | 56 |
| Tableau 12 Comparaison de prédiction des différents modèles de machine learning..... | 57 |

Liste des abréviations

| | |
|----------|---|
| AUC-ROC | Aire sous la courbe ROC |
| CBRS | Centre de Biologie et de Recherche en Santé |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| COMEDIMS | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
| CPM | Colite Pseudo-membraneuse |
| C1G | Céphalosporine de première génération |
| C2G | Céphalosporine de deuxième génération |
| C3G | Céphalosporine de troisième génération |
| C4G | Céphalosporine de quatrième génération |
| DT2 | Diabète de type 2 |
| EIA | Enzyme ImmunoAssay |
| EOHH | Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESCMID | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases |
| GDH | Glutamate Déshydrogénase |
| ICD | Infection à <i>Clostridioides difficile</i> |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America |
| IMC | Indice de masse corporel |
| IPP | Inhibiteurs de la pompe à protons |
| IV | Intraveineux |
| KNN | K-nearest neighbor |
| LSR | Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor |
| MCO | Médecine, chirurgie et obstétrique |
| MICI | Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin |
| ML | Machine Learning |
| NAAT | Test d'amplification des acides nucléiques |
| Pb | Paire de bases |

| | |
|------|--|
| PCR | Amplification en chaîne par polymérase |
| RGO | Reflux gastroœsophagien |
| SHEA | Society for Healthcare Epidemiology of America |
| SVM | Support Vector Machine |
| TMF | Transplantation de Microbiote Fécal |
| T2A | Tarifcation à l'activité |

Introduction

1.1. Généralités sur les diarrhées à *Clostridioides difficile*

1.1.1. Caractéristiques bactériologiques

Clostridioides difficile est un bacille Gram positif anaérobie sporulé, parfois muni d'un ou plusieurs flagelles, retrouvé naturellement dans l'environnement (sol, eau) et commensale intestinal de l'Homme et de nombreuses espèces animales. Sa transmission se fait par voie féco-orale. Son génome se compose d'un chromosome circulaire (4 290 252 paires de bases (pb)) et d'un plasmide (7 881 pb).

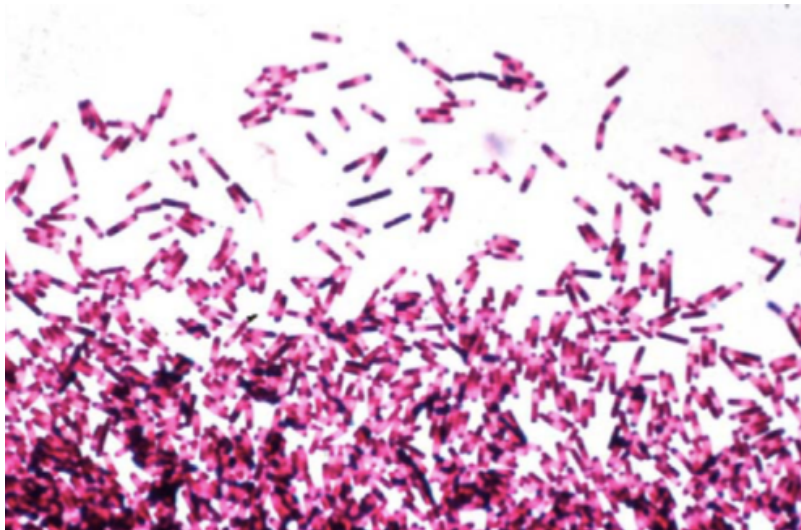


Figure 1 Observation microscopique de *Clostridioides difficile* après coloration de Gram (1)

C. difficile est l'agent causal de la majorité des colites pseudo-membraneuses (CPM) ainsi que d'une grande partie des diarrhées associées aux antibiotiques. La forme transmissible de cette bactérie est la spore, tandis que sa forme virulente produit des toxines responsables de formes graves voire létales. La spore contribue à la survie de l'organisme à l'intérieur de l'hôte et est responsable des récurrences de la maladie lorsque les traitements curatifs (vancomycine, fidaxomicine) sont arrêtés (2). Comme la plupart des spores, elle est métaboliquement inactive, mais peut survivre sur de longues périodes et résister à des conditions difficiles, telles que des températures élevées, la dessiccation, l'humidité ou une exposition à de nombreux désinfectants comme l'éthanol 70% (3).

1.1.2. Facteurs de virulences

1.1.2.1. Facteurs de colonisation

Pour de nombreuses bactéries, l'adhésion aux cellules hôtes serait considérée comme prérequis à la colonisation. L'adhésion de *C.difficile* est une action multifactorielle et ferait intervenir de nombreuses structures de surface.

1.1.2.1.1. Protéines de la couche S

Toutes les souches de *Clostridioides difficile*, toxinogènes ou non, sont constituées d'une couche S, elle-même composée de deux couches de protéines superposées. La majorité de la couche S (ou S-layer) est formée par deux types de protéines de bas et haut poids moléculaires (LMW SLP et HMW SLP) qui sont codées par un unique gène : *slpA* (4). Il a été montré sur modèle animal que lorsque la couche S venait à manquer, aucun symptôme d'infection à *C.difficile* n'apparaissait. En effet une diminution de la production de toxines, de la production de spores, de la viabilité et de la résistance à la chaleur a été démontrée. (5)

1.1.2.1.2. Adhésine Cwp66

Il s'agit d'une protéine de surface associée à la paroi de la bactérie. Le rôle de Cwp66 (*Clostridial Wall Protein* de 66 kDa) sur l'adhérence a été investigué en utilisant des anticorps dirigés contre les parties N- et C-terminales. Après un choc thermique des bactéries, l'adhérence sur des cellules Vero en culture a alors diminué de 15 à 30% (6).

1.1.2.1.3. Flagelles

Lorsqu'ils sont présents, les flagelles sembleraient jouer un rôle dans l'attachement au mucus. Bien que leur fonctionnement exact lors de cette action n'ait été décrite, ils permettraient de coloniser le tractus intestinal en se liant au mucus présent sur les cellules épithéliales des parois intestinales (7). De plus, les flagelles jouent un rôle très important dans la mobilité bactérienne. En effet, en l'absence de mucus, lorsque testé dans un modèle d'adhérence *in vitro*, les bactéries présentant des flagelles ont montré une adhérence plus importante sur des cellules Caco-2, due à l'accès des pathogènes aux tissus cibles (8).

1.1.2.1.4. Enzymes hydrolytiques

Toutes les souches de *C.difficile* produisent un certain nombre d'enzymes hydrolytiques. Leurs rôles ne sont pas connus mais permettraient à la bactérie son maintien dans le tube digestif (9). A la surface bactérienne en association avec les protéines de la couche S se situe la protéine Cwp84(10). Il s'agit d'une Cystéine protéase de 84 kDa possédant une structure en trois domaines : un peptide signal, une partie N-terminale à activité protéolytique et une partie

C-terminale d'ancrage à la paroi (11). Cette activité pourrait servir à la bactérie à déstabiliser l'intégrité des tissus hôtes et ainsi faciliter son implantation.

1.1.2.2. Les toxines

La pathogénèse de *C. difficile* est principalement médiée par l'action de deux toxines de haut poids moléculaires : la toxine A (TcdA) et la toxine B (TcdB). Certaines souches produisent cependant une troisième toxine, la *C. difficile* transférase (CDT), pouvant elle aussi contribuer à la virulence de la bactérie.

1.1.2.2.1. Toxine A et B

Ces deux toxines sont codées sur le locus de pathogénicité, PaLoc. Initialement, TcdA était une entérotoxine considérée comme le facteur clé de la pathogénèse lors d'essais sur animaux, tandis que TcdB, une cytotoxine, semblait n'avoir aucun effet (12,13). L'importance de TcdA a cependant été mise en doute suite à la détection de souches de *C. difficile* à l'origine de formes cliniques produisant TcdB mais pas TcdA (14). *Lyras et al.* (15) décrivent la cytotoxine comme essentielle à la virulence de la bactérie, contrairement à l'entérotoxine. En effet, des hamsters infectés par des mutants de toxine B (TcdA active mais pas TcdB) avaient peu de probabilités de décéder. De plus, le degré de cytotoxicité *in vitro* était moindre que celle de la souche sauvage (15). *Kuehne et al* (16), contrairement à l'étude précédente, ont démontré sur modèle animal, le hamster, une souche mutante isogénique ne produisant uniquement que TcdA, pouvait provoquer une infection ou la mort. Le décès survenait cependant après un délai en comparaison à la souche sauvage et à une souche TcdA-TcdB⁺. En résumé, TcdA et TcdB jouent un rôle dans la plupart des infections, mais la cytotoxine semble être prépondérante dans la survenue des complications de l'infection.

Ces toxines possèdent deux modes d'action : une activité toxique directe sur les entérocytes grâce à leur activité glucosyl-transférase et une activité indirecte sur les cellules de la lamina propria.

- **Activité glucosyl-transférase**

Après liaison des toxines aux récepteurs présents à la surface apicale des entérocytes, elles sont internalisées par endocytose dans le cytosol. Après activation, elles catalysent le transfert d'une molécule de glucose sur la protéine RhoA et des protéines Rac et Cdc42, rendant ces protéines de signalisation non fonctionnelles et entraînant ainsi une désorganisation du cytosquelette cellulaire (17). Cela a pour conséquence une dépolymérisation des filaments d'actine, un arrondissement des cellules et une altération des jonctions intercellulaires avec augmentation de la perméabilité des barrières épithéliales et endothéliales. La cellule entre alors dans une cascade apoptotique du fait de cette perte d'architecture (18).

- **Activité indirecte**

TcdA et TcdB induisent la production de $TNF\alpha$ et d'interleukines proinflammatoires (IL-1, IL-6, MIP-2 et IL-8) par les monocytes, entérocytes et macrophages de la lamina propria. Ce mécanisme contribue à la réponse inflammatoire par infiltration massive de polynucléaires activés aux niveaux des sites infectés participant au processus pathogénique de *C. difficile* (17,19,20). Les différentes étapes du mécanisme des toxines A et B sont résumées dans la figure 2.

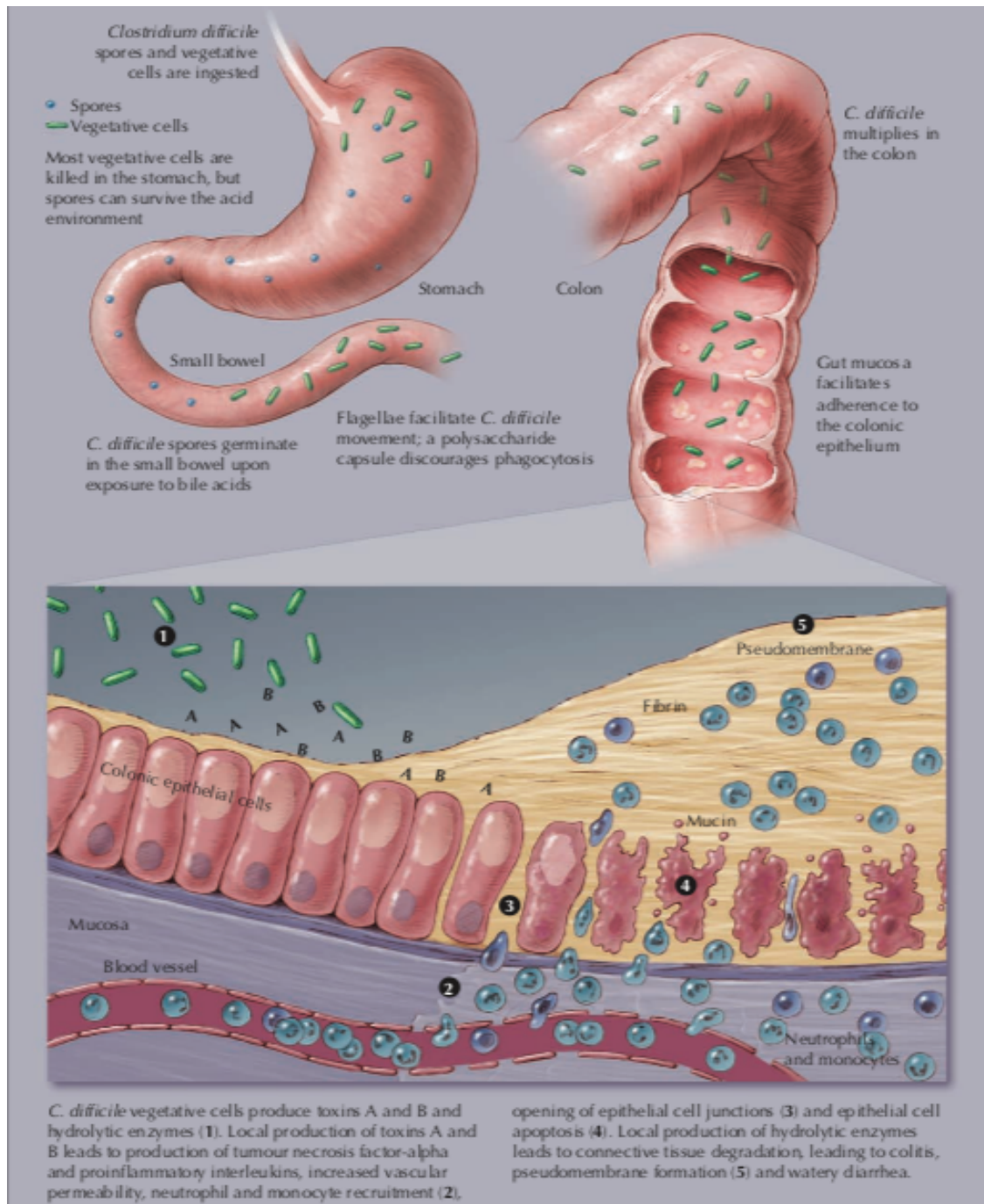


Figure 2 Pathogénicité de *C.difficile* chez l'Homme (19)

1.1.2.2.2. Autres protéines codées par le PaLoc

Trois autres gènes interviennent également dans la régulation de la production des toxines sur le locus PaLoc : TcdC, TcdE et TcdR.

TcdC code une protéine pour laquelle le gène est hautement exprimé pendant le début de la phase exponentielle de croissance de la bactérie mais qui décline lors de la phase stationnaire. Ce déclin correspond à une augmentation des toxines A et B suggérant son rôle comme régulateur négatif de la production des toxines (21). Les souches épidémiques de ribotype 027 portent une mutation non-sens sur le gène TcdC provoquant ainsi la dérégulation des gènes de toxines due à l'inactivation de TcdC et pourrait ainsi contribuer à l'augmentation de la virulence de ces souches (22).

TcdE code une protéine holine permettant la formation de pores et ainsi la libération des toxines A et B de la bactérie (23).

TcdR est un régulateur positif majeur de l'expression de TcdA et TcdB. L'expression de ce gène dépend des conditions environnementales et est augmentée lors de la phase stationnaire (21).

1.1.2.2.3. *C. difficile* transférase

C. difficile transférase (CDT), ou toxine binaire, est codée par le locus Cdt (CdtLoc). Elle est retrouvée dans 6 à 30% des souches de *Clostridioides difficile* (toxigène ou non) (24). Cette toxine a une activité d'ADP-ribosylation qui provoque une dépolymérisation de l'actine entraînant une altération du cytosquelette : perte de liquide importante, arrondissement de la cellule et dans certains cas la mort cellulaire (25).

CDT est composée de deux sous-unités : CDTa et CDTb. CDTa est à l'origine de l'activité enzymatique d'ADP-ribosylation de l'actine provoquant des modifications majeures dans l'organisation et la dynamique des microtubules. CDTb est sécrétée par *C.difficile* sous la forme inactive proCDTb. Suite à une activation protéolytique, CDTb se lie à son récepteur LSR (*lipolysis-stimulated lipoprotein receptor*) et facilite le transport de CDTa dans le cytosol où elle exercera son activité (26).

1.1.3. Ribotype 027

Depuis 2003, un nouveau ribotype a émergé. Il a été découvert pour la première fois au Canada et aux USA (27), le PCR-ribotype 027, et s'est rapidement répandu. Cette souche de *C.difficile* est associée à des formes cliniques plus graves avec une létalité multipliée par 3 (environ 15%). Le premier cas en France a été rapporté en 2006 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

En plus des facteurs de virulence communs aux souches de *Clostridioides difficile* précédemment décrits, il a été démontré qu'une souche de ribotype 027 pouvait produire 16 fois plus de toxines A et 23 fois plus de toxines B in vitro (22) pouvant ainsi expliquer sa virulence accrue. Cette augmentation de ces deux protéines pourrait être expliquée par une inactivation de TcdC, comme cité précédemment. Il semble exister d'autres mécanismes expliquant la virulence de cette souche, notamment une augmentation de la sporulation permettant une dissémination plus importante que la souche sauvage (28).

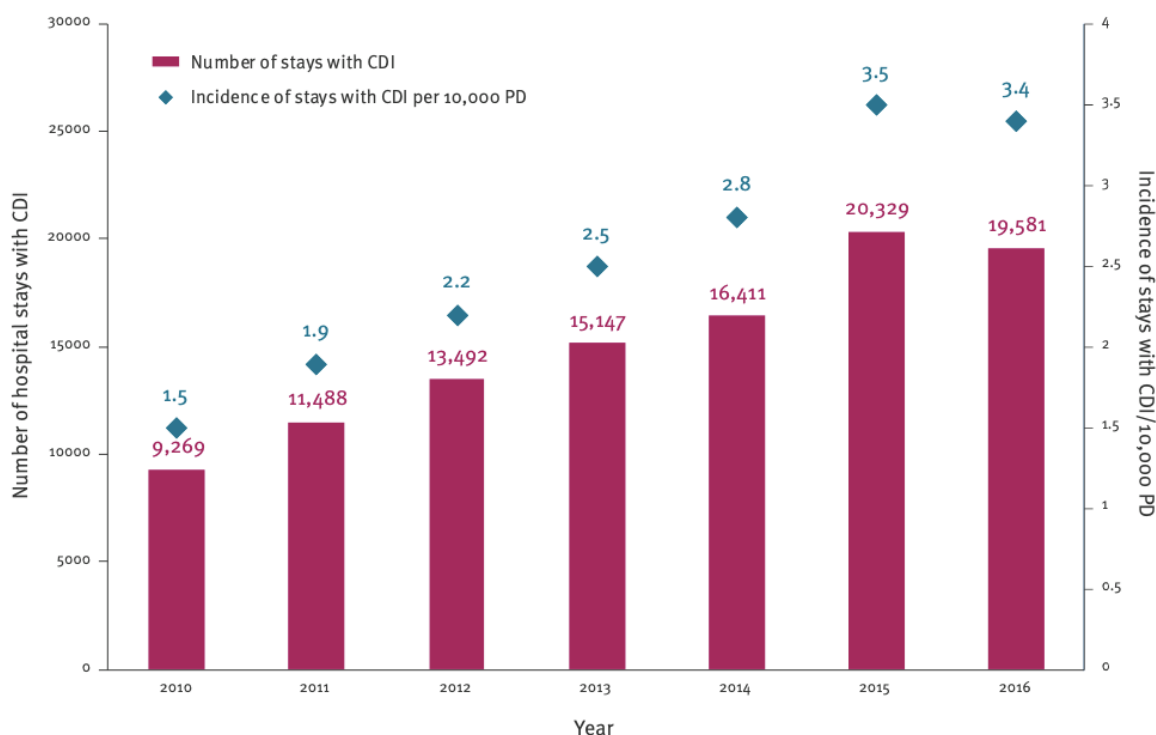
1.1.4. Épidémiologie de *Clostridioides difficile*

1.1.4.1. En Europe

En Europe, les trois quarts des cas d'infections à *C.difficile* sont acquises dans des établissements de santé avec une proportion moyenne de 45% d'hommes et un âge médian de 75 ans. L'incidence des ICD nosocomiales est alors de 2,4 cas pour 10 000 jours-patients (29) tandis que l'incidence moyenne globale était de 7 cas pour 10 000 jours-patients en 2016 en Europe (30). Les plus hauts taux d'incidence pour ce type d'ICD sont rencontrés en Estonie, Lituanie et Pologne. Pour les pathologies communautaires, les taux d'incidence les plus élevés sont rencontrés en Estonie, France et Pologne. Le ribotype 027 est le plus rencontré avec 23% du total des cas (29). Une étude menée par l'EUCLID a cependant démontré que les cas d'ICD sont sous-évalués de 23% en Europe dû notamment à une absence de suspicion clinique (30).

1.1.4.2. En France

En 2016 en France, l'incidence estimée des ICD dans les établissements de soins étaient de 3,6 cas pour 10 000 jours-patients, un chiffre en augmentation depuis 2010, comme illustré dans la figure 3 (31).



CDI: Clostridioides difficile infection; PD: patient days; PMSI: The French national uniform hospital discharge database.

Figure 3 Évolution de l'incidence des infections de *Clostridioides difficile* en France

En France, *Clostridioides difficile* est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte (32). Près de 70% des cas d'ICD diagnostiqués à l'hôpital sont d'origines nosocomiales pouvant s'expliquer par la grande résistance des spores (jusqu'à plusieurs mois sur surface sèche inanimée (33)), la proximité des patients, la pression de sélection antibiotique et la transmission par des porteurs asymptomatiques (qui représentent 3% de la population adulte) (34).

Cependant, entre 2012 et 2017, la fréquence des ribotypes 027 et 078/126 a significativement diminué passant respectivement de 21,7% à 9,6% ($p < 0,0001$) et de 12,9% à 7,5% ($p=0,02$) (31).

En France, le surcoût engendré par une infection à *C.difficile* serait de l'ordre de 1 666 à 5 867 euros par cas pour une hospitalisation (35).

1.2. Facteurs de risques des infections à *Clostridioides difficile*

Les facteurs de risque provoquant une infection à *Clostridioides difficile* peuvent être divisés en trois catégories :

- Les facteurs liés à l'hôte (statut immunitaire, comorbidités).
- L'exposition aux spores de *C.difficile* (hospitalisations, sources communautaires, établissements de longs séjours).
- Les facteurs déséquilibrant la flore microbienne (antibiotiques, autres médicaments, chirurgie).

1.2.1. Facteurs liés à l'hôte

- *Âge*

De nombreuses études mettent en évidence l'âge comme facteur de risque important de CDI, comme décrit par *Lessa et al* montrant une augmentation d'un facteur 8 le risque de contracter une infection par la bactérie chez les patients de plus de 65 ans. Cependant, *Olsen et al* démontrent, en utilisant une analyse multivariée, que l'âge isolé aurait finalement peu d'impact (36). En effet, lorsque l'âge augmente, les pathologies sous-jacentes sont plus sévères, la réponse humorale diminue, la mobilité diminue et les hospitalisations sont plus fréquentes (37).

- *Diabète de type 2*

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie fréquente dans le monde, avec notamment une prévalence brute de diabète traité pharmacologiquement en Haute-Vienne de 5,65 % d'après les données de Santé Publique France (38). Selon *Hassan et al*, il serait plus fréquent de développer une infection à *C.difficile* chez des patients jeunes atteints de diabète (39), et une infection surviendrait dans 6,8 hospitalisations sur 1000 dans ce type de population (40). Cette pathologie serait aussi à l'origine d'un risque de récurrence plus important d'après *Shakov et al*, avec un OR de 4,7 (95% IC : 2,58-8,55) (41).

- *Hypoalbuminémie*

L'albumine sérique est la protéine principale du plasma sanguin humain. Son rôle dans la défense contre la bactérie *C.difficile* est important : in vitro, elle réduit les effets cytotoxiques et cytopathiques de TcdB de manière dose dépendante ainsi que les changements induits par les toxines A et B sur l'intégrité et la structure des organoïdes intestinaux, protégeant les cryptes intestinales (42). Une hypoalbuminémie est définie comme une albuminémie inférieure à 3,5g/dL, mais est considérée comme cliniquement significatif en dessous de 2,5g/dL. Elle est principalement rencontrée chez les personnes âgées en institution et/ou hospitalisées,

malnutris ou avec des maladies chroniques avancés (43). Une hypoalbuminémie augmenterait le risque de récurrence (OR = 1,74, 95% IC = 1.10-2.77) et aurait un effet synergique avec le diabète de type 2, multipliant par huit le risque de contracter une infection à *C.difficile* (41).

- *Maladies inflammatoires intestinales*

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système digestif. Les patients atteints de MICI ont 4,8 fois plus de risque de développer une ICD que des patients contrôles. Cependant, il n'y a pas de différence significative de récurrence entre les deux groupes (44).

- *Immunodéficience*

Le taux d'ICD dans la population de patients immunodéprimés varie de 6 à 33% et serait de l'ordre de 7,1 à 8,3 cas pour 1000 patients-année. La récurrence chez ces patients peut atteindre 41%. Ce taux plus élevé que chez les patients immunocompétents s'explique du fait que les patients colonisés par *C.difficile* ont plus de risques de contracter une infection ainsi qu'une plus grande exposition aux antibiotiques à risque (45).

1.2.2. Exposition aux spores de *Clostridioides difficile*

La durée d'un séjour hospitalier influencerait l'exposition à *C.difficile* et ainsi le risque d'ICD. Une durée de séjour supérieure à deux semaines serait un facteur de risque de développer une infection à *C.difficile* (46). Un établissement de santé ayant un système de prévention et des mesures de contrôle des infections aurait un taux d'infection nosocomiale à *C.difficile* moins important (47). Comme expliqué précédemment, les patients sont plus exposés dans les hôpitaux.

1.2.3. Facteurs déséquilibrant la flore microbienne

Le microbiote intestinal est une communauté complexe peuplant le tractus digestif d'une personne en bonne santé. Ce micro-écosystème joue un rôle crucial dans la protection des intestins permettant une résistance à la colonisation et l'infection par des organismes pathogènes, bien que le mécanisme exact par lequel l'intestin se protège des ICD reste inconnu.

- *Exposition aux antibiotiques*

Le risque d'infection à *C.difficile* augmente jusqu'à six fois pendant une antibiothérapie. Bien qu'il ait été démontré que de nombreux antibiotiques soient susceptibles de provoquer une ICD, clindamycine, céphalosporines de troisième génération, pénicillines et fluoroquinolones sont traditionnellement considérés comme étant ceux qui présentent le plus de risque (48–50).

La durée de l'exposition aux antibiotiques augmentent également le risque d'infection, même si le risque existe après une simple dose (49).

- *Inhibiteurs de la pompe à protons*

En France en 2015, 15 891 712 individus ont reçu au moins une délivrance d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). La prescription de cette classe médicamenteuse représente un coût de remboursement par l'assurance maladie d'environ 423 millions d'euros pour 14 millions d'assurés (51). Par ordre d'utilisation nous retrouvons l'oméprazole (37,4%), l'ésoméprazole (33,4%), le pantoprazole (16,5%), le lansoprazole (8,2%) et le rabéprazole (4,5%). Cette famille de médicaments est principalement prescrite par les médecins libéraux avec une majorité de médecins généralistes (52). Une méta-analyse regroupant 55 études a mis en évidence une association significative entre les utilisateurs d'IPP et le risque d'ICD (OR = 1,99 et IC : 1,73-2,30) (53). Malgré de nombreuses études montrant cette association, les IPP restent surprescrits, même pour des patients à haut risque d'ICD (par exemple : patients hospitalisés sous antibiotiques) car ces médicaments sont encore considérés comme étant complètement sûrs. Dans une étude menée dans un service de médecine en France par *Marie et al* (2007), 67% des patients ont reçu des IPP pour lesquels la prescription n'était pas conforme à l'AMM (54). Les principales indications hors AMM mis en avant par cette étude sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 Indications des inhibiteurs de pompe à protons hors AMM d'après Marie et al (54)

| | Pourcentage (%) | |
|--|---------------------------------------|----|
| Prévention du risque hémorragique | <i>Sous antiagrégant plaquettaire</i> | 28 |
| | <i>Sous anticoagulant</i> | 27 |
| | <i>Sous corticoïdes</i> | 14 |
| Gastralgies non explorées | | 12 |
| Prévention des lésions gastro-intestinales sous AINS sans facteur de risque | | 6 |
| Hernie hiatale sans reflux gastroœsophagien (RGO) authentifié | | 5 |

Le mésusage de ces IPP serait dû à une méconnaissance des recommandations portant notamment sur les durées de traitement, du renouvellement systématique des ordonnances (notamment provenant du milieu hospitalier), de l'efficacité et de l'excellente tolérance des IPP aboutissant à une adhésion des patients à leur traitement. Il est à souligner que ces médicaments peuvent également provoquer une dépendance pharmacologique observée lors de traitements prolongés par IPP. En effet, lors de l'arrêt de ces molécules un rebond d'hyperacidité peut se produire du fait de l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique sous traitement (55).

1.3. Facteurs de risque des récurrences d'infection à *Clostridioides difficile*

Les diarrhées à *C. difficile* peuvent récidiver chez 8 à 50% des patients ayant été préalablement traités (56). Une récurrence est définie par l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) comme un nouvel épisode d'ICD dans les huit semaines suivant la fin de traitement d'une précédente ICD. Il n'est cependant pas possible de distinguer une récurrence due à de nouveaux symptômes d'une ICD déjà présente et une nouvelle infection (57).

Le risque de récurrences est plus élevé chez les patients :

- Âgés de 65 ans ou plus (OR : 1,32, IC95% : 1,12-3,87, p = 0,031).
- Présentant une albuminémie inférieure à 2,5 g/dL (OR : 1,85, IC95% : 1,35-4,91, p = 0,028).
- Traités par IPP (OR : 3,48, IC95% : 1,64-7,69, p = 0,016) (58).
- Ayant une ICD initiale nosocomiale (OR : 2,66, IC95% : 1,31-5,39, p = 0,01) (59).

1.4. Manifestations cliniques

1.4.1. Manifestations coliques

Il existe plusieurs formes cliniques d'ICD. Dans les formes modérées, elles peuvent prendre la forme d'une diarrhée légère à modérée de l'ordre de trois à cinq selles par jour, tandis que dans les formes sévères une colite pseudomembraneuse (CPM) peut apparaître pouvant parfois être fatale. Ces différents types d'ICD sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 Manifestations cliniques d'une infection à *Clostridioides difficile* (60)

| Sévérité | Manifestations cliniques |
|-------------------------|---|
| Légère à modérée | Diarrhées légères sans sang, apyrétique, un inconfort abdominal, des nausées et vomissements occasionnels, une déshydratation, pouvant s'accompagner d'une hyperleucocytose ($>15\ 000/\text{mm}^3$) et d'hypercréatininémie. |
| Sévère | Diarrhées sévères ou sanglantes, douleurs abdominales violentes, iléus, vomissements, fièvre $> 38,9^\circ\text{C}$, hyperleucocytose ($> 20\ 000/\text{mm}^3$), hypoalbuminémie $< 2,5\ \text{g/dl}$, lésion rénale aigue. |
| Complicquée | Mégacôlon toxique, péritonite, détresse respiratoire et instabilité hémodynamique. |

La sévérité d'un épisode peut également être évaluée par le score de « ZAR » dont le détail de calcul se trouve dans le tableau 3.

Tableau 3 Outil de prédiction de la sévérité de l'infection à *Clostridioides difficile* (61)

| Variables du score | Points | Interprétation |
|-----------------------------------|--------|--------------------------------|
| Âge > 60 ans | 1 | Pathologie sévère si score ≥ 2 |
| Albumine <2,5 g/dL | 1 | |
| Leucocytes >15x10 ⁹ /L | 1 | |
| Température > 38,3°C | 1 | |
| Colite pseudomembraneuse | 2 | |
| Patient en soins intensifs | 2 | |

1.4.2. Manifestations extra-coliques

C. difficile est communément associé à une infection colique mais peut parfois se manifester sur d'autres groupes d'organes. Bien que très rares, des cas d'infection de l'intestin grêle ont été rapportés avec un taux de mortalité important (quatre patients décédés sur sept) (62). Des cas d'arthrites réactionnelles fréquemment poly-articulaires ont été décrits, atteignant plus généralement les genoux et les poignets. *C. difficile* peut également provoquer une bactériémie pouvant être fatale. D'autres manifestations tels que des cellulites, des abcès viscéraux, des fasciites nécrosantes, des ostéomyélites ont été imputés à la bactérie dans de rares cas (62).

1.5. Diagnostic

Un diagnostic rapide et précis d'une ICD est essentiel pour traiter et éviter les transmissions nosocomiales. Un prompt diagnostic réduira le temps avant l'initiation d'un traitement chez les patients positifs ainsi que le temps pour suspendre les traitements empiriques chez les patients avec un résultats négatifs.

Un dépistage de *C.difficile* systémique est recommandé quand une diarrhée apparaît en établissement de soin, ou bien lorsque les tests pour les entéropathogènes sont négatifs et que les autres causes de diarrhées (par exemple colite inflammatoire, nutrition entérale) ont été écartées. Pour améliorer la précision des résultats, le dépistage n'est pas conseillé chez les patients ayant reçu des laxatifs dans les dernières 48 heures ou ceux sans diarrhée clinique

(définie comme trois selles non moulées en 24 heures). Dans certains cas, les prescripteurs demandent un dépistage de *C.difficile* après que le patient ait été traité pour s'assurer de la bonne guérison. Cette pratique n'est cependant pas recommandée car les spores et/ou les toxines peuvent rester détectables chez 7% des patients et 56% des patients avec une ICD ont des selles positives 1 à 4 semaines après la thérapie malgré la résolution des diarrhées (63).

Une fois les selles suspectes envoyées au laboratoire, l'algorithme présenté dans la figure 4 s'applique.

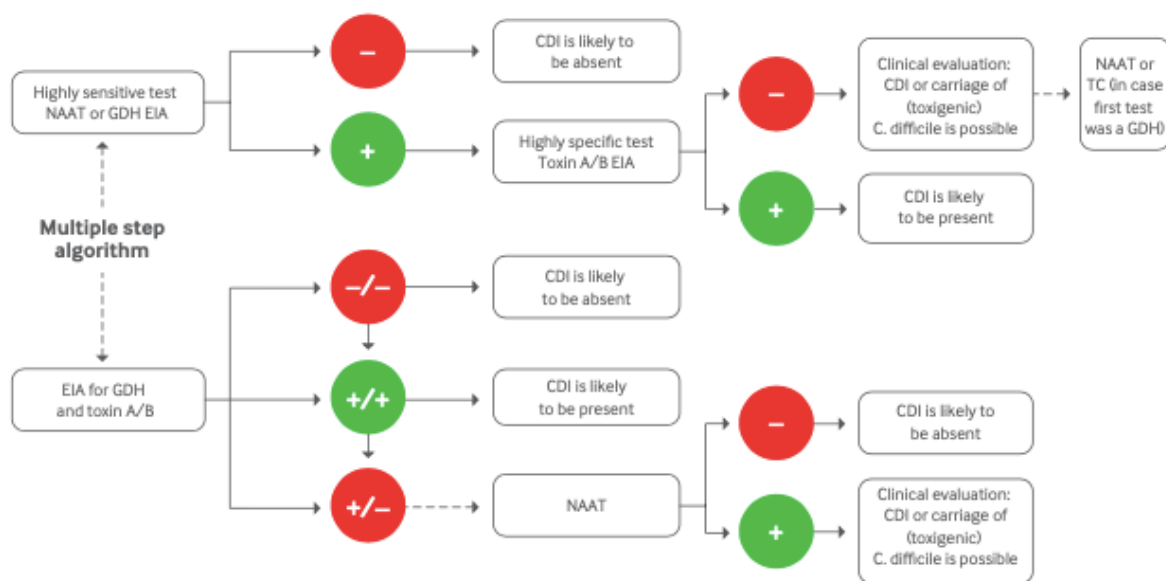


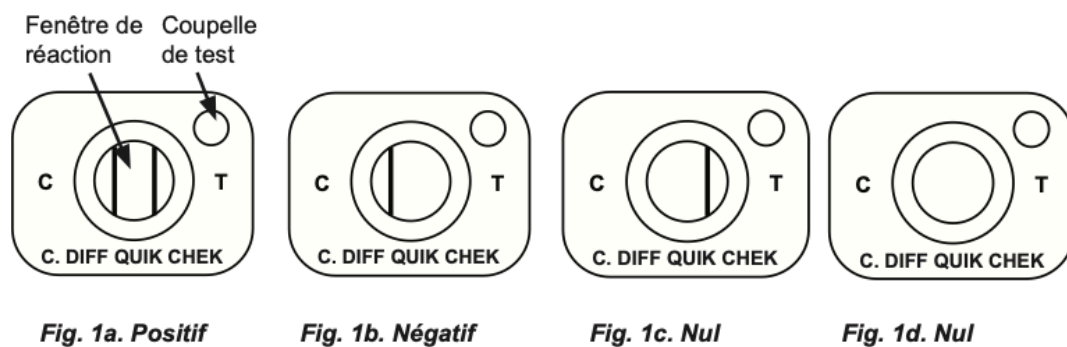
Figure 4 Algorithme de diagnostic d'infection à *C.difficile* recommandé par European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (64). CDI, infection à *C.difficile*; NAAT, test d'amplification des acides nucléiques ; GDH EIA, immunoessai de l'enzyme glutamate déshydrogénase

Le test d'amplification des acides nucléiques utilise l'amplification en chaîne par polymérase. Ces tests sont très sensibles (95%) pour détecter les souches toxigènes. Ils permettent également de détecter les porteurs asymptomatiques. L'immunoessai de l'enzyme glutamate déshydrogénase (GDH) peut également être réalisé. Cette enzyme métabolique est très exprimée par toutes les souches de *C.difficile*. La sensibilité de ce test est de 96%, est facile à réaliser et peu coûteux. L'ESCMID recommande préférentiellement un algorithme à deux étapes afin de réduire les faux positifs. Un test par NAAT ou GDH EIA est réalisé en première intention. Les échantillons négatifs à l'une de ces deux techniques peuvent être considérés comme négatifs, tandis que ceux ressortant positifs sont testés à nouveau par EIA de

toxines A/B. Si les deux tests sont positifs, alors l'échantillon est considéré comme positif à *Clostridioides difficile* (64).

1.5.1. Diagnostic au CHU de Limoges

En cas de suspicion clinique d'infection à *C.difficile*, une coproculture est réalisée et envoyée au service de bactériologie du Centre de Biologie et de Recherche en Santé (CBRS) du CHU de Limoges. Sur les selles suspectes, une recherche de l'antigène GDH est réalisée actuellement par C.DIFF QUIK CHEK® du laboratoire TECHLAB®. Il s'agit d'un immunoessai d'enzyme membranaire rapide utilisant des anticorps spécifique à la GDH de *C.difficile*. La présentation et interprétation du test est illustré par la figure 5.



En cas de positivité de ce précédent test une recherche de toxines est réalisé grâce au *GeneXpert® Instrument Systems de Cepheid* utilisant des tests *Xpert® C.difficile*. Il s'agit d'un test de diagnostic *in vitro* qualitatif permettant d'identifier et de différencier rapidement la toxine B et la toxine binaire à partir de selles. Cette recherche est faite par amplification en chaîne par polymérase (PCR).

Le CHU de Limoges utilise donc un algorithme à deux étapes.

1.6. Prise en charge d'une infection à *Clostridioides difficile*

1.6.1. Prophylaxie

Afin d'éviter la survenue d'ICD chez un patient, il convient de :

- Minimiser la fréquence et la durée de la prescription de thérapie antibiotique à haut risque d'ICD (par exemple les céphalosporines de troisième génération, les fluoroquinolones, la clindamycine ou les pénicillines).
- Encourager la déprescription d'inhibiteur de pompe à protons quand cela est possible.

- Concernant l'utilisation de probiotiques en prévention primaire, il n'existe pas de données suffisantes pour attester de leur efficacité.

Pour éviter la dissémination des ICD dans un service de soins, des consignes d'hygiène sont à respecter :

- L'utilisation de gants et de blouses à usage unique lors des soins sur les patients par le personnel soignant permet de réduire les risques de transmission.
- Un lavage soigné des mains avec du savon avant et après le contact de patient atteint d'ICD est recommandé, le lavage simple étant plus efficace sur les spores que la solution hydro alcoolique.
- Les patients atteints ou suspects, sont placés en isolation jusqu'à 48h après la fin des diarrhées.
- Encourager les patients à se laver les mains et le corps pour réduire la prolifération sur le corps (65).

Au CHU de Limoges, des documents qualifiés formulés par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) détaillent les précautions d'hygiène en cas de patient positif ainsi que les produits et méthodes de nettoyage des surfaces (Annexe 1).

1.6.2. Stratégie thérapeutique

En première intention, il est recommandé d'interrompre l'antibiothérapie suspectée d'avoir favorisée l'ICD pour permettre à la flore digestive de se renouveler (66) et ainsi éviter l'augmentation du risque d'une récurrence (67). Dans le cas où l'arrêt de l'antibiothérapie n'est pas possible, il convient d'envisager une modification de celle-ci privilégiant une classe à moindre risque. L'utilisation d'agents anti-péristaltiques seuls pour contrôler les diarrhées de cas suspects ou confirmés d'ICD doit être limitée ou évitée pouvant aggraver le tableau clinique (68).

Les dernières recommandations de l'ESCMID parues en 2021 pour le traitement des ICD, prennent en compte la gravité des épisodes d'ICD ainsi que l'existence éventuelle de facteurs de risque d'une récurrence.

1.6.2.1. Infection à *Clostridioides difficile* non sévère

En cas d'ICD non sévère, il est recommandé d'utiliser la fidaxomicine *per os* 200mg deux fois par jours pendant 10 jours. En cas d'accès limité à la fidaxomicine, son utilisation peut se faire selon un risque stratifié. Dans ce cas, la fidaxomicine doit être utilisée dès lors que le clinicien estime le risque de récurrence élevé en se basant sur un âge élevé (> 65 ans) auquel peuvent s'ajouter des facteurs de risque tels qu'une ICD nosocomiale, une hospitalisation dans les trois

derniers mois, l'utilisation concomitante d'antibiotiques, et ou l'utilisation d'IPP pendant ou après le diagnostic d'ICD et un précédent épisode d'ICD. Lorsqu'il n'est pas possible d'administrer la fidaxomicine, la vancomycine 125mg quatre fois par jour par voie orale pendant 10 jours est une bonne alternative (57).

Le métronidazole en première intention ne fait plus partie des dernières recommandations de l'ESCMID en première intention lors d'un épisode initial non sévère d'ICD, mais uniquement lorsque la fidaxomicine et la vancomycine ne sont pas disponibles ou possibles (57), son infériorité ayant été démontrée dans une étude rétrospective (69).

En cas d'épisode d'ICD à risque de récurrence, la fidaxomicine peut être utilisée (hors indication de l'AMM) sur une période prolongée, 200mg deux fois par jour sur les cinq premiers jours puis 200mg un jour sur deux du jour 7 au jour 25. L'adjonction de bezlotoxumab peut être envisagée en plus d'un traitement antibiotique standard lorsque la fidaxomicine ne peut être envisagée.

1.6.2.2. Infection à *Clostridioides difficile* sévère

En cas d'ICD sévère ou compliquée, le traitement envisagé peut être la vancomycine 125mg quatre fois par jour per os ou la fidaxomicine 200mg deux fois par jour pendant 10 jours. Il n'y a pas de données permettant de conclure à la supériorité d'un des deux traitements.

L'administration en intraveineux (IV) de métronidazole en plus d'un traitement standard n'est pas recommandé.

En cas de détérioration ou de progression de l'infection malgré l'utilisation de traitement antibiotique, l'addition de tigécycline IV 50mg deux fois par jour (100mg en dose de charge) peut être considérée au cas par cas.

1.6.2.3. Récidives d'Infection à *Clostridioides difficile*

En cas de récurrence, si le premier épisode a été traité par vancomycine ou métronidazole, la fidaxomicine 200mg deux fois par jour pendant 10 jours est préférée pour traiter la première récurrence. Dans une étude incluant des patients avec une première récurrence, une seconde récurrence était significativement moins fréquente en cas de traitement par fidaxomicine contre la vancomycine (19,7% contre 35,5%) (70).

Si le premier épisode a été traité par fidaxomicine, considérer l'addition de bezlotoxumab à un traitement antibiotique standard oral (vancomycine ou fidaxomicine).

Un protocole de vancomycine à dose décroissante sur plusieurs semaines (125mg quatre fois par jour pendant 10-14 jours, 125mg deux fois par jour pendant une semaine, 125mg une fois par jour pendant une semaine puis 125mg tous les 2 ou 3 jours pendant 2 à 8 semaines) peut

également être proposé lorsque la fidaxomicine ou le bezlotoxumab ne sont pas envisageables.

Malgré l'utilisation de ces antibiotiques, il peut arriver que chez certains patients les récurrences persistent, compliquant ainsi la prise en charge. La transplantation de microbiote fécal (TMF) prélevé d'un donneur sain est alors une possibilité dont la récurrence d'ICD est la seule indication validée en France actuellement. Ce traitement permet un taux de succès important pour corriger la dysbiose intestinale dont le plus haut taux de succès a été associé à une transplantation via le colon (>90%) (71).

1.6.2.4. Résumé des recommandations

Une synthèse des recommandations de traitements est proposée dans la figure 6 émise par l'ESCMID en 2021 (57).

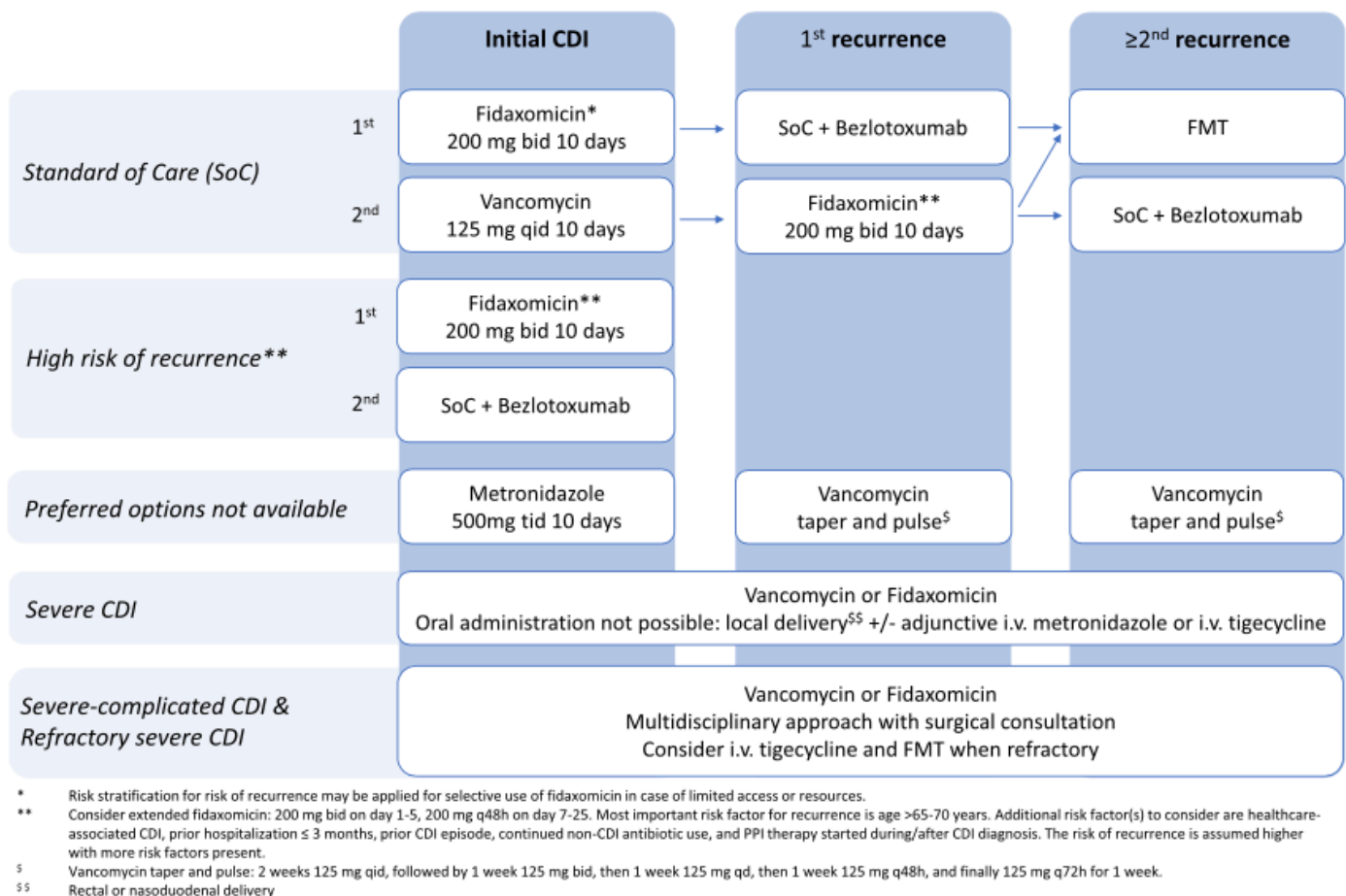


Figure 6 Recommandations de l'ESCMID de 2021 pour le traitement d'infection à *Clostridioides difficile*

1.6.3. Médicaments actuellement utilisés

1.6.3.1. Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés. Il inhibe la synthèse d'acide nucléique en formant des adduits avec les paires de bases de l'ADN, provoquant la cassure de la molécule d'ADN et ainsi la mort cellulaire de pathogènes anaérobies. Traditionnellement, le métronidazole était le traitement de choix des ICD simples à modérés, notamment pour son faible coût et son efficacité jugée semblable à la vancomycine (72), cependant son infériorité a été démontrée récemment (69). Bien que le métronidazole soit plus efficace *in vitro* que la vancomycine, son efficacité moindre peut s'expliquer par son importante absorption au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, expliquant le faible taux (6 à 15%) au niveau du colon après administration (73) et la concentration de 1,5µg/g sur selles humides (74). Cette absorption explique également le fait que le métronidazole peut provoquer des effets indésirables. Le prix d'une cure de 10 jours à raison d'une posologie de 500mg trois fois par jour est d'environ 3,60 euros.

1.6.3.2. Vancomycine

La vancomycine est un glycopeptide à effet bactéricide grâce à son inhibition de la polymérisation des peptidoglycanes des parois bactériennes. Contrairement au métronidazole, la vancomycine administrée par voie orale est peu voir non absorbée par le tractus digestif permettant une concentration fécale de la molécule suivant son administration orale (à la posologie de 125mg 4 fois par jour) supérieur à 1000µg/g (74). Du fait de sa faible absorption, la vancomycine ne cause pas d'effets indésirables. Le prix d'une cure de 10 jours est d'environ 44,80 euros, soit plus de 10 fois celui du métronidazole.

1.6.3.3. Fidaxomicine

La fidaxomicine est un agent antibactérien récent de la classe des macrocycliques et a obtenu son AMM en France en 2011. Elle agit en inhibant la RNA polymérase bactérienne dans l'initiation de la transcription. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la fidaxomicine (comme la vancomycine) est peu absorbée, excrétée presque uniquement par les fèces. La molécule se retrouverait à une concentration fécale moyenne de 1433 µg/g (75). L'avantage de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, est qu'elle permet de diminuer significativement le risque de rechute et de réinfection par *C.difficile*. Le prix d'une cure de 10 jours par fidaxomicine à une posologie de 200mg deux fois par jour s'élève à 1283 euros environ (remboursable en sus de la tarification à l'activité (T2A) au moment de l'étude), soit 28 fois plus que la vancomycine. Bien que cet antibiotique permette d'éviter un certain nombre de récurrences et donc le coût engendré par une nouvelle hospitalisation, il reste néanmoins globalement plus coûteux qu'une cure par vancomycine (76).

1.6.3.4. Bezlotoxumab

Bezlotoxumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la toxine B de *C.difficile*. Associé aux antibiotiques standards, il permettrait une réduction de récurrence de 10% contre placebo dans les essais cliniques MODIFY-I et II (77). Ce médicament permettrait de réduire les récurrences de 25% chez les personnes avec au moins trois facteurs de risques (âgé de 65 ans ou plus, ICD dans les six derniers mois, immunodéprimé, ICD sévère et ICD causée par un ribotype 027, 078 ou 244). Un suivi des effets indésirables cardiaques est cependant nécessaire compte tenu de la réserve relative à son utilisation en cas d'insuffisance cardiaque congestive sous-jacente. Même si le coût d'acquisition du bezlotoxumab est plus élevé que la fidaxomicine, son utilisation permettrait d'économiser les coûts liés aux futures hospitalisations évitées (78). Le flacon de 1000mg/40mL représente un coût de 2660 euros, remboursable en sus de la T2A.

1.6.4. Thérapies en cours d'étude

1.6.4.1. Ridinilazole

Ridinilazole est un nouvel agent anti-bactérien oral qui permettrait d'interférer avec la division cellulaire de *Clostridioides difficile*. Une faible concentration systémique et une haute concentration fécale est possible grâce à une absorption négligeable à la dose de 200mg deux fois par jour. Cette molécule a une action spécifique sur cette bactérie et semble avoir peu d'effets sur le microbiote intestinal. Ridinilazole a démontré pendant la phase II une proportion de dommages collatéraux moindre sur le microbiote intestinal que la vancomycine et semble diminuer la production de toxines (A et B), ce qui pourrait être avantageux contre les ICD sévères (79). Ce médicament est actuellement en phase III d'essai clinique.

1.6.4.2. Ibezapolstat

Ibezapolstat est un inhibiteur de l'ADN polymérase IIIIC de *Clostridioides difficile*. Cette nouvelle classe de médicament a un mécanisme d'action différent des autres traitements antibiotiques. L'ADN polymérase IIIIC est essentielle pour la réplication des bactéries Gram positif à faible teneur en bases guanines et cytosines (sélectif donc sur les Firmicutes), permettant à cet inhibiteur d'être inactif sur les autres bactéries telles que *Actinobacteria* ou *Bacteroidetes*. Ibezapolstat administré par voie orale, présente une faible absorption sur les modèles animaux ainsi qu'une haute concentration au niveau du colon. Ce médicament est actuellement en phase II d'essai clinique (80).

1.6.4.3. Ribaxamase

Ribaxamase est une bêta-lactamase prise par voie orale conjointement à l'injection intraveineuse (IV) d'un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, agissant au niveau du tractus gastro-intestinal proximal en dégradant l'excès d'antibiotique excrété dans l'intestin par la bile (81). En utilisant un modèle porcin sur lequel une dysbiose intestinale a été induite par des bêta-lactamines, ribaxamase a permis de protéger le microbiote et de prévenir l'émergence d'organismes résistants aux antibiotiques (82). L'étude de phase IIb a permis de mettre en évidence une diminution de l'incidence d'ICD versus placebo en co-administration de la ceftriaxone (83). Ce médicament est actuellement en phase II.

1.7. Généralités sur le « Machine Learning »

Le « Machine Learning » (ML) ou « Apprentissage automatique » est une sous-catégorie de l'Intelligence Artificielle. Ses domaines d'utilisation sont nombreux et en constante évolution. En pratique, il peut être utilisé pour, par exemple, prédire la probabilité qu'un patient soit réadmis à l'hôpital dans les 30 jours suivant sa sortie (84). Le ML permet la création d'un algorithme qui a été « entraîné » grâce à une base de données et un nombre de paramètres préétablis nommés « features ». En fonction des features, il déduira par lui-même une hypothèse de fonctionnement. Il utilisera cette dernière pour de nouveaux cas.

Il existe deux grands groupes de ML : l'apprentissage supervisé qui permet de construire des modèles prédictifs, et l'apprentissage non supervisé qui permet de construire des modèles descriptifs (85).

1.7.1. Apprentissage non supervisé

Dans l'apprentissage non supervisé, l'algorithme tente d'établir des relations et des regroupements dans la base de données sans référence à une variable à expliquer. Cet apprentissage comprend deux catégories d'algorithme : algorithmes de regroupement et d'association.

Les algorithmes de regroupement, ou « clustering », sont, par exemple, des implémentations communes des apprentissages non supervisés permettant de grouper les observations en fonction de leurs similarités (par exemple, les oranges et les ballons de football sont tous les deux ronds).

Les algorithmes d'association consistent à découvrir des relations entre des variables dans de grands groupes de données.

1.7.2. Apprentissage supervisé

Un modèle prédictif est utilisé pour des tâches impliquant la prédiction d'un « output » (ou cible) donné en utilisant les autres variables de la base de données, les « features ». « Supervisé » est en réalité le fait que la valeur cible fournit un rôle de supervision, indiquant la direction de ce qui doit être appris. Plus formellement, un algorithme d'apprentissage supervisé va essayer d'établir des relations entre les variables prédictives en entrée (X) et la variable à prédire (Y). Cette fonction s'appelle alors un modèle de prédiction exprimé par la fonction $f(X) \rightarrow Y$. La plupart des apprentissages supervisés peuvent être regroupés en deux catégories (85) :

- La régression
- La classification

1.7.2.1. Algorithme de régression

Lorsque l'objectif de notre apprentissage supervisé est de prédire un résultat numérique, l'algorithme employé est un algorithme de régression. Par exemple, déterminer la note d'un étudiant à un examen en fonction de son nombre d'heures de sommeil et de son nombre d'heures de révision. Il existe plusieurs algorithmes pour la régression : linéaire, polynomiale, logistique, quantile, etc.

1.7.2.2. Algorithme de classification

Lorsque l'objectif de notre apprentissage supervisé est de prédire une catégorie, l'algorithme employé est un algorithme de classification. Par exemple, déterminer si l'étudiant va réussir ou non son examen en fonction de son nombre d'heures de sommeil et de son nombre d'heures de révision. Communément, l'algorithme de classification permet de prédire une réponse binaire ou multinomiale.

Ces différents algorithmes permettent donc de prédire la classe la plus probable. Il est possible d'avoir accès à cette probabilité de prédiction (par exemple oui : 0.55, non : 0.45). En conséquence, même si nous performons un algorithme de classification, nous pouvons prédire un résultat numérique (85).

1.7.2.2.1. Régression logistique

La régression logistique permet d'évaluer et caractériser les relations entre une variable de type binaire et une ou plusieurs variables explicatives catégorielles ou numériques continues. La régression logistique appartient aux modèles linéaires généralisés qui sont des extensions du modèle linéaire. Ce modèle ne permet pas de modéliser directement une réponse binaire, mais plutôt une probabilité de réalisation d'une des deux modalités de réponse (85).

Cette probabilité est alors modélisée par une courbe sigmoïde comme présentée à la figure 7.

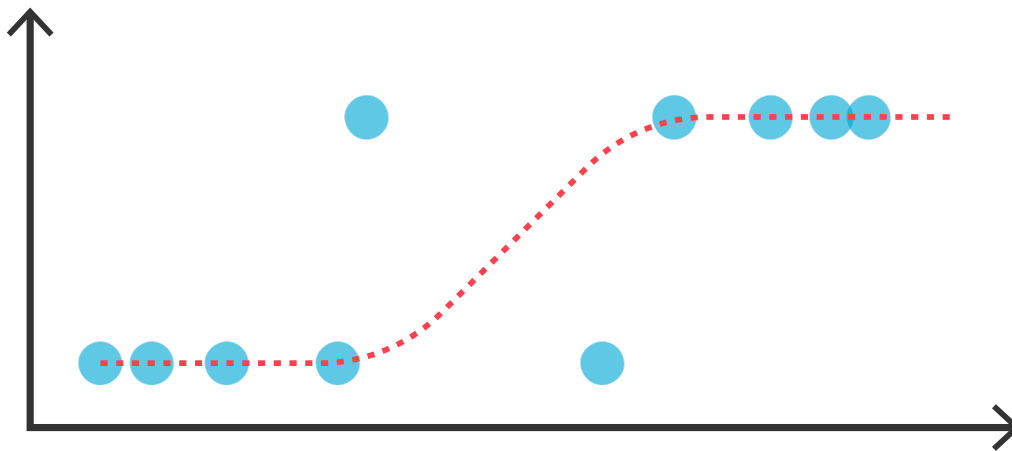


Figure 7 Courbe sigmoïde illustrant la régression logistique

1.7.2.2.2. K-nearest neighbors

« K-nearest neighbor » (KNN) est un algorithme simple dans lequel chaque observation est prédite en fonction de sa similarité aux autres observations. Le KNN identifie les observations « k » qui sont similaires ou les plus proches de notre nouvelle donnée à prédire et permet ainsi de prédire une réponse moyenne (pour la régression) ou la classe la plus fréquente (pour la classification) des observations « k » (85).

1.7.2.2.3. Random forest

Avant de définir le « Random forest », nous allons aborder les « decisions trees », ou arbres décisionnels ainsi que le « bagging ».

Un arbre décisionnel est une classe d'algorithme fonctionnant en clustérisant les données en plusieurs sous-groupes (généralement deux) pour expliquer la variable cible. Ce processus est répété sur chaque nouvelle sous-population en choisissant à chaque itération une variable explicative.

Le « bagging » (également appelé « bootstrap aggregating ») est une méthode permettant de combiner plusieurs versions d'un modèle prédictif (par exemple les arbres décisionnels) rendant un résultat prédictif moyen de toutes les versions.

Un modèle de machine learning basé sur un algorithme de « Random forest » est un algorithme générant une « forêt » d'arbres décisionnels et permettant de prédire un résultat prédictif moyen issu de tous les arbres de décision (figure 8) (85).

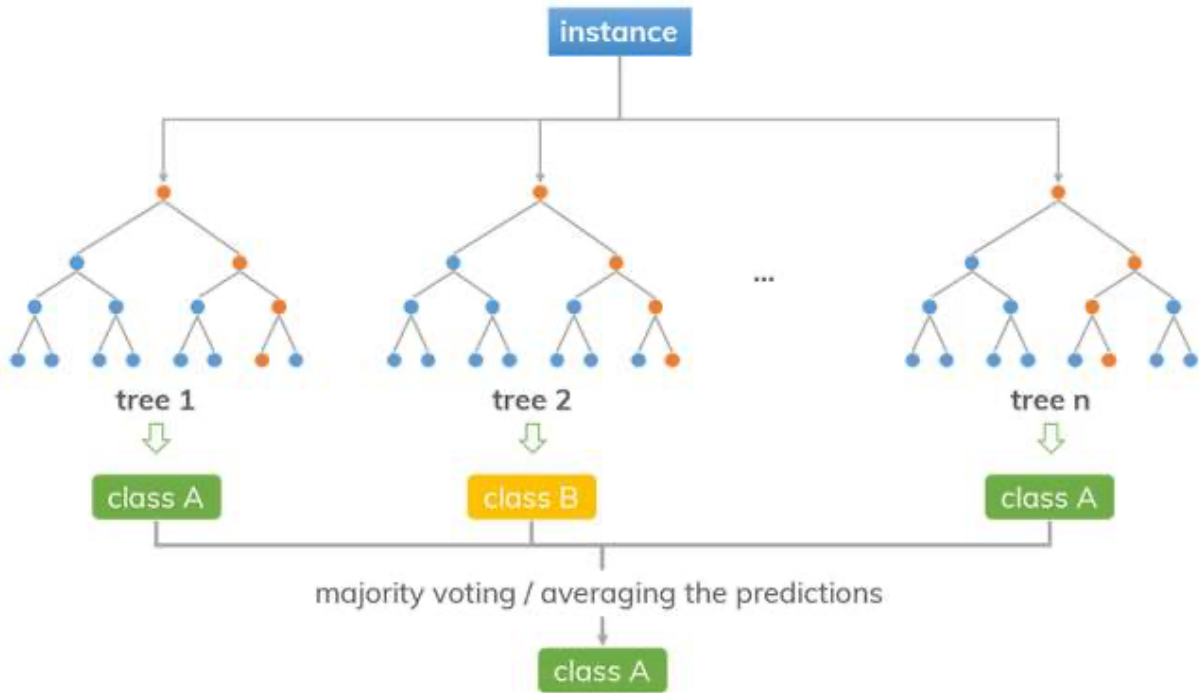


Figure 8 Illustration d'un exemple de fonctionnement d'un modèle de Random Forest

Les arbres décisionnels peuvent également être utilisés via un algorithme « ranger » qui est en réalité une abréviation de « Random Forest Generator ».

1.7.2.2.4. Gradient boosting

Les algorithmes de « boosting » se basent sur le même principe que ceux du « bagging », à la différence près que les différents algorithmes ne sont pas indépendants et chaque algorithme suivant le précédent est entraîné pour corriger les erreurs de l'ancien algorithme. En effet, le « boosting » commence par un modèle faible (comme un arbre décisionnel avec seulement quelques branches) et « boost » sa performance en continuant de construire de nouveaux arbres, où chaque nouvel arbre tentera de réparer les erreurs faites par les précédents modèles (figure 9).



Figure 9 Exemple de "boosting" de modèle

Nous nous intéresserons à XgBoost (86), « Extreme Gradient Boosting », qui est un modèle utilisant le « boosting » sur des arbres décisionnels (85).

1.7.2.2.5. Classification naive bayesienne

Cet algorithme de machine learning se fonde sur la classification selon le théorème de Bayes basé sur les probabilités conditionnelles, c'est-à-dire sur la probabilité qu'un évènement se produise sachant qu'un autre évènement s'est déjà produit. L'avantage de ce modèle est qu'il est rapide pour la classification et peut être utilisé sur un petit jeu de données. Cependant, ce modèle suppose l'indépendance des variables, d'où le terme « naive » (87).

1.7.2.2.6. Support Vector Machine

Un Support Vector Machine (SVM) permet une séparation des données, c'est pour cela qu'il est catégorisé dans les classificateurs linéaires. Le SVM va permettre de trouver une frontière linéaire optimale, ou plus précisément un hyperplan, permettant de classer les données en deux catégories. Pour trouver cet hyperplan, il faudra choisir des vecteurs qui ont une distance minimale entre les vecteurs d'entraînement et l'hyperplan, ce sont les vecteurs supports (85).

Évaluation des facteurs de risque de survenue et de récurrence des infections à *Clostridioides difficile* au CHU de Limoges

Introduction

Clostridioides difficile a été identifié pour la première fois par Hall et O'Toole en 1935 lors d'une étude réalisée sur le changement quotidien des microorganismes présents dans les fèces de nourrissons (88). La colite à *Clostridioides difficile* est la principale cause de diarrhée nosocomiale en France, survenant fréquemment après la prise d'antibiotiques et engendrant un surcoût d'hospitalisation non négligeable. Bien que les diarrhées simples causées par cette bactérie n'ont un taux de mortalité que de 1%, les colites quant à elles sont létales dans 15 à 20% des cas (89). Dans certains cas, cette infection peut récidiver dans les huit semaines suivant la fin d'un premier traitement. Il n'existe à ce jour aucune étude sur les infections à *Clostridioides difficile* (ICD) en Limousin, plus particulièrement sur les facteurs de risque, comme les IPP par exemple.

Les inhibiteurs de pompe à protons sont apparus dans la fin des années 1980 et sont la classe pharmacologique la plus efficace pour réduire l'acidité gastrique. En France en 2015, 15 891 712 individus ont reçu au moins une délivrance d'IPP qui sont les médicaments parmi les plus prescrits dans le monde. Cependant, leur utilisation n'est pas sans risque, notamment lorsqu'ils sont prescrits au long cours ou lorsque que les indications ne sont pas justifiées (90). L'analyse des prescriptions d'IPP pourrait entrer en compte dans la construction d'un modèle prédictif, tel que le machine learning.

Le machine learning, ou apprentissage artificielle, est une branche de l'intelligence artificielle. C'est un domaine profondément interdisciplinaire, à la croisée des statistiques, de l'automatique et de l'informatique. Les applications de cet outil sont quasiment infinies. Il peut par exemple être utilisé pour la prédiction de risque du cancer de la prostate (91).

L'objectif principal de cette étude est de décrire la population développant une infection à *Clostridioides difficile*, d'identifier les différents facteurs de risque et de les comparer aux données de la littérature. Les objectifs secondaires sont :

- Développer une méthode de machine learning permettant de prédire le risque de développer une primo infection à *C.difficile* chez un patient hospitalisé,
- Décrire la population développant une récurrence,
- Détailler la prescription d'IPP chez les patients développant une ICD.

Matériel et méthode

4.1. Lieu d'étude

Le CHU Dupuytren, situé à Limoges dans le département de la Haute-Vienne, est le plus grand établissement de santé du Limousin avec 1921 lits. Le centre hospitalier se divise en 5 hôpitaux : le CHU Dupuytren 1 et 2, l'hôpital Jean Rebeyrol, l'hôpital de mère et de l'enfant et le centre de gérontologie de Chastaingt. L'étude s'est portée sur tous les services du CHU dont majoritairement des patients issus du CHU Dupuytren 1 et 2 (services de médecines, chirurgie et obstétrique (MCO)).

4.2. Type de l'étude

L'étude décrite dans cette thèse est une étude descriptive rétrospective sur une période de 3 ans enregistrée sous le numéro 87Ri21_0029. Le recueil de données a été réalisé sur une durée de 14 mois. Chaque patient a reçu à son domicile une lettre d'information de non-opposition et cette étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique n° 489-2021-145.

4.3. Population de l'étude

Cette étude observationnelle rétrospective a été réalisée sur 200 patients ayant développé une diarrhée à *C.difficile* et 200 patients témoins sur la période 2018-2020. Les patients témoins ont été sélectionnés sur les similarités d'âge (+/- 5 ans), de service et de date d'hospitalisation des patients cas. En cas de deux témoins du même âge, une sélection aléatoire était réalisée.

Les critères d'inclusions de nos patients cas sont les suivants :

- Tout patient hospitalisé au CHU de Limoges pendant la période 2018-2020 présentant un test bactériologique positif à *Clostridioides difficile* comme décrit précédemment.
- Âgés d'au moins 18 ans pendant l'hospitalisation.

4.4. Recueil de données

Pendant la période de l'étude, les données ont été recueillies sur le logiciel métier SIH-CHU, le système d'information hospitalier.

4.4.1. Données épidémiologiques

L'âge, le genre et l'indice de masse corporelle ont été recueillis.

4.4.2. Données liées à l'hospitalisation

Ont été relevés le service et la durée d'hospitalisation. Les patients cas ont été divisés en deux catégories : ceux ayant eu une infection communautaire et ceux une infection acquise dans

l'établissement. Une infection est définie comme nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48 heures suivant l'admission.

4.4.3. Données biologiques

L'albuminémie ainsi que le taux leucocytes ont été observés.

4.4.4. Traitement antibiotique de l'épisode d'infection à *Clostridioides difficile*

L'antibiotique utilisé pour traiter l'épisode d'ICD a été relevé.

4.4.5. Traitements antibiotiques reçus au cours de l'hospitalisation

Les antibiotiques majorant le risque de survenue d'une ICD (tels que les différentes céphalosporines, l'amoxicilline, la pénicilline, la pénicilline-tazobactam, la clarithomycine, la clindamycine, la ciprofloxacine, la moxifloxacine, la lévofloxacine, les aminosides, la vancomycine, les carbapénèmes) ont été recueillis précédant tout épisode d'ICD ou pendant l'hospitalisation notamment chez les patients témoins. La durée de l'antibiothérapie a également été classifiée (supérieur à sept jours ou non).

4.4.6. Modalité d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons

Une observation plus approfondie a été réalisée sur l'utilisation des IPP, notamment sur leur utilisation dans le cadre de l'AMM, leur durée de prescription et le type d'IPP prescrit dans les deux populations (cas et témoins).

4.4.7. Comorbidités

Les comorbidités ont été évaluées grâce au score de Charlson (92), permettant de classer les patients en trois groupes : ceux présentant un score supérieur à 3, à 4 et à 5. Les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont été recueillis.

4.4.8. Population récidivante

Les patients présentant une récurrence dans les huit semaines suivant la fin du traitement de la primo-infection ont été classés dans les patients à risque de récurrences

4.5. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques de cette étude seront réalisées grâce au logiciel R (version 1.3.959) (93).

Premièrement, des analyses univariées par régression logistique (la fonction « glm » du package « stats ») ont été réalisées et les variables caractérisées par un p-value < 0,2 ont été incluses dans un modèle intermédiaire. Le modèle final a été sélectionné par une analyse

multivariée par régression logistique pas à pas descendante basée sur le plus faible critère d'information Akaike (AIC). La robustesse de nos résultats a été évaluée par 1000 bootstraps (94).

Des forest plots (ou graphique en forêt) ont été illustrés pour représenter les différents Odds-Ratio (OR) ainsi que leur intervalle de confiance.

Les données quantitatives seront analysées grâce à un test de Student.

4.6. Machine Learning

Les différents algorithmes de ML seront également développés grâce au package « tidymodels »(95) sur le logiciel R (version 1.3.959) (93).

Sept modèles prédictifs ont été étudiés dans cette étude :

- La régression logistique.
- Le K-nearest neighbor.
- Le Random Forest.
- Le Ranger.
- Le XgBoost.
- La classification naïve Bayésienne.
- Le Support Vector Machine.

La variable à déterminer est « ICD ». Chaque modèle déterminera la probabilité de positivité du test (« ICD » = « Oui ») et la probabilité de négativité (« ICD » = « Non »). La probabilité de positivité du test sera illustrée par le risque de contracter une primo infection à *Clostridioides difficile*.

Les variables testées seront celles du modèle final de l'analyse multivariée. Pour chaque modèle, la précision, l'AUC de la courbe ROC, la sensibilité et la spécificité seront calculées. Le meilleur modèle sera choisi sur sa sensibilité, c'est-à-dire la probabilité de prédire un vrai positif (une prédiction positive étant un cas avéré).

Le meilleur modèle prédictif sera illustré grâce à une application « Shiny » (96) interactive permettant à un clinicien de prédire un risque de survenu de primo infection à *C.difficile*.

Résultats

5.1. Population de l'étude

Sur les 400 patients sélectionnés, 200 patients ont contracté une infection à *Clostridioides difficile*. Les caractéristiques cliniques et démographiques sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 Caractéristiques cliniques et démographiques des différentes populations

| Caractéristiques | Patient avec ICD (n=200) n (%) | Patients sans ICD (n=200) n (%) | Total (n=400) n (%) | p value |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------|
| Femme | 107 (54) | 93 (47) | 200 (50) | 0,162 |
| Âge (ans) | 69,5 (16,0)* | 69,3 (16,3)* | 69,4 (16,2)* | 0,919 |
| IMC | 25,3 (6,2)* | 25,7 (6,5)* | 25,5 (6,3)* | 0,580 |
| > 25 | 87 (44) | 100 (50) | 187 (47) | 0,193 |
| > 30 | 36 (18) | 37 (19) | 73 (18) | 0,897 |
| Durée de séjour (jours) | 30,1 (64,1)* | 22,4 (88,9)* | 26,3 (77,5)* | 0,322 |
| Séjour > 7 jours | 163 (82) | 132 (66) | 295 (74) | <0,001 |
| Séjour > 14 jours | 132 (66) | 76 (38) | 208 (52) | <0,001 |
| Utilisation d'antibiotique | 136 (68) | 112 (56) | 246 (62) | 0,0134 |
| C1G** | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) | 1 |
| C2G** | 2 (1) | 0 | 2 (1) | 0,499 |
| C3G** | 52 (26) | 38 (19) | 90 (23) | 0,0937 |
| C4G** | 6 (3) | 1 (1) | 7 (2) | 0,122 |
| Amoxicilline | 50 (25) | 42 (21) | 92 (23) | 0,342 |
| Pénicilline | 0 | 1 (1) | 1 (0) | 1 |
| Pipéracilline - Tazobactam | 21 (11) | 20 (10) | 41 (10) | 0,869 |
| Aminosides | 6 (3) | 9 (5) | 15 (4) | 0,430 |
| Fluoroquinolones | 7 (4) | 10 (5) | 17 (4) | 0,457 |
| Vancomycine | 8 (4) | 7 (4) | 15 (4) | 0,792 |
| Carbapénèmes | 8 (4) | 3 (2) | 11 (3) | 0,220 |
| Durée antibiotique > 7 jours | 103 (52) | 64 (32) | 167 (42) | <0,001 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 59 (30) | 24 (12) | 83 (21) | <0,001 |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin | 4 (2) | 2 (1) | 6 (3) | 0,685 |
| Immunodépression | 25 (13) | 14 (7) | 39 (10) | 0,0637 |
| Diabète de type 2 | 37 (19) | 52 (26) | 89 (22) | 0,0714 |
| Utilisation d'IPP | 91 (46) | 82 (41) | 173 (43) | 0,364 |
| Utilisation IPP hors AMM | 65 (71) | 63 (77) | 128 (74) | 0,419 |
| IPP > 6 mois | 70 (35) | 57 (29) | 127 (32) | 0,163 |
| Score de Charlson | 5,3 (2,5)* | 4,7 (2,6)* | 5,0 (2,6)* | 0,0299 |
| Charlson > 3 | 156 (78) | 135 (68) | 291 (73) | 0,00180 |
| Charlson > 4 | 118 (59) | 102 (51) | 220 (55) | 0,108 |
| Charlson > 5 | 95 (48) | 74 (37) | 169 (42) | 0,0335 |
| Décès avant 30 jours | 25 (13) | 21 (11) | 46 (12) | 0,531 |

*test de student sur données quantitatives, moyenne (écart-type) ;

**C1G : céphalosporine de 1^{ère} génération ; C2G : céphalosporine de 2^{ème} génération ; C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération ; C4G : céphalosporine de 4^{ème} génération

L'âge moyen des participants est de 69,4 ans, 50 % étaient des femmes et 47 % étaient en surpoids. Les principaux antibiotiques administrés étaient les céphalosporines de troisième génération (C3G) (23%), l'amoxicilline (23%) et la pipéracilline-tazobactam (10%). Les durées de séjours dans les deux groupes étaient significativement différentes pour les séjours supérieurs à 7 jours (82% contre 66%, $p < 0,001$) et à 14 jours (66% contre 38%, $p < 0,001$). L'utilisation d'antibiotiques et sa durée supérieure à 7 jours étaient également significativement différentes dans les deux populations, tout comme l'hypoalbuminémie et les comorbidités illustrées par le score de Charlson. Les deux groupes étaient similaires sur la période d'étude concernant les surmortalités à 30 jours.

5.1.1. Analyse univariée et multivariée par régression logistique des facteurs de risque d'infections à *Clostridioides difficile*

Tous les potentiels facteurs de risque ont été impliqués dans l'analyse univariée par régression logistique, résumée dans le tableau 5. Basée sur cette analyse, une durée de séjour supérieure à 7 jours ($p < 0,001$), à 14 jours ($p < 0,001$), l'utilisation d'antibiotiques ($p = 0,014$), la durée d'utilisation d'antibiotiques supérieure à 7 jours ($p < 0,001$), une hypoalbuminémie inférieure à 2,5 g/dL ($p < 0,001$), un score de Charlson supérieur à 3 ($p = 0,002$) et supérieur à 5 ($p = 0,034$) étaient considérés comme des facteurs de risque de développer une ICD. Une analyse multivariée pas-à-pas descendante a ensuite été menée en utilisant les variables significatives de la précédente analyse ainsi que les variables avec une valeur de $p < 0,2$: le genre féminin, l'IMC < 25 , l'utilisation de C3G, de C4G, de carbapénèmes, l'immunodépression, le diabète de type 2, l'utilisation d'IPP au long cours et un score de Charlson supérieur à 4.

Le modèle final de l'analyse multivariée, détaillé dans le tableau 6, permet de révéler qu'un séjour supérieur à 14 jours (OR = 2,17, IC 95% : 1,39-3,39, $p < 0,001$), une hypoalbuminémie inférieure à 2,5 g/dL (OR = 2,40, IC 95% : 1,37-4,22, $p < 0,001$), une antibiothérapie supérieure à 7 jours (OR = 1,94, IC 95% : 1,24-3,01, $p = 0,003$) et un score de Charlson supérieur à 3 (OR = 1,70, IC 95% : 1,04-2,78, $p = 0,035$) sont des facteurs de risques indépendants de développer une infection à *Clostridioides difficile*. Ce modèle final a été sélectionné car présentait le plus faible AIC (510,9). Le séjour supérieur à 14 jours, l'hypoalbuminémie et l'antibiothérapie supérieure à 7 jours sont validés par bootstrapping par leur présence dans respectivement 88%, 77% et 70% des échantillons. Cependant, la validation par bootstrapping retrouve un score de Charlson supérieur à 3 comme facteur de risque indépendant dans seulement 32% des échantillons.

Tableau 5 Analyse univariée par régression logistique des potentiels facteurs de risque d'infection à *Clostridioides difficile*

| Variabiles | Odds Ratio (IC 95%) | p value ^a |
|--|---------------------|----------------------|
| Femme | 1,32 (0,89-1,96) | 0,162 |
| IMC > 25 | 0,77 (0,52-1,14) | 0,193 |
| IMC > 30 | 0,97 (0,58-1,61) | 0,897 |
| Séjour > 7 jours | 2,27 (1,43-3,6) | < 0,001 |
| Séjour > 14 jours | 3,17 (2,10-4,77) | < 0,001 |
| Utilisation d'antibiotique | 1,67 (1,11-2,51) | 0,014 |
| C3G | 1,50 (0,93-2,41) | 0,095 |
| C4G | 6,15 (0,73-51,6) | 0,0938 |
| Amoxicilline | 1,25 (0,79-2,00) | 0,342 |
| Pipéracilline - Tazobactam | 1,06 (0,55-2,02) | 0,869 |
| Aminosides | 0,66 (0,23-1,88) | 0,433 |
| Fluoroquinolones | 0,69 (0,26-1,85) | 0,459 |
| Vancomycine | 1,15 (0,41-3,23) | 0,793 |
| Carbapénèmes | 2,74 (0,72-10,47) | 0,141 |
| Durée antibiotique > 7 jours | 2,26 (1,50-3,39) | < 0,001 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 3,07 (1,82-5,18) | < 0,001 |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin | 2,02 (0,37-11,1) | 0,42 |
| Immunodépression | 1,90 (0,96-3,77) | 0,0672 |
| Diabète de type 2 | 0,65 (0,4-1,04) | 0,072 |
| Utilisation d'IPP | 1,2 (0,81-1,79) | 0,364 |
| Utilisation IPP hors AMM | 1,33 (0,67-2,63) | 0,419 |
| IPP > 6 mois | 1,35 (0,89-2,06) | 0,163 |
| Score de Charlson | | |
| Charlson > 3 | 1,71 (1,09-2,67) | 0,019 |
| Charlson > 4 | 1,38 (0,93-2,05) | 0,108 |
| Charlson > 5 | 1,54 (1,03-2,30) | 0,034 |

^a p < 0,05 est considérée comme statistiquement significatif ; IC 95% = Intervalle de confiance 95%

Tableau 6 Analyse multivariée du modèle final par régression logistique des facteurs de risque d'infection à *Clostridioides difficile*

| Variabiles | Odds Ratio (IC 95%) | p value |
|--------------------------------------|---------------------|---------|
| Femme | 1,38 (0,90-2,11) | 0,139 |
| Séjour > 14 jours | 2,17 (1,39-3,39) | < 0,001 |
| Antibiothérapie > 7 jours | 1,94 (1,24-3,01) | 0,003 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 2,40 (1,37-4,22) | 0,002 |
| Diabète de type 2 | 0,63 (0,37-1,06) | 0,08 |
| Charlson > 3 | 1,70 (1,04-2,78) | 0,035 |

5.2. Comparaison des cas nosocomiaux et communautaires

Parmi la population hospitalisée avec une ICD, une plus grande proportion de cas étaient des infections nosocomiales (65% contre 35%, $p < 0,001$). Les patients ayant une infection acquise en établissement de santé étaient plus fréquemment immunodéprimés, avaient un séjour plus long, une utilisation d'antibiotiques plus importante (dont la pipéracilline-tazobactam, $p = 0,001$) et plus longue que les patients avec une infection communautaire (tableau 7). Dans 15% des cas, les infections nosocomiales étaient rencontrées chez des patients hospitalisés en hématologie, dans 14% des cas en court séjour gériatrique, dans 8% des cas en soins de suite et de réadaptation et dans 7% des cas en oncologie et hépatologie-gastrologie.

Tableau 7 Caractéristiques cliniques et démographiques des infections à *Clostridioides difficile* nosocomiales et communautaires

| Caractéristiques | Infections nosocomiales (n=129) | Infections communautaires (n= 71) | Total (n=200) | p value |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------|
| Femme | 64 (50) | 43 (61) | 107 (54) | 0,137 |
| Âge (ans) | 68,8 (15,3)* | 70,7 (17,3)* | 69,5 (16,0)* | 0,43 |
| > 65 ans | 76 (59) | 50 (70) | 126 (63) | 0,107 |
| IMC | 25,8 (6,7)* | 24,5 (5,0)* | 25,3 (6,2)* | 0,149 |
| > 25 | 60 (47) | 27 (38) | 87 (44) | 0,247 |
| > 30 | 24 (19) | 12 (17) | 36 (18) | 0,764 |
| Durée de séjour (jours) | 39,7 (77,7)* | 12,7 (14,1)* | 30,1 (64,1)* | < 0,001 |
| Séjour > 7 jours | 121 (94) | 42 (59) | 163 (82) | < 0,001 |
| Séjour > 14 jours | 104 (81) | 28 (39) | 132 (66) | < 0,001 |
| Utilisation d'antibiotique | 100 (78) | 36 (51) | 136 (68) | < 0,001 |
| C3G | 35 (27) | 17 (24) | 52 (26) | 0,623 |
| Amoxicilline | 36 (28) | 15 (21) | 50 (25) | 0,293 |
| Pipéracilline - Tazobactam | 20 (16) | 1 (1) | 21 (11) | 0,00123 |
| Fluoroquinolones | 5 (4) | 2 (3) | 7 (4) | 1 |
| Carbapénèmes | 8 (6) | 0 (0) | 8 (4) | 0,0524 |
| Durée antibiotique > 7 jours | 78 (60) | 25 (35) | 103 (52) | < 0,001 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 44 (34) | 15 (21) | 59 (30) | 0,0541 |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin | 2 (2) | 2 (3) | 4 (2) | 0,616 |
| Immunodépression | 22 (17) | 3 (4) | 25 (13) | 0,00749 |
| Diabète de type 2 | 25 (19) | 12 (17) | 37 (19) | 0,666 |
| Utilisation d'IPP | 61 (47) | 30 (42) | 91 (46) | 0,494 |
| Utilisation IPP hors AMM | 45 (74) | 20 (66) | 65 (71) | 0,491 |
| IPP > 6 mois | 50 (39) | 20 (28) | 70 (35) | 0,133 |
| Score de Charlson | 5,3 (2,5)* | 5,2 (2,6)* | 5,3 (2,5)* | 0,843 |
| Charlson > 3 | 100 (78) | 56 (79) | 156 (78) | 0,825 |
| Charlson > 4 | 75 (58) | 43 (61) | 118 (59) | 0,739 |
| Charlson > 5 | 60 (47) | 35 (49) | 95 (48) | 0,706 |
| Décès avant 30 jours | 13 (10) | 12 (17) | 25 (13) | 0,163 |

*test de student sur données quantitatives, moyenne (écart-type)

5.3. Population atteinte de la pathologie

Les traitements utilisés tout cas confondus étaient principalement la vancomycine (55%) et le métronidazole (25%) sur la période 2018-2020 (tableau 8). Cependant, en 2020 le métronidazole n'était utilisé que pour le traitement de 2 patients sur 27 soit environ 7%, contre 23% en 2019 et 33% en 2018. Les patients développant une ICD provenait à 16% des services de court séjour gériatrique, à 12% d'hématologie, à 10% de polyclinique et à 7% d'hépatologie-gastrologie.

Tableau 8 Caractéristiques des infections à *Clostridioides difficile*

| | Patients avec ICD (n=200) n (%) | p value |
|---|--|----------------|
| Infections nosocomiales | 129 (65) | |
| Infections communautaires | 71 (35) | < 0,001 |
| Traitements antibiotiques anti-<i>Clostridioides difficile</i> | | |
| Vancomycine | 109 (55) | |
| Métronidazole | 50 (25) | |
| Fidaxomicine | 24 (12) | |
| Aucun | 17 (9) | |
| Récidives | 27 (14) | |
| Après vancomycine (n=109) | 12 (11) | |
| Après métronidazole (n=50) | 9 (18) | 0,638 |
| Après fidaxomicine (n=24) | 4 (17) | |
| Après aucun traitement (n=17) | 2 (12) | |

5.4. Population récidivante

Deux cents patients ont présenté une ICD parmi lesquels 27 ont récidivé à la suite de leur primo infection, soit 14%. Aucune différence significative n'a été retrouvée quant à la proportion de récurrence après les différentes antibiothérapie anti-*Clostridioides difficile*. Ces patients récidivants avaient plus fréquemment un séjour supérieur à 14 jours, un score de Charlson plus élevé, dont une plus grande proportion avec un score supérieur à 3 et 4 (tableau 9).

Tableau 9 Caractéristiques cliniques et démographiques des patients récidivants

| Caractéristiques | Patients récidivants (n= 27) n (%) | Patients non récidivants (n= 173) n (%) | Total (n=200) | p value |
|--|------------------------------------|---|---------------|---------|
| Femme | 16 (59) | 91 (53) | 107 (54) | 0,519 |
| Âge (ans) | 71,6 (17,1)* | 69,2 (15,8)* | 69,5 (16,0)* | 0,486 |
| > 65 ans | 18 (67) | 108 (62) | 126 (63) | 0,671 |
| IMC | 24,7 (5,6)* | 25,4 (6,3)* | 25,3 (6,2)* | 0,524 |
| > 25 | 13 (48) | 74 (43) | 87 (44) | 0,6 |
| > 30 | 4 (17) | 32 (18) | 36 (18) | 0,767 |
| Durée de séjour (jours) | 73 (156) | 23,4 (27) | 30,1 (64,1) | 0,112 |
| Séjour > 7 jours | 25 (93) | 138 (80) | 163 (82) | 0,179 |
| Séjour > 14 jours | 23 (85) | 109 (63) | 132 (66) | 0,028 |
| Infection initiale nosocomiale | 16 (59) | 113 (65) | 129 (65) | 0,739 |
| Utilisation d'antibiotique | 16 (59) | 120 (69) | 136 (68) | 0,295 |
| C3G | 6 (22) | 46 (27) | 52 (26) | 0,63 |
| Amoxicilline | 5 (19) | 46 (27) | 51 (26) | 0,48 |
| Pipéracilline - Tazobactam | 2 (7) | 19 (11) | 21 (11) | 0,745 |
| Fluoroquinolones | 2 (7) | 5 (3) | 7 (4) | 0,229 |
| Carbapénèmes | 2 (7) | 6 (3) | 8 (4) | 0,295 |
| Durée antibiotique > 7 jours | 12 (44) | 91 (53) | 103 (52) | 0,43 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 11 (41) | 48 (28) | 59 (30) | 0,169 |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin | 1 (4) | 3 (2) | 4 (2) | 0,443 |
| Immunodépression | 4 (17) | 21 (12) | 25 (13) | 0,754 |
| Diabète de type 2 | 7 (26) | 30 (17) | 37 (19) | 0,285 |
| Utilisation d'IPP | 13 (48) | 78 (45) | 91 (46) | 0,766 |
| Utilisation IPP hors AMM | 9 (69) | 56 (72) | 65 (71) | 0,85 |
| IPP > 6 mois | 11 (41) | 59 (34) | 70 (35) | 0,501 |
| Score de Charlson | 6,0 (1,8)* | 5,2 (2,6)* | 5,3 (2,5)* | 0,0488 |
| Charlson > 3 | 25 (93) | 131 (78) | 156 (78) | 0,0491 |
| Charlson > 4 | 21 (78) | 97 (56) | 118 (59) | 0,0329 |
| Charlson > 5 | 16 (59) | 79 (46) | 95 (48) | 0,1883 |

*test de student sur données quantitatives, moyenne (écart-type)

5.4.1. Analyse univariée et multivariée par régression logistique des facteurs de risque de récurrence

Une analyse univariée par régression logistique, résumée dans le tableau 10, a été conduite sur les potentiels facteurs de risque de récurrence d'ICD. Basé sur cette analyse, une durée de séjour supérieure à 14 jours ($p=0,031$) et un score de Charlson supérieur à 4 ($p=0,0386$) seraient des facteurs de risque de récurrence.

Tableau 10 Analyse univariée par régression logistique des potentiels facteurs de risque de récurrence d'infections à *Clostridioides difficile*

| Variables | Odds Ratio (IC 95%) | p value |
|---|---------------------|---------|
| Âge > 65 ans | 1,20 (0,51-2,84) | 0,672 |
| Femme | 1,31 (0,58-2,99) | 0,52 |
| IMC > 25 | 1,24 (0,55-2,80) | 0,601 |
| IMC > 30 | 0,77 (0,25-2,37) | 0,644 |
| Séjour > 7 jours | 3,17 (0,72-14,03) | 0,128 |
| Séjour > 14 jours | 3,38 (1,12-10,2) | 0,031 |
| Utilisation d'antibiotique | 0,64 (0,28-1,48) | 0,298 |
| C3G | 0,79 (0,30-2,08) | 0,631 |
| Amoxicilline | 0,63 (0,22-1,75) | 0,374 |
| Pipéracilline - Tazobactam | 0,65 (0,14-2,96) | 0,576 |
| Fluoroquinolones | 2,69 (0,49-14,6) | 0,252 |
| Carbapénèmes | 2,23 (0,43-11,65) | 0,343 |
| Durée antibiotique > 7 jours | 0,72 (0,32-1,62) | 0,432 |
| Hypoalbuminémie < 2,5 g/dl | 1,79 (0,78-4,13) | 0,172 |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin | 2,18 (0,22-21,75) | 0,507 |
| Immunodépression | 1,26 (0,40-4,00) | 0,696 |
| Diabète de type 2 | 1,67 (0,65-4,30) | 0,289 |
| Utilisation d'IPP | 1,13 (0,50-2,55) | 0,766 |
| Utilisation IPP hors AMM | 1,13 (0,32-4,06) | 0,850 |
| IPP > 6 mois | 1,33 (0,58-3,04) | 0,502 |
| Score de Charlson | | |
| Charlson > 3 | 4,01 (0,91-17,63) | 0,0663 |
| Charlson > 4 | 2,74 (1,05-7,13) | 0,0386 |
| Charlson > 5 | 1,73 (0,76-3,94) | 0,192 |

Une analyse multivariée pas-à-pas descendante a ensuite été menée en utilisant les variables significatives de la précédente analyse ainsi que les variables avec une valeur de $p < 0,2$: un séjour supérieur à 7 jours, une hypoalbuminémie inférieure à 2,5g/dL, le diabète de type 2, un score de Charlson supérieur à 3 et à 5.

Le modèle final ayant le plus faible AIC (154,4) est celui présentant les variables « séjour supérieur à 14 jours » et « score de Charlson supérieur à 3 ». D'après ce modèle, seul un séjour supérieur à 14 jours (OR = 3,22, IC 95% : 1,06-9,80, $p = 0,0392$) est un facteur de risque indépendant de récidiver à une ICD. Un séjour supérieur à 14 jours est un facteur de risque validé par bootstrapping dans 56 % des échantillons. Un score de Charlson supérieur à 3 n'est pas un facteur de risque indépendant dans notre modèle (OR = 3,77, IC 95% : 0,85-16,7, $p = 0,0811$), confirmé par bootstrapping par sa présence dans seulement 45% des échantillons.

5.5. Population sous inhibiteur de la pompe à protons

Les patients ayant pour traitement habituel des IPP correspondaient à 43% de notre population d'étude. Parmi elle, 91 (46%) ont développé une ICD contre 82 (41%). L'âge moyen était de 74 ans et 49% des patients étaient des femmes. L'ésoméprazole était la molécule prescrite dans 55% des cas. Les IPP étaient prescrit principalement hors indication figurant dans les AMM, soit 75% des prescriptions. Dans 73% des cas, les patients sous IPP l'étaient depuis plus de six mois. Le tableau 11 détaille les caractéristiques de cette population.

Tableau 11 Caractéristiques des patients sous inhibiteurs de la pompe à protons

| Caractéristiques | Patients sous IPP (n=173) n (%) | p value |
|---|---------------------------------------|---------|
| Infections à <i>C.difficile</i> | 91 (46) | 0,543 |
| Âge (années) | 74 (12,2)* | |
| Femme | 85 (49) | 0,879 |
| Molécule prescrite | | |
| Esoméprazole | 96 (55) | |
| Lansoprazole | 69 (40) | |
| Pantoprazole | 34 (20) | |
| Oméprazole | 20 (12) | |
| Rabéprazole | 7 (4) | |
| IPP > 6 mois | 126 (73) | < 0,001 |
| Indications des IPP | | |
| Hors AMM | 130 (75) | |
| Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite | 26 (15) | |
| Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal | 9 (5) | |
| Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i> | 3 (2) | |
| Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques | 2 (1) | |
| Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO | 2 (1) | |
| Traitement des lésions dues aux AINS | 1 (1) | |

* moyenne (écart-type)

5.6. Modèles de machine learning

Pour construire un modèle prédictif, les variables du modèle final de l'analyse multivariée des facteurs de risque d'ICD ont été sélectionnées : le sexe, la durée de séjour supérieur à 14 jours, l'hypoalbuminémie inférieure à 2,5 g/dL, le diabète de type 2 et le score de Charlson supérieur à 3. L'utilisation de C3G et la durée de séjour supérieur à 7 jours ont également été utilisés.

Pour chaque modèle de machine learning, les sensibilités ont été comparées (tableau 12) et sont comprises entre 60 et 78%. Les « aire sous la courbe ROC » (AUC-ROC) variaient entre 0,68 et 0,73 et la précision entre 61 et 66%. Le meilleur modèle basé sur la sensibilité est le SVM, avec une sensibilité de 78%, illustré par la matrice de confusion en figure 10.

Tableau 12 Comparaison de prédiction des différents modèles de machine learning

| Modèle de machine learning | Précision (%) | AUC-ROC | Spécificité (%) | Sensibilité (%) |
|----------------------------|---------------|---------|-----------------|-----------------|
| Régression logistique | 61 | 0,69 | 62 | 60 |
| K-nearest neighbor | 63 | 0,68 | 64 | 62 |
| Random Forest | 66 | 0,72 | 62 | 70 |
| Ranger | 65 | 0,72 | 59 | 72 |
| XGBoost | 66 | 0,73 | 66 | 67 |
| Naive Bayes | 63 | 0,69 | 62 | 64 |
| Support Vector Machine | 66 | 0,71 | 55 | 78 |

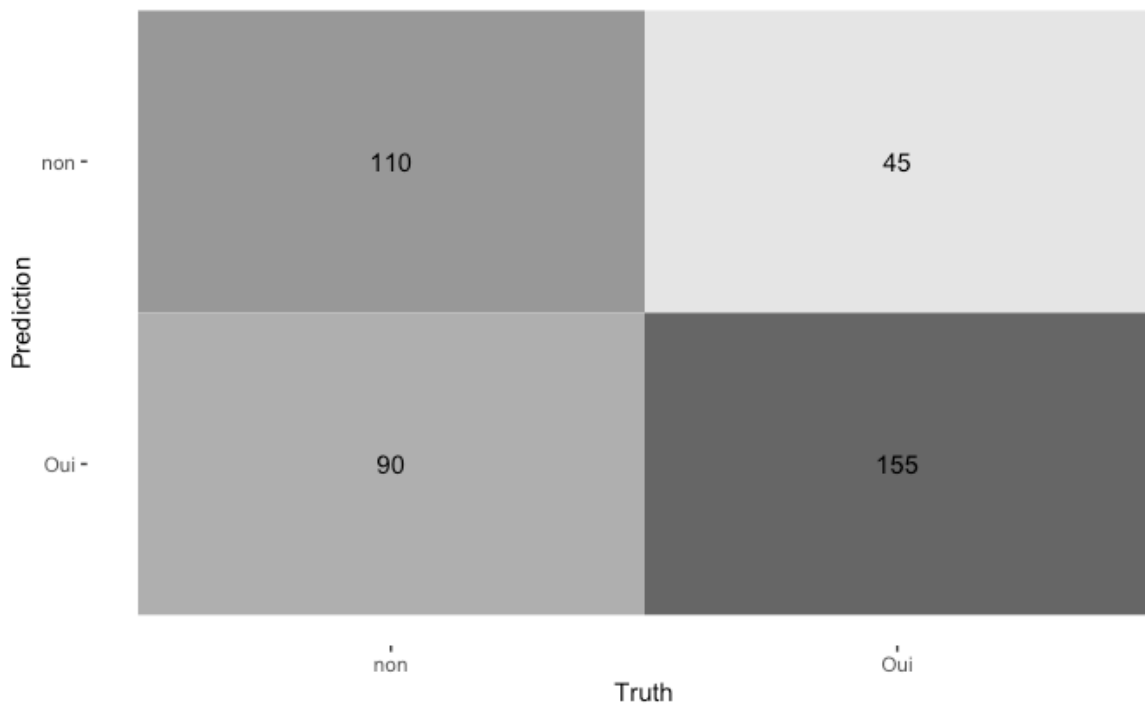


Figure 10 Matrice de confusion du modèle SVM

5.6.1. Application « Shiny »

L'algorithme final du modèle SVM a été sauvegardé pour pouvoir être utilisé de manière interactive par un clinicien sur une application « Shiny » (annexe 2). L'utilisateur rentre les données de son patient pour prédire le risque d'ICD au moment de l'implémentation des informations. Un tableau sous format PDF permet de résumer les caractéristiques du patient ainsi que son risque. L'application se trouve en suivant le lien ci-dessous ou le QR-code suivant :

https://lebonjpascal.shinyapps.io/shiny_app/



Figure 11 QR-code de l'application Shiny

Discussion

Cette étude a permis d'analyser la population développant une ICD et à risque de récurrence au sein du bassin de population du CHU de Limoges. La population présentant un ICD est âgée en moyenne de 69,5 ans, majoritairement féminine (54%), présente un IMC moyen de 25,3 kg/m², consommatrice dans près de la moitié des cas d'IPP dont un tiers au long cours, présente un score moyen de Charlson de 5,3 et 13% sont décédés dans les 30 jours suivant leur infection. Ces caractéristiques sont en adéquation avec celles retrouvées dans la littérature (31,97,98). Ces patients provenaient principalement de court séjour gériatrique, services dans lesquelles se trouvent des patients fragiles avec des pathologies aiguës pouvant expliquer une fréquence plus importante de contamination. Il existait également un nombre non négligeable de cas en hématologie pouvant s'expliquer par des patients immunodéprimés en lien avec leur traitement par chimiothérapies. Les infections nosocomiales représentent 65% des ICD, proportion légèrement inférieure à la moyenne nationale de 70% (30), montrant l'efficacité du système de prévention de l'EOHH (47). Ces infections acquises en établissement étaient principalement retrouvées également en court séjour gériatrique et hématologie, services dans lesquelles une fragilité des patients et un séjour prolongé favorisaient l'exposition aux spores de la bactérie.

Concernant les facteurs de risque, l'âge est considéré comme un facteur de risque d'ICD. D'après l'hypothèse d'*Olsen et al*, les comorbidités de plus en plus nombreuses avec l'âge seraient la raison cette relation (36). Dans la population atteinte par une ICD au CHU de Limoges, l'étude menée confirme cette hypothèse : un score de Charlson supérieur à trois augmenterait significativement le risque d'ICD de 70%. Cependant, ce dernier facteur de risque ne se retrouvait que dans 32% des échantillons lors de notre validation en interne par bootstrapping. Une évaluation sur une population externe permettrait de confirmer ou d'infirmier ce facteur de risque.

Une plus grande proportion de femme (53% contre 46%) semble contracter une ICD, bien que non significatif, cet élément est à prendre en compte. Cette corrélation a été décrite sur une population plus importante dans une étude américaine (99) montrant que 58% des patients admis à l'hôpital pour une ICD étaient des femmes.

Dans la population hospitalisée au CHU de Limoges, l'hypoalbuminémie inférieure à 2,5g/dl augmenterait de 140% le risque d'ICD, confirmant le rôle joué par cette protéine dans la protection des cellules contre les toxines A et B (42). Une diminution de l'albumine allongerait également la durée de séjour, qui supérieure à 14 jours, augmenterait de 117% le risque de survenue d'ICD. En effet, étant principalement acquise en établissement de santé, les patients

hospitalisés sur une longue période seraient plus exposés aux spores de la bactérie, pouvant rester plusieurs mois sur surfaces inanimées (33).

Bien qu'aucune relation n'ait été retrouvée entre l'utilisation d'un antibiotique spécifique et la survenue d'ICD, probablement par manque de puissance, une antibiothérapie supérieure à sept jours, quant à elle, augmenterait de 94% le risque d'ICD. Une pression de sélection constante et durable par les antibiotiques sur la flore microbienne intestinale favoriserait la pathologie, comme démontré par *Dubberke et al* (49).

En l'état actuel des connaissances, peu d'études évoquent un lien entre le diabète de type 2 et le risque de primo infection par *Clostridioides difficile*. Cette comorbidité semblerait avoir tendance à être un facteur protecteur dans notre étude. *Eliakim-Raz et al* ont démontré une diminution du risque d'ICD de 42% chez les patients DT2 traités par metformine, association non investiguée cependant (100).

Concernant les traitements utilisés pendant la période de l'étude, la vancomycine était utilisée comme traitement de choix pour les primo infections à *C.difficile*, principalement grâce à son faible coût et à son efficacité. Au CHU de Limoges, après concertation en commission du médicament et des dispositifs médicaux stérile (COMEDIMS), la fidaxomicine était réservée aux patients à risque de récurrence ou présentant des comorbidités importantes. Le métronidazole ne faisant plus partie des recommandations de l'ESCMID en 2021, son utilisation dans la population du bassin de Limoges avait déjà tendance à diminuer dans les primo infections, passant de 33% en 2018 à 7% en 2020. Il n'a pas été démontré de différence significative sur les proportions de récurrence après chaque traitement.

La comparaison des infections nosocomiales et communautaires de notre population a permis de confirmer qu'une augmentation de la durée d'hospitalisation favorisait les ICD nosocomiales. C'est donc sans surprise que nous démontrons que les patients atteints d'ICD nosocomiale reçoivent plus fréquemment des antibiotiques, principalement à réserve hospitalière, telle que la pipéracilline-tazobactam. Aucune surmortalité n'a été démontrée chez les ICD acquises dans l'établissement. Cependant les immunodéprimés semblaient développer plus fréquemment des ICD nosocomiales, probablement causée par une durée d'hospitalisation plus longue.

Sur les 200 cas d'ICD, 14% des patients ont récidivé dans les huit semaines suivant leur primo infection. Seule une hospitalisation supérieure à 14 jours augmentait de manière indépendante le risque de récurrence d'un facteur de 3,2. Lors de l'analyse univariée, les comorbidités apparaissaient également comme facteur de risque pour un score de Charlson supérieur à 4 (OR = 2,74 ; IC 95% : 1,05-7,13, p = 0,0386). Contrairement aux primo-infections, le diabète

de type 2 avait tendance à augmenter le risque de récurrence, en adéquation avec les travaux de *Shakov et al* (41).

Les IPP sont une classe de médicament massivement prescrit et bien trop souvent considérés comme inoffensifs. Tous patients confondus, 43% présentaient dans leurs traitements habituels un IPP, l'ésoméprazole majoritairement. Seules trois indications présentaient des possibilités de prescription au long cours : le traitement symptomatique du RGO sans œsophagite, la prévention des récurrences d'œsophagite par RGO et le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal. Cependant, 73% des patients inclus consommaient des IPP depuis plus de six mois, tandis que les trois indications précédemment décrites ne représentaient que 21% du total des prescriptions. 75% des prescriptions d'IPP dans notre cohorte de patients étaient hors AMM, confirmant l'étude menée par *Marie et al* (54). Il convient de préciser que certaines indications hors AMM ont prouvé leur efficacité. L'ESC (European Society of Cardiology) recommande dans sa publication en 2017, une prescription systématique d'IPP lors d'une double agrégation plaquettaire. Elle précise également de favoriser l'utilisation de pantoprazole ou rabeprazole plutôt que l'ésoméprazole et oméprazole du fait de leur effet inhibiteur sur le CYP2C19, diminuant l'efficacité du clopidogrel (101). Une autre indication hors AMM ayant montré son efficacité, serait la prévention et le traitement des RGO induits par chimiothérapie (102). La prévention par IPP de l'ulcère de stress a cependant montré son inefficacité chez les patients à risque de saignement gastro-intestinal (103), tout comme l'utilisation concomitante chez les patients sous corticothérapie sans haut risque de saignement ou traité par AINS (102).

Le machine learning est un outil de plus en plus utilisé dans le monde de la médecine, notamment en radiologie pour l'analyse d'images médicales ou encore dans la prédiction du risque d'arrêt cardiaque chez les femmes (104). Cependant, il est encore peu utilisé dans la pratique courante au CHU de Limoges. Notre algorithme permettrait de prédire correctement 78% des personnes à haut risque (> 50%) de primo-infection à *Clostridioides difficile*, pour tout patient hospitalisé sans distinction de durée de séjour ou de délai de positivité de test. Avec une AUC-ROC de 0,71 et une précision de 66%, notre modèle est plus performant que celui précédemment décrit par *Marra et al* avec une AUC-ROC de 0,604 (105). L'application Shiny permet l'accessibilité à tous des possibilités de ce modèle. Le risque estimé par le SVM est un risque à l'instant de l'implémentation des résultats. Nous ne disposons pas de recul quant au délai de survenu de l'ICD. L'utilisation de cet outil par le clinicien permettrait d'identifier plus rapidement les patients à haut risque d'ICD et d'adapter plus rapidement la prise en charge en arrêtant par exemple un traitement par IPP ou en remplaçant un antibiotique pourvoyeur d'ICD. Une autre possibilité, serait de sélectionner les patients à plus haut risque pour

l'utilisation de thérapies prophylactiques coûteuses, telle que le ribaxamase en cours d'étude clinique.

Cette étude présente cependant des limites. Le nombre de participants, bien qu'au nombre de 400, reste trop faible pour évaluer les facteurs de risque avec un moindre impact, tels que l'utilisation d'IPP, de C3G, de fluoroquinolones, la présence de MICI et de l'immunodépression. Il existe également un biais de sélection des témoins, choisis dans le même service au même moment sur leur similitude d'âge. En effet, lorsque deux patients témoins étaient similaires par leur âge avec la personne infectée, le choix était fait aléatoirement. Ces résultats peuvent également ne pas être extrapolables à d'autres établissements de santé. Notre modèle de machine learning n'est pas suffisamment fiable lorsque le patient est à faible risque d'ICD. Une étude multicentrique devrait être conduite pour pouvoir utiliser cet algorithme de manière uniforme.

Notre modèle de machine learning estime un résultat sans variable de temps. Une étude prospective sur plusieurs mois pourrait être réalisée grâce à l'application Shiny pour estimer le temps moyen de survenue de la pathologie après estimation du risque, et ainsi valider également les résultats de notre modèle.

Conclusion

Il s'agit de la première étude menée au CHU de Limoges décrivant la population à risque d'ICD. Cette population est majoritairement de sexe féminin, âgée en moyenne de 69,5 ans. Les facteurs de risque indépendant d'ICD dans notre population sont un séjour supérieur à 14 jours, une hypoalbuminémie inférieure à 2,5g/dl, une antibiothérapie supérieure à 7 jours et un score de Charlson supérieur à 3. Le diabète avait tendance à diminuer le risque d'infection. Une validation de ces facteurs de risque sur une population externe semble cependant nécessaire.

La population récidivante a également été étudiée et ne représente que 14% de notre cohorte, démontrant l'efficacité des mesures mises en place par l'EOHH. Un séjour supérieur à 14 jours augmente considérablement le risque de récurrence.

Les IPP chez les patients hospitalisés sont prescrits chez 46% des patients atteints d'ICD. Dans 73% des cas, la durée de prescription de l'IPP était supérieure à six mois et hors AMM dans 75% des cas. Cependant, certaines indications hors AMM ont prouvé leur efficacité et devraient être reconsidérées. Une sensibilisation aux risques de la prescription prolongée d'IPP devrait également être étudiée.

Grâce aux données récoltées, un algorithme de machine learning SVM a été développé avec une sensibilité de 78%. Cet outil est facilement accessible au praticien grâce à une application Shiny, cependant une validation de cet algorithme semble indispensable en pratique clinique grâce à une étude prospective.

Références bibliographiques

1. Buyse S, Azoulay E, Barbut F, Schlemmer B. Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*. juin 2005;14(4):255-63.
2. Karen C. C, John G. B. Biology of *Clostridium difficile* : Implications for Epidemiology and Diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 13 oct 2011;65(1):501-21.
3. Lawley TD, Croucher NJ, Yu L, Clare S, Sebahia M, Goulding D, et al. Proteomic and Genomic Characterization of Highly Infectious *Clostridium difficile* 630 Spores. *J Bacteriol*. 1 sept 2009;191(17):5377-86.
4. Calabi E, Ward S, Wren B, Paxton T, Panico M, Morris H, et al. Molecular characterization of the surface layer proteins from *Clostridium difficile*. *Mol Microbiol*. juin 2001;40(5):1187-99.
5. Bradshaw WJ, Roberts AK, Shone CC, Acharya KR. The structure of the S-layer of *Clostridium difficile*. *J Cell Commun Signal*. mars 2018;12(1):319-31.
6. Waligora A-J, Hennequin C, Mullany P, Bourlioux P, Collignon A, Karjalainen T. Characterization of a Cell Surface Protein of *Clostridium difficile* with Adhesive Properties. *Infect Immun*. 1 avr 2001;69(4):2144-53.
7. Tasteyre A, Karjalainen T, Avesani V, Delmee M, Collignon A, Bourlioux P, et al. Molecular Characterization of *fliD* Gene Encoding Flagellar Cap and Its Expression among *Clostridium difficile* Isolates from Different Serogroups. *J Clin Microbiol*. 1 mars 2001;39(3):1178-83.
8. Dingle TC, Mulvey GL, Armstrong GD. Mutagenic Analysis of the *Clostridium difficile* Flagellar Proteins, *FliC* and *FliD*, and Their Contribution to Virulence in Hamsters. McCormick BA, éditeur. *Infect Immun*. oct 2011;79(10):4061-7.
9. Seddon SV, Hemingway I, Borriello SP. Hydrolytic enzyme production by *Clostridium difficile* and its relationship to toxin production and virulence in the hamster model. :6.
10. Janoir C, Péchiné S, Grosdidier C, Collignon A. Cwp84, a Surface-Associated Protein of *Clostridium difficile*, Is a Cysteine Protease with Degrading Activity on Extracellular Matrix Proteins. *J Bacteriol*. 15 oct 2007;189(20):7174-80.
11. Janoir C, Grénerly J, Savariau-Lacomme M-P, Collignon A. Caractérisation d'une protéase extracellulaire de *Clostridium difficile*. *Pathol Biol*. oct 2004;52(8):444-9.
12. Lyerly DM, Lockwood DE, Richardson SH, Wilkins TD. Biological activities of toxins A and B of *Clostridium difficile*. *Infect Immun*. 1982;35(3):1147-50.
13. Mitchell TJ, Ketley JM, Haslam SC, Stephen J, Burdon DW, Candy DC, et al. Effect of toxin A and B of *Clostridium difficile* on rabbit ileum and colon. *Gut*. 1 janv 1986;27(1):78-85.

14. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. *Int J Infect Dis.* janv 2007;11(1):5-10.
15. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature.* avr 2009;458(7242):1176-9.
16. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature.* oct 2010;467(7316):711-3.
17. Janoir C, Collignon A. Facteurs de virulence de *Clostridium difficile*. *Rev Fr Lab.* déc 2004;2004(368):43-50.
18. Genth H, Dreger SC, Huelsenbeck J, Just I. *Clostridium difficile* toxins: More than mere inhibitors of Rho proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(4):592-7.
19. Poutanen SM. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Can Med Assoc J.* 6 juill 2004;171(1):51-8.
20. Kelly CP, Becker S, Linevsky JK, Joshi MA, O'Keane JC, Dickey BF, et al. Neutrophil recruitment in *Clostridium difficile* toxin A enteritis in the rabbit. *J Clin Invest.* 1 mars 1994;93(3):1257-65.
21. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. *Clin Microbiol Rev.* avr 2005;18(2):247-63.
22. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. 2005;366:6.
23. Tan KS, Wee BY, Song KP. Evidence for holin function of *tcdE* gene in the pathogenicity of *Clostridium difficile*. :7.
24. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* janv 2014;5(1):15-27.
25. Sundriyal A, Roberts AK, Ling R, McGlashan J, Shone CC, Acharya KR. Expression, purification and cell cytotoxicity of actin-modifying binary toxin from *Clostridium difficile*. *Protein Expr Purif.* nov 2010;74(1):42-8.
26. Aktories K, Papatheodorou P, Schwan C. Binary *Clostridium difficile* toxin (CDT) - A virulence factor disturbing the cytoskeleton. *Anaerobe.* oct 2018;53:21-9.
27. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:2-18.
28. Akerlund T, Persson I, Unemo M, Noren T, Svenungsson B, Wullt M, et al. Increased Sporulation Rate of Epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1. *J Clin Microbiol.* 1 avr 2008;46(4):1530-3.

29. ECDC. Annual Epidemiological Report for 2016 Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections. European Centre for Disease Prevention and Control; 2018.
30. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis. déc 2014;14(12):1208-19.
31. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al. Epidemiology of Clostridioides difficile infections, France, 2010 to 2017. Eurosurveillance [Internet]. 29 août 2019 [cité 19 juill 2021];24(35). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.35.1800638>
32. Barbut F, Ramé L, Petit A, Suzon L, de Chevigny A, Eckert C. Prévalence des infections à Clostridium difficile chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique. Presse Médicale. avr 2015;44(4):e75-83.
33. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. déc 2006;6(1):130.
34. E.PILLY. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. 27e édition. AlinéaPlus; 2020. 720 p.
35. Eckert C, Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. médecine/sciences. févr 2010;26(2):153-8.
36. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of Clostridium difficile Infection in an Elderly Population. Open Forum Infect Dis [Internet]. 1 juill 2018 [cité 4 août 2020];5(7). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofy160/5055921>
37. Barbut F, Lalande V, Petit J-C. Epidémiologie et prévention des infections digestives à Clostridium difficile. Rev Fr Lab. 2004(368):27-34.
38. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. 2019 [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>
39. Hassan S, Rahman R, Huda N, Wan Bebakar W, Lee Y. Hospital-acquired Clostridium difficile infection among patients with type 2 diabetes mellitus in acute medical wards. J R Coll Physicians Edinb. 4 juin 2013;43(2):103-7.
40. Olanipekun TO, Salemi JL, Mejia de Grubb MC, Gonzalez SJ, Zoorob RJ. Clostridium difficile infection in patients hospitalized with type 2 diabetes mellitus and its impact on morbidity, mortality, and the costs of inpatient care. Diabetes Res Clin Pract. juin 2016;116:68-79.
41. Shakov R, Salazar RS, Kagunye SK, Baddoura WJ, DeBari VA. Diabetes mellitus as a risk factor for recurrence of Clostridium difficile infection in the acute care hospital setting. Am J Infect Control. avr 2011;39(3):194-8.

42. di Masi A, Leboffe L, Polticelli F, Tonon F, Zennaro C, Caterino M, et al. Human Serum Albumin Is an Essential Component of the Host Defense Mechanism Against *Clostridium difficile* Intoxication. *J Infect Dis.* 22 sept 2018;218(9):1424-35.
43. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med.* oct 2012;7(S3):193-9.
44. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* août 2017;153(2):430-438.e2.
45. Revolinski SL, Munoz-Price LS. *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis.* 30 mai 2019;68(12):2144-53.
46. Huang H, Wu S, Chen R, Xu S, Fang H, Weintraub A, et al. Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. *Anaerobe.* déc 2014;30:65-9.
47. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Harding RM, O'Connor L, et al. Characterisation of *Clostridium difficile* Hospital Ward-Based Transmission Using Extensive Epidemiological Data and Molecular Typing. *Opal SM, éditeur. PLoS Med.* 7 févr 2012;9(2):e1001172.
48. Loo VG, Oughton M, Bourgault A-M, Kelly M, Dewar K, Monczak Y. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med.* 2005;8.
49. 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.* 2007;45(12):1543-9.
50. Owens, Jr. RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2008;46(s1):S19-31.
51. Howlett J. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients traités par antiagrégants plaquettaires : étude observationnelle. 2020;39:8.
52. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Etude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. 2018.
53. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2017;23(35):6500-15.
54. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* févr 2007;28(2):86-93.

55. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2005;21(2):149-54.
56. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis.* sept 2005;5(9):549-57.
57. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* déc 2021;27:S1-21.
58. Kim JW. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2010;16(28):3573.
59. Viswesh V, Hincapie AL, Yu M, Khatchaturian L, Nowak MA. Development of a bedside scoring system for predicting a first recurrence of *Clostridium difficile* –associated diarrhea. *Am J Health Syst Pharm.* 1 avr 2017;74(7):474-82.
60. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 16 avr 2015;372(16):1539-48.
61. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. *Clin Infect Dis.* 1 août 2007;45(3):302-7.
62. Jacobs A, Barnard K. Extracolonic Manifestations of *Clostridium difficile* Infections. :14.
63. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of Skin Contamination and Environmental Shedding of *Clostridium difficile* during and after Treatment of *C. difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2010;31(1):21-7.
64. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* août 2016;22:S63-81.
65. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). 2018;48.
66. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2011;53(5):440-7.
67. Rao K, Malani PN. Diagnosis and Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infection in Adults in 2020. *JAMA.* 14 avr 2020;323(14):1403.

68. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthkrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* avr 2013;108(4):478-98.
69. Siegfried J, Dubrovskaya Y, Flagiello T. Initial therapy for mild to moderate *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin Pract.* 2016;
70. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis.* 1 août 2012;55(suppl 2):S154-61.
71. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol.* juill 2012;107(7):1079-87.
72. Pepin J. Vancomycin for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: For Whom Is This Expensive Bullet Really Magic? *Clin Infect Dis.* 15 mai 2008;46(10):1493-8.
73. Wilcox MH. Editorial Commentary: The Trials and Tribulations of Treating *Clostridium difficile* Infection--One Step Backward, One Step Forward, but Still Progress. *Clin Infect Dis.* 1 août 2014;59(3):355-7.
74. Johnson S. Treatment of Asymptomatic *Clostridium difficile* Carriers (Fecal Excretors) with Vancomycin or Metronidazole: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Ann Intern Med.* 15 août 1992;117(4):297.
75. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fidaxomicin: A Novel Agent for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(6):305-12.
76. Wagner M, Lavoie L, Goetghebeur M. Clinical and Economic Consequences of Vancomycin and Fidaxomicin for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(2):87-94.
77. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 26 janv 2017;376(4):305-17.
78. Prabhu VS, Dubberke ER, Dorr MB, Elbasha E, Cossrow N, Jiang Y, et al. Cost-effectiveness of Bezlotoxumab Compared With Placebo for the Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 18 janv 2018;66(3):355-62.
79. Cho J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for *Clostridium difficile* infection. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cité 4 déc 2021]; Disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2018/ev-12-2018-06-AG4256-0336.pdf>

80. Garey KW, Begum K, Lancaster C, Gonzales-Luna A, Bui D, Mercier J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple ascending dose Phase 1 study to determine the safety, pharmacokinetics and food and faecal microbiome effects of ibezapolstat administered orally to healthy subjects. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2020;75(12):3635-43.
81. Kaleko M, Bristol JA, Hubert S, Parsley T, Widmer G, Tzipori S, et al. Development of SYN-004, an oral beta-lactamase treatment to protect the gut microbiome from antibiotic-mediated damage and prevent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* oct 2016;41:58-67.
82. Connelly S, Bristol JA, Hubert S, Subramanian P, Hasan NA, Colwell RR, et al. SYN-004 (ribaxamase), an oral beta-lactamase, mitigates antibiotic-mediated dysbiosis in a porcine gut microbiome model. *J Appl Microbiol.* juill 2017;123(1):66-79.
83. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R, et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* mai 2019;19(5):487-96.
84. Bolourani S, Tayebi MA, Diao L, Wang P, Patel V, Manetta F, et al. Using machine learning to predict early readmission following esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2021;161(6):1926-1939.e8.
85. Boehmke B, Greenwell B. *Hands-On Machine Learning with R.* 1st edition. Chapman and Hall/CRC; 2019.
86. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining [Internet].* San Francisco California USA: ACM; 2016 [cité 22 janv 2022]. p. 785-94. Disponible sur: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2939672.2939785>
87. Zhang H. The Optimality of Naive Bayes. :6.
88. Rodriguez C, Van Broeck J, Taminiau B, Delmée M, Daube G. *Clostridium difficile* infection: Early history, diagnosis and molecular strain typing methods. *Microb Pathog.* août 2016;97:59-78.
89. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primer.* 22 déc 2016;2(1):16020.
90. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *Am J Med.* oct 2009;122(10):896-903.
91. Perera M, Mirchandani R, Papa N, Breemer G, Effeindzourou A, Smith L, et al. PSA-based machine learning model improves prostate cancer risk stratification in a screening population. *World J Urol.* juin 2021;39(6):1897-902.
92. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* déc 2004;57(12):1288-94.

93. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R foundation for Statistical Computing; 2021. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>,
94. Austin PC, Tu JV. Bootstrap Methods for Developing Predictive Models. *Am Stat.* mai 2004;58(2):131-7.
95. Kuhn M, Wickham H. Tidymodels : a collection of packages for modeling and machine learning using tidyverse principles. [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.tidymodels.org>
96. Chang W, Cheng J, Allaire J. Shiny: Web application Framework for R. 2021.
97. Malick A, Wang Y, Axelrad J, Salmasian H, Freedberg D. Obesity is not associated with adverse outcomes among hospitalized patients with *Clostridioides difficile* infection. *Gut Pathog.* déc 2022;14(1):7.
98. Negrut N, Bungau S, Behl T, Khan SA, Vesa CM, Bustea C, et al. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Healthcare.* 21 sept 2020;8(3):352.
99. Ling J, Geetha S. Role of Gender in the Incidence and Mortality of *Clostridium difficile* Infections in the United States: Results From the National Inpatient Sample Database 2012–201. *Am J Gastroenterol.* oct 2020;115.
100. Eliakim-Raz N, Fishman G, Yahav D, Goldberg E, Stein GY, Zvi HB, et al. Predicting *Clostridium difficile* infection in diabetic patients and the effect of metformin therapy: a retrospective, case–control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2015;34(6):1201-5.
101. Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. :48.
102. for the SIF-AIGO-FIMMG Group, on behalf of the Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners, Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* déc 2016;14(1):179, s12916-016-0718-z.
103. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 6 déc 2018;379(23):2199-208.
104. Tison GH, Avram R, Nah G, Klein L, Howard BV, Allison MA, et al. Predicting Incident Heart Failure in Women With Machine Learning: The Women’s Health Initiative Cohort. *Can J Cardiol.* nov 2021;37(11):1708-14.
105. Marra AR, Alzunitan M, Abosi O, Edmond MB, Street WN, Cromwell JW, et al. Modest *Clostridioides difficile* infection prediction using machine learning models in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2020;98(2):115104.

Annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Précautions complémentaires émises par <i>Clostridioides difficile</i> émises par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière | 74 |
| Annexe 2. Aperçu de l'interface de l'application Shiny | 75 |

Annexe 1. Précautions complémentaires émises par *Clostridioides difficile* émisent par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière

BACTERIO-DS-101 D



PRECAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT +

Chambre seule

Pour tous les professionnels

- Avant de rentrer dans la chambre

1 paire de gants = 1 soin

- Dans la chambre

Entre chaque changement de gants

Pendant la phase aigue de la diarrhée si patient non autonome

- Avant de sortir

Jeter tout l'équipement dans

puis sur mains bien sèches

Entretien de la chambre : bionettoyage avec détergent désinfectant sporicide (type OXYFLOOR 1 fois / jour et à la levée de l'isolement (méthode vapeur non adaptée))

Pour le patient

- Dans la chambre

Privilegier chambre seule sinon

Lavage des mains avec après passage aux toilettes

- Si sortie

Lavage des mains au

puis sur mains bien sèches

En revenant

Pour les visiteurs

- Avant d'entrer dans la chambre

Dans la chambre : n'utilisent pas les toilettes et ne s'assoient pas sur le lit

- Avant de sortir

Puis lavage des mains au

puis sur mains bien sèches



Annexe 2. Aperçu de l'interface de l'application Shiny

C. difficile


Home

Clostridioides difficile

Estimation of Clostridioides difficile infection risk


MLCDapp


Shiny Apps developed in the Pharmacy Department of UHC of Limoges
The Machine Learning performed in this shiny Apps are for research purposes. We disclaim all responsibility for clinical use



Lebon Jean-Pascal
Pharmacist Resident


Machine Learning algorithm and Shinyapp designer






Pr Faucher
Head of Infectious Diseases
Department, MD PhD PU

Project Supervisor



Dr Gosse-Boeuf
Pharmacist, PharmD

Project Supervisor



C. difficile

Home

Clostridioides difficile

Clostridioides difficile infection risk by Machine Learning approach

RISK ESTIMATION

ESTIMATED RISK TO CONTRACT ICD
71 %

PDF Print Search:

| Informations | Answers |
|----------------------------------|------------|
| Patient ID | patient1 |
| Date of birth | 1992-02-23 |
| Sex | Woman |
| Hospital stay > 7 days | Yes |
| Hospital stay > 14 days | Yes |
| Antibiotic use > 7 days | Yes |
| 3rd Generation Cephalosporin use | Yes |
| Type 2 Diabetes | Yes |
| hypoalbuminaemia < 2.5g/dL | Yes |
| Comorbidity Charlson score > 3 | Yes |

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Evaluation des facteurs de risque de survenue et de récurrence des infections à *Clostridioides difficile* au CHU de Limoges : étude rétrospective sur trois années

Une infection à *Clostridioides difficile* (ICD) est la première cause de diarrhée infectieuse en France, engendrant un surcoût important. Ces infections sont favorisées par une exposition aux spores de la bactérie, des facteurs liés à l'hôte ou extérieurs. Une étude rétrospective cas-témoins a été menée au CHU de Limoges de 2018 à 2020 pour définir les facteurs de risque de la population de la Haute-Vienne. Un modèle prédictif par machine learning a été construit grâce aux facteurs de risque retrouvés. Un séjour supérieur à 14 jours, une hypoalbuminémie inférieure à 2,5 g/dl, une antibiothérapie supérieure à 7 jours et un score de Charlson supérieur à 3 favorisaient une ICD. Un séjour supérieur à 14 jours augmentait également le risque de récurrence. Parmi la population étudiée, 43% était sous inhibiteurs de la pompe à protons, dont hors AMM pour les trois quarts. Sept modèles de machine learning ont été testés. Le Support Vector Machine permettait d'obtenir la meilleure sensibilité avec 78% et une AUC-ROC de 0,71. Ce modèle est disponible via une application Shiny et permettrait aux cliniciens de déterminer les patients à risque d'ICD.

Mots-clés : *Clostridioides difficile*, machine learning, facteurs de risque, récurrence, inhibiteur de pompe à protons

Risk factors of *Clostridioides difficile* infections and recurrence among patients in the university hospital of Limoges: retrospective study of three years

Clostridioides difficile infection (CDI) is the first infectious diarrhea cause in France, leading to an important additional cost. An exposition to the bacteria spores favors this infection, as well as host or external factors. This retrospective case-control study has been led in the university hospital of Limoges during the 2018 to 2020 period to define the risk factors of the Haute-Vienne population. A predictive model by machine learning has been built by using these risk factors. A hospital stay duration over 14 days, a hypoalbuminemia below 2,5 g/dl, an antibiotic therapy duration over 7 days and a Charlson score above 3 were in favor of CDI. A hospital stay duration over 14 days was also a risk factor for recurrent CDI. Among the population study, 43% was using proton pump inhibitors which three quarter was off label. Seven machine learning models were tested. The Support Vector Maching showed the best sensibility with 78% and an AUC-ROC of 0,71. This model is available in a Shiny application and would allow physicians to classify patients at CDI risk.

Keywords : *Clostridioides difficile*, machine learning, risk factors, recurrence, proton pump inhibitor

