

Traitement de la diarrhée ou de la colite  
associée à *Clostridioides difficile*

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)  
Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé



# Traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *Clostridioides difficile*

## *Rédaction*

Caroline Poisson

## *Collaboration*

Geneviève Duplain-Cyr

## *Coordination scientifique*

Marie-Claude Breton

## *Direction*

Catherine Truchon

Ann Lévesque



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

### Membres de l'équipe de projet

**Auteure principale**

Caroline Poisson, Ph. D.

**Collaboratrice interne**

Geneviève Duplain-Cyr, B. Pharm., M. Sc.

**Coordonnatrice scientifique**

Marie-Claude Breton, Ph. D.

**Directrice adjointe**

Ann Lévesque, Ph. D.

**Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., Ms. Sc. Adm.

**Repérage de l'information scientifique**

Karine Bélanger, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

**Soutien documentaire**

Bin Chen, techn. docum.

**Soutien administratif**

Laura Guiol

---

### Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**

Catherine Olivier, Ph. D.

**Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique

Marie-St-Amour, traduction

---

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-00741-3 (PDF) (2<sup>e</sup> édition - 2025)

ISBN 978-2-550-78709-9 (PDF) (1<sup>re</sup> édition - 2017)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à [droitdauteur@inesss.qc.ca](mailto:droitdauteur@inesss.qc.ca).

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Traitement de la diarrhée ou de la colite associée à Clostridioides difficile*. Rapport en soutien rédigé par Caroline Poisson. Québec, Qc : INESSS; 2025. 82 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité consultatif sont :

**D<sup>re</sup> Marie Dominic Breault**, médecin de famille et urgentiste, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches

**M<sup>me</sup> Sylvie Carle**, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal

**D<sup>r</sup> Jeannot Dumaresq**, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis

**D<sup>re</sup> Kelly Grzywacz**, médecin gastroentérologue pédiatre, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

**D<sup>r</sup> Louis Valiquette**, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont

## Lectrice et lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

**D<sup>r</sup> Jean-Daniel Baillargeon**, gastroentérologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Vincent Bilodeau**, médecin de famille, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches

**D<sup>re</sup> Isabelle Viel-Thériault**, pédiatre-infectiologue CHU de Québec – Université Laval

## Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

**M<sup>me</sup> Catherine Awad**, pharmacienne et professionnelle scientifique en santé, INESSS, Montréal

**D<sup>r</sup> Marcel Émond**, médecin spécialiste en médecine d'urgence, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier universitaire de Québec

**D<sup>re</sup> Judith Fafard**, médecin microbiologiste-infectiologue, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec et Clinique médicale Quorum, Montréal

**D<sup>r</sup> Pierre Hamel**, médecin spécialiste en médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université Laval

**M. Michel LeBlanc**, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Magog

**D<sup>r</sup> Olivier Maynard**, médecin de famille, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, Hôpital de Granby, Granby

**D<sup>r</sup> Marc-Antoine Pigeon**, urgentologue, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, Longueuil

**M. Jean-François Tessier**, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

## **Déclaration d'intérêts**

**D<sup>r</sup> Louis Valiquette** : honoraires en tant que consultant pour bioMérieux, remboursement de frais de déplacement (bioMérieux, Lumed) associés à des rencontres scientifiques, participation au projet de recherche TAPER subventionné par les Instituts de recherche en santé du Canada.

## **Responsabilité**

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Ses conclusions et ses recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS....	3
1.1 Cadre d'évaluation.....	3
1.2 Méthodologie sommaire.....	4
1.2.1 Questions d'évaluation.....	4
1.2.2 Mobilisation des savoirs.....	5
1.2.3 Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur.....	6
1.3 Description des documents retenus.....	6
2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS.....	8
2.1 Mise à jour et nouveautés.....	8
2.2 Généralités.....	11
2.3 Démarche diagnostique.....	14
2.3.1 Facteurs de risque.....	16
2.3.2 Présentation clinique selon le niveau de sévérité de l'infection.....	18
2.3.3 Analyses de biologie médicale.....	23
2.4 Prévention et contrôle de la transmission.....	29
2.5 Principes de traitement.....	30
2.5.1 Probiotiques.....	32
2.5.2 Antibioprophylaxie.....	34
2.6 Prise en charge.....	37
2.6.1 Évaluation.....	37
2.6.2 Antibiothérapie — généralités.....	38
2.6.3 Antibiothérapie pour la population adulte.....	42
2.6.4 Antibiothérapie pour la population pédiatrique.....	54
2.6.5 Suivi.....	57
2.7 Considérations économiques.....	62
2.7.1 Coûts unitaires et coûts estimés par traitement.....	62
FORCES ET LIMITES.....	63
CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX.....	65
PROCHAINE MISE À JOUR.....	66
RÉFÉRENCES.....	67
ANNEXE I.....	71
Méthodologie.....	71

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modifications à l'issue des travaux de 2025 .....	8
Tableau 2	Analyses disponibles aux annexes du <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2024-2025</i> .....	26
Tableau 3	Coûts unitaires et coûts totaux des principaux régimes posologiques recommandés .....	62
Tableau I-1	Source d'information pour chacune des questions d'évaluation .....	71
Tableau I-2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique) .....	73
Tableau I-3	Formulation des recommandations.....	80

# RÉSUMÉ

## Introduction

Le *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) est une bactérie qui provoque un éventail de troubles intestinaux, allant d'une diarrhée d'intensité légère à un côlon mégatoxique, et cette infection peut, dans certains cas, entraîner le décès de la personne atteinte. Depuis 2017, date de publication de la dernière version du guide d'usage optimal de l'INESSS sur la diarrhée ou la colite associée à *C. difficile*, plusieurs guides de pratique clinique et lignes directrices ont modifié leurs recommandations de traitement. En conséquence, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a jugé pertinent de mettre à jour les recommandations relatives à l'infection associée à *C. difficile* afin qu'elles soient en cohérence avec les plus récentes données scientifiques et tendances en matière de bonnes pratiques clinique.

## Méthodologie

Pour ces travaux, les questions d'évaluation ont été formulées de manière à couvrir les dimensions populationnelle, clinique et organisationnelle découlant de l'[Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. En collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), une recherche systématique de la littérature scientifique a été effectuée en mars 2022 et en juillet 2024. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée de mai à août 2024 en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées en infectiologie, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organisations qui ont émis des recommandations sur l'infection à *C. difficile*. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ou par l'agence américaine ont aussi été consultées. Pour la revue systématique, la sélection des guides de pratique clinique et des lignes directrices, l'extraction de l'information pertinente et l'évaluation de la qualité méthodologique des documents ont été menées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'analyse et la synthèse des données et des éléments contextuels recueillis ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. Cette analyse a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique québécoise en la matière, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec et sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé. L'identification des repères cliniques clés ainsi que la modification ou la formulation de recommandations ont été effectuées en collaboration avec les membres du comité consultatif. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

## **Principaux constats**

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été considérés comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et mieux outiller les professionnels de la santé dans la prise en charge des personnes atteintes ou présumées atteintes d'infections associées à *C. difficile*.

### **Optimiser la démarche diagnostique dans un souci d'antibiogouvernance**

La confirmation du diagnostic d'infection à *C. difficile* comporte certains enjeux, notamment en raison du taux de porteurs asymptomatiques dans la population générale et du fait qu'aucune analyse de biologie médicale, à elle seule, n'est suffisante pour confirmer le diagnostic. Toutefois, les analyses disponibles sont nombreuses et les algorithmes de dépistage sont variables d'un laboratoire à l'autre. L'ajout d'information sur les analyses de biologie médicale ainsi que des repères relatifs à l'interprétation des résultats obtenus pourrait permettre d'optimiser le diagnostic des infections associées à *C. difficile* et favoriser un usage optimal des antibiotiques.

### **Informers les professionnels de la santé de la disponibilité d'une option de traitement qui contribue à réduire le risque de récurrences**

Bien que le métronidazole, la vancomycine et la fidaxomicine soient les antibiotiques les plus fréquemment employés pour traiter les infections associées à *C. difficile*, plusieurs guides de pratique et lignes directrices ont retiré le métronidazole des options de traitement d'un épisode initial d'infection non sévère, puisque cet antibiotique n'est pas cliniquement efficace par comparaison à la vancomycine. Puisque la fidaxomicine est au moins aussi efficace que la vancomycine pour la guérison des infections et qu'elle est associée à un taux de récurrences plus faible, cet antibiotique dont le spectre d'action est étroit fait maintenant partie des options de traitement des infections associées à *C. difficile*, et ce, malgré son coût significativement plus élevé que celui d'un traitement standard à la vancomycine. Au Québec, la fidaxomicine est un médicament d'exception codifié et reconnu pour le remboursement en présence d'un facteur de risque important de récurrence, lors d'une première récurrence ou encore dans le cas d'une allergie à la vancomycine. L'ajout de la fidaxomicine comme option de traitement pourrait permettre à plus de personnes de bénéficier de façon précoce d'un traitement efficace pour réduire le risque de récurrences.

### **Assurer un suivi adapté selon la population et le type d'infection**

Enfin, l'ajout de repères relatifs à la nécessité d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste, voire la participation d'une équipe interdisciplinaire, pourrait permettre d'optimiser la trajectoire de soins des personnes atteintes d'infections associées à *C. difficile*, notamment en évaluant de façon précoce les meilleures options de traitement à envisager selon la situation clinique rencontrée.

## **Recommandations et outil clinique**

À la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où l'information clinique et les recommandations tirées de la littérature, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, une série de constats et de recommandations ont été formulés. Présents au cœur de ce rapport, ceux-ci sont aussi intégrés dans le guide d'usage optimal découlant des travaux et destiné principalement aux professionnels de la santé de première ligne, notamment aux médecins, aux pharmaciens et au personnel infirmier.

## **Conclusion**

Sans se substituer au jugement clinique, la mise à jour du guide d'usage optimal devrait soutenir la pratique, notamment en fournissant de l'information et des repères en lien avec la démarche diagnostique, les traitements pharmacologiques efficaces et les situations qui requièrent l'avis d'un médecin spécialiste. Les retombées potentielles dépendront toutefois de la diffusion du guide d'usage optimal associé à ce rapport, de l'adhésion aux changements ainsi que de l'appropriation de l'information clinique et des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

## **Mise à jour**

La pertinence de mettre à jour les recommandations de ce guide sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ces travaux selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou les besoins du réseau de la santé et des services sociaux. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux pourraient être consultées pour vérifier si elles jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents.

# SUMMARY

Treatment of diarrhea or colitis associated with *Clostridioides difficile*

## Introduction

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) is a bacterium that causes a range of intestinal disorders that varies from mild diarrhea to toxic megacolon, and can, in some cases, result in the death for the affected individual. Since 2017, when the latest version of the INESSS optimal use guide on *C. difficile*-associated diarrhea or colitis was published, changes to treatment recommendations have been made in several clinical practice guidelines. As a result, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has deemed it appropriate to update the recommendations on *C. difficile*-associated infection to ensure consistency with the latest scientific data and trends in good clinical practice.

## Methodology

For this assessment, the evaluation questions were formulated to cover the population, clinical and organizational dimensions arising from the INESSS [Statement of Principles and Ethical Foundations](#). In collaboration with a scientific information consultant (librarian), a systematic search of the scientific literature was carried out in March 2022 and July 2024. A manual search of the grey literature was also carried out from May to August 2024, consulting, among others, the websites of learned societies specializing in infectiology, health technology assessment agencies and other organizations that have issued recommendations on *C. difficile* infection. Official monographs for drugs approved by Health Canada or the American agency were also consulted. For the systematic review, the selection of clinical practice guides and guidelines, extraction of relevant information and assessment of the methodological quality of the documents were carried out independently by two scientific professionals.

The analysis and synthesis of the data as well as the contextual elements gathered were carried out by one professional, then validated by a second. This analysis was carried out with the perspective of contextualizing Quebec practice in this field, including elements of the legislative, regulatory and organizational context specific to Quebec, and the perspectives of the various stakeholders consulted. To gather stakeholders' perspectives, an advisory committee was set up, made up of healthcare professionals from different specialties and areas of expertise. The identification of key clinical benchmarks, and the modification or formulation of recommendations were carried out in collaboration with the members of the advisory committee. Finally, the overall quality of the work, its acceptability and its applicability, were assessed with external readers specialized in the field of interest, as well as future users who had not participated in the work.

## **Main findings**

As a result of the analysis of the information gathered and the iterative process with members of the advisory committee, the following findings and key messages were identified that have the potential to support harmonisation of clinical practice and to better equip healthcare professionals in the management of people with, or suspected of having, *C. difficile*-associated infections.

### **Optimizing the diagnostic process, focusing on antibiotic stewardship**

*C. difficile* diagnosis is influenced by several factors, including the rate of asymptomatic carriers in the general population, and the fact that no single biological analysis is sufficient to confirm the diagnosis. Moreover, several tests are available, and screening algorithms vary from one laboratory to another. The addition of information on biological analysis and some benchmarks relative to the interpretation of the results could help optimize the diagnosis of *C. difficile*-associated infections and promote the optimal use of antibiotics.

### **Informing healthcare professionals about the availability of a treatment option that helps reduce the risk of recurrence**

Although metronidazole, vancomycin and fidaxomicin are the antibiotics most frequently used to treat *C. difficile*-associated infections, several practice guidelines have removed metronidazole from the treatment options for an initial episode of non-severe infection, since this antibiotic is not clinically effective as compared to vancomycin. Because fidaxomicin is at least as effective as vancomycin for global cure, and is associated with a lower rate of recurrence, this narrow-spectrum antibiotic is now part of the treatment options for *C. difficile*-associated infections, despite its significantly higher cost than standard vancomycin treatment. In Quebec, fidaxomicin is a codified exception drug that is reimbursed in the presence of a significant risk factor for recurrence, in the case of a first recurrence, or in the case of an allergy to vancomycin. The addition of fidaxomicin as a treatment option could enable more people to benefit from early, effective treatment to reduce the risk of recurrence.

### **Ensure appropriate follow-up depending on the population and type of infection**

Finally, the addition of benchmarks related to the need for a specialist opinion or the involvement of an interdisciplinary team, could help to optimize the care pathway for people with *C. difficile*-associated infections, in particular by assessing at an early stage the best treatment options according to the clinical situation encountered.

## **Recommendations and clinical tool**

Following an iterative process with the members of the advisory committee, during which the clinical data and recommendations from the literature, the contextual information and stakeholders' perspectives were triangulated, a series of conclusions and recommendations were developed. These recommendations appear in text boxes throughout this report and are also incorporated into the clinical tool stemming from this project, namely an optimal use guide primarily intended for primary health care professionals, especially physicians, pharmacists and nurses.

## **Conclusion**

Without replacing clinical judgment, the updated optimal use guide should support practice, in particular by providing information and benchmarks on the diagnostic approach, effective pharmacological treatments and situations requiring specialist advice. However, the potential benefits will depend on the dissemination of the optimal use guide associated with this report, compliance with the changes, and the adoption of the clinical information and recommendations by the healthcare professionals concerned.

## **Update**

The relevance of updating the recommendations will be assessed four years from the date of publication on the basis of the progress of scientific data, the evolution of clinical practices, the listing of new medicines or the needs of the health and social services network. If necessary, the stakeholders who contributed to the work could be consulted to see if they consider it appropriate to update the documents.

## SIGLES ET ACRONYMES

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological Association
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (2010)
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
eCPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GDH	Glutamate déshydrogénase
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
JAID	Japanese Association for Infectious Diseases
JSC	Japanese Society of Chemotherapy
JSC-JAID	Japanese Association for Infectious Diseases et Japanese Society of Chemotherapy
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SCP	Société canadienne de pédiatrie
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
WSES	World Society of Emergency Surgery

# INTRODUCTION

## Problématique

Le *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) est une bactérie qui provoque un éventail de troubles intestinaux pouvant aller d'une diarrhée d'intensité légère au côlon mégatoxique. Ces manifestations, qui sont causées par la prolifération de la bactérie et par la production de toxines, peuvent, dans certains cas, entraîner le décès de la personne atteinte. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) rapportait, pour la période incluse entre le premier avril 2023 et le 31 mars 2024, 1 556 cas de diarrhées nosocomiales associées à *C. difficile* et un taux d'incidence de 3,37 sur 10 000 jours-présence. Ces données québécoises sont par ailleurs stables pour une sixième année consécutive [INSPQ, 2024].

Bien que la bactérie *C. difficile* ne menace généralement pas la santé des personnes porteuses, le risque de développer une diarrhée ou une colite est plus élevé chez certaines populations, y compris, notamment, les personnes âgées ou les personnes qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs.

Enfin, selon l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), l'administration prudente d'antibiotiques et l'application rigoureuse de mesures de prévention peuvent limiter les infections associées à *C. difficile* dans les établissements de soins de santé [ASPC, 2014a].

## Contexte de l'amorce des travaux

Face aux récents changements importants dans les recommandations des guides de pratique clinique des sociétés savantes en ce qui concerne le traitement d'une infection à *C. difficile*, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a entrepris de mettre à jour ses recommandations pour qu'elles soient en cohérence avec les plus récentes données scientifiques et tendances en matière de bonnes pratiques, notamment en antibiogouvernance.

## Objectifs

L'objectif de ces travaux est de mettre à jour les recommandations concernant le traitement pharmacologique de la diarrhée ou de la colite associée à *C. difficile* afin de promouvoir un usage optimal, judicieux et harmonisé des antibiotiques administrés pour le traitement de cette infection à l'échelle provinciale, et cela dans un souci de pertinence.

## Livrables

En plus du présent rapport, l'INESSS a mis à jour le guide d'usage optimal des traitements de la diarrhée ou de la colite associée à *C. difficile*.

## Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des travaux :

- Populations particulières (p. ex. personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, atteintes d'un cancer ou qui ont reçu une greffe de cellules souches);
- Transplantation de microbiote fécal pour le traitement des infections associées à *C. difficile*;
- Prise en charge chirurgicale des infections sévères ou fulminantes associées à *C. difficile*.

# 1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La transformation des pratiques cliniques et organisationnelles découlant de l'introduction, de l'amélioration de l'usage ou du retrait d'une intervention peut contribuer à la création de valeur pour le réseau de la santé et des services sociaux. Dans l'optique d'atteindre les objectifs anticipés par les présents travaux, l'évaluation s'est concentrée autour de la question décisionnelle suivante :

- En quoi les pratiques cliniques optimales au regard du diagnostic, du traitement et des critères de référence en médecine spécialisée ont-elles évolué depuis 2019 concernant l'infection associée à *C. difficile* chez les adultes et les enfants?

Pour y répondre, une approche générale d'appréciation globale de la valeur a été employée à l'issue de la triangulation de l'information clinique et des recommandations tirées de la littérature, des éléments contextuels et de la perspective des parties prenantes. Au cœur de l'évaluation, les dimensions populationnelle<sup>1</sup>, clinique<sup>2</sup>, organisationnelle<sup>3</sup> et économique<sup>4</sup> de [l'Énoncé de principes](#) ont été approfondies.

## 1.1 Cadre d'évaluation

Le cadre d'évaluation a été bâti en tenant compte des éléments du modèle PIPOH<sup>5</sup> (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

---

<sup>1</sup> Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population dans un souci d'équité.

<sup>2</sup> Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères.

<sup>3</sup> S'insérer dans le contexte organisationnel des soins et services d'une façon qui contribue à renforcer le système de santé et de services sociaux.

<sup>4</sup> Optimiser l'utilisation des ressources pour leur gestion responsable et durable.

<sup>5</sup> [ADAPTE Manual and Resource Toolkit](#).





ÉLÉMENTS	DESCRIPTION
Population d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adultes et enfants atteints ou présumément atteints de diarrhée associée à <i>C. difficile</i> (premier épisode d'infection légère, modérée, sévère ou compliquée, première récurrence, récurrences multiples).</li> </ul>
Interventions <sup>6</sup> ciblées	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Démarche diagnostique</li> <li>▪ Conduite thérapeutique (traitements ciblés : métronidazole, vancomycine, fidaxomicine, probiotiques et antibioprophyllaxie)</li> <li>▪ Prise en charge globale</li> <li>▪ Orientation vers la médecine spécialisée</li> </ul>
Professionnels à qui s'adressent les travaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médecins, personnel infirmier, pharmaciens</li> </ul>
Objectifs poursuivis par les interventions ciblées	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostic, traitement et suivi</li> </ul>
Contexte/milieu d'utilisation des interventions Porteurs de l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Première ligne : les cliniques médicales, les GMF-UMF, les cliniques de soins infirmiers, le guichet d'accès à la première ligne, les cliniques privées, les pharmacies, les centres hospitaliers, les centres d'hébergement, les points de service locaux et autres milieux de soins où les personnes qui présentent des symptômes peuvent se présenter (p. ex. CISSS, CIUSSS).</li> </ul>

## 1.2 Méthodologie sommaire

### 1.2.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects principaux à documenter pour formuler des recommandations de pertinence clinique et d'encadrement de la pratique.

<sup>6</sup> Comprend les tests, procédures, dispositifs, équipements, médicaments, thérapies cellulaires et géniques et modes d'intervention, d'organisations et de gouvernances.

DIMENSION	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 <p>Populationnelle</p>	<p>1. Quel est le taux d'incidence de la diarrhée causée par <i>C. difficile</i> dans la population générale?</p>
 <p>Clinique</p>	<p>2. Quelle est la présentation clinique d'une personne atteinte d'une infection associée à <i>C. difficile</i>, en fonction du niveau de sévérité de l'infection (adulte et enfant)?</p> <p>3. Quels sont les facteurs de risque qui rendent la personne susceptible de contracter une infection associée à <i>C. difficile</i> ou de développer une infection sévère?</p> <p>4. Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. À la démarche diagnostique, y compris les analyses de biologie médicale à effectuer pour confirmer un diagnostic d'infection associée à <i>C. difficile</i>?</li> <li>b. Aux traitements pharmacologiques à privilégier selon la sévérité de l'infection, y compris les indications de traitement, les posologies à employer, la voie d'administration, la durée du traitement et les ajustements posologiques requis?</li> <li>c. Au suivi clinique à effectuer selon la nature de l'infection (épisode initial, récurrence, infection compliquée) et la réponse au traitement, y compris les critères de consultation en médecine spécialisée?</li> </ul>
 <p>Organisationnelle</p>	<p>5. Quels sont les enjeux professionnels et organisationnels auxquels les professionnels de la santé doivent faire face dans la prise en charge des personnes atteintes de diarrhée causée par <i>C. difficile</i>, y compris les obstacles et les facilitateurs?</p>
 <p>Économique</p>	<p>6. Quels sont les coûts unitaires des traitements de l'infection associée à <i>C. difficile</i> et le coût estimé par traitement?</p>

### 1.2.2 Mobilisation des savoirs

La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'[annexe I](#) du présent document.

**Type de revue de la littérature** : revue systématique, selon les normes de l'INESSS, de guides de pratique clinique, lignes directrices et positions officielles d'autres organisations.

**Base de données consultées** : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) ont été interrogés en mars 2022 et en juillet 2024. La stratégie ciblait les documents publiés en français ou en anglais au cours des cinq dernières années.

**Autres sources de données** : sites Web d'organisations ETMISS, associations et sociétés savantes, moteurs de recherche Google, sites Web des gouvernements fédéraux, provinciaux et paragouvernementaux, sites Web d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec, sites Web de Santé Canada, monographies. Les données sur la surveillance des maladies infectieuses suivies par l'INSPQ ont été consultées pour documenter la dimension populationnelle. Les coûts indiqués à la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec ont été employés pour documenter la dimension économique. La consultation a été menée à l'été 2024.

**Consultation de parties prenantes** : un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet pour recueillir des savoirs expérientiels et des perspectives clinique, populationnelle et organisationnelle, puis apprécier la littérature scientifique et les données analysées de même que les pratiques d'autres autorités. Étaient représentées à ce comité la médecine de famille et la médecine d'urgence, la microbiologie-infectiologie, la gastroentérologie pédiatrique et la pharmacie. Pour le processus de validation externe, une infectiologue pédiatre, un médecin de famille et un gastroentérologue ont aussi été invités à partager leur perspective, en plus d'évaluer la pertinence du contenu, la faisabilité des recommandations et la qualité scientifique globale des travaux.

### 1.2.3 Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur

L'information colligée a été intégrée au sein d'une analyse sommaire ancrée dans [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. En se basant sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve, ainsi que sur l'information contextuelle et les savoirs expérientiels, des propositions de repères cliniques clés et des recommandations ont été présentées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont été invités à les bonifier, à les modifier ou à en suggérer de nouveaux. Pour qu'un énoncé soit retenu, au moins 80 % des membres devaient y être favorables. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

## 1.3 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature contenant des recommandations ou des positions cliniques a permis de repérer 572 documents dans les bases de données et 15 documents provenant d'autres sources. Parmi ces documents, 14 ont été évalués dans le cadre des travaux, dont une revue systématique avec recommandation, deux énoncés de position et 11 lignes directrices provenant de sociétés savantes ou d'instances gouvernementales. Les documents proviennent du Canada, du Japon, de l'Espagne, du Danemark, des États-Unis et de l'Angleterre ou ils sont issus de collaborations internationales ou européennes. Certaines lignes directrices concernent uniquement les adultes ou les enfants ou touchent un aspect précis des modalités de pratique clinique (p. ex. l'administration de probiotiques).

La qualité méthodologique, évaluée principalement à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II), a été jugée adéquate pour 11 des 14 documents retenus. Trois documents, dont une revue systématique avec recommandation, n'ont pas été utilisés pour les travaux [Baunwall *et al.*, 2021; Bouza *et al.*, 2020; Fawley et Napolitano, 2019].

Dans les documents utilisés pour l'analyse, les thèmes suivants sont abordés :

- les facteurs de risque (8 documents);
- la démarche diagnostique (8 documents), y compris les analyses de biologie médicale (6 documents);
- les principes de traitement ou de prise en charge (5 documents);
- l'usage des probiotiques (8 documents);
- les traitements antibiotiques (8 documents);
- les critères de consultation en médecine spécialisée (4 documents);
- les considérations pédiatriques (4 documents).

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise est présenté dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025]. La liste complète des documents inclus, celle des documents exclus avec les raisons de leur exclusion ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents se trouvent également dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025].

## 2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section présente l'information extraite de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle et le savoir expérimentiel des parties prenantes consultées, qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluation. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes, respectivement.

### 2.1 Mise à jour et nouveautés

Le tableau ci-dessous illustre les répercussions des présents travaux sur la version antérieure du guide d'usage optimal portant sur l'infection associée à *C. difficile*.

**Tableau 1 Modifications à l'issue des travaux de 2025**

Section	Modifications
Généralités	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Révision sans modification significative</li></ul>
Démarche diagnostique	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel le diagnostic est établi en employant un tableau clinique compatible, sans indice apparent d'une autre cause de diarrhée, et un résultat positif en laboratoire.</li><li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel le diagnostic ne devrait pas être écarté sur la seule base des résultats des analyses, bien qu'un résultat négatif diminue la probabilité d'une infection.</li><li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel les facteurs de risque et les symptômes ou signes d'une infection sévère devraient être considérés dans la démarche diagnostique.</li><li>▪ Révision sans modification significative des facteurs de risque d'infection associée à <i>C. difficile</i>.</li><li>▪ Ajout des principaux facteurs de risque d'une infection sévère.</li><li>▪ Modification du tableau de la présentation clinique selon le niveau de sévérité de l'infection, y compris, notamment, via le regroupement des critères communs entre les populations adultes et pédiatriques et le retrait d'un critère portant sur le nombre de selles. Ajout des critères de diagnostic du mégacolon toxique.</li><li>▪ Modification de l'indication de dépistage en présence d'une diarrhée installée : retrait d'un nombre minimal de selles requis.</li><li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel la diarrhée pourrait être absente en présence d'iléus.</li><li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel les analyses de laboratoire disponibles sont nombreuses et varient d'un établissement à l'autre.</li></ul>

Section	Modifications
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel des algorithmes en deux étapes sont à privilégier, y compris quelques exemples fréquemment employés dans les laboratoires.</li> <li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel le jugement clinique est requis pour guider la décision de traitement en présence d'un résultat discordant entre une analyse de détection du glutamate déshydrogénase (GDH) ou un test d'amplification des acides nucléiques et une analyse permettant de détecter la présence de toxines.</li> <li>▪ Ajout d'une explication pour justifier la recommandation de ne pas effectuer de test de guérison.</li> </ul>
Principes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ajout d'un énoncé selon lequel des mesures de soutien devraient être envisagées.</li> <li>▪ Modification de la recommandation en lien avec l'usage des probiotiques : ajout d'un énoncé selon lequel les probiotiques ne devraient pas être utilisés pour le traitement des infections à <i>C. difficile</i> ou pour la prévention des récives.</li> <li>▪ Ajout de recommandations relatives à l'antibioprophylaxie secondaire.</li> <li>▪ Ajout d'une précision sur le fait que la diarrhée peut prendre quelques semaines à se résorber complètement.</li> <li>▪ Ajout d'une suggestion de diversification de l'alimentation pour favoriser le rétablissement du microbiote intestinal.</li> </ul>
Antibiothérapie chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise à jour de l'algorithme <ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrait du métronidazole des options de traitement.</li> <li>– Regroupement des traitements d'un épisode initial léger, modéré ou sévère et ajout de la fidaxomicine comme option de traitement.</li> <li>– Ajout de la fidaxomicine en combinaison avec le métronidazole intraveineux comme option de traitement d'un épisode initial d'infection compliquée.</li> <li>– Changement des options de traitement pour une première récive. Retrait de la recommandation de reprise du traitement initial pour ajouter la fidaxomicine en première intention et la vancomycine en deuxième intention.</li> <li>– Ajout de la fidaxomicine comme option de traitement des récives multiples.</li> <li>– Pour l'infection compliquée, ajout d'un énoncé selon lequel de fortes doses de vancomycine et l'ajout du métronidazole intraveineux sont jugés importants en présence d'iléus et indication que le retour à une dose standard de vancomycine et l'arrêt du métronidazole intraveineux devraient être envisagés en présence d'une amélioration clinique.</li> </ul> </li> </ul>

Section	Modifications
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ajout d’options de traitement qui pourraient être envisagées par un médecin spécialiste – p. ex. approche chirurgicale, modification de la durée du traitement ou administration de vancomycine par voie rectale : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pour les récurrences multiples, ajout d’une note selon laquelle un régime étendu pulsé de fidaxomicine pourrait être envisagé par un médecin spécialiste;</li> <li>○ mise à jour sans changement significatif des situations qui requièrent l’avis d’un médecin spécialiste.</li> </ul> </li> </ul>
Antibiothérapie chez l’enfant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise à jour de l’algorithme <ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrait du métronidazole des options de traitement.</li> <li>– Ajout d’un énoncé selon lequel l’usage de la fidaxomicine peut être envisagé, en collaboration avec un médecin spécialiste, comme option de traitement d’un épisode initial d’infection modérée ou sévère.</li> <li>– Retrait des options de traitement des infections compliquées et des récurrences pour les remplacer par la nécessité d’obtenir l’avis d’un médecin spécialiste.</li> </ul> </li> </ul>
Prévention et contrôle de la transmission	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise à jour de la section <ul style="list-style-type: none"> <li>– Modification sans changement significatif de l’énoncé sur la nécessité d’isoler les personnes en établissement.</li> <li>– Retrait des mesures de désinfection et remplacement par des liens vers les publications de l’INSPQ sur les mesures de prévention et de contrôle des infections à <i>C. difficile</i> applicables à différents milieux de soins.</li> <li>– Mise à jour sans modification significative des énoncés sur le lavage des mains et l’inefficacité des gels d’alcool pour détruire les spores de <i>C. difficile</i>.</li> </ul> </li> </ul>

## 2.2 Généralités

### Information et recommandations tirées des documents retenus

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*), anciennement *Clostridium difficile*, est un bacille à Gram positif anaérobie strict pouvant sporuler, dont certaines souches sont toxigènes. Comme l'infection est médiée par la production de toxines (principalement l'entérotoxine A et la cytotoxine B), les souches non toxigènes ne sont pas pathogènes [Upton D. Allen, 2023; Sartelli *et al.*, 2019]. Les souches toxigènes de *C. difficile* sont toutefois nombreuses, et quelques-unes comme le ribotype 027 – *C. difficile* nord-américain type 1 en champ pulsé (NAP1) – sont plus virulentes [ASPC, 2014a; 2014b]. Enfin, selon certains auteurs, les personnes qui présentent une colonisation par des souches toxigènes pourraient être plus à risque de développer une infection alors qu'une colonisation par des souches non toxigènes pourrait protéger contre les ribotypes toxigènes [Sartelli *et al.*, 2019]. La Société canadienne de pédiatrie (SCP), qui précise que des éclosions de souche NAP1 ont également été signalées dans la population pédiatrique, souligne qu'on ignore s'il existe un lien entre l'âge et la gravité de la maladie chez les enfants atteints de cette souche [Upton D. Allen, 2023].

La présence de *C. difficile* dans les selles est associée à un vaste spectre de manifestations gastro-intestinales, qui varie du portage asymptomatique au mégacôlon toxique. Ainsi, l'infection associée à *C. difficile* peut se présenter sous la forme d'une diarrhée légère, modérée ou sévère ou encore d'une infection compliquée pouvant entraîner la mort de la personne atteinte. De plus, à la suite de la germination de spores résidentes dans le côlon après la fin d'un traitement adéquat ou en raison d'une réinfection à partir d'une source environnementale, une récurrence symptomatique peut survenir chez une proportion non négligeable de personnes – 20 % selon l'American College of Gastroenterology (ACG) et jusqu'à 30 % selon la World Society of Emergency Surgery (WSES) [Kelly *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019; Deshpande *et al.*, 2015]. Les récurrences peuvent être multiples et, selon plusieurs auteurs, les taux de récurrence augmentent de façon significative après chaque épisode [Kelly *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Par exemple, pour une personne qui a déjà subi un ou deux épisodes d'infection associée à *C. difficile*, le risque de récurrence ultérieure est estimé entre 40 % et 65 % par la WSES, qui souligne toutefois que les épisodes récurrents sont généralement moins sévères [Kelly *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019; Sheitoyan-Pesant *et al.*, 2016; Deshpande *et al.*, 2015]. Dans la population pédiatrique, selon la SCP, le taux de récurrences serait similaire à celui observé dans la population adulte [Upton D. Allen, 2023]. Enfin, selon la WSES, bien que la progression en infection compliquée soit relativement peu fréquente (1 % à 3 % des infections à *C. difficile*), la mortalité demeure élevée dans ce groupe de personnes, en raison notamment du développement d'un mégacôlon toxique avec perforation du côlon, péritonite, choc septique et dysfonctionnement ultérieur des organes [Sartelli *et al.*, 2019].

Comme mentionné précédemment, la présence de *C. difficile* dans les selles peut également se limiter au portage asymptomatique. En effet, plusieurs auteurs soulignent que la prévalence de la colonisation asymptomatique par *C. difficile* varie de façon considérable selon les populations, notamment en fonction de l'âge et de l'exposition à un milieu de soins [Upton D. Allen, 2023; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019; ASPC, 2014b]. Parmi les adultes en bonne santé, la WSES estime la proportion de colonisation asymptomatique entre 0 % et 15 %, alors que l'American College of Gastroenterology l'estime entre 4 % à 15 %, l'American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) à environ 3 % et l'Agence de la santé publique du Canada entre 2 % et 5 %. Selon l'ASPC, les personnes âgées seraient colonisées dans une plus forte proportion (10 % à 20 %), tout comme les enfants [ASPC, 2014b]. La SCP confirme également que le taux de porteurs asymptomatiques chez les nouveau-nés (15 à 63 %), les nourrissons (3 % à 33 %) et les jeunes enfants (jusqu'à 8,3 %) est plus élevé que chez l'adulte [Upton D. Allen, 2023]. Enfin, la proportion de porteurs asymptomatique est également plus élevée en milieu hospitalier qu'en communauté. Selon les estimations respectives de l'ACG et de l'ASCRS, elle pourrait atteindre 21 % ou 50 % chez les personnes exposées à un établissement hospitalier, et, selon l'ACG, de 15 % à 30 % chez les résidents de centres d'hébergement et de soins de longue durée [Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021].

Ainsi, selon les lignes directrices, il existe une proportion importante de porteurs asymptomatiques de *C. difficile*, laquelle varie selon les caractéristiques populationnelles. L'infection, qui peut se présenter sous différentes formes, récidiver et se déclinier en plusieurs niveaux de sévérité, progresse rarement en infection compliquée, bien que le risque de mortalité demeure élevé dans cette condition. Certains auteurs rappellent donc que les conséquences d'une infection associée à *C. difficile* sont nombreuses pour les personnes atteintes. Elles comprennent notamment un surcroît de mortalité attribuable, de durée du séjour hospitalier et de coûts liés aux soins de santé [Sartelli *et al.*, 2019; Tabak *et al.*, 2013].

### **Données et éléments contextuels**

En 2020, l'INSPQ mentionnait que le profil épidémique le plus prévalent au Québec (NAP1) était en diminution pour les cas d'infection associée à *C. difficile* acquise au cours d'une hospitalisation (environ 60 % de 2005 à 2015, 20,5 % en 2018 et 14,4 % en 2019) [INSPQ, 2020]. Parallèlement, durant la même période, les cas d'infection associée à *C. difficile* d'acquisition communautaire ont augmenté légèrement (de 22,8 % en 2016-2017 à 25,9 % en 2018-2019) et l'INSPQ précise que le ribotype potentiellement hypervirulent 078 pourrait participer à cette augmentation [INSPQ, 2020].

L'INSPQ a publié plus récemment les données sur la surveillance provinciale des diarrhées associées à *C. difficile* pour la période incluse entre le premier avril 2023 et le 31 mars 2024 [INSPQ, 2024]. Selon ce document, le nombre de diarrhées nosocomiales associées à *C. difficile* (1 556 pour 2023-2024) et le taux d'incidence (3,37 sur 10 000 jours-présence pour 2023-2024) observés au Québec sont stables depuis une sixième année consécutive [INSPQ, 2024]. L'INSPQ rapporte également plusieurs

données complémentaires qui permettent de broser un portrait de l'évolution des infections associées à *C. difficile* au Québec. À partir de ces données, l'INESSS a calculé le taux moyen, pour les cinq dernières années financières, de certaines des conséquences de ces infections. Ainsi, 5,3 % des personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile* ont besoin d'une réadmission et l'état de 3 % d'entre elles requiert un transfert aux soins intensifs [INSPQ, 2024]. Parmi les autres complications d'infection énumérées par l'INSPQ, les taux de colectomies et d'iléostomies en boucle sont de 0,5 % et 0,2 %, respectivement. Enfin, les taux moyens de létalité (toutes causes confondues, associées ou non à l'infection) à 10 jours et à 30 jours sont de 5,5 % et 10,7 %, respectivement [INSPQ, 2024].

### Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information issue de la littérature, les parties prenantes consultées mentionnent que le taux de porteurs asymptomatiques est variable selon la population étudiée. Il est effectivement plus élevé chez les enfants et chez les personnes âgées que chez les adultes en bonne santé, et il est également plus élevé en milieu hospitalier qu'en communauté. Bien que certaines parties prenantes estiment que le taux de porteurs asymptomatiques se situe entre 1 % et 3 % dans la population générale, selon les résultats d'analyses de biologie médicale effectuées dans certains laboratoires du Québec, il pourrait atteindre jusqu'à 10 %. Selon les estimations des parties prenantes, le taux de récurrence pourrait pour sa part atteindre 30 %, alors que le taux de mortalité attribuable à l'infection est nettement plus faible et varie en fonction de la population (p. ex. communautaire ou hospitalière).

#### INFORMATION CLINIQUE RETENUE — GÉNÉRALITÉS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur l'infection associée à *C. difficile* :

- Les diarrhées associées à *C. difficile* résultent d'une inflammation de la muqueuse du côlon induite par les toxines A et B que produisent les souches de *C. difficile* toxinogènes.
- Le taux de récurrence, estimé entre 20 % et 30 %, augmente de façon significative après chaque épisode. Bien que la progression en infection compliquée soit peu fréquente, le taux de mortalité demeure important dans la population atteinte.
- Le *C. difficile* toxinogène peut faire partie du microbiote intestinal sans occasionner de symptômes, et la proportion de porteurs asymptomatiques varie selon la population. Estimée entre 0 % à 15 % chez les adultes en bonne santé, cette proportion est plus élevée chez les enfants, chez les personnes âgées, ainsi que chez les personnes exposées à un milieu de soins ou qui sont hospitalisées.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

## 2.3 Démarche diagnostique

### Information et recommandations tirées des documents retenus

Dans la majorité des documents retenus, l'infection associée à *C. difficile* se définit comme la combinaison d'une diarrhée (ou un tableau clinique compatible) et d'un résultat positif d'analyse de biologie médicale, sans autre cause apparente de diarrhée [NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Par ailleurs, l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) définit également l'infection associée à *C. difficile* comme une colite pseudomembraneuse combinée à un résultat positif d'analyse permettant d'identifier la présence d'une souche toxigène de *C. difficile* [van Prehn *et al.*, 2021]. Dans la population pédiatrique, l'infection est définie par la SCP comme un tableau clinique compatible (diarrhée aqueuse dans la majorité des cas) combiné à un résultat positif de coproculture de toxines ou une colite pseudomembraneuse [Upton D. Allen, 2023].

En plus de la diarrhée, les principaux symptômes ou signes de l'infection sont la fièvre, la douleur abdominale, les crampes, la nausée et la perte d'appétit [Poylin *et al.*, 2021]. Bien que la diarrhée représente le symptôme prédominant de l'infection, la WSES rappelle qu'elle pourrait ne pas être présente en raison, notamment, d'une dysmotilité du côlon, et ce, particulièrement chez les personnes admises en chirurgie, qui pourraient présenter un iléus concomitant [Sartelli *et al.*, 2019]. Cette société rappelle par ailleurs l'importance d'avoir un index de suspicion élevé pour l'infection associée à *C. difficile* chez les personnes en milieu chirurgical [Sartelli *et al.*, 2019].

En cas de suspicion d'infection associée à *C. difficile*, en plus du tableau clinique et d'une analyse de biologie médicale, certains auteurs recommandent également de considérer dans la démarche diagnostique la présence de facteurs de risque (p. ex. l'administration récente d'antibiotiques ou la résidence en milieu hospitalier), la présence de comorbidités et les signes d'infection sévère (p. ex. la fièvre, les douleurs abdominales, la leucocytose, ou des niveaux élevés de créatinine sérique) ou compliquée [Upton D. Allen, 2023; Sartelli *et al.*, 2019]. La SCP précise par ailleurs d'envisager l'infection associée à *C. difficile* chez les enfants immunosupprimés ou qui ont reçu des antibiotiques ou une chimiothérapie au cours des 12 semaines précédentes, et ce, lorsque ces enfants présentent une diarrhée aqueuse ou sanglante [Upton D. Allen, 2023].

En présence d'une forte suspicion clinique d'infection associée à *C. difficile* et d'un résultat négatif d'analyse de biologie médicale, certains auteurs recommandent fermement de ne pas exclure la possibilité d'une infection associée à *C. difficile* sur la seule base du résultat de laboratoire [Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021]. En effet, il est possible que certaines analyses ne permettent pas de détecter la présence de toxines, et le jugement clinique est requis pour déterminer le besoin de traitement. L'ACG rappelle également que d'autres causes de la diarrhée peuvent engendrer des symptômes similaires à ceux de l'infection chez les porteurs asymptomatiques de *C. difficile* et il précise que les indices cliniques suggérant une autre cause comprennent notamment l'absence de réponse à la vancomycine dans les cas non graves, une

évolution atypique, y compris une longue histoire de diarrhée chronique précédant l'analyse de laboratoire, des symptômes intermittents ou non progressifs s'il n'y a pas de traitement, ou des antécédents de constipation alternée, et des symptômes évocateurs du syndrome de l'intestin irritable post-infectieux chez une personne après le traitement de l'infection associée à *C. difficile* [Kelly et al., 2021].

### Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information sur la démarche diagnostique issue des documents retenus, certains professionnels de la santé consultés rappellent qu'il est important de rechercher les autres causes possibles de la diarrhée avant de demander une analyse de biologie médicale pour *C. difficile*. Ils précisent également qu'une coloscopie à la recherche de pseudomembranes peut parfois être effectuée pour appuyer ou aider à établir le diagnostic.

Selon les parties prenantes consultées, un résultat négatif d'analyse de biologie médicale diminue grandement la probabilité d'une infection à *C. difficile*, bien qu'il existe une probabilité de résultat faussement négatif. Dans le doute, certains professionnels de la santé précisent qu'il est possible de répéter l'analyse, mais ils rappellent qu'une colite à *C. difficile* est rarement associée à un résultat négatif de biologie médicale et qu'il serait plus adéquat de rechercher d'autres causes de la diarrhée.

#### RECOMMANDATIONS CLINIQUES — DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le diagnostic d'infection associée à *C. difficile* est établi par un **tableau clinique compatible** (p. ex. diarrhée accompagnée ou non de fièvre, douleur abdominale, crampes, nausées ou perte d'appétit) **sans indice d'autre cause apparente de diarrhée ET un résultat de laboratoire positif** (analyse des selles).
  - La coloscopie peut aider à établir le diagnostic dans certaines situations.
  - En cas de forte suspicion clinique d'infection sévère associée à *C. difficile*, le diagnostic ne devrait pas être écarté sur la seule base des analyses de laboratoire. Toutefois, un résultat négatif diminue grandement la probabilité de l'infection.
- Considérer la présence de facteurs de risque et les symptômes ou les signes d'infection sévère ou compliquée.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

### 2.3.1 Facteurs de risque

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Quelques lignes directrices mentionnent les facteurs de risque de développer une infection associée à *C. difficile* [Upton D. Allen, 2023; Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. L'usage récent d'antibiotiques, l'âge avancé (plus de 65 ans ou un âge avancé chez l'enfant) et un contact récent avec un milieu de soins ou un hôpital sont mentionnés dans tous ces documents. L'usage de certains antibiotiques serait lié à un risque plus élevé de développer une infection associée à *C. difficile* [Kunishima *et al.*, 2022; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. La clindamycine, les céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération, les fluoroquinolones, les carbapénèmes, les bêta-lactames avec ou sans inhibiteurs de bêta-lactamase, les pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamase et l'ampicilline sont notamment mentionnés dans les documents retenus.

Parmi les autres facteurs de risque d'infection associée à *C. difficile* fréquemment cités (quatre documents), on trouve les antécédents de chirurgie (en particulier gastro-intestinales), l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons, la présence de comorbidités (p. ex. maladie inflammatoire de l'intestin, maladie rénale, insuffisance cardiaque congestive, diabète, maladie du foie) et l'utilisation d'une sonde naso-gastrique. L'immunosuppression, l'usage d'antihistaminiques H2 et le sexe féminin sont des facteurs mentionnés dans trois documents alors qu'on trouve la malnutrition dans deux documents. Enfin, d'autres facteurs sont aussi mentionnés moins fréquemment (ils sont évoqués par un seul document, lequel peut différer selon le facteur) et ils incluent, notamment, un faible niveau d'albumine sérique, l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, le contact avec une source de *C. difficile* en communauté, l'obésité, la colonisation asymptomatique par *C. difficile*, la préparation des intestins, un faible niveau de vitamine D, la chimiothérapie, l'hypogammaglobulinémie, le déséquilibre du microbiote intestinal et être le fait d'être une personne de race blanche.

Outre les facteurs de risque de contracter l'infection, quatre documents énumèrent également des facteurs de risque qui sont associés à une récurrence d'infection à *C. difficile* [Kunishima *et al.*, 2022; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Les facteurs les plus communément mentionnés incluent l'âge, l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons, un antécédent d'infection associée à *C. difficile*, l'usage d'antibiothérapie durant ou après l'épisode initial d'infection associée à *C. difficile*, la sévérité de l'épisode antérieur, une hospitalisation antérieure ainsi que la présence de comorbidités sérieuses (p. ex. l'insuffisance rénale). Enfin, quelques facteurs ne sont mentionnés qu'une fois (le document source varie selon le facteur) et ils incluent certaines souches de *C. difficile*, une neutropénie, un faible niveau d'anticorps dirigés contre les toxines, l'hypoalbuminémie et un déficit de l'immunité humorale.

Selon l'ESCMID, les facteurs de risque prédominants d'infection sévère sont l'âge avancé (plus de 65 ans) et la présence de plusieurs comorbidités [van Prehn *et al.*, 2021].

## Données et éléments contextuels

Dans un document portant sur les mesures de prévention et de contrôle des infections associées à *C. difficile* dans les milieux d'hébergement et de soins de longue durée, l'INSPQ rapporte les mêmes facteurs de risque d'acquisition de l'infection que ceux énoncés dans les documents retenus, soit : l'âge (supérieur à 65 ans); des conditions médicales comme le cancer, l'insuffisance rénale, une greffe d'organe solide ou l'immunosuppression; la consommation d'antibiotiques au cours des trois derniers mois; ou un traitement avec des inhibiteurs de la pompe à protons [INSPQ, 2018]. À cela s'ajoutent également une hospitalisation récente, un contact étroit avec une personne souffrant de l'infection ainsi qu'une histoire d'épisode antérieur d'infection à *C. difficile* [INSPQ, 2018]. Dans ce document, les auteurs soulignent également qu'un usage plus répandu d'antibiotiques à large spectre (pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides, carbapénèmes, aminoglycosides) a été démontré chez des résidents de centres d'hébergement atteints d'une infection associée à *C. difficile* en comparaison avec un groupe témoin [INSPQ, 2018].

## Perspective des parties prenantes

En accord avec les principaux facteurs de risque repérés dans les documents retenus, les parties prenantes consultées estiment que l'usage récent d'un antibiotique est un facteur prépondérant dans l'acquisition d'une infection à *C. difficile* et qu'il représente pratiquement un élément du diagnostic. Selon l'expérience clinique des parties prenantes consultées, le risque de développer une infection associée à *C. difficile* est particulièrement important au cours des trois mois qui suivent l'usage d'un antibiotique et maximal au cours du premier mois. Certains professionnels de la santé précisent que les bêtalactamines à large spectre, en particulier les céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération, les pénicillines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase (p. ex. amoxicilline clavulanate ou pipéracilline-tazobactam) ainsi que les carbapénèmes (p. ex. ertapénem, méropénem) représentent, avec la clindamycine et les fluoroquinolones, les antibiotiques associés à un risque plus élevé de développer une infection à *C. difficile*, bien que tous les antibiotiques puissent être des agents précipitants. Ils rappellent toutefois que certaines personnes peuvent développer une infection associée à *C. difficile* sans avoir eu recours à l'usage préalable d'antibiotiques. Au-delà de l'âge, certaines parties prenantes soulignent que le concept de fragilité, associé à un âge avancé, représente un facteur de risque plus précis que l'âge seul. Enfin, elles précisent, en accord avec l'ESCMID, que l'âge représente définitivement un facteur de risque d'infection sévère.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — FACTEURS DE RISQUE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur les facteurs de risque d'infection associée à *C. difficile* :

- Les facteurs de risque de développer une infection associée à *C. difficile* incluent :
  - **L'usage d'antibiotiques**, particulièrement au cours des trois derniers mois
    - Antibiotiques associés à un risque plus élevé : clindamycine, fluoroquinolones, céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, pénicillines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase et carbapénèmes
  - **L'âge** (65 ans ou plus), en particulier si **fragilité** associée
  - La présence de **comorbidités** (p. ex. maladie inflammatoire intestinale, maladie rénale, insuffisance cardiaque congestive, diabète, maladie du foie)
  - **L'immunosuppression**
  - L'usage d'un inhibiteur de la pompe à protons (**IPP**)
  - Un antécédent de **chirurgie** (en particulier gastro-intestinale)
  - Un contact antérieur avec un **milieu de soins** ou un **hôpital**
- Les facteurs de risque d'infection sévère les plus importants sont l'âge et la présence de plusieurs comorbidités.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

### 2.3.2 Présentation clinique selon le niveau de sévérité de l'infection

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Puisqu'il n'y a pas d'indicateurs de gravité validés, aucune définition du niveau de sévérité de l'infection associée à *C. difficile* ne fait l'unanimité. Toutefois, certains critères sont communément cités par les auteurs des différents documents retenus et peuvent servir de référence.

L'infection légère et l'infection modérée sont définies dans deux documents [NICE, 2021; Upton D. Allen, 2023]. Selon le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'infection légère est associée à moins de trois épisodes de selles molles (suffisamment molles pour épouser la forme du contenant) par jour, sans augmentation du nombre de globules blancs [NICE, 2021]. Chez l'enfant, la maladie bénigne est définie par la SCP comme une diarrhée aqueuse (moins de quatre selles anormales par jour), une fièvre peu élevée et des douleurs abdominales bénignes, sans toxicité systémique [Upton D.

Allen, 2023]. Selon le NICE, l'infection modérée est caractérisée par trois à cinq selles molles par jour et une augmentation du nombre de globules blancs inférieure à  $15 \times 10^9$  par litre. Chez l'enfant, la SCP précise que la maladie modérée provoque généralement au moins quatre selles anormales par jour, sans toxicité systémique, malgré la présence possible de douleurs abdominales légères et d'une fièvre peu élevée.

Plutôt que de considérer séparément l'infection légère et l'infection modérée, certains documents regroupent ces catégories en infection de légère à modérée ou en infection non sévère [Johnson *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'ASCRS, ce niveau de sévérité est défini par une diarrhée qui peut s'accompagner d'une leucocytose (nombre de globules blancs inférieur ou égal à  $15 \times 10^9$  par litre) et d'un niveau de créatinine sérique inférieur à 1,5 milligramme par décilitre [Johnson *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. L'ASCRS ajoute à cela la douleur abdominale, mais l'absence d'hypotension ou de défaillance d'organe (p. ex. lésions rénales) [Poylin *et al.*, 2021]. La WSES, qui considère plutôt l'infection de légère à modérée comme une diarrhée accompagnée ou non de douleurs abdominales légères ou de crampes, précise qu'une diarrhée prolongée peut entraîner un déséquilibre des électrolytes et de la déshydratation [Sartelli *et al.*, 2019]. Lorsqu'une telle situation survient chez une personne qui présente une comorbidité grave, la WSES souligne qu'une infection à *C. difficile* non sévère peut augmenter la morbidité de façon significative, en particulier après une chirurgie [Sartelli *et al.*, 2019].

Dans les documents retenus, les définitions de l'infection sévère sont variables, bien que plusieurs facteurs (souvent prédictifs d'une issue défavorable) soient communément rapportés. Parmi les éléments les plus cités, on trouve une leucocytose marquée (nombre de globules blancs supérieur à  $15 \times 10^9$  par litre), une augmentation du niveau de créatinine sérique (plus de 50 % au-dessus du niveau de base, supérieur à 1,5 milligramme par décilitre, ou supérieur à 133 micromoles par litre) et une fièvre supérieure à  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$  [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Selon la majorité des documents, la présence d'au moins un de ces facteurs suffit pour caractériser l'infection comme étant sévère. Toutefois, l'ACG précise que, bien que la fièvre soit fortement prédictive d'une issue défavorable de l'infection, elle se manifeste rarement (environ dans 1 % des cas d'infections sévères) [Kelly *et al.*, 2021]. Ainsi, certains auteurs ne considèrent que la leucocytose et l'augmentation du niveau de créatinine comme marqueurs de l'infection sévère [Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. Le NICE, qui ajoute à ces marqueurs une preuve de colite sévère (signes abdominaux ou radiologiques), précise que le nombre de selles pourrait être un indicateur de sévérité moins précis [NICE, 2021]. Chez l'enfant, la SCP estime que les manifestations de toxicité systémique comme la fièvre ou les frissons sont caractéristiques d'une maladie grave [Upton D. Allen, 2023]. Selon l'ESCMID, lorsque disponibles, certains facteurs peuvent également être employés pour appuyer le diagnostic d'infection sévère, comme une distension du gros intestin, des amas graisseux péricoliques ou un épaissement de la paroi colique (y compris un épaissement mural de faible atténuation) à l'imagerie [van Prehn *et al.*, 2021]. Enfin, selon l'ACG, les facteurs associés à la fois à une infection sévère et à une issue défavorable incluent notamment un faible niveau d'albumine

sérique (ce facteur est également mentionné par la WSES, qui le définit comme inférieur à 2,5 grammes par décilitre), un niveau élevé de calprotectine (supérieur à 2 000 microgrammes par gramme), une éosinopénie ou un nombre indétectable d'éosinophiles, et enfin la présence d'une souche hypervirulente (NAP/027/BI) ou de pseudomembrane (coloscopie) [Kelly *et al.*, 2021].

Selon le WSES, la progression en infection compliquée est relativement peu fréquente (1 % à 3 % des infections associées à *C. difficile*), bien que la mortalité associée soit élevée [Sartelli *et al.*, 2019]. Dans la majorité des documents retenus, la présence de l'un des facteurs suivants attribuables à l'infection par *C. difficile* permet de définir l'infection compliquée : hypotension, choc septique, iléus ou mégacôlon toxique [Johnson *et al.*, 2021; Kelly *et al.*, 2021; NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. D'autres facteurs, moins unanimes, sont également cités dans les documents retenus et comprennent, notamment, la perforation intestinale [van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019], une détérioration rapide de l'état de santé de la personne [van Prehn *et al.*, 2021], une péritonite [Sartelli *et al.*, 2019], un niveau élevé de lactate sérique [van Prehn *et al.*, 2021], la septicémie [Poylin *et al.*, 2021], la nécessité d'une prise en charge en unité de soins intensifs [Poylin *et al.*, 2021] ou la défaillance d'un organe [Sartelli *et al.*, 2019]. Chez l'enfant, la maladie grave avec complications est caractérisée par la SCP comme des manifestations de toxicité systémique pouvant être accompagnées d'une hypotension, d'un choc, d'une péritonite, d'un iléus ou d'un mégacôlon toxique [Upton D. Allen, 2023].

Pour les besoins des présents travaux, l'INESSS a recherché les caractéristiques cliniques et radiologiques d'un iléus ainsi que celles d'un mégacôlon toxique. Selon McQuaid, l'iléus est une condition, communément rencontrée chez les personnes hospitalisées, dans laquelle se produit une défaillance neurogène ou une perte de péristaltisme dans l'intestin même sans aucune obstruction mécanique [McQuaid, 2024]. Les personnes rapportent la sensation d'un inconfort abdominal léger, diffus et continu avec de la nausée et des vomissements. Une distension abdominale est présente avec une sensibilité abdominale minimale, mais sans signe d'irritation péritonéale, sauf si cette dernière est due à la maladie primaire, et les bruits intestinaux sont diminués, voire absents [McQuaid, 2024]. À l'imagerie, une radiographie de l'abdomen montre des boucles de l'intestin grêle et du gros intestin distendues et remplies de gaz et, selon McQuaid, des niveaux d'air et de liquide peuvent être observés [McQuaid, 2024]. Selon Desai et collaborateurs, la diarrhée sanglante est le symptôme le plus commun du mégacôlon toxique alors que l'hypotension, la tachycardie, la fièvre, une sensibilité abdominale diffuse avec distension et un ralentissement du transit intestinal peuvent se développer en cas de dégradation clinique [Desai *et al.*, 2020]. Ces auteurs rapportent également les résultats d'une étude effectuée auprès de personnes atteintes de mégacôlon toxique secondaire à une colite associée à *C. difficile*. Selon ces résultats, la diarrhée était présente dans tous les cas, alors que des douleurs abdominales et une distension ont été observées dans 82 % des cas, et un malaise dans 91 % des cas. Selon Desai et collaborateurs, les autres paramètres de laboratoire suggestifs de toxicité systémique progressive comprennent une leucocytose importante, l'alcalose métabolique

et les déséquilibres électrolytiques [Desai *et al.*, 2020]. Les critères de diagnostic du mégacôlon toxique incluent : une dilatation colique de plus de 6 cm (ou de 56 mm ou plus chez l'enfant), en particulier dans le côlon transverse; trois des symptômes suivants : fièvre (supérieure à 38,6 °C), tachycardie (plus de 120 battements par minute), leucocytose (plus de  $10,5 \times 10^3$  cellules par microlitre) ou anémie; et l'un des éléments suivants : hypotension, hypovolémie, altération de l'état mental ou troubles électrolytiques [Desai *et al.*, 2020; Benchimol *et al.*, 2008].

### **Perspective des parties prenantes**

Bien qu'ils soient en accord avec la majorité de l'information issue des documents retenus, les professionnels de la santé consultés émettent toutefois quelques réserves relatives à certains des critères de sévérité énoncés précédemment. En effet, ils estiment que le nombre de selles par jour (dont la norme varie d'une selle tous les trois jours à trois selles par jour) ne représente pas nécessairement un indicateur précis du niveau de sévérité de l'infection, bien qu'un nombre élevé de selles augmente le risque de déshydratation. De plus, ils sont d'avis que la formule sanguine n'est pas toujours requise pour caractériser le niveau de sévérité de l'infection associée à *C. difficile*, en particulier chez les personnes qui ne présentent pas de symptômes systémiques et qui s'hydratent bien. De plus, ils estiment que, pour observer une augmentation de plus de 50 % du niveau de base de la créatinine, la personne doit présenter une fragilité préalable ou une déshydratation importante. Ils précisent également que l'albumine et le taux de protéine C réactive sont des marqueurs d'inflammation non spécifiques. En pratique, certains professionnels de la santé s'appuient notamment sur risque de déshydratation ou sur la nécessité d'hospitaliser la personne pour estimer le niveau de sévérité de l'infection. Enfin, certaines parties prenantes, qui précisent que l'infection associée à *C. difficile* ne se présente pas toujours avec une pseudomembrane, estiment que cette dernière ne représente pas un critère de sévérité de l'infection. De même, ils mentionnent que, bien que plausible, la septicémie consécutive à une infection à *C. difficile* est rarement observée. Enfin, bien que les symptômes et signes de l'infection soient les mêmes chez les adultes que chez les enfants, certains professionnels de la santé précisent que, chez l'enfant, le facteur de déshydratation le plus observé est l'urée, et non la créatinine comme chez l'adulte.

## **INFORMATION CLINIQUE RETENUE — PRÉSENTATION CLINIQUE SELON LE NIVEAU DE SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION (population adulte et population pédiatrique)**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur la présentation clinique de l'infection associée à *C. difficile* :

- INFECTION DE LÉGÈRE À MODÉRÉE
  - **Diarrhée aqueuse sans toxicité systémique**
    - Présence possible de fièvre peu élevée ou de douleurs abdominales bénignes
    - Pourrait être associée à une leucocytose de moins de  $15 \times 10^9$  cellules par litre (si la formule sanguine est disponible ou jugée pertinente)
- INFECTION SÉVÈRE
  - **Présence d'au moins un des facteurs suivants :**
    - Fièvre : température supérieure à  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$
    - Leucocytose importante :  $15 \times 10^9$  cellules/litre ou plus
    - Difficulté à maintenir le niveau d'hydratation
    - Créatinine sérique : plus de 50 % supérieure au niveau de base pour l'adulte ou signes cliniques de déshydratation pour l'enfant
    - Preuve clinique de colite sévère : signes abdominaux ou radiologiques
- INFECTION COMPLIQUÉE
  - **Présence d'au moins un des facteurs suivants :**
    - Hypotension, choc septique ou niveau élevé de lactate sérique
    - Iléus<sup>1</sup>
    - Mégacôlon toxique<sup>2</sup>
    - Perforation de l'intestin
    - Péritonite

<sup>1</sup> Les symptômes et les signes de l'iléus incluent la nausée, les vomissements, l'obstipation, la cessation soudaine d'une diarrhée, une distension abdominale ou des signes radiologiques compatibles (distension, niveaux hydroaériques possibles).

<sup>2</sup> Les critères de diagnostic du mégacôlon toxique incluent :

- Une dilatation colique de plus de 6 cm (56 mm ou plus chez l'enfant), en particulier dans le côlon transverse;
- Trois des symptômes suivants : fièvre (supérieure à  $38,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ), tachycardie (plus de 120 battements par minute), leucocytose (plus de  $10,5 \times 10^3$  cellules par microlitre), ou anémie; et
- L'un des éléments suivants : hypotension, hypovolémie, altération de l'état mental ou troubles électrolytiques.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

### 2.3.3 Analyses de biologie médicale

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Étant donné le taux de colonisation asymptomatique par *C. difficile* dans la population générale, la majorité des documents retenus recommandent d'effectuer une analyse de biologie médicale uniquement en présence de diarrhée suggestive d'une infection associée à *C. difficile*, et ce, sans autre cause apparente de la diarrhée [Upton D. Allen, 2023; Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019].

Dans la majorité des documents retenus, la diarrhée est définie par la présence d'au moins trois selles non formées ou liquides durant une période de 24 heures, bien que certains auteurs considèrent également le recours à l'échelle de Bristol pour la définir (score égal ou supérieur à 5 selon les JSC-JAID ou de 6 ou 7 selon l'ESCMID) [Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Dans le document conjoint écrit par les Japanese Society of Chemotherapy (JSC) et Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) (JSC-JAID), lorsque la fréquence de passage des selles est difficile à estimer, il est recommandé de recourir à une analyse de biologie médicale uniquement sur la base du type de selles (diarrhéiques) [Kunishima *et al.*, 2022]. Bien que, de façon générale, les personnes qui ne présentent pas de diarrhée ne devraient pas être soumises à un test pour *C. difficile*, l'ASCRS précise que les personnes qui présentent un iléus, un mégacôlon ou une leucocytose importante et inexpiquée pourraient bénéficier d'une analyse pour la recherche de *C. difficile* [Poylin *et al.*, 2021]. De façon similaire, la SPC recommande, pour la population pédiatrique, le recours à une analyse de biologie médicale uniquement en présence de selles diarrhéiques, à moins d'une présomption d'iléus causé par *C. difficile* [Upton D. Allen, 2023]. La SCP précise également que la présence d'une maladie diarrhéique chez un nourrisson de moins d'un an auparavant en santé risque de ne pas être attribuable au *C. difficile* [Upton D. Allen, 2023]. De même, chez les personnes asymptomatiques ou chez celles dont les symptômes ont disparu, la SCP précise que la recherche de *C. difficile* et de ses toxines dans les selles n'est pas recommandée, puisqu'un résultat positif ne possède pas de signification sur le plan clinique [Upton D. Allen, 2023].

Selon les documents retenus, plusieurs analyses de biologie médicale peuvent être employées pour appuyer un diagnostic d'infection associée à *C. difficile*. Bien que les avantages et inconvénients des différentes analyses soient mentionnés dans certains de ces documents, peu d'auteurs formulent des recommandations en lien avec ces analyses [Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019].

- Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)
  - Cette analyse, qui détecte les gènes de toxines de *C. difficile*, semble spécifique et sensible et peut être employée comme test diagnostique standard. Toutefois, selon la WSES, comme le TAAN employé seul peut accroître la détection de colonisations asymptomatiques, il devrait être utilisé en présence d'une suspicion élevée d'infection associée à *C. difficile* ou

inclus dans un algorithme en deux étapes qui débute par un essai immuno-enzymatique de détection de toxines (forte recommandation, niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019]. Le recours au TAAN est également faiblement recommandé par les JSC-JAID pour confirmer le diagnostic en cas de discordance entre les résultats des analyses effectuées précédemment (p. ex. lorsqu'un test de détection du glutamate déshydrogénase donne un résultat positif et qu'un test de détection de toxines donne un résultat négatif) [Kunishima *et al.*, 2022].

- Test de détection du glutamate déshydrogénase
  - Selon la WSES, cette analyse, qui est sensible, mais ne permet pas de différencier les souches de *C. difficile* toxigènes des souches non toxigènes, peut être utilisée en association avec à des essais immuno-enzymatiques de détection de toxines A ou B (forte recommandation, niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019].
- Test de détection de toxines A ou B
  - Les essais immuno-enzymatiques de détection des toxines A ou B, qui sont rapides, peu coûteux et hautement spécifiques selon la WSES, ne sont pas recommandés seuls en raison de leur faible sensibilité (forte recommandation, niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019].
- Culture
  - Toujours selon la WSES, la culture de *C. difficile* est longue, mais sensible. Elle est rarement employée comme test diagnostique de routine, mais plutôt pour le typage et la caractérisation des souches de *C. difficile* dans un contexte épidémiologique (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) [Sartelli *et al.*, 2019].

Ainsi, étant donné qu'aucune analyse unique n'est suffisante pour confirmer un diagnostic d'infection associée à *C. difficile*, selon la majorité des documents retenus, il est préférable de recourir à un algorithme en deux étapes [Upton D. Allen, 2023; Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. L'ACG et l'ASCRS recommandent d'inclure dans un tel algorithme une analyse hautement sensible ainsi qu'une analyse hautement spécifique afin d'aider à distinguer la colonisation d'une infection active (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve faible selon l'ACG) [Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. Selon cette approche, l'échantillon peut d'abord être testé en utilisant un TAAN ou un test de détection du glutamate déshydrogénase (hautement sensibles), puis être testé pour la présence de toxines (plus spécifique) dans une deuxième étape [Kelly *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Lorsque les deux étapes donnent un résultat négatif, l'infection associée à *C. difficile* est peu probable selon l'ACG. Lorsque les résultats sont discordants (résultat positif pour le TAAN ou la détection de GDH et résultat négatif pour les toxines), l'ACG précise qu'il est alors requis de procéder à une évaluation clinique et

d'envisager la possibilité d'une colonisation ou d'une infection associée à *C. difficile* dont le niveau de toxines se situe sous la limite de détection.

Le recours à un autre algorithme est également mentionné par l'ASCRS, selon lequel les deux étapes sont combinées pour accélérer le diagnostic. Les JSC-JAID mentionnent aussi le recours à une analyse combinée (détection de GDH et des toxines) comme première étape et à un TAAN comme deuxième étape [Kunishima *et al.*, 2022]. De façon similaire à ce qui a été mentionné précédemment, les auteurs précisent que l'infection associée à *C. difficile* est peu probable lorsque les résultats des tests de GDH et de toxines sont négatifs alors qu'elle est confirmée lorsqu'ils sont positifs. En cas de discordance entre les résultats des tests de GDH (positif) et de toxines (négatif), les JSC-JAID évoquent alors le recours au TAAN. En présence d'un résultat négatif du TAAN, ces auteurs estiment que l'infection est peu probable alors qu'en présence d'un résultat positif du TAAN ils précisent qu'une évaluation clinique est requise afin de distinguer une colonisation d'une infection active [Kunishima *et al.*, 2022].

Enfin, l'emploi du TAAN seul est également mentionné par quelques auteurs (notamment en situation d'écllosion selon les JSC-JAID ou en présence d'une forte suspicion d'infection associée à *C. difficile* selon la WSES), mais dans ce cas de figure, les résultats doivent être interprétés en tenant compte du tableau clinique, y compris la présence de facteurs de risque et de symptômes cliniques d'infection associée à *C. difficile* [Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. La SCP estime toutefois que des données supplémentaires sont requises avant de recommander l'usage du TAAN seul en pédiatrie, en raison notamment du taux important de portage asymptomatique chez les enfants de moins de cinq ans [Upton D. Allen, 2023]. En conclusion, étant donné qu'aucune analyse n'est parfaite, l'ACG estime que la présentation clinique devrait guider le diagnostic, et donc la décision de traiter [Kelly *et al.*, 2021].

Le bon usage des analyses de laboratoire à des fins de suivi est également mentionné dans quelques documents. À titre d'exemple, la WSES estime qu'il ne faut pas répéter les analyses de biologie médicale, sauf en présence d'un changement clair à la présentation clinique d'une suspicion d'infection à *C. difficile* – c'est-à-dire un changement dans le caractère de la diarrhée ou de nouvelles preuves cliniques à l'appui [Sartelli *et al.*, 2019]. Ainsi, après l'obtention d'un résultat négatif, la répétition d'une analyse, au cours du même épisode diarrhéique, n'est considérée comme utile par la WSES que dans des cas sélectionnés – p. ex. une suspicion clinique permanente en situation épidémique ou une forte suspicion clinique en situation endémique (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible). De même, après un traitement adéquat de l'infection associée à *C. difficile*, l'ACG ne recommande pas de procéder à des analyses de guérison chez les personnes asymptomatiques [Kelly *et al.*, 2021]. L'ACG explique en effet que les résultats d'une étude ont démontré une excrétion de *C. difficile* persistant jusqu'à quatre semaines après la complétion d'un traitement chez 56 % des personnes qui ont obtenu une résolution de la diarrhée [Kelly *et al.*, 2021]. De même, la SPC, qui rappelle que le traitement ne permet pas d'éliminer la bactérie *C. difficile* ou la toxine contenue dans les selles, précise que les personnes

asymptomatiques ne devraient pas être traitées de nouveau simplement en raison d'un résultat positif [Upton D. Allen, 2023].

### Données et éléments contextuels

Au Québec, plusieurs analyses sont disponibles au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, que ce soit pour appuyer le diagnostic d'infection associée à *C. difficile*, pour l'investigation d'éclosion bactérienne ou pour le programme de surveillance [MSSS, 2024]. Pour appuyer le diagnostic d'infection associée à *C. difficile*, la majorité des laboratoires emploient des algorithmes similaires à ceux recommandés dans les documents retenus. Certains laboratoires offrent également des analyses combinées de GDH et de toxines. Il est toutefois possible que les analyses, voire les algorithmes, diffèrent d'un laboratoire local à un autre, par exemple selon l'équipement disponible ou encore la prévalence locale de l'infection. À noter : la culture, qui était encore disponible dans la version 2023-204 du *Répertoire*, n'y figure plus dans la version 2024-2025.

**Tableau 2 Analyses disponibles aux annexes du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2024-2025**

Code	Sous-section	Description
40 007	Micro-bact.	<i>Clostridioides difficile</i> (Ag) glutamate déshydrogénase (ELISA sur membrane) (test rapide) (selles)
40 264	Micro-bact.	<i>Clostridioides difficile</i> (toxines A et B) (test rapide) (ELISA sur membrane) (selles)
40 352	Micro-bact.	<i>Clostridioides difficile</i> (GDH) + (toxines A et B) (ELISA sur membrane) (test rapide) (selles)
41 382	Micro-bact.	<i>Clostridioides difficile</i> (toxines A et B) (ELISA sur microplaque) (selles)
45 021	D. mol. Infectiologie	<i>Clostridioides difficile</i> ; détection du gène de la toxine B (TAAN) (trousse non homologuée ou test développé par le laboratoire) sur spécimen clinique
45 026	D. mol. Infectiologie	<i>Clostridioides difficile</i> ; détection du gène de la toxine B (TAAN) sur spécimen clinique
81 043	LSPQ — bact.	<i>Clostridioides difficile</i> ( <i>Clostridium difficile</i> ); confirmation (TAAN et ribotypage)
81 044	LSPQ — bact.	<i>Clostridioides difficile</i> ( <i>Clostridium difficile</i> ); investigation d'éclosion (typage, EGCP)
81 045	LSPQ — bact.	<i>Clostridioides difficile</i> ( <i>Clostridium difficile</i> ); programme de surveillance

## Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées, qui sont en accord avec la majeure partie de l'information issue des documents retenus, estiment qu'au Québec le diagnostic d'infection associée à *C. difficile* représente un enjeu, en raison, notamment, du taux important de porteurs asymptomatiques, du tableau clinique variable et des analyses de biologie médicale.

Selon certains professionnels de la santé, afin d'éviter un diagnostic erroné d'infection associée à *C. difficile*, les analyses de laboratoire devraient être demandées uniquement en présence de diarrhée suggestive d'une telle infection, et ce, sans autre cause apparente de diarrhée. Ils estiment également que la diarrhée, qui est mal comprise en communauté, est difficile à définir par un nombre minimal de selles durant une période déterminée, notamment puisqu'elle implique un changement par rapport aux habitudes de la personne. De plus, certains professionnels de la santé rappellent que la diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent associé à l'usage d'antibiotiques (absence de crampes, appétit normal, état normal) et précisent que la vancomycine provoque également de la dysbiose. Ainsi, les parties prenantes consultées rappellent l'importance de rechercher les autres causes de la diarrhée avant de recourir à une analyse de biologie médicale pour appuyer un diagnostic d'infection associée à *C. difficile*.

À l'inverse, en raison d'un iléus, certaines personnes pourraient présenter une infection sévère associée à *C. difficile*, et ce, même sans diarrhée. Ainsi, en présence d'une infection compliquée, les parties prenantes consultées rappellent l'importance d'une approche interdisciplinaire, y compris pour établir le diagnostic.

Certaines parties prenantes estiment que le nombre d'analyses de biologie médicale disponible et la variabilité de l'offre selon les milieux de pratique complexifient le diagnostic d'infection associée à *C. difficile*. Elles estiment que l'utilisation adéquate des analyses de biologie médicale est indissociable de l'administration judicieuse des antibiotiques. Ainsi, les incertitudes relatives aux analyses de laboratoire – lesquelles demander et comment interpréter les résultats – seraient fréquentes en première ligne.

Dans leur milieu de pratique, certaines parties prenantes évoquent le recours à un algorithme en deux étapes, similaire à celui décrit dans les documents retenus, et dans lequel un test combiné détectant le GDH et les toxines A/B est effectué dans un premier temps. Avec un tel algorithme, si le résultat de GDH est négatif, l'investigation peut cesser (l'infection est peu probable). Toutefois, si le résultat de GDH est positif, mais que le résultat de toxines est négatif, le laboratoire indique que le résultat est équivoque et l'échantillon est alors envoyé pour analyse par un TAAN aux fins de confirmation. Cette analyse, qui détecte le gène de la toxine B, ne permet toutefois pas de faire la distinction entre une colonisation et une infection, puisqu'il ne mesure pas l'expression de la toxine. Si le résultat du TAAN est positif, la personne pourrait être porteuse de *C. difficile* toxino-gène ou, dans certains cas, être atteinte d'une infection légère dont le niveau de toxines est trop faible pour être détecté. Ainsi, en accord avec les documents retenus, les parties prenantes estiment qu'il est important que le résultat soit interprété en tenant compte de l'état clinique de la personne. Elles ajoutent que, même si la majorité des requêtes devraient préciser quelles analyses ont été effectuées, ce ne sont pas tous les

laboratoires qui commentent les résultats obtenus. Enfin, en accord avec l'information tirée des documents retenus, les parties prenantes consultées estiment inutile d'effectuer un test de guérison, puisque la bactérie *C. difficile* peut persister plusieurs jours, voire plusieurs semaines, et ce, malgré un traitement adéquat.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Effectuer une analyse **uniquement en présence de diarrhée** suggestive d'une infection associée à *C. difficile*, **sans autre cause apparente**. S'assurer que la diarrhée est bien installée avant de procéder à une analyse<sup>2</sup>.
  - La diarrhée pourrait être absente en cas d'iléus.
  - **Ne pas effectuer d'analyse de façon systématique chez les enfants de moins d'un an et envisager d'autres causes de la diarrhée avant de soumettre les enfants de moins de deux ans à un test.** La colonisation par *C. difficile* est fréquente et cause rarement une diarrhée.
- **Ne pas effectuer de test de guérison.** Même en cas de guérison clinique, la bactérie *C. difficile* peut persister dans les selles après l'administration d'un traitement adéquat.
- Plusieurs analyses sont disponibles et peuvent varier d'un établissement à l'autre.
  - Consulter le répertoire des analyses de laboratoire de l'établissement concerné.
  - **Des algorithmes en deux étapes sont à privilégier**<sup>1</sup> et sont fréquemment employés par les laboratoires locaux.
  - Discordance des résultats : si résultat positif de glutamate déshydrogénase (GDH) ou d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et résultat négatif de toxines : interpréter à la lumière de la présentation clinique
    - P. ex., il pourrait s'agir d'une colonisation par une souche toxigène qui exprime peu de toxines.
    - En cas de doute quant à l'interprétation des résultats, consulter le laboratoire concerné ou un collègue expérimenté.

<sup>1</sup> La diarrhée implique, notamment, une augmentation de la fréquence des selles par rapport aux habitudes de la personne, lesquelles varient d'un individu à l'autre. Le nombre de selles diarrhéiques n'est donc pas un critère pour demander une analyse de laboratoire.

<sup>2</sup> Par exemple, le laboratoire pourrait offrir une analyse hautement sensible (TAAN ou GDH) suivie d'une analyse plus spécifique (toxines) ou une analyse combinée (GDH et toxines) suivie d'un TAAN (si besoin). Le TAAN ne permet pas la distinction entre une colonisation et une infection.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

## 2.4 Prévention et contrôle de la transmission

### Information et recommandations tirées des documents retenus

Pour les besoins des présents travaux, les recommandations en lien avec la prévention et le contrôle des infections n'ont pas été recherchées. En effet, l'Institut national de santé publique du Québec a publié plusieurs documents et lignes directrices sur la prévention et le contrôle des infections associées à *C. difficile*, qui sont applicables dans les milieux d'hébergement et de soins de longue durée, dans les établissements de soins ainsi que dans les milieux hospitaliers [INSPQ, 2018; 2015; 2005]. Les parties prenantes consultées soulignent toutefois qu'en établissement il est nécessaire d'isoler la personne atteinte et d'appliquer les mesures de prévention des infections en vigueur et elles rappellent l'efficacité du savon pour le lavage des mains et l'inefficacité du gel à base d'alcool pour détruire les spores de *C. difficile*.

#### INFORMATION CLINIQUE RETENUE — PRÉVENTION ET CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur la prévention et le contrôle de la transmission de l'infection associée à *C. difficile* :

- **En établissement**, isoler la personne et appliquer les mesures de prévention des infections en vigueur.
- Les documents suivants peuvent être consultés au besoin :
  - [Mesures de prévention et de contrôle du Clostridium difficile dans les milieux d'hébergement et de soins de longue durée.](#)
  - [Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile au Québec — Lignes directrices pour les établissements de soins — 3<sup>e</sup> édition.](#)
  - [Guide de réponse à une éclosion de diarrhée associée au Clostridium difficile \(DACD\) en milieu hospitalier.](#)
- Les gels à base d'alcool sont inefficaces contre les spores de *C. difficile*.
  - Choisir l'eau et le savon pour le lavage des mains.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

## 2.5 Principes de traitement

### Information et recommandations tirées des documents retenus

Bien que tous les documents retenus s'entendent sur l'importance de traiter une infection confirmée associée à *C. difficile*, ce ne sont pas tous les documents qui abordent la possibilité d'amorcer un traitement de façon empirique. Selon le NICE, dans la population adulte, il est recommandé d'offrir un traitement antibiotique pour traiter l'infection, qu'elle soit suspectée ou confirmée. Toutefois, l'ESCMID, qui recommande l'amorce d'un traitement empirique uniquement lorsqu'un délai significatif est anticipé pour l'obtention des résultats de biologie médicale ou en présence d'une infection compliquée, décourage fortement l'amorce d'une thérapie empirique sans analyse de biologie médicale en d'autres circonstances [van Prehn *et al.*, 2021]. De même, la WSES, qui précise qu'un diagnostic et un traitement précoces sont importants pour réduire la mortalité associée à la colite fulminante, recommande d'amorcer un traitement empirique en cas de forte suspicion d'infection sévère, dans l'attente des résultats des analyses de biologie médicale [Sartelli *et al.*, 2019]. Enfin, selon l'ACG, étant donné qu'aucune analyse de biologie médicale n'est parfaite, la décision de traiter devrait s'appuyer sur l'état clinique et, en cas de forte suspicion d'infection associée à *C. difficile*, le traitement ne devrait pas être évité ou retardé sur la seule base des résultats des analyses de laboratoire [Kelly *et al.*, 2021]. Pour les enfants, le NICE recommande, comme pour les adultes, l'amorce d'une antibiothérapie pour traiter toute infection associée à *C. difficile*, qu'elle soit confirmée ou suspectée, mais uniquement en collaboration ou après l'obtention de l'avis d'un médecin spécialiste [NICE, 2021]. La SCP, qui estime que l'antibiothérapie est indiquée chez les enfants atteints d'une diarrhée de modérée à grave en présence d'un résultat positif de détection de toxines, précise toutefois, en cas d'infection grave ou compliquée, qu'il est pertinent d'amorcer le traitement dès qu'on craint le diagnostic plutôt que d'attendre la confirmation en laboratoire [Upton D. Allen, 2023].

Chez les personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, certains auteurs rappellent également l'importance de se préoccuper de la perte de liquides [NICE, 2021; Sartelli *et al.*, 2019], notamment en gérant les symptômes de la diarrhée suspectée ou confirmée comme pour une gastroentérite aiguë [NICE, 2021]. Selon la WSES, des mesures de soutien telles que la réanimation liquidienne par voie intraveineuse, la supplémentation en albumine et le remplacement des électrolytes devraient être prévues pour toutes les personnes atteintes d'une infection sévère (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) [Sartelli *et al.*, 2019]. Selon le NICE, il est important de conseiller aux personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, d'une part de boire suffisamment de liquide pour éviter la déshydratation et prévenir la transmission de l'infection et, d'autre part, de consulter un professionnel de la santé si les symptômes s'aggravent rapidement ou de façon significative [NICE, 2021].

En cas d'infection associée à *C. difficile*, certains documents estiment qu'il est important d'encadrer l'usage de médicaments qui ont des effets sur le système gastro-intestinal. Ainsi, quelques auteurs sont unanimes et découragent l'usage d'agents antipéristaltiques, qui ne devraient pas être administrés aux personnes qui souffrent d'une infection associée à *C. difficile* [NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. L'ASCRS précise par ailleurs que l'administration d'agents antipéristaltiques a toujours été déconseillée aux personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile* en raison de l'association avec des issues défavorables, bien qu'on ne dispose pas de données prospectives sur cette pratique [Poylin *et al.*, 2021]. La WSES, qui décourage également cette pratique, précise toutefois que les agents antipéristaltiques doivent toujours être accompagnés d'une thérapie médicale lorsqu'ils sont employés pour contrôler les symptômes persistants chez les personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile* (faible recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) [Sartelli *et al.*, 2019]. De façon similaire, l'ACG estime que le traitement symptomatique de l'infection associée à *C. difficile* avec des agents antipéristaltiques devrait effectivement être évité chez les personnes qui ne sont pas traitées par antibiothérapie ou chez celles qui présentent une infection compliquée [Kelly *et al.*, 2021]. Toutefois, lorsqu'une thérapie contre la bactérie *C. difficile* est amorcée, l'ACG considère que les agents antipéristaltiques peuvent être employés de façon sécuritaire [Kelly *et al.*, 2021]. Pour expliquer cette décision, l'ACG mentionne que les personnes qui ont reçu des agents antipéristaltiques et qui ont présenté des complications ou qui sont mortes n'ont pas reçu l'antibiothérapie appropriée [Kelly *et al.*, 2021]. L'ACG précise également que, dans une étude effectuée auprès de personnes atteintes d'une infection à *C. difficile* jugée de légère à modérée, aucune complication n'a été observée lorsque du métronidazole ou de la vancomycine ont été administrés avec un agent antipéristaltique, bien que l'ajout de l'agent antipéristaltique n'ait pas diminué la durée des symptômes [Kelly *et al.*, 2021].

En plus des agents péristaltiques, chez les personnes atteintes ou présumément atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, le NICE estime qu'il est important de revoir les autres médicaments qui ont une activité ou des effets indésirables gastro-intestinaux, comme les laxatifs. De plus, les médicaments qui peuvent causer des problèmes en cas de déshydratation, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et les diurétiques, devraient également être revus [NICE, 2021]. Enfin, selon l'ACG, les agents liant les acides biliaires, comme la cholestyramine, ne doivent pas être employés en monothérapie ou en combinaison avec l'antibiothérapie pour traiter l'infection associée à *C. difficile* [Kelly *et al.*, 2021]. En effet, il existe peu de données pour appuyer la croyance selon laquelle ils pourraient lier les toxines ou aider à accélérer la résolution des symptômes diarrhéiques. De plus, leur administration combinée avec la vancomycine est contre-indiquée en raison d'interactions médicamenteuses [Kelly *et al.*, 2021]. Toutefois, toujours selon l'ACG, l'ajout de l'enveloppe de psyllium comme agent gonflant pourrait aider à soulager les symptômes de la diarrhée lorsque cet agent est administré pendant la période de rétablissement [Kelly *et al.*, 2021].

## Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information issue des documents retenus, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux affirment qu'il peut arriver, durant l'attente des résultats de laboratoire, qu'un traitement empirique soit entamé en cas de forte suspicion d'une infection sévère associée à *C. difficile*. De même, chez l'enfant, une thérapie empirique peut parfois être entamée. Les parties prenantes consultées sont également en accord avec les documents retenus concernant l'importance d'appliquer des mesures de soutien chez les personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*. De plus, les professionnels de la santé, qui estiment que les agents antipéristaltiques (lopéramide, diphénoxylate) et les laxatifs ne devraient pas être administrés, rappellent également l'importance d'utiliser des opiacés avec parcimonie.

### 2.5.1 Probiotiques

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

L'usage de probiotiques est abordé par plusieurs des documents retenus, mais les recommandations, qu'elles soient pour le traitement ou pour la prévention des infections associées à *C. difficile*, sont très variables, principalement en raison du faible niveau de preuve associé à ces pratiques.

Chez les personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, l'American Gastroenterological Association (AGA) ne recommande pas l'usage de probiotiques en dehors d'un contexte d'essai clinique, et ce, en raison du manque de données probantes (absence de recommandation, niveau de preuve insuffisant). De même, sur la base de données conflictuelles, l'ASCRS estime que les probiotiques ne sont pas utiles pour le traitement de l'infection associée à *C. difficile* (faible recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) [Poylin *et al.*, 2021], et les JSC-JAID mentionnent que les preuves de l'efficacité des probiotiques dans le traitement de l'infection à *C. difficile* sont insuffisantes (faible recommandation contre l'usage) [Kunishima *et al.*, 2022]. Enfin, la WSES estime également que la preuve clinique est limitée pour appuyer l'usage des probiotiques comme traitement d'appoint à l'antibiothérapie standard lors de la prise en charge d'un premier épisode d'une infection à *C. difficile* (faible recommandation, niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019].

Toutefois, la WSES précise que l'usage des probiotiques pour la prévention d'une récurrence d'infection associée à *C. difficile* pourrait représenter un traitement d'appoint efficace à l'antibiothérapie standard (p. ex. la vancomycine) chez les personnes qui ont déjà expérimenté un épisode antérieur d'infection à *C. difficile* (faible recommandation, niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019]. L'ASCRS, qui mentionne également que les probiotiques pourraient être envisagés, en combinaison avec l'antibiothérapie standard, pour réduire le risque de récurrence de l'infection à *C. difficile*, précise toutefois que l'efficacité des probiotiques demeure incertaine dans ces circonstances (faible recommandation basée sur un niveau de preuve faible) [Poylin *et al.*, 2021]. Enfin, l'ACG ne recommande pas l'usage des probiotiques comme prophylaxie secondaire pour la

prévention des récurrences (forte recommandation basée sur un niveau de preuve très faible) et les JSC-JAID estiment que le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'usage de probiotiques pour prévenir les récurrences après le traitement d'une infection associée à *C. difficile* (faible recommandation contre l'usage selon les JSC-JAID) [Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021].

Afin de prévenir l'infection associée à *C. difficile* durant un traitement antibiotique pour une autre indication, l'ESCMID, le NICE et l'ACG ne recommandent pas l'administration routinière de probiotiques (forte recommandation basée sur un faible niveau de preuve selon l'ESCMID, recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve modéré selon l'ACG) [Kelly *et al.*, 2021; NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Toutefois, chez les enfants ou les adultes qui suivent un traitement antibiotique, l'AGA suggère l'usage de certaines formulations de probiotiques, plutôt que l'absence de probiotiques, pour la prévention de l'infection associée à *C. difficile* (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve faible) [Su *et al.*, 2020]. En effet, dans ce guide de pratique clinique sur le rôle des probiotiques dans la prise en charge des troubles gastro-intestinaux, les formulations suivantes sont suggérées par l'AGA : *S. boulardii*; ou la combinaison des deux souches *L. acidophilus* CL1285 et *L. casei* LBC80R; ou la combinaison des trois souches *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus* et *B. bifidum*; ou la combinaison des quatre souches *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus*, *B. bifidum*, et *S. salivarius* sous-espèce *thermophilus*. L'AGA précise néanmoins que les personnes qui accordent une haute importance aux effets indésirables potentiels (en particulier les personnes atteintes de maladies graves) ou qui cherchent à éviter les coûts associés et qui accordent peu d'importance au faible risque de développement d'une infection associée à *C. difficile* choisiraient probablement de ne pas prendre de probiotiques. En se basant sur les données émergentes tirées de méta-analyses, la SCP, qui estime que les probiotiques pourraient être utiles pour prévenir l'infection associée à *C. difficile*, précise que d'autres recherches devront être réalisées pour définir quelles formulations fonctionnent le mieux et auprès de quelle population [Upton D. Allen, 2023]. La WSES, qui estime pour sa part que l'usage prophylactique des probiotiques pourrait être envisagé pour les personnes en milieu hospitalier qui reçoivent des antibiotiques durant une période à haut risque (p. ex. lors d'une éclosion) (faible recommandation, niveau de preuve faible ou très faible), précise tout de même que les probiotiques ne devraient pas être employés pour les personnes immunosupprimées [Sartelli *et al.*, 2019]. Enfin, l'ASCRS estime que les probiotiques pourraient être utiles pour prévenir l'infection associée à *C. difficile* (faible recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) et les JSC-JAID en recommandent l'usage chez les personnes qui présentent un risque élevé d'infection associée à *C. difficile* (faible recommandation) [Kunishima *et al.*, 2022; Poylin *et al.*, 2021].

## Perspective des parties prenantes

Bien que l'usage des probiotiques ne soit pas recommandé pour le traitement des infections associées à *C. difficile* ou pour la prévention des récurrences, certaines parties prenantes soulignent qu'en raison de leur innocuité relative des personnes immunocompétentes pourraient choisir de payer pour des probiotiques dans un contexte de prophylaxie primaire, après discussion sur les avantages et les inconvénients potentiels avec un professionnel de la santé. Toutefois, puisque les données disponibles sont contradictoires, les parties prenantes consultées estiment que les probiotiques ne devraient pas être administrés de façon systématique pour la prophylaxie primaire.

### 2.5.2 Antibio prophylaxie

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Quelques guides abordent l'antibio prophylaxie primaire dans le contexte des infections à *C. difficile* [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Selon l'ESCMID et le NICE, l'administration d'antibiotiques contre *C. difficile* n'est pas recommandée comme prophylaxie primaire durant la prise d'un antibiotique systémique (énoncé de bonne pratique selon l'ESCMID) [van Prehn *et al.*, 2021]. Alors que les raisons évoquées par le NICE sont l'absence de preuve de l'efficacité clinique ou du rapport coût-efficacité de cette pratique, l'ESCMID lui reconnaît un avantage potentiel chez certaines personnes, mais demeure prudente quant à l'application généralisée de la prophylaxie primaire en raison, notamment, des effets indésirables potentiels, de l'impact sur le microbiome, du potentiel de sélection ou de développement de résistance et du risque accru de récurrence de l'infection associée à *C. difficile* [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. La prophylaxie secondaire est également abordée par quelques documents. Pour plus d'information sur la prophylaxie secondaire, voir la section 2.6 ci-dessous.

Certains documents abordent également le recours à l'antibiothérapie dans un contexte de prophylaxie secondaire. Selon l'ESCMID, pour une population très sélectionnée de personnes qui ont une histoire de récurrences multiples d'infections associées à *C. difficile* précipitées par l'usage systémique d'antibiotiques, il pourrait être requis d'administrer une antibiothérapie contre *C. difficile* qui ménage le microbiote, et ce, après avoir soigneusement pesé les risques et les avantages et avoir consulté un spécialiste en maladies infectieuses ou en microbiologie clinique (énoncé de bonne pratique) [van Prehn *et al.*, 2021]. De façon similaire, l'ACG estime qu'une antibio prophylaxie orale avec la vancomycine pourrait être considérée pour les personnes à risque élevé qui ont récemment été traitées pour une infection à *C. difficile* et dont l'état requiert un traitement subséquent d'antibiotique systémique, et ce, afin de prévenir les récurrences ultérieures (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve faible) [Kelly *et al.*, 2021]. Ce groupe de personnes à haut risque inclut, selon l'ACG, les personnes âgées de 65 ans ou plus ou sévèrement immunosupprimées qui ont été hospitalisées en raison d'une infection sévère associée à *C. difficile* au cours des trois derniers mois [Kelly *et al.*, 2021]. Lorsqu'une prophylaxie orale avec la vancomycine est utilisée, l'ACG suggère d'administrer une faible dose, à raison de 125 mg une fois par jour, laquelle sera

typiquement poursuivie jusqu'à cinq jours après la fin de l'antibiothérapie systémique [Kelly *et al.*, 2021].

Enfin, selon l'ACG, pour les personnes atteintes d'infections associées à *C. difficile* qui ne sont pas candidates à une transplantation de microbiote fécal, qui ont expérimenté une récurrence après une telle transplantation ou qui ont besoin d'un recours continu ou fréquent aux antibiotiques, l'administration suppressive à long terme de vancomycine orale pourrait servir à prévenir les récurrences ultérieures d'infections associées à *C. difficile* (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve très faible) [Kelly *et al.*, 2021]. Pour une telle suppression chronique, l'ACG suggère l'administration de vancomycine à raison de 125 mg une fois par jour, ce qui devrait contrôler les symptômes et prévenir les récurrences dans la plupart des cas [Kelly *et al.*, 2021]. L'ACG, qui précise toutefois que certaines personnes continuent d'avoir des selles molles avec cette dose, estime qu'une administration de vancomycine à raison de deux ou trois fois par jour pourrait être nécessaire pour ces personnes [Kelly *et al.*, 2021].

### **Perspective des parties prenantes**

Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux estiment que la prophylaxie secondaire, qui fait l'objet de nombreux questionnements chez les professionnels de la santé, est surutilisée. Lorsque la prophylaxie secondaire est recommandée par un spécialiste (par exemple pour les personnes qui sont en attente d'une greffe de microbiote fécal), les parties prenantes soulignent, en accord avec l'information issue des documents retenus, que la plus petite dose efficace (c'est-à-dire 125 mg de vancomycine une fois par jour) devrait être employée afin de réduire le risque de dysbiose. Certains professionnels de la santé estiment que le recours à cette pratique est pertinent dans un intervalle de trois à six mois suivant un épisode de diarrhée associée à *C. difficile*.

Enfin, selon certaines parties prenantes, lorsqu'un premier épisode de diarrhée à *C. difficile* survient durant une antibiothérapie systémique pour une cause autre, il n'est pas indiqué de poursuivre au-delà de 10 jours le traitement contre *C. difficile*, et ce, même si l'antibiothérapie systémique pour cette autre cause ne peut être interrompue. Par exemple, si une personne doit recevoir un traitement antibiotique durant six semaines pour une ostéite et qu'une diarrhée à *C. difficile* survient après quelques jours de traitement systémique, le traitement de la diarrhée à *C. difficile* – vancomycine ou fidaxomicine – peut être interrompu après 10 jours sans provoquer de récurrence si une réponse clinique adéquate est observée. Ainsi, selon certaines parties prenantes, il n'est recommandé dans aucun guide pratique clinique de conserver une prophylaxie secondaire contre *C. difficile* lorsqu'un traitement antibiotique doit être poursuivi pour une autre cause.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — PRINCIPES DE TRAITEMENT

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Une **thérapie empirique** devrait être envisagée si suspicion clinique d'infection sévère ou compliquée ou si un délai significatif est anticipé pour l'obtention des résultats d'analyses de laboratoire.
- Des **mesures de soutien** devraient être considérées, comme le remplacement des liquides et des électrolytes, surtout en cas d'infection sévère.
- **Les agents antipéristaltiques ne devraient pas être administrés** pour le traitement d'une infection associée à *C. difficile* non traitée par antibiothérapie ou pour une infection sévère ou compliquée.
- **L'usage des laxatifs** devrait être interrompu.

### PROBIOTIQUES

- Pour le **traitement** de l'infection associée à *C. difficile* ou pour la **prévention des récurrences** (prophylaxie secondaire), les probiotiques ne devraient pas être administrés.
- **Prophylaxie primaire** : pour prévenir l'infection associée à *C. difficile* durant la prise d'un antibiotique pour une autre indication (prophylaxie primaire), les probiotiques ne devraient pas être administrés de façon systématique.

### ANTIBIOPROPHYLAXIE

- **Antibioprophyllaxie primaire** : ne pas administrer d'antibiothérapie contre *C. difficile* pour prévenir l'infection associée à *C. difficile* durant la prise d'un antibiotique pour une autre indication.
- **Antibioprophyllaxie secondaire** : consulter un médecin spécialiste pour en évaluer conjointement la pertinence lorsque la prise d'un antibiotique systémique pour une autre indication est requise au cours des trois à six mois suivant un épisode d'infection associée à *C. difficile*, en particulier chez les personnes qui ont une histoire de récurrences multiples.
  - Lorsque pertinent, la plus petite dose efficace (p. ex. 125 mg de vancomycine PO DIE) devrait être employée.
- Lorsqu'un épisode initial de diarrhée associée à *C. difficile* survient au cours d'une antibiothérapie systémique pour une autre indication, ne pas poursuivre au-delà de 10 jours un traitement contre *C. difficile* en présence d'une réponse clinique adéquate, et ce, même si l'antibiothérapie systémique ne peut être interrompue.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

## 2.6 Prise en charge

### 2.6.1 Évaluation

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Puisque l'infection associée à *C. difficile* est fréquemment associée à l'usage récent d'antibiotiques, plusieurs documents mentionnent l'importance de revoir la pertinence d'usage de ces médicaments en présence d'une infection confirmée ou suspectée à *C. difficile*. Ainsi, en présence d'un premier épisode d'infection associée à *C. difficile* jugé non sévère, l'ESCMID recommande d'interrompre, si possible, l'antibiotique précipitant et de surveiller l'état général de la personne durant 48 heures (énoncé de bonne pratique) [van Prehn *et al.*, 2021]. Dans un même ordre d'idées, l'ESCMID et le NICE recommandent également de revoir et de cesser, si possible, toute antibiothérapie non nécessaire et, lorsqu'un antibiotique est jugé essentiel, le NICE suggère d'envisager de le changer pour un agent associé à un moindre risque d'infection à *C. difficile* [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. L'ASCRS et la WSES mentionnent aussi, respectivement, l'importance de cesser l'antibiotique précipitant aussitôt que possible après l'amorce d'un traitement contre *C. difficile* ou toute antibiothérapie non nécessaire en cas de suspicion d'infection associée à *C. difficile*, puisque l'usage continu d'un antibiotique peut augmenter le risque de récurrence d'une infection associée à *C. difficile* [Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019].

Chez les personnes atteintes ou présumément atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, plusieurs auteurs recommandent également de revoir la nécessité de poursuivre les traitements avec des inhibiteurs de la pompe à protons [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Selon la WSES, qui estime que les inhibiteurs de la pompe à protons sont surprescrits dans un contexte chirurgical, tout usage non nécessaire devrait être interrompu chez les personnes qui présentent un risque élevé d'infection associée à *C. difficile* (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) [Sartelli *et al.*, 2019]. Toutefois, l'ACG suggère de ne pas cesser l'usage d'une thérapie antisécrétoire chez les personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, à la condition que cette thérapie soit prescrite pour une indication appropriée (forte recommandation basée sur un niveau de preuve très faible). En effet, l'ACG considère que l'effet d'une thérapie antisécrétoire sur le risque d'infection associée à *C. difficile* est très faible en comparaison avec d'autres facteurs de risque et que l'arrêt de la thérapie peut causer un préjudice à la personne en ne traitant pas les maladies gastro-intestinales hautes liées à l'acidité. Ainsi, s'ils sont prescrits pour une indication appropriée, l'ACG estime que les avantages des inhibiteurs de la pompe à protons sont clairs et que la thérapie devrait être poursuivie [Kelly *et al.*, 2021].

L'antibiothérapie contre *C. difficile* est généralement administrée par voie orale et, lorsque cette voie ne peut être employée, par exemple en raison de vomissements ou d'iléus, plusieurs auteurs recommandent d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste afin, notamment, d'obtenir de l'information sur les autres voies d'administration entérales des antibiotiques, comme un tube naso-gastrique ou un cathéter rectal [NICE, 2021; Upton D.

Allen, 2023]. Par exemple, lorsque les antibiotiques administrés oralement ne peuvent se rendre au côlon, notamment en présence d'un iléus, le NICE et l'ASCRS précisent qu'un spécialiste pourrait envisager d'administrer la vancomycine par voie rectale (recommandation 1 B – forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré selon l'ASCRS) [NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. D'autres auteurs recommandent également une administration intraluminale (gastroduodénale ou coloscopique) de l'antibiothérapie dans certaines situations cliniques (énoncé de bonne pratique selon l'ESCMID) [Kelly *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. En effet, l'ESCMID, qui rappelle que le traitement standard est basé sur une forte concentration intraluminale d'agents actifs minimalement absorbés par le tractus gastro-intestinal, estime qu'une administration intraluminale devrait être tentée lorsqu'il est impossible d'utiliser la voie orale [van Prehn *et al.*, 2021]. L'ESCMID précise également que les preuves cliniques associées à l'administration intraluminale de la vancomycine sont limitées à des séries de cas et qu'il n'y a pas de données correspondantes pour la fidaxomicine [van Prehn *et al.*, 2021]. Enfin, lorsqu'il est impossible d'utiliser la voie orale, l'ajout de métronidazole intraveineux à l'antibiothérapie standard est aussi recommandé, et ce, particulièrement en cas d'infection compliquée [van Prehn *et al.*, 2021]. En effet, l'addition d'un antibiotique intraveineux pourrait être bénéfique, sur une base théorique, lorsque l'on anticipe de faibles concentrations intraluminales d'agents contre *C. difficile* [van Prehn *et al.*, 2021].

### **Perspective des parties prenantes**

En accord avec l'information tirée des documents retenus, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux estiment qu'il est important de réévaluer la pertinence du traitement et de cesser, si possible, l'usage de l'antibiothérapie et des inhibiteurs de la pompe à protons. De même, lorsque la voie entérale ne peut être utilisée pour l'administration de l'antibiothérapie contre *C. difficile*, elles estiment important d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste afin, notamment, de discuter des différentes options possibles selon la situation clinique rencontrée.

## **2.6.2 Antibiothérapie — généralités**

### **Information et recommandations tirées des documents retenus**

Les antibiotiques les plus communément recommandés pour le traitement des infections associées à *C. difficile* sont la vancomycine et la fidaxomicine et, dans la majorité des documents retenus, le traitement est prescrit durant 10 jours. Par ailleurs, une durée de traitement de plus de 10 à 14 jours est fortement découragée par l'ESCMID [van Prehn *et al.*, 2021]. Comme les régimes posologiques et les options de traitement varient de façon considérable selon la chronologie de l'infection (épisode initial, première récurrence et récurrences multiples) et selon le niveau de sévérité estimé (infection légère, modérée ou sévère et infection compliquée), certains auteurs rappellent l'importance de tenir compte des symptômes et signes d'infection sévère ou compliquée ainsi que des antécédents de la personne au moment de l'évaluation initiale. Enfin, l'ESCMID, qui rappelle que le coût

de la fidaxomicine est élevé, estime raisonnable de procéder à une stratification du niveau de risque lorsque l'accès à ce traitement est limité. Dans ce type de situation, l'ESCMID recommande le recours à la fidaxomicine chaque fois que le niveau de risque de récurrence, estimé par les cliniciens, est élevé (énoncé de bonne pratique) [van Prehn *et al.*, 2021]. La place du métronidazole dans le traitement des infections associées à *C. difficile* est conflictuelle au sein des documents retenus. Alors que certains auteurs estiment que l'usage de cet antibiotique demeure pertinent pour le traitement d'un épisode initial non sévère pour certaines populations, d'autres jugent que le métronidazole ne fait plus partie des options de traitement de première intention pour un épisode initial. Bien que l'ajout du métronidazole administré par voie intraveineuse soit parfois recommandé, en combinaison avec une antibiothérapie standard, pour le traitement des infections compliquées associées à *C. difficile*, cet antibiotique ne représente pas une option de traitement en cas de récurrence.

Pour le traitement d'une infection associée à *C. difficile* chez les enfants et les jeunes adultes, le NICE recommande de choisir l'antibiotique selon les recommandations existantes chez l'adulte, en tenant compte des indications et des ajustements posologiques applicables à la population pédiatrique [NICE, 2021]. La SCP, qui souligne que les caractéristiques de l'infection sont différentes entre la population adulte et la population pédiatrique, estime pour sa part que l'extrapolation à la population pédiatrique des données sur les approches thérapeutiques obtenues dans la population adulte est limitée [Upton D. Allen, 2023]. La SPC, qui rappelle le coût élevé de la fidaxomicine, estime que son efficacité n'est pas inférieure à celle de la vancomycine pour le traitement initial de l'infection associée à *C. difficile* et que cet antibiotique est associé à un taux de récurrence plus faible en présence de souches autres que NAP1 [Upton D. Allen, 2023].

Dans les documents retenus, on peut trouver quelques repères cliniques au sujet du traitement des populations particulières, bien que les données à ce sujet soient peu nombreuses. Par exemple, l'ESCMID estime raisonnable d'avoir recours à la vancomycine durant la grossesse et précise que la fidaxomicine peut être employée après avoir bien évalué les avantages et les inconvénients [van Prehn *et al.*, 2021]. De même, l'ACG recommande l'usage de la vancomycine pour le traitement des infections à *C. difficile* durant la grossesse et l'allaitement [Kelly *et al.*, 2021]. En présence d'une immunosuppression, l'ACG suggère en première intention l'usage de la vancomycine ou de la fidaxomicine [Kelly *et al.*, 2021].

## **Données et éléments contextuels**

### *Vancomycine*

Selon la monographie canadienne, la vancomycine est indiquée pour le traitement de l'infection associée à *C. difficile*, et ce, pour la population adulte et pour la population pédiatrique [Jamp Pharma Corporation, 2019]. Toutefois, l'innocuité de la vancomycine est variable quand cet antibiotique est administré aux prématurés, aux nouveau-nés et aux nourrissons, et la posologie et la fréquence d'administration doivent être adaptées lorsqu'il est donné aux personnes âgées. De plus, il est recommandé de recourir à la vancomycine uniquement en cas de nécessité clairement établie durant la grossesse, et

il convient de faire preuve de prudence durant l'allaitement [Jamp Pharma Corporation, 2019]. Puisque l'administration parentérale de vancomycine n'est pas efficace pour traiter l'infection associée à *C. difficile*, la monographie précise que la vancomycine doit être administrée oralement [Jamp Pharma Corporation, 2019]. Ainsi, pour le traitement de l'infection associée à *C. difficile* chez l'adulte, la monographie recommande l'administration orale d'une dose de 125 mg à 500 mg de vancomycine toutes les six à huit heures durant sept à dix jours. Pour la population pédiatrique, la dose quotidienne habituelle est d'environ 40 mg/kg/en trois ou quatre prises égales durant sept à dix jours, et la dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 2 g [Jamp Pharma Corporation, 2019]. Enfin, bien que plusieurs effets indésirables soient documentés concernant la vancomycine, ils sont principalement observés en cas d'administration intraveineuse de cet antibiotique.

### *Fidaxomicine*

Bien que la fidaxomicine soit homologuée pour le traitement des infections associées à *C. difficile* dans la population adulte (18 ans ou plus), la monographie canadienne (révisée en 2019) précise que l'innocuité et l'efficacité de la fidaxomicine n'ont pas été établies chez les personnes âgées de moins de 18 ans et qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet [Merck Canada Inc., 2019]. Toutefois, selon les monographies américaine et européenne, la fidaxomicine est indiquée pour le traitement des infections associées à *C. difficile* pour la population pédiatrique (aux États-Unis, l'indication pédiatrique concerne les personnes de 6 mois ou plus à moins de 18 ans), et ce, notamment sur la base des résultats de l'étude SUNSHINE, parue en 2020 [DAILYMED, 2024; EMA, 2020; Wolf *et al.*, 2020]. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage de la fidaxomicine durant la grossesse ou l'allaitement, il est spécifié dans la monographie canadienne que cet antibiotique ne doit pas être administré à cette population, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus [Merck Canada Inc., 2019]. De plus, en raison de données limitées, la monographie canadienne préconise la prudence quant à l'usage de la fidaxomicine en présence d'une colite pseudomembraneuse ou d'une infection à *C. difficile* fulminante ou menaçant le pronostic vital, et elle souligne que les personnes qui ont déjà connu un épisode d'infection à *C. difficile* au cours des trois mois précédant le début du traitement n'ont pas été étudiées [Merck Canada Inc., 2019]. Pour la population adulte, la dose de fidaxomicine orale recommandée dans les monographies pour le traitement de l'infection associée à *C. difficile* est de 200 mg deux fois par jour durant 10 jours, et aucun ajustement posologique n'est requis pour la population gériatrique [DAILYMED, 2024; Merck Canada Inc., 2019]. Dans la monographie américaine, la dose de fidaxomicine orale recommandée pour la population pédiatrique est de 200 mg 2 fois par jour durant 10 jours, et, ce, lorsque la personne pèse 12,5 kg ou plus. Autrement, une solution pour suspension orale est disponible aux États-Unis, et la posologie recommandée varie selon le poids : 80 mg pour un poids de 4 kg à moins de 7 kg; 120 mg pour un poids de 7 kg à moins de 9 kg; et 160 mg pour un poids de 9 kg à moins de 12,5 kg [DAILYMED, 2024]. Enfin, l'usage de la fidaxomicine pourrait entraîner des effets indésirables sur les plans gastro-intestinal ou immunitaire.

La fidaxomicine étant un traitement coûteux, au niveau provincial, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en balise le recours en autorisant le remboursement pour le traitement de l'infection à *C. difficile* chez les personnes qui présentent :

- au moins un des facteurs de risque de récurrence suivants :
  - âge supérieur ou égal à 65 ans;
  - immunosuppression grave; ou
- une première récurrence d'infection, soit la réapparition de symptômes nécessitant un traitement dans des 12 semaines suivant la guérison clinique de l'infection initiale; ou
- une allergie à la vancomycine.

La RAMQ autorise, via le code AI582, le remboursement d'un maximum de 20 comprimés de 200 mg de fidaxomicine par épisode d'infection.

### *Métronidazole*

Selon la monographie canadienne du métronidazole, cet antibiotique est indiqué pour le traitement des infections anaérobies intra-abdominales graves, y compris pour les infections associées à *C. difficile* [APOTEX INC., 2024]. Toutefois, puisqu'aucune donnée n'est disponible, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique ou gériatrique du métronidazole [APOTEX INC., 2024]. De plus, selon la monographie, il est préférable de ne pas administrer de métronidazole durant le premier trimestre de la grossesse, ainsi que durant l'allaitement [APOTEX INC., 2024]. Les doses de métronidazole recommandées dans la monographie canadienne correspondent à 500 mg toutes les huit heures pour une administration orale et à une perfusion lente de 500 mg (100 ml) toutes les huit heures pour une administration intraveineuse [APOTEX INC., 2024]. Enfin, les effets indésirables du métronidazole sont nombreux, et cet antibiotique est cancérigène chez la souris et chez le rat. Ainsi, la monographie canadienne rappelle que l'utilisation inutile de ce médicament doit être évitée [APOTEX INC., 2024].

Dans un document de synthèse, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec estime que le risque d'allergie croisée est négligeable entre la fidaxomicine et les autres classes d'antibiotiques, entre la vancomycine et les autres classes d'antibiotiques ainsi qu'entre le métronidazole et les autres classes d'antibiotiques [APES, 2013]. Toutefois, selon la monographie canadienne de la fidaxomicine, il faut tenir compte de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée lorsque cet antibiotique est prescrit à des personnes qui ont des antécédents connus d'allergie aux macrolides [Merck Canada Inc., 2019].

## Perspective des parties prenantes

En accord avec les documents retenus et l'information issue des monographies, les parties prenantes consultées estiment que les antibiotiques les plus efficaces pour le traitement des infections associées à *C. difficile* sont la fidaxomicine et la vancomycine. Ils soulignent toutefois que le métronidazole ne devrait pas figurer dans les options de première intention pour le traitement de ces infections. En accord avec la littérature, les parties prenantes estiment qu'une durée de traitement de 10 jours est suffisante dans la majorité des cas, mais elles précisent que, sans amélioration clinique significative ou attendue, le traitement pourrait être prolongé durant 14 jours, en particulier en cas d'infections compliquées. Certains professionnels de la santé estiment qu'après 10 jours de traitement antibiotique le risque de dysbiose est plus élevé et que, avant de prolonger le traitement, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients devrait être bien évalué.

### 2.6.3 Antibiothérapie pour la population adulte

Comme mentionné précédemment, dans la majorité des documents retenus, le régime posologique recommandé varie selon le niveau de sévérité estimé de l'épisode initial, justifiant ainsi l'importance de considérer dans la démarche les symptômes et signes d'infection sévère ou compliquée. Les options de traitement sont également variables selon la chronologie de l'infection et elles diffèrent en présence d'un épisode initial, d'une première récurrence ou de récurrences multiples.

#### 2.6.3.1 Épisode initial — infection de légère à modérée

##### Information et recommandations tirées des documents retenus

Pour le traitement d'un épisode initial dont la sévérité est jugée légère ou modérée, bien que les recommandations varient d'un document à l'autre, la fidaxomicine et la vancomycine demeurent les options de traitement les plus recommandées.

En effet, la fidaxomicine est recommandée en première intention de traitement (recommandation de forte à conditionnelle appuyée par un niveau de preuve modéré) par l'ESCMID et l'IDSA, qui positionnent la vancomycine en deuxième intention de traitement (recommandation de conditionnelle à forte appuyée par un niveau de preuve de modéré à élevé) [Johnson *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Les recommandations formulées en faveur de la fidaxomicine accordent une grande importance aux effets bénéfiques de cet antibiotique – spectre d'action étroit, moins néfaste pour le microbiome intestinal, taux de récurrence plus faible – et à l'innocuité de la fidaxomicine, bien que son implémentation puisse dépendre des ressources disponibles. Ainsi, selon l'ESCMID et l'IDSA, la vancomycine demeure une option de traitement efficace. Par ailleurs, pour des raisons principalement économiques, la vancomycine est plutôt recommandée en première intention par le NICE, qui place la fidaxomicine en deuxième intention de traitement [NICE, 2021]. Selon l'ACG et l'ASCRS, ces antibiotiques, soit la fidaxomicine (recommandation forte basée sur un niveau de preuve de modéré à élevé) et la vancomycine (recommandation forte basée sur un niveau de preuve de léger à élevé), sont considérés comme deux traitements de première intention [Kelly *et al.*, 2021; Poylin

*et al.*, 2021]. Selon l'ACG, bien que le traitement à la vancomycine soit moins coûteux, les faibles taux de récurrence associés à la fidaxomicine impliquent un rapport coût-efficacité globalement similaire pour les deux antibiotiques [Kelly *et al.*, 2021]. Dans tous les documents retenus, la fidaxomicine est recommandée à raison de 200 mg PO BID durant 10 jours, alors que la vancomycine est recommandée à raison de 125 mg PO QID durant 10 jours.

Les recommandations relatives à l'usage du métronidazole demeurent les plus conflictuelles selon les documents retenus. Ainsi, le NICE ne formule aucune recommandation d'usage pour cet antibiotique, qui, selon l'ASCRS, n'est plus considéré comme un traitement de première intention (forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) [NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. Alors que l'ESCMID en recommande l'usage uniquement lorsque la vancomycine et la fidaxomicine ne sont pas disponibles ou ne peuvent être employées (forte recommandation appuyée par un niveau de preuve modéré), l'ACG estime que l'usage du métronidazole demeure pertinent pour traiter une infection non sévère chez les personnes à faible risque comme les jeunes sans comorbidités pris en charge en milieu ambulatoire (forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré) [Kelly *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Enfin, principalement en raison du faible coût associé, le métronidazole est recommandé en première intention par la WSES et les JSC-JAID pour le traitement d'un épisode initial non sévère (forte recommandation) [Kunishima *et al.*, 2022; Sartelli *et al.*, 2019]. Pour cette raison, les JSC-JAID recommandent l'usage de la fidaxomicine uniquement chez les personnes à risque élevé de récurrence (recommandation faible) et l'usage de la vancomycine chez les personnes qui ne peuvent pas prendre de métronidazole (forte recommandation) [Kunishima *et al.*, 2022]. De façon similaire, la WSES recommande le recours à la vancomycine s'il n'y a pas de réponse à un traitement de métronidazole (forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) [Sartelli *et al.*, 2019]. Toutefois, cette société, qui limite la recommandation d'usage du métronidazole aux épisodes de légers à modérés, rappelle qu'un usage prolongé ou répété devrait être évité en raison du risque de neurotoxicité cumulatif et potentiellement irréversible associé à cet antibiotique (forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré) [Sartelli *et al.*, 2019]. L'argumentaire qui soutient ces recommandations varie également d'un document à l'autre. Le NICE justifie le retrait du métronidazole des options de traitement d'un épisode initial léger à modéré d'une infection à *C. difficile* par la preuve qu'il n'est ni cliniquement ni économiquement efficace par rapport à la vancomycine [NICE, 2021]. De même, l'ESCMID cite plusieurs résultats conflictuels ou limités en taille ou méthodologiquement entre la vancomycine et le métronidazole pour appuyer le recours au métronidazole en dernière intention et rappelle que cet antibiotique est associé à des récurrences d'infections [van Prehn *et al.*, 2021]. Certains auteurs mentionnent également l'augmentation de la résistance au métronidazole et les effets indésirables fréquents de ce traitement, alors que d'autres précisent que cet antibiotique n'est inférieur à la vancomycine que dans certaines populations, comme les personnes âgées, hospitalisées ou qui présentent des comorbidités graves [Kelly *et al.*, 2021]. Dans tous les documents retenus, le métronidazole est recommandé à raison de 500 mg PO TID durant 10 jours.

## Perspective des parties prenantes

En accord avec les documents retenus, les parties prenantes consultées estiment que la vancomycine et la fidaxomicine sont les options de traitement les plus efficaces pour un épisode initial d'infection associée à *C. difficile* dont la sévérité est jugée légère ou modérée. Toutefois, elles estiment que le métronidazole n'a plus de place en première ligne pour le traitement des infections associées à *C. difficile* et elles précisent qu'au Québec la probabilité qu'une personne ne puisse avoir recours à la vancomycine ou à la fidaxomicine est très faible. Ainsi, le choix entre la vancomycine et la fidaxomicine pourrait être fait selon le contexte clinique (p. ex. les facteurs de risque de complication ou de récurrence) et les préférences de la personne (p. ex. en lien avec les coûts associés).

### 2.6.3.2 Épisode initial — infection sévère

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Pour le traitement d'un premier épisode d'infection sévère, les recommandations relevées dans les documents retenus sont variables. En effet, les définitions du niveau de sévérité diffèrent d'un document à l'autre (p. infection sévère, infection fulminante) et certains auteurs formulent des recommandations applicables à tout épisode initial, sans préciser de niveau de sévérité associé. Dans d'autres documents, bien que le niveau de sévérité soit précisé, on ne mentionne pas si la recommandation est applicable à un épisode initial ou à une récurrence, ce qui complexifie la synthèse de l'information. Toutefois, les antibiotiques les plus souvent recommandés demeurent la fidaxomicine et la vancomycine.

Deux documents recommandent l'usage de la fidaxomicine en première intention pour la gestion d'un premier épisode d'infection associée à *C. difficile* sévère – recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve modéré selon l'IDSA et forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé selon l'ASCRS. Certains auteurs estiment plutôt que la fidaxomicine représente une option de traitement efficace – énoncé de bonne pratique selon l'ESCMID, recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve très faible selon l'ACG, forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé selon la WSES. Toutefois, bien que la fidaxomicine soit plus efficace que la vancomycine pour la guérison durable des symptômes, le coût nettement plus élevé de la fidaxomicine la fait reculer en deuxième intention de traitement par le NICE [NICE, 2021]. Enfin, les JSC-JAID, qui recommandent faiblement de ne pas faire usage de fidaxomicine en première intention, soulignent néanmoins qu'il est possible d'envisager ce traitement chez les personnes qui présentent un risque élevé de récurrences [Kunishima *et al.*, 2022]. Dans ces documents, le spectre d'action réduit de la fidaxomicine, son association avec un taux de succès plus élevé et un taux de récurrence plus faible sont des éléments qui appuient son usage en première intention, alors que son coût élevé et sa non-infériorité par rapport à la vancomycine chez des sous-groupes de personnes atteintes d'infections sévères sont évoqués par les auteurs qui considèrent plutôt la fidaxomicine comme une option de traitement équivalente à la vancomycine.

Comme mentionné précédemment, la vancomycine est recommandée en première intention par le NICE, mais aussi par les JSC-JAID (forte recommandation) et par l'ASCRS (forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) [Kunishima *et al.*, 2022; NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021]. Cet antibiotique est également recommandé comme option de traitement des infections sévères par l'ESCMID (énoncé de bonne pratique) ainsi que par l'ACG (forte recommandation basée sur un niveau de preuve faible) et la WSES (forte recommandation basée sur un niveau de preuve élevé) [Kelly *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Alors que l'ESCMID souligne que la vancomycine est l'agent traditionnellement administré pour traiter les infections sévères, le NICE considère que la vancomycine représente l'antibiotique le plus rentable, même chez les personnes qui présentent un risque élevé de récurrence [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021].

Aucun document ne formule de recommandation sur l'usage du métronidazole, et l'ACG rappelle que cet antibiotique ne devrait pas être employé pour le traitement des infections sévères associées à *C. difficile* [Kelly *et al.*, 2021].

Bien que les régimes posologiques recommandés dans les documents retenus correspondent à ceux indiqués dans les monographies de produit (125 mg PO QID durant 10 jours pour la vancomycine et 200 mg PO BID durant 10 jours pour la fidaxomicine), l'ESCMID souligne qu'un régime étendu pulsé de fidaxomicine peut être considéré pour le traitement d'un épisode initial, et ce, en particulier chez les personnes âgées qui présentent un risque élevé de récurrence (faible recommandation basée sur un niveau de preuve faible). Selon l'ESCMID, ce régime posologique consiste en l'administration de 200 mg de fidaxomicine BID les jours 1 à 5, puis 200 mg DIE administrés 1 jour sur 2 les jours 7 à 25 [van Prehn *et al.*, 2021].

### **Perspective des parties prenantes**

Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont en accord avec les documents retenus et estiment que les régimes posologiques standards de fidaxomicine et de vancomycine sont les options les plus efficaces pour traiter un épisode initial d'infection associée à *C. difficile* sévère, mais non compliqué. Puisque le métronidazole ne représente plus une option de première intention pour le traitement d'un épisode initial jugé de léger à modéré, les options de traitement sont donc les mêmes, soit la fidaxomicine ou la vancomycine, que l'épisode initial soit léger, modéré ou sévère. Si le traitement est inefficace, les parties prenantes estiment qu'il est important d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste pour guider la marche à suivre et elles rappellent qu'il est pertinent d'envisager l'intervention d'une équipe interdisciplinaire.

#### **2.6.3.3 Infection compliquée**

##### **Information et recommandations tirées des documents retenus**

Bien que plusieurs documents contiennent des recommandations relatives au traitement des infections compliquées, ce type d'infection est défini de façon variable d'un document à l'autre (p. ex. infection fulminante, menaçant le pronostic vital, sévère-compliquée) et,

dans plusieurs cas, il n'est pas précisé si la recommandation s'applique uniquement à un épisode initial ou à des récurrences. Enfin, le niveau de preuve étant très faible, les recommandations sont fréquemment des énoncés de bonne pratique clinique ou elles relèvent de l'opinion d'experts.

L'usage de la vancomycine à raison de 125 mg PO QID durant 10 jours est recommandé (énoncé de bonne pratique) au même titre que la fidaxomicine à raison de 200 mg PO BID durant 10 jours (énoncé de bonne pratique) par l'ESCMID, qui souligne qu'il n'existe aucune donnée qui appuie la supériorité de l'un ou l'autre de ces antibiotiques et que la thérapie optimale pour les personnes en phase critique est inconnue, puisque cette population est généralement exclue des essais cliniques [van Prehn *et al.*, 2021]. Toutefois, selon l'ACG, il n'existe aucune donnée pour appuyer l'usage de la fidaxomicine pour le traitement des infections compliquées [Kelly *et al.*, 2021]. La WSES souligne également l'absence de données sur l'efficacité de la fidaxomicine pour les infections sévères menaçant le pronostic vital [Sartelli *et al.*, 2019].

Le NICE, qui ne formule aucune recommandation de traitement, estime qu'il est important de demander d'urgence l'avis d'un spécialiste (qui pourrait inclure une consultation en chirurgie) en cas d'infection menaçant le pronostic vital [NICE, 2021]. Selon cet institut, un médecin spécialiste pourrait, par exemple, prescrire de la vancomycine (500 mg PO QID x 10 jours) en combinaison avec du métronidazole (500 mg IV TID x 10 jours) [NICE, 2021]. Selon l'ACG, les personnes qui présentent une infection fulminante devraient recevoir un traitement avec 500 mg de vancomycine toutes les 6 heures durant les 48 à 72 premières heures (forte recommandation basée sur un niveau de preuve très faible) et la combinaison avec du métronidazole administré par voie parentérale à raison de 500 mg toutes les 8 heures peut être envisagée (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve très faible) [Kelly *et al.*, 2021]. Toutefois, étant donné l'absence de données, l'ACG souligne que l'administration de fortes doses de vancomycine est basée exclusivement sur l'opinion d'experts et il estime qu'en raison du taux de mortalité élevé lié aux infections fulminantes il est raisonnable de traiter ce type d'infection avec une dose plus élevée de vancomycine durant 48 à 72 heures. Par la suite, en présence d'une amélioration clinique, l'ACG souligne que la dose de vancomycine devrait redescendre à 125 mg toutes les 6 heures et être poursuivie durant 10 jours additionnels [Kelly *et al.*, 2021]. L'ACG, qui précise le caractère conflictuel des données concernant le métronidazole intraveineux, estime que l'ajout de cet antibiotique par voie intraveineuse pourrait être utile en cas d'iléus. En effet, alors que le transit de la vancomycine pourrait être compromis dans cette situation, l'administration intraveineuse de métronidazole pourrait permettre d'atteindre des concentrations thérapeutiques dans le côlon [Kelly *et al.*, 2021]. La combinaison d'une forte dose de vancomycine et de métronidazole administrée par voie intraveineuse correspond également au traitement mis de l'avant par l'ASCRS en cas d'infection sévère compliquée ou fulminante, en combinaison avec une consultation précoce en chirurgie [Poylin *et al.*, 2021]. Enfin, la WSES abonde dans le même sens et précise que les personnes atteintes de colite fulminante devraient recevoir une forte dose de vancomycine administrée par voie orale et/ou par lavement, en combinaison avec du

métronidazole administré par voie intraveineuse (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) [Poylin *et al.*, 2021]. Comme recommandé par la WSES, plusieurs auteurs estiment qu'en présence d'un iléus l'addition de vancomycine administrée par lavement (500 mg toutes les 6 heures) peut être bénéfique (recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuve très faible ou forte recommandation basée sur un niveau de preuve faible ou très faible) [Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019].

### **Données et éléments contextuels**

Dans la monographie canadienne de la vancomycine, bien qu'on ne fournisse aucune indication de dose pour une administration parentérale, on souligne qu'un effet additif peut se produire si la vancomycine est administrée de façon concomitante par les voies parentérale et orale. Ainsi, selon la monographie, il est important de tenir compte de cet effet additif dans le calcul de la dose totale de vancomycine administrée, et les concentrations sériques devraient être contrôlées dans ces circonstances [Jamp Pharma Corporation, 2019].

### **Perspective des parties prenantes**

Selon les parties prenantes consultées, l'usage de la fidaxomicine pour le traitement des infections compliquée n'est pas répandu et il existe peu de données pour appuyer cette pratique. Toutefois, étant donné l'importance d'éviter les récives, en particulier pour une personne atteinte d'une infection compliquée, les parties prenantes estiment qu'il pourrait être pertinent de proposer la fidaxomicine comme option de traitement.

Questionnés sur la posologie de vancomycine utilisée pour le traitement des infections compliquées, les professionnels de la santé mentionnent que la vancomycine à haute dose (500 mg) est fréquemment prescrite durant environ 48 heures ou jusqu'à l'amélioration des signes cliniques, puis réajustée à 125 mg. Toutefois, ils estiment que l'usage de fortes doses de vancomycine, bien que pertinent durant une courte période, est surutilisé et devrait être davantage encadré. Puisque des doses supérieures à 125 mg QID sont rarement nécessaires pour atteindre des concentrations thérapeutiques dans le côlon, l'usage d'une dose augmentée de vancomycine devrait être réévalué en cours de traitement et diminué selon l'évolution.

En accord avec l'ACG, les parties prenantes estiment que l'usage du métronidazole administré par voie intraveineuse est pertinent surtout en cas d'iléus, puisque l'antibiotique oral pourrait ne pas se rendre dans le côlon. Ils précisent toutefois que, si l'iléus est résolu ou qu'il n'est plus suspecté, il est alors important de prévoir l'arrêt du métronidazole ainsi que la diminution de la dose de vancomycine – si de fortes doses sont employées en début de traitement. De plus, les professionnels de la santé estiment que l'usage du métronidazole intraveineux à l'antibiothérapie standard devrait être considéré tant pour la vancomycine que pour la fidaxomicine.

Toujours en cas d'infection compliquée, les parties prenantes mentionnent que la vancomycine administrée par voie rectale durant 30 minutes est parfois considérée dans certaines situations cliniques, en collaboration avec un médecin spécialiste. De même, certains professionnels de la santé rappellent que des approches chirurgicales, parfois méconnues de certains chirurgiens, pourraient également être envisagées et estiment qu'il pourrait être pertinent, dans certaines situations, de prolonger la durée du traitement.

Ainsi, les parties prenantes sont d'avis que la prise en charge des infections compliquées requiert une approche personnalisée adaptée au cas par cas et elles précisent que les options de traitement pour une infection compliquée demeurent valables, qu'il s'agisse d'un épisode initial ou d'une récurrence d'infection.

#### 2.6.3.4 Première récurrence

Dans les documents retenus, on peut noter une certaine variation dans les définitions employées pour définir une récurrence. Par exemple, le NICE précise qu'un nouvel épisode d'une infection associée à *C. difficile* pourrait être soit la conséquence d'une rechute (probablement causée par la même souche) ou d'une récurrence (plus susceptible d'être causée par une souche différente) [NICE, 2021]. Toutefois, selon plusieurs auteurs, il n'existe pas de définition consensuelle d'une rechute ou d'une récurrence, et il est difficile de les distinguer d'un point de vue clinique. Le NICE définit la rechute comme un nouvel épisode survenant au cours des 12 semaines après la résolution des symptômes initiaux et la récurrence comme un nouvel épisode survenant plus de 12 semaines après la résolution des symptômes [NICE, 2021]. L'ESCMID définit plutôt la récurrence comme un épisode survenant au cours des 8 semaines après l'épisode précédent, et plusieurs auteurs emploient aussi cette définition [Kunishima *et al.*, 2022; Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Les régimes posologiques recommandés pour le traitement des récurrences varient également d'un document à l'autre, notamment en fonction du nombre de récurrences antérieures. Enfin, certains auteurs estiment que le choix du traitement dans le cas d'une récurrence dépend de ce qui a été administré pour traiter l'épisode initial [Poylin *et al.*, 2021].

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Pour le traitement d'une première récurrence, plusieurs auteurs recommandent l'administration d'un régime posologique standard de fidaxomicine (200 mg PO BID durant 10 jours). C'est notamment le cas de l'IDSA et de l'ESCMID, qui estiment qu'il s'agit d'un traitement de première intention (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve selon l'IDSA et forte recommandation, niveau de preuve faible selon l'ESCMID) [Johnson *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Le NICE privilégie également ce traitement en cas de rechute survenant moins de 12 semaines après la résolution des symptômes, mais il le considère, tout comme la WSES, comme une option de traitement des récurrences (forte recommandation, niveau de preuve modéré). Enfin, certains auteurs précisent que le recours à ce régime posologique est recommandé lorsque l'épisode initial a été traité avec de la vancomycine (régime posologique standard) ou du

métronidazole (forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré selon l'ACG et l'ASCRS) [Kelly *et al.*, 2021; Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021].

Plusieurs documents recommandent également l'administration d'un régime posologique standard de vancomycine (125 mg PO QID durant 10 jours), bien que la place de ce traitement varie selon les documents retenus. En effet, l'IDSA le considère comme une option acceptable en remplacement de la fidaxomicine (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve), le NICE comme une option de traitement lorsqu'un nouvel épisode survient plus de 12 semaines après la résolution des symptômes, et la WSES et l'ASCRS comme une option de traitement efficace pour une première récurrence (forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré selon la WSES) [Johnson *et al.*, 2021; NICE, 2021; Poylin *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019]. Enfin, les JSC-JAID placent même ce traitement en première intention (faible recommandation). Certains auteurs estiment qu'un régime standard de vancomycine est particulièrement indiqué lorsque le métronidazole a été administré pour traiter l'épisode initial [Kunishima *et al.*, 2022; Sartelli *et al.*, 2019]. La durée du traitement recommandée est généralement de 10 jours, bien que, selon l'ASCRS, la première récurrence pourrait être gérée à l'aide d'un traitement de 10 à 14 jours [Poylin *et al.*, 2021].

L'administration de vancomycine suivant un régime dégressif pulsé est également recommandée dans certains documents. En effet, l'IDSA et l'ESCMID considèrent ce traitement comme une option acceptable en remplacement de la fidaxomicine (recommandation conditionnelle basée sur un faible niveau de preuve selon l'IDSA et faible recommandation basée sur un très faible niveau de preuve selon l'ESCMID) [Johnson *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. Ce régime posologique est également suggéré par l'ACG, qui reconnaît toutefois le caractère limité des données (forte recommandation basée sur un très faible niveau de preuve), et ce, quel que soit le traitement employé pour traiter l'épisode initial [Kelly *et al.*, 2021]. En se basant sur l'extrapolation de données, l'ACG estime que des traitements dégressifs plus longs et des doses pulsées de vancomycine pourraient être plus efficaces qu'un traitement standard de ce même antibiotique [Kelly *et al.*, 2021]. Enfin, un régime dégressif pulsé de vancomycine est également considéré comme un traitement acceptable par l'ASCRS lorsque la fidaxomicine a été employée pour traiter l'épisode initial (forte recommandation, niveau de preuve modéré 1B) [Poylin *et al.*, 2021]. Selon l'ESCMID, le régime posologique dégressif pulsé employé dans une étude consiste en l'administration de vancomycine à raison de 125 mg PO QID durant 2 semaines, suivi de 125 mg PO BID durant 1 semaine, puis 125 mg PO DIE durant 1 semaine, puis 125 mg PO 1 jour sur 2 durant 1 semaine et enfin 125 mg PO tous les 3 jours durant 1 semaine [van Prehn *et al.*, 2021]. De façon similaire, selon l'ACRS, le régime dégressif pulsé inclut typiquement une période de 10 à 14 jours de vancomycine orale à raison de 125 mg QID, lequel est suivi d'une diminution de dose sur une période de 2 semaines, puis d'un régime pulsé de 125 mg 1 fois tous les 2 ou 3 jours durant 2 à 8 semaines [Poylin *et al.*, 2021]. L'IDSA fournit également un exemple de ce type de régime (125 mg PO QID x 10 à 14 jours → 125 mg BID x 7 jours → 125 mg DIE x 7 jours → 125 mg tous les 2 ou 3 jours x 2 à 8 semaines) et deux autres exemples similaires sont mentionnés par les JSC-JAID : ①

125 mg QID x 10 à 14 jours → 125 mg BID x 7 jours → 125 mg DIE x 7 jours → 125 mg tous les 2 ou 3 jours x 2 à 8 semaines; ② 125 mg QID x 7 jours → 125 mg TID x 7 jours → 125 mg BID x 7 jours → 125 mg DIE x 7 jours → 125 mg tous les 2 jours x 7 jours → 125 mg tous les 3 jours x 7 jours [Kunishima *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2021].

Enfin, l'IDSA suggère également l'administration d'un régime étendu pulsé de fidaxomicine (200 mg de fidaxomicine BID durant 5 jours, puis 200 mg une fois tous les 2 jours durant 20 jours) avant le recours à un régime posologique standard de vancomycine pour les personnes qui présentent des épisodes récurrents, y compris pour une première récurrence (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve). Toutefois, selon le NICE, la preuve des avantages d'un régime étendu pulsé de fidaxomicine est insuffisante pour justifier de recommander un régime posologique non indiqué plutôt qu'un régime posologique indiqué (200 mg PO BID durant 10 jours) [NICE, 2021].

Lorsque la première récurrence est sévère-complicée, si elle est fulminante ou qu'elle ne répond pas à un régime posologique standard de vancomycine, l'ASCRS et les JSC-JAID recommandent l'administration d'une forte dose de vancomycine, ce à quoi l'ASCRS recommande d'ajouter du métronidazole administré par voie intraveineuse et d'envisager l'ajout de vancomycine par voie rectale en cas d'iléus [Kunishima *et al.*, 2022; Poylin *et al.*, 2021].

### **Perspective des parties prenantes**

Certaines parties prenantes consultées considèrent la fidaxomicine comme le premier choix de traitement des récurrences. Dans quelques établissements de santé, pour des raisons budgétaires, un traitement de vancomycine standard est parfois tenté à nouveau pour les personnes qui présentent une première récurrence d'infection de légère à modérée sans facteurs de risque et qui auraient bien répondu à un traitement standard à la vancomycine lors du premier épisode d'infection à *C. difficile*. Toutefois, pour certains professionnels de la santé, cette option de traitement devrait plutôt être réservée à la personne qui ne peut se permettre un traitement de fidaxomicine pour des raisons financières ou lorsque la fidaxomicine n'est pas disponible (en raison d'une pénurie, par exemple). Un régime dégressif de vancomycine est également employé par certains professionnels de la santé dès la première récurrence, mais cette pratique pourrait être moins pertinente depuis que la fidaxomicine est reconnue pour le remboursement par la RAMQ en présence d'une première récurrence. Par ailleurs, en milieu ambulatoire, un traitement à la vancomycine selon un schéma dégressif demeure coûteux selon certains professionnels de la santé. Questionnées sur les différents régimes posologiques de vancomycine en dose dégressive pulsée, les parties prenantes, qui soulignent l'absence de données comparatives, estiment que tous ces régimes posologiques respectent le même principe. Certains professionnels, qui préfèrent administrer la plus forte dose de vancomycine (partie intensive) durant une courte période et prolonger l'administration de la plus faible dose (phase terminale), rappellent que l'objectif visé par ce régime posologique est de réduire la croissance du *C. difficile* sans trop compromettre le microbiote intestinal normal résiduel, de façon à permettre à ce dernier de reprendre le

contrôle sur la prolifération de la bactérie. Enfin, pour la gestion d'une première récurrence, les parties prenantes consultées estiment qu'il n'est pas pertinent d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste, sauf s'il n'y a pas de réponse au traitement, et elles précisent que les options de traitement d'une récurrence compliquée correspondent à celles énoncées dans la section sur les infections compliquées.

#### 2.6.3.5 Deuxième récurrence ou récurrence ultérieure

##### Information et recommandations tirées des documents retenus

En présence d'une deuxième récurrence ou d'une récurrence ultérieure, plusieurs options de traitement sont énumérées par les auteurs des documents retenus, bien que le niveau de preuve associé à ces options soit généralement faible.

Plusieurs auteurs recommandent l'administration d'un régime posologique standard de fidaxomicine pour le traitement des épisodes récurrents. En effet, ce traitement est recommandé avant le recours à la vancomycine par l'IDSA (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve), alors que le NICE estime qu'il s'agit du traitement à privilégier en cas de rechute survenant moins de 12 semaines après la résolution des symptômes, et d'une option de traitement acceptable pour les récurrences survenant plus de 12 semaines après la résolution des symptômes [Johnson *et al.*, 2021; NICE, 2021]. Enfin, selon l'ASCRS, la fidaxomicine représente un traitement acceptable pour les infections récurrentes ou réfractaires chez les personnes dont l'état est stable si la greffe de microbiote fécal n'est pas disponible (forte recommandation, niveau de preuve modéré) [Poylin *et al.*, 2021].

La vancomycine administrée selon un régime dégressif pulsé est également évoquée dans plusieurs documents. L'ESCMID estime que ce traitement peut être envisagé lorsque la fidaxomicine ne peut être employée (faible recommandation, niveau de preuve très faible), alors que l'IDSA considère l'administration de vancomycine selon un schéma dégressif pulsé plutôt comme une option additionnelle à la fidaxomicine pour le traitement des récurrences multiples (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve) [Johnson *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. En présence d'épisodes répétés, ce traitement est également recommandé par les JSC-JAID (faible recommandation) et la WSES (forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible), alors qu'il est considéré par l'ASCRS comme un traitement acceptable des infections récurrentes ou réfractaires chez les personnes dont l'état est stable si la greffe de microbiote fécal n'est pas disponible (forte recommandation, niveau de preuve modéré) [Poylin *et al.*, 2021].

Pour tout épisode survenant plus de 12 semaines après la résolution des symptômes, le NICE recommande également l'administration d'un régime posologique standard de vancomycine [NICE, 2021]. De façon similaire, ce traitement est recommandé en première intention (faible recommandation B) par les JSC-JAID pour les épisodes récurrents d'infection associée à *C. difficile* [Kunishima *et al.*, 2022]. Toutefois, bien qu'il soit également recommandé par l'IDSA pour une deuxième récurrence ou une récurrence subséquente, le régime standard de vancomycine n'est pas recommandé seul, mais

plutôt suivi par l'administration de rifaximine à raison de 400 mg TID durant 20 jours [Johnson *et al.*, 2021].

L'IDSA suggère également l'administration d'un régime étendu pulsé de fidaxomicine (200 mg de fidaxomicine BID durant 5 jours, puis 200 mg 1 fois tous les 2 jours durant 20 jours) avant le recours à un régime posologique standard de vancomycine pour les personnes qui présentent des épisodes récurrents (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve). Toutefois, selon le NICE, la preuve des avantages d'un régime étendu pulsé de fidaxomicine est insuffisante pour justifier de recommander un régime posologique non indiqué plutôt qu'un régime posologique indiqué (200 mg PO BID durant 10 jours) [NICE, 2021].

Enfin, pour le traitement des récurrences (deux ou plus) sévères, compliquées ou fulminantes, l'ASCRS recommande le recours à une forte dose de vancomycine (500 mg PO QID) en combinaison avec du métronidazole (500 mg IV TID), et ce, avec ou sans vancomycine administrée par voie rectale [Poylin *et al.*, 2021].

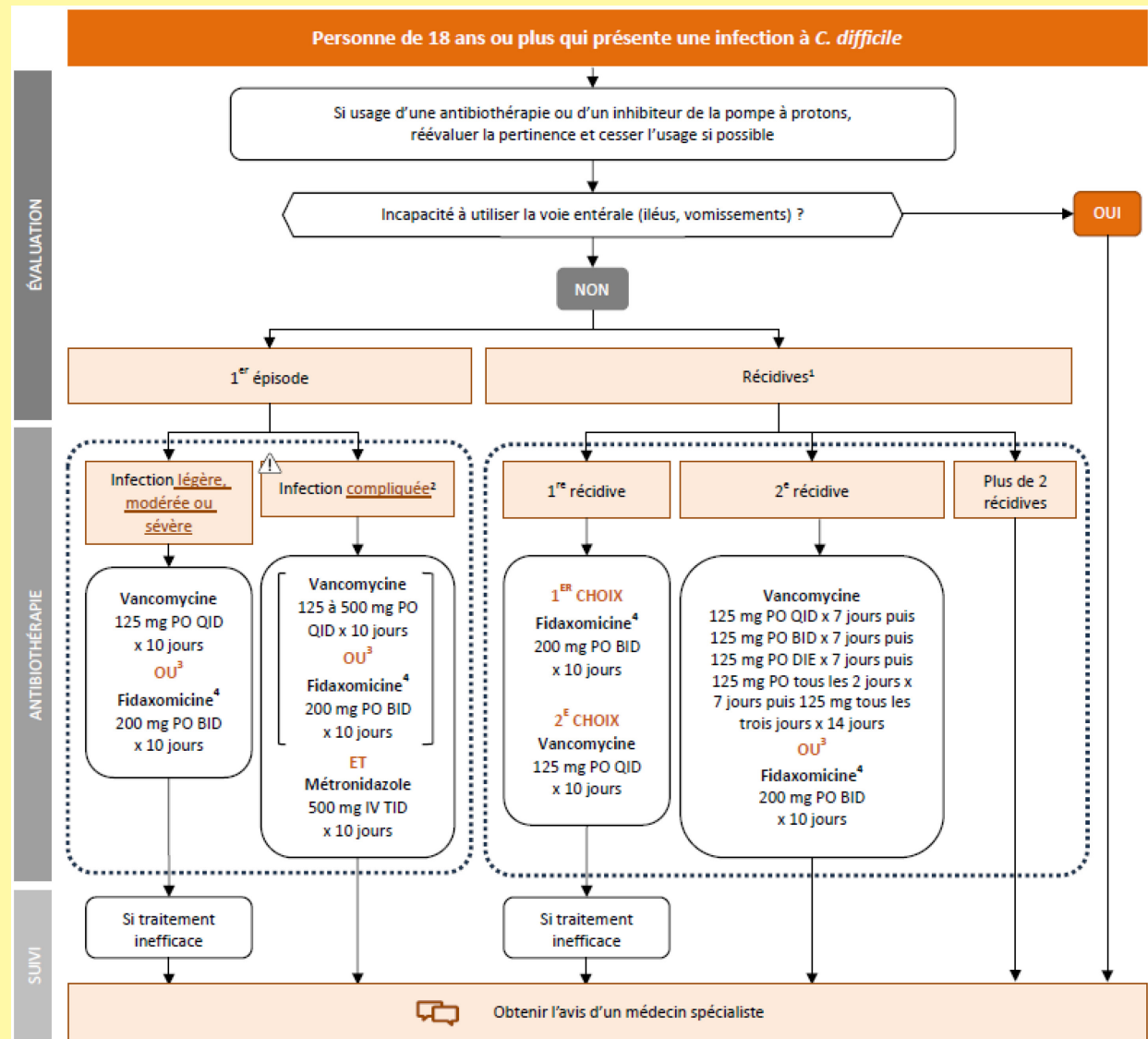
### **Perspective des parties prenantes**

Selon les parties prenantes consultées, en présence d'une deuxième récurrence, la fidaxomicine est employée comme option de traitement dans certains milieux, tout comme la vancomycine en régime dégressif pulsé. Certains professionnels de la santé estiment qu'en cas d'échec du traitement à la vancomycine un traitement de fidaxomicine pourrait être pertinent, puisque cet antibiotique épargne davantage le microbiote intestinal, alors qu'en cas d'échec du traitement avec la fidaxomicine la vancomycine en dose dégressive pourrait être utilisée. Les parties prenantes, qui rappellent qu'il existe plusieurs schémas de vancomycine dégressifs et qu'il n'est pas possible de les comparer afin de déterminer la supériorité de l'un ou l'autre, estiment que tous les schémas respectent le même principe. Elles rappellent que l'objectif d'un tel régime n'est pas, contrairement à ce qui est souvent véhiculé, de détruire complètement la charge résiduelle de *C. difficile* au fur et à mesure que les spores se transforment en cellules végétatives, mais plutôt de contrôler la croissance de la bactérie tout en épargnant le microbiote intestinal normal résiduel afin de permettre à ce dernier de reprendre le contrôle sur la prolifération de *C. difficile*. Pour cette raison, certaines parties prenantes précisent qu'elles favorisent un régime dont la partie intensive (haute dose) est plus courte et dont la partie terminale (faible dose) est plus longue.

Dans tous les cas de récurrences multiples, les professionnels de la santé sont unanimes quant à la nécessité d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste afin, notamment, d'évaluer la possibilité de recourir à des traitements comme la rifaximine, la fidaxomicine administrée selon un régime étendu pulsé, la transplantation de microbiote fécal ou d'autres options. Par exemple, en présence d'une deuxième récurrence, certaines parties prenantes estiment qu'un spécialiste pourrait évaluer la disponibilité de la transplantation de microbiote fécal ou le recours à un régime pulsé étendu de fidaxomicine. Toutefois, bien que ce régime posologique soit couvert par le critère de remboursement de la RAMQ, certaines parties prenantes estiment que son schéma plus complexe pourrait ne pas être suivi correctement par la personne malade.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS DANS LA POPULATION ADULTE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, l'algorithme suivant a été élaboré :



1. **Récurrence** : réapparition de symptômes nécessitant un traitement au cours des 12 semaines suivant la guérison clinique d'un épisode adéquatement traité.
2. **Infection compliquée** : l'usage du métronidazole par voie intraveineuse ou le recours à une forte dose de vancomycine sont jugés importants en cas d'iléus confirmé ou suspecté. Lorsque l'état clinique s'est significativement amélioré et sans iléus, envisager l'arrêt du métronidazole intraveineux et, si de fortes doses de vancomycine sont employées en début de traitement, le retour à une dose standard (125 mg). Un médecin spécialiste pourrait administrer de la vancomycine par voie rectale, prolonger la durée du traitement ou envisager une approche chirurgicale.
3. Le choix entre les options de traitement pourrait être fait selon le contexte clinique et les préférences de la personne.
4. **Fidaxomicine (code AI582)** : médicament d'exception. Indications reconnues pour le paiement par la RAMQ pour le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) chez les personnes présentant :
  - au moins un des facteurs de risque de récurrence suivants : - Âge ≥ 65 ans; - Immunosuppression grave; ou
  - une première récurrence d'infection, soit la réapparition de symptômes nécessitant un traitement dans les 12 semaines suivant la guérison clinique de l'infection initiale; ou
  - une allergie à la vancomycine.

## 2.6.4 Antibiothérapie pour la population pédiatrique

Les documents publiés par le NICE et la SCP sont les seuls qui contiennent des recommandations relatives au traitement de l'infection associée à *C. difficile* dans la population pédiatrique. Alors que NICE préconise le recours aux traitements recommandés dans la population adulte, la SCP a plutôt chois d'adapter les recommandations destinées à la population pédiatrique formulées en 2018 par l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada [NICE, 2021; Upton D. Allen, 2023; Loo *et al.*, 2018].

### Information et recommandations tirées des documents retenus

#### Traitement d'un épisode initial chez l'enfant

Pour le traitement d'un épisode initial dans la population pédiatrique, qu'il soit jugé léger, modéré ou sévère, le NICE recommande la vancomycine en première intention et la fidaxomicine en deuxième intention et ne formule aucune recommandation d'usage pour le métronidazole [NICE, 2021]. Toutefois, selon cet institut, le traitement de l'infection associée à *C. difficile* chez les enfants et les jeunes adultes devrait être amorcé uniquement par un médecin spécialiste ou après avoir obtenu son avis. De plus, en cas d'infection menaçant le pronostic vital, le NICE, qui ne formule aucune recommandation de traitement, estime qu'il est important de demander d'urgence l'avis d'un spécialiste (qui pourrait inclure une consultation en chirurgie) [NICE, 2021].

Pour le traitement d'une infection bénigne, la SCP recommande plutôt de cesser l'antibiotique précipitant et d'assurer une consultation si les symptômes s'aggravent ou si l'état de l'enfant ne s'améliore pas durant les 48 heures après l'arrêt de l'antibiotique précipitant [Upton D. Allen, 2023]. Lorsque l'épisode est jugé modéré, la SCP recommande alors l'administration de métronidazole à raison de 30 mg/kg par jour répartis en 4 doses durant 10 à 14 jours et rappelle de ne pas dépasser une dose maximale de 2 g par jour) [Upton D. Allen, 2023]. La SCP estime que le traitement de choix pour la maladie grave sans complication consiste en l'administration de vancomycine par voie orale à raison de 40 mg/kg par jour répartis en 4 doses durant 10 à 14 jours, pour une dose maximale de 500 mg par jour [Upton D. Allen, 2023]. En cas d'infection sévère et complexe, elle recommande alors de combiner le traitement de vancomycine à l'administration de métronidazole par voie intraveineuse à raison de 30 mg/kg par jour répartis en 4 doses durant 10 à 14 jours (dose maximale de 2 g par jour). Enfin, en cas d'iléus complet, l'ajout d'une instillation de vancomycine par voie rectale en respectant une dose maximale de 2 g par jour de vancomycine peut être envisagé [Upton D. Allen, 2023].

#### Traitement des récurrences chez l'enfant

Pour le traitement d'une rechute survenant dans la population pédiatrique – nouvel épisode d'infection survenant dans un intervalle de 12 semaines après la résolution des symptômes de l'épisode antérieur – le NICE, qui recommande l'usage de la fidaxomicine, considère également ce traitement comme l'une des options possibles dans le cas d'une récurrence, le nouvel épisode survenant plus de 12 semaines après la résolution des

symptômes de l'épisode antérieur [NICE, 2021]. L'autre option de traitement recommandée par le NICE pour la gestion des récurrences qui surviennent dans la population pédiatrique est la vancomycine [NICE, 2021].

En présence d'une première récurrence d'infection survenant dans la population pédiatrique, la SCP estime qu'il est possible, d'une part, de reprendre le traitement administré à l'épisode initial, ou, d'autre part, d'utiliser de la vancomycine à raison de 40 mg/kg par jour répartis en 4 doses orales durant 10 jours [Upton D. Allen, 2023]. Selon la SCP, le taux de récurrences cliniques, établi entre 15 % et 35 %, n'est pas attribuable à la pharmacorésistance, et le risque de deuxième récurrence ne semble pas lié à l'antibiotique sélectionné pour traiter une première récurrence (métronidazole ou vancomycine). Toutefois, cette société rappelle que l'usage chronique et prolongé de métronidazole n'est pas recommandé en raison des préoccupations théoriques relatives à la neurotoxicité de cet antibiotique [Upton D. Allen, 2023]. Pour les récurrences subséquentes, la SPC recommande le recours à la vancomycine administrée selon une posologie régressive pulsée, qui s'établit, par exemple, comme suit : 40 mg/kg par jour répartis en 4 doses durant 10 à 14 jours, soit l'équivalent de 10 mg/kg par dose, jusqu'à concurrence de 125 mg/kg par dose, suivi de 10 mg/kg par dose 2 fois par jour durant 1 semaine, suivi de 10 mg/kg par dose 1 fois par jour durant 1 semaine, puis enfin de 10 mg/kg par dose tous les 2 ou 3 jours durant 2 à 8 semaines [Upton D. Allen, 2023]. La SCP précise que l'objectif de ce régime posologique est à la fois de garder le contrôle sur les formes végétatives du *C. difficile* et de permettre le rétablissement d'une flore intestinale normale [Upton D. Allen, 2023].

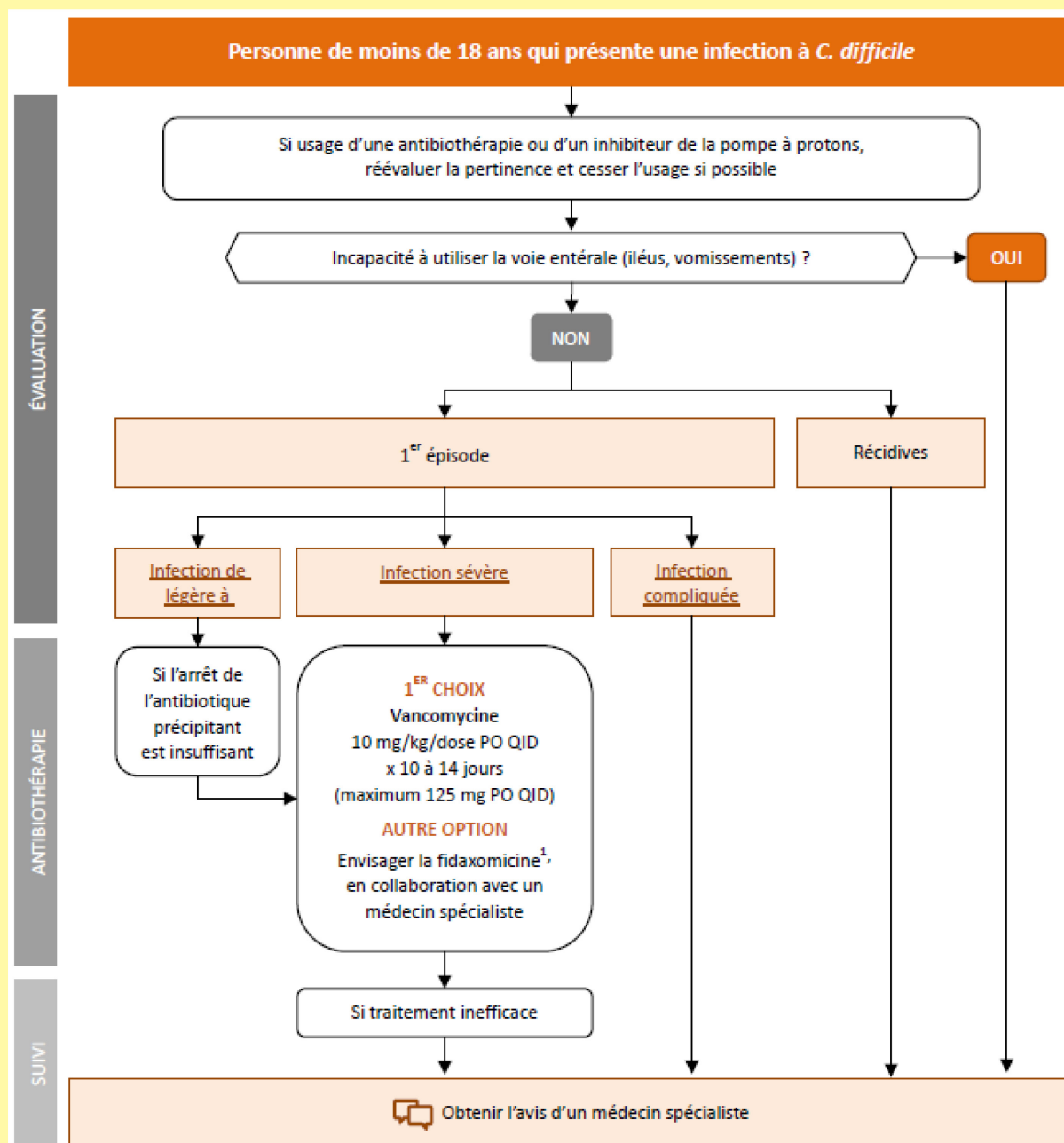
### **Perspective des parties prenantes**

Questionnées sur la fréquence et le type d'infections pédiatriques associées à *C. difficile* rencontrées dans leur pratique, les parties prenantes consultées soulignent que les infections communautaires sont rares en pédiatrie, sauf chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires intestinales. Les infections sévères, voire compliquées, seraient également rarement rencontrées en première ligne chez les enfants, tout comme les récurrences. Certains professionnels de la santé soulignent que les enfants suivis en gastroentérologie sont ceux qui présentent des infections à *C. difficile* de modérées à sévères, et ils sont, dans la plupart des cas, hospitalisés. Ils précisent par ailleurs qu'il s'agit fréquemment d'enfants atteints de maladies inflammatoires intestinales ou suivis en oncologie, et que la vancomycine est l'antibiotique le plus souvent employé pour traiter ces infections. Toutefois, selon certains professionnels de la santé, la fidaxomicine commence également à être employée chez les enfants dans quelques établissements, et son usage est fait le plus fréquemment en collaboration avec un médecin spécialiste en maladies infectieuses. L'usage de la fidaxomicine en pédiatrie est jugé adéquat par les parties prenantes consultées qui estiment que ce traitement peut être administré en première ligne, bien que son usage soit encore limité par des considérations économiques ou simplement parce que les professionnels de la santé sont plus habitués de recourir à la vancomycine. Enfin, comme pour la population adulte, les parties prenantes consultées sont d'avis que le métronidazole est de moins en moins employé

en pédiatrie et elles estiment qu'il est adéquat de ne plus considérer cet antibiotique comme une option de traitement des infections associées à *C. difficile*.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS DANS LA POPULATION PÉDIATRIQUE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, l'algorithme suivant a été élaboré :



1. Indication non approuvée par Santé Canada pour la population pédiatrique.

## 2.6.5 Suivi

### 2.6.5.1 Réponse au traitement

#### Information et recommandations tirées des documents retenus

Dans les documents retenus, on peut trouver quelques repères relatifs au suivi à effectuer lorsqu'une thérapie empirique est amorcée en cas de suspicion d'une infection associée à *C. difficile*. Ainsi, lorsqu'une infection non compliquée ne répond pas au traitement antibiotique, mais que l'état de la personne ne se détériore pas ou ne progresse pas vers une infection compliquée, l'ESCMID estime adéquat de réévaluer, avec précaution, le diagnostic d'infection associée à *C. difficile* et d'envisager une autre cause (énoncé de bonne pratique) [van Prehn *et al.*, 2021]. De même, le NICE estime que, si des antibiotiques ont déjà été administrés en cas de suspicion d'une infection associée à *C. difficile*, il convient d'envisager l'arrêt de ces antibiotiques lorsque les résultats des analyses ne confirment pas l'infection [NICE, 2021].

Bien que peu de documents fournissent des recommandations relatives au suivi à effectuer auprès des personnes atteintes d'une infection confirmée, certains repères sont parfois mentionnés. À titre d'exemple, le NICE propose de réévaluer la personne lorsque les symptômes ou les signes de l'infection ne s'améliorent pas comme prévu, ou s'ils s'aggravent rapidement ou significativement, et précise qu'un suivi journalier pourrait être requis si la personne est hospitalisée [NICE, 2021]. Selon l'ESCMID, la réponse au traitement devrait être observée chaque jour et évaluée après au moins trois jours, en présupposant que l'état de la personne ne se dégradera pas durant le traitement [van Prehn *et al.*, 2021].

Afin de déterminer l'efficacité du traitement, le NICE préconise le jugement clinique [NICE, 2021]. Toutefois, l'ESCMID définit la réponse au traitement par la résolution de la diarrhée et l'évacuation d'une selle formée (ou normale pour la personne), avec le maintien de la résolution durant le traitement ainsi qu'au moins 48 heures après la fin de ce dernier, et ce, sans autre besoin de traitement contre *C. difficile*. En plus de ces conditions, l'ESCMID estime nécessaire que les paramètres de sévérité (cliniques, biochimiques, radiologiques) se soient améliorés et qu'aucun autre signe de maladie sévère ne se soit développé [van Prehn *et al.*, 2021]. Dans tous les autres cas, le traitement est considéré comme un échec. Par ailleurs, toujours selon l'ESCMID, une diminution significative de la fréquence des selles pourrait également être considérée comme un signe, au moins partiel, de réponse au traitement [van Prehn *et al.*, 2021]. Enfin, ces auteurs rappellent que la diarrhée peut prendre d'une à plusieurs semaines avant de se résorber complètement [NICE, 2021; van Prehn *et al.*, 2021].

#### Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont en accord avec l'information issue des documents retenus concernant la marche à suivre en cas de suspicion d'infection associée à *C. difficile*. Ainsi, si un traitement empirique est amorcé dans l'attente des résultats des analyses de biologie médicale, elles rappellent la

nécessité de cesser ce traitement lorsque les résultats obtenus pour ces analyses sont négatifs.

Questionnées sur le suivi à effectuer auprès des personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*, les parties prenantes précisent que ce suivi est généralement personnalisé en fonction des besoins manifestés par la personne atteinte. Ils estiment qu'un traitement inefficace se présente comme une persistance des symptômes initiaux ou une détérioration de l'état de la personne en traitement, et ce, après environ 48 à 72 heures. De plus, ils soulignent que, puisque la diarrhée peut prendre quelques semaines à se résorber complètement, certaines personnes dont l'état s'est significativement amélioré pourraient encore présenter, en fin de traitement, une très légère diarrhée comme effet secondaire du traitement. Ils estiment donc adéquat de cesser le traitement après 10 jours et d'observer l'état de la personne. Enfin, selon certains d'entre eux, la proportion de personnes dont l'état ne s'améliore pas au cours des trois jours après l'amorce d'un traitement approprié serait très limitée. Cela se produirait essentiellement chez des personnes atteintes d'une maladie grave qui nécessite des soins intensifs.

#### 2.6.5.2 Infection réfractaire

##### Information et recommandations tirées des documents retenus

L'infection réfractaire est définie dans quelques documents, qui fournissent parfois des recommandations pour gérer cette situation clinique. Ainsi, l'ESCMID, qui considère qu'il s'agit d'une infection qui ne répond pas aux traitements antibiotiques recommandés (c'est-à-dire une absence de réponse après trois à cinq jours de thérapie), précise que l'infection réfractaire peut être observée dans le cas d'une infection non compliquée, tout comme dans le cas d'une infection compliquée [van Prehn *et al.*, 2021]. De façon similaire, les JSC-JAID définissent l'infection réfractaire comme une infection au cours de laquelle les traitements standards ne permettent pas d'obtenir une guérison complète ou de résoudre les caractéristiques cliniques, ce qui entraîne des récives [Kunishima *et al.*, 2022]. Enfin, l'ASCRS définit plutôt l'infection réfractaire par la présence de plus de trois selles molles ou liquides par jour en présence d'un résultat positif d'analyse de toxines, et ce, malgré une thérapie appropriée [Poylin *et al.*, 2021].

Bien que certains documents formulent des recommandations pour la gestion des infections qui ne répondent pas à l'antibiothérapie standard, ces recommandations sont variables et ne sont pas appuyées par un niveau de preuve élevé. Par exemple, dans le cas où les antibiotiques de première ou de deuxième intention seraient inefficaces, le NICE recommande d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste, qui pourrait prescrire de la vancomycine jusqu'à 500 mg QID durant 10 jours, avec ou sans ajout de métronidazole administré par voie intraveineuse à raison de 500 mg 3 fois par jour durant 10 jours [NICE, 2021]. De même, les JSC-JAID, qui précisent qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes qui ont reçu de fortes doses de vancomycine et ceux qui ont reçu une dose régulière, recommandent néanmoins faiblement l'administration d'une dose de 500 mg de vancomycine (orale ou par infusion dans 100 ml de solution saline)

4 fois par jour durant 10 jours lorsque l'administration d'une dose standard de vancomycine n'est pas efficace, ou en cas de choc, d'hypotension, de mégacôlon ou d'iléus (faible recommandation) [Kunishima *et al.*, 2022]. Toutefois, selon l'ESCMID, l'usage de fortes doses de vancomycine n'est pas recommandé pour le traitement d'un épisode initial (forte recommandation basée sur un niveau de preuve faible) [van Prehn *et al.*, 2021]. L'ESCMID, qui souligne que la preuve clinique est insuffisante pour appuyer le recours à une forte dose de vancomycine, estime qu'une dose standard de 125 mg permet d'obtenir des niveaux élevés d'antibiotique intraluminal et rappelle qu'il subsiste des préoccupations relativement à une pression sélective favorisant le développement d'une résistance [van Prehn *et al.*, 2021]. En accord avec l'ESCMID, l'ACG estime que des doses plus élevées de vancomycine sont peu susceptibles d'être bénéfiques et il suggère d'envisager d'autres causes de la diarrhée s'il n'y a pas de réponse à une dose standard de vancomycine [Kelly *et al.*, 2021]. Enfin, la WSES souligne que des doses allant jusqu'à 500 mg ont été employées chez des personnes atteintes d'infections sévères ou fulminantes (définies par une hypotension ou un choc, un iléus ou un mégacôlon), bien qu'il existe peu de données à ce sujet [Sartelli *et al.*, 2019]. Toutefois, selon l'ESCMID, l'ajout de métronidazole par voie intraveineuse à l'antibiothérapie standard n'est pas recommandé pour le traitement d'une infection sévère (faible recommandation basée sur un niveau de preuve très faible), mais les JSC-JAID recommandent de considérer la combinaison avec le métronidazole si le traitement avec la vancomycine n'est pas efficace (faible recommandation) [Kunishima *et al.*, 2022; van Prehn *et al.*, 2021]. Enfin, certains auteurs rappellent que l'administration d'un antibiotique peut être faite par voie rectale ou naso-duodénale lorsque la voie orale n'est pas disponible [van Prehn *et al.*, 2021; Sartelli *et al.*, 2019].

### **Perspective des parties prenantes**

Lorsque le traitement est inefficace, les parties prenantes estiment qu'il est important d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste pour guider la marche à suivre et elles rappellent qu'il est pertinent d'envisager l'intervention d'une équipe interdisciplinaire. Elles mentionnent qu'en pratique un changement d'antibiotique est parfois effectué en cours de traitement lorsqu'il n'y a pas de réponse (p. ex. de la vancomycine vers la fidaxomicine), alors que la diarrhée persistante est fréquemment explicable par une autre cause, y compris par la vancomycine elle-même. Ainsi, s'il n'y a pas de réponse au traitement, les professionnels de la santé estiment que l'avis d'un spécialiste est important afin, notamment, d'évaluer les autres causes possibles de la diarrhée, qui pourraient ne pas être liées à une infection à *C. difficile*.

#### **2.6.5.3 Consultation avec un collègue expérimenté ou orientation vers la médecine spécialisée**

### **Information et recommandations tirées des documents retenus**

Pour la gestion des infections confirmées associées à *C. difficile*, certains repères sont parfois présentés, dans les documents retenus, concernant la nécessité de l'intervention d'un médecin spécialiste ou encore quant à la nécessité d'orienter une personne prise en

charge dans la communauté vers un milieu hospitalier. Ainsi, pour les personnes prises en charge en milieu ambulatoire, le NICE mentionne d'orienter vers un milieu hospitalier celles qui sont gravement malades ou qui présentent une aggravation rapide ou significative des symptômes ou signes de l'infection [NICE, 2021]. De même, le NICE recommande d'envisager une prise en charge en milieu hospitalier pour les personnes qui présentent un risque élevé de complications ou de récurrences – p. ex. en raison de facteurs individuels comme l'âge, la fragilité ou des comorbidités [NICE, 2021]. De plus, le NICE recommande de veiller à ce que les personnes hospitalisées souffrant d'une infection confirmée ou suspectée à *C. difficile* soient prises en charge par une équipe multidisciplinaire pouvant inclure un microbiologiste, un spécialiste des maladies infectieuses, un gastroentérologue, un chirurgien, un pharmacien ou un diététicien, selon les besoins [NICE, 2021].

Dans les cas d'infections à *C. difficile* compliquées, plusieurs documents recommandent également une consultation avec un médecin spécialiste. En effet, certains auteurs recommandent de consulter un chirurgien pour tous les cas d'infections sévères et compliquées (énoncé de bonne pratique selon l'ESCMID) [Poylin *et al.*, 2021; van Prehn *et al.*, 2021]. De même, la WSES estime que les personnes atteintes d'une infection sévère qui progresse en toxicité systémique devraient bénéficier d'une consultation précoce et d'une évaluation en vue d'une éventuelle intervention chirurgicale [Sartelli *et al.*, 2019]. Enfin, le NICE recommande, pour la prise en charge et le suivi des infections fulminantes, le recours à une équipe interdisciplinaire comprenant, notamment, des disciplines comme les soins critiques, la gastroentérologie, les maladies infectieuses ainsi qu'une intervention rapide en chirurgie [NICE, 2021].

Une consultation en médecine spécialisée est aussi recommandée par plusieurs auteurs en présence d'une infection réfractaire. Ainsi, l'ESCMID considère comme une bonne pratique de consulter un chirurgien aussitôt que la condition d'une personne se détériore et qu'elle ne répond pas à l'antibiothérapie contre *C. difficile* (énoncé de bonne pratique) [van Prehn *et al.*, 2021]. De même, lorsque les antibiotiques de première ou de deuxième intention sont inefficaces, le NICE recommande de consulter un médecin spécialiste [NICE, 2021]. De façon similaire, la SCP, qui mentionne qu'il est difficile de guérir les cas réfractaires et les récurrences multiples, conseille de consulter des professionnels expérimentés avec ce type de traitement [Upton D. Allen, 2023].

Enfin, on trouve également quelques recommandations, moins unanimes, concernant l'infection récurrente ou encore l'infection dans la population pédiatrique. Ainsi, selon la WSES, les personnes atteintes d'une infection récurrente devraient également être traitées par des cliniciens expérimentés [Sartelli *et al.*, 2019] alors que, selon le NICE, le traitement de l'infection associée à *C. difficile* chez les enfants et les jeunes adultes devrait être amorcé uniquement par ou après avoir obtenu l'avis d'un médecin spécialiste [NICE, 2021]. En pédiatrie, la SCP estime pour sa part que les thérapies de deuxième intention et les thérapies expérimentales devraient être envisagées uniquement au cas par cas et en collaboration avec un spécialiste en infectiologie [Upton D. Allen, 2023]. De même, pour toute infection compliquée ainsi que s'il n'y a pas d'amélioration avec les

antibiotiques de première ou de deuxième intention, le NICE recommande de consulter rapidement un médecin spécialiste [NICE, 2021].

### **Perspective des parties prenantes**

Pour les personnes qui présentent un premier épisode d'infection associée à *C. difficile* confirmée, si l'épisode est jugé léger, modéré ou sévère, les parties prenantes consultées estiment qu'il est pertinent d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste s'il n'y a pas d'amélioration clinique comme attendu. Toutefois, elles estiment qu'il est important d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste dans tous les cas d'infections sévères compliquées. En effet, la présence d'un sepsis, d'une perforation ou d'un mégacôlon nécessite l'avis de médecins spécialisés, par exemple en chirurgie, en gastroentérologie ou en infectiologie. Ainsi, en accord avec les documents retenus, les parties prenantes suggèrent d'envisager l'intervention d'une équipe interdisciplinaire qui pourrait, par exemple, inclure des expertises telles que la gastroentérologie, la microbiologie-infectiologie, la chirurgie ou la pharmacie. En présence d'une première récurrence d'une infection associée à *C. difficile*, les professionnels de la santé consultés estiment que l'avis d'un médecin spécialiste est requis uniquement si le traitement est inefficace, alors que pour une deuxième récurrence ou une récurrence ultérieure l'avis d'un médecin spécialiste est requis, notamment puisqu'une posologie différente, une intervention chirurgicale ou une greffe de microbiote intestinal pourrait être envisagée, au cas par cas.

Pour la population pédiatrique, les parties prenantes consultées sont d'avis qu'un premier épisode d'infection jugé léger, modéré ou sévère peut être pris en charge en première ligne et elles estiment que l'avis d'un médecin spécialiste est requis lorsque le traitement est inefficace. Toutefois, pour toute infection compliquée ainsi que pour toute récurrence de l'infection, elles rappellent que l'avis d'un médecin spécialiste est requis.

Enfin, selon certains professionnels de la santé, quelques études ont pu démontrer un lien entre la diversité du microbiote intestinal et la diversité de l'alimentation, bien qu'aucun guide de pratique clinique n'aborde ce sujet. Ils estiment donc qu'il est pertinent de suggérer aux personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile* de diversifier leur alimentation pour aider à rétablir le microbiote intestinal.

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE — SUIVI**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur les principes de traitement de l'infection associée à *C. difficile*, et ce, en plus des recommandations contenues dans les algorithmes de prise en charge :

- La diarrhée peut prendre quelques semaines à se résorber complètement.
- La diversification de l'alimentation peut contribuer au rétablissement du microbiote intestinal.

Note : L'information pourrait être libellée légèrement différemment dans l'outil clinique.

## 2.7 Considérations économiques

### 2.7.1 Coûts unitaires et coûts estimés par traitement

À titre indicatif et pour les besoins des travaux, les coûts des principaux régimes posologiques disponibles pour le traitement des infections associées à *C. difficile* ont été calculés à partir de la *Liste des médicaments* (voir [tableau 3](#)) [RAMQ, 2024]. Ainsi, au Québec, le coût d'un traitement de métronidazole est nettement inférieur (moins de 10 \$) au coût d'un régime standard de vancomycine (autour de 200 \$), qui, malgré son coût élevé, demeure encore plus économique qu'un régime standard de fidaxomicine (autour de 1 500 \$). En cas d'infection compliquée, l'ajout de métronidazole administré par voie intraveineuse à une forte dose de vancomycine engendre un coût de traitement de plus de 1 200 \$ alors que l'ajout du métronidazole intraveineux à un régime standard de fidaxomicine augmente d'environ 400 \$ le coût déjà élevé de la fidaxomicine (coût total autour de 1 900 \$). Enfin, pour la prise en charge des récurrences multiples, un régime dégressif pulsé de vancomycine coûte près de 300 \$, ce qui reste nettement inférieur à un régime standard ou un régime étendu pulsé de fidaxomicine, pour lesquels les prix sont relativement similaires.

**Tableau 3 Coûts unitaires et coûts totaux des principaux régimes posologiques recommandés**

Régimes posologiques		Coût unitaire (\$)	Coût du traitement (\$)
Vancomycine	125 mg PO QID x 10 jours	5,18	207,20
	500 mg PO QID x 10 jours	10,36	828,80
	Schéma dégressif pulsé	5,18	295,26
Fidaxomicine	200 mg PO BID x 10 jours	79,20	1 584,00
	Schéma pulsé étendu	79,20	1 504,80
Métronidazole	500 mg PO TID x 10 jours	0,06	3,43
	500 mg IV TID x 10 jours	14,58	437,40

#### CONSTATS — DIMENSION ÉCONOMIQUE

Pour le traitement des infections associées à *C. difficile*, le coût d'un traitement standard au métronidazole administré par voie orale est nettement inférieur au coût d'un traitement oral standard de vancomycine. Le traitement à l'aide d'un régime standard de fidaxomicine demeure le plus coûteux, et son remboursement est autorisé par la RAMQ pour les personnes qui présentent un facteur de risque important de récurrence (âge supérieur ou égal à 65 ans ou immunosuppression grave), une récurrence d'infection ou une allergie à la vancomycine.

## FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi qu'une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques. La méthodologie de ces travaux comprend également une consultation des parties prenantes engagées dans la prise en charge des personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile*.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir les éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, y compris la médecine d'urgence, la microbiologie-infectiologie, la gastroentérologie pédiatrique et la pharmacie. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation du rapport par des lecteurs externes (une infectiologue pédiatre, un médecin de famille et un gastroentérologue) a permis de vérifier en amont de la publication la clarté et l'utilité du guide d'usage optimal, ainsi que de soulever des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations contenues dans l'outil clinique. Afin de s'assurer que l'outil clinique découlant des travaux est clair, utile à la pratique et adapté à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels qui interviennent en première ligne dans divers milieux ont aussi été consultés. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à la validation externe des travaux couvrent différentes régions sociosanitaires, y compris Montréal, la Capitale-Nationale et l'Estrie.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent toutefois être signalées. Par exemple, parmi les guides de pratique clinique retenus pour réaliser les travaux, les recommandations ciblant la population pédiatrique sont en quantité limitée et, selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II), la rigueur du processus d'élaboration des guides, qui varie d'un document à l'autre, est parfois inférieure à 70 %. Alors que certains auteurs accordent plus d'importance à l'efficacité d'un antibiotique, d'autres ajustent leurs recommandations en fonction des considérations économiques entourant leur mise en œuvre. Plusieurs aspects abordés dans les différents documents sont variables, notamment en ce qui concerne les définitions du niveau de sévérité de l'infection – p. infection sévère, infection fulminante, infection compliquée. Alors que certains auteurs formulent des recommandations applicables à tout épisode initial, sans préciser de niveau de sévérité associé, d'autres formulent des recommandations qui varient selon le niveau de sévérité de l'épisode initial, voire de la récurrence. De plus, alors que certains auteurs distinguent la première récurrence des récurrences ultérieures ou encore la rechute d'une récurrence, d'autres auteurs formulent des recommandations applicables à tout épisode de récurrence. Dans les documents retenus, on peut également noter que certaines pratiques semblent appuyées par peu de données, en particulier pour le traitement des infections compliquées – p. ex. usage de fortes doses de vancomycine, d'une combinaison de vancomycine et de métronidazole ou d'un autre régime de traitement avec la fidaxomicine.

Lors des travaux, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée concernant l'application des recommandations de traitements ou des analyses de laboratoire. Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risques associés, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé de la première et de la deuxième ligne, la perspective des personnes atteintes d'une infection associée à *C. difficile* n'a pas été colligée, ni celle des citoyens.

# CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Plusieurs enjeux de mise en œuvre, soulevés au cours des présents travaux, sont présentés ci-dessous.

## **Faciliter l'accès à un traitement efficace qui réduit le risque de récurrence en favorisant la diffusion de l'information**

Bien que la fidaxomicine soit un antibiotique efficace qui permet de réduire le risque de récurrence de l'infection, cette option de traitement, moins bien connue des professionnels de la santé, demeure coûteuse, ce qui pourrait la rendre difficilement accessible pour certaines personnes. Il existe par ailleurs des programmes financés par les sociétés pharmaceutiques participantes, qui permettent aux résidents canadiens d'économiser sur les médicaments d'ordonnance, mais ces solutions sont également méconnues des professionnels de la santé. La mise à jour du guide d'usage optimal de l'INESSS s'inscrit dans la volonté de mieux faire connaître cette option de traitement par les professionnels de la santé, notamment afin d'optimiser la prise en charge des populations les plus à risque.

## **Ajouter des repères pour guider la démarche diagnostique dans un contexte d'hétérogénéité des analyses disponibles**

Pour établir le diagnostic des infections associées à *C. difficile*, bien que le recours à des algorithmes en deux étapes soit probablement répandu au sein des laboratoires du Québec, les analyses effectuées peuvent être différentes selon le parc d'équipement d'un hôpital, l'organisation des espaces de travail et la prévalence locale de l'infection. Dans le cadre de la mise à jour du GUO, l'ajout d'information sur les analyses de biologie médicale disponibles au Québec et de repères relatifs à l'interprétation des résultats a comme objectif de guider la démarche diagnostique dans le contexte de l'hétérogénéité existante, et ce, afin de favoriser un usage optimal des antibiotiques.

## **Assurer un suivi adapté à la population et au type d'infection**

Enfin, l'ajout de repères relatifs à la nécessité d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste, voire la participation d'une équipe interdisciplinaire, a pour objectif de favoriser une évaluation précoce des meilleures options de traitement à envisager et de réduire le risque de récurrences. Bien qu'il puisse être complexe d'orienter une personne vers un médecin spécialiste en régions plus éloignées, il pourrait parfois être suffisant d'obtenir l'avis d'un médecin spécialiste pour adapter, au besoin, la prise en charge des personnes atteintes d'une infection à *C. difficile*.

## **PROCHAINE MISE À JOUR**

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ce guide selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, les changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés, notamment, par le MSSS ou l'INSPQ ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux pourraient être consultées pour vérifier si elles jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents.

## RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Fiche de renseignements sur le *Clostridium difficile* (*C. difficile*). [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2014a.  
Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/fiche-renseignements-clostridium-difficile-difficile.html> (consulté le 1er octobre 2024).
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes – *Clostridium difficile* [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2014b.  
Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/clostridium-difficile-fiche-technique-sante-securite-agents-pathogenes.html> (consulté le 1er octobre 2024).
- APOTEX INC. PrAPO-METRONIDAZOLE TABLETS - comprimés de métronidazole 250 mg. Monographie de produit 2024.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES). Classes d'antibiotiques et allergies croisées. Montréal, QC : APES; 2013.
- Baunwall SMD, Dahlerup JF, Engberg JH, Erikstrup C, Helms M, Juel MA, et al. Danish national guideline for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and use of faecal microbiota transplantation (FMT). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2021;56(9):1056-77.
- Benchimol EI, Turner D, Mann EH, Thomas KE, Gomes T, McLernon RA, Griffiths AM. Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: clinical and radiographic characteristics. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1524-31.
- Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernandez P, Borges M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter* 2020;33(2):151-75.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *Cmaj* 2010a;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *Cmaj* 2010b;182(10):E472-8.
- DAILYMED. Label : DIFICID - fidaxomicin [site Web]. Drug Label Information 2024.  
Disponible à : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dd966338-c820-4270-b704-09ef75fa3ceb> (consulté le 26 novembre 2024).

- Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. Clin Exp Gastroenterol 2020;13:203-10.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(4):452-60.
- Dilnessa T, Getaneh A, Hailu W, Moges F, Gelaw B. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of Clostridium difficile among hospitalized diarrheal patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2022;17(1):e0262597.
- European Medicines Agency (EMA). Dificlir (fiacomine) Aperçu de Dificlir et pourquoi il est autorisé dans l'Union Européenne. Amsterdam, Netherlands : EMA; 2020. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
- Fawley J et Napolitano LM. Vancomycin Enema in the Treatment of Clostridium difficile Infection. Surg Infect (Larchmt) 2019;20(4):311-6.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement de la diarrhée ou de la colite associée au Clostridioïdes difficile - Annexes complémentaires. Québec, QC : INESSS; 2025.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile au Québec : lignes directrices pour les établissements de soins - 3<sup>e</sup> édition. Québec, QC : INSPQ; 2005. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/362>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Guide de réponse à une éclosion de diarrhée associée au Clostridium difficile (DACD) en milieu hospitalier. Québec, QC : INSPQ; 2015. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/1964>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Mesures de prévention et de contrôle du Clostridium difficile dans les milieux d'hébergement et de soins de longue durée. Guide de pratique professionnelle. Québec, QC : INSPQ; 2018. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2378>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Sommaire des résultats de la surveillance laboratoire des souches de Clostridioïdes difficile d'acquisition nosocomiale et communautaire au Québec, 2018-2019. Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2697>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Direction de la valorisation scientifique et qualité. Québec, QC : INSPQ; 2021. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées à Clostridioïdes difficile au Québec, 2023-2024. Surveillance et vigie - Rapport de surveillance. Québec, QC : INSPQ; 2024. Disponible à :

[https://www.inspq.qc.ca/publications/3572?utm\\_source=Institut+national+de+sant%C3%A9+publique+du+Qu%C3%A9bec&utm\\_campaign=6f86215350-resonances-2024\\_11\\_15&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_b5d9f3a57e-6f86215350-71589751](https://www.inspq.qc.ca/publications/3572?utm_source=Institut+national+de+sant%C3%A9+publique+du+Qu%C3%A9bec&utm_campaign=6f86215350-resonances-2024_11_15&utm_medium=email&utm_term=0_b5d9f3a57e-6f86215350-71589751).

- Jamp Pharma Corporation. Pr JAMP-VANCOMYCIN 125 mg et 250 mg de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine). Monographie 2019.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021;73(5):e1029-e44.
- Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. J Clin Epidemiol 2019;108:64-76.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol 2021;116(6):1124-47.
- Kunishima H, Ohge H, Suzuki H, Nakamura A, Matsumoto K, Mikamo H, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. J Infect Chemother 2022;28(8):1045-83.
- Loo GV, Davis I, Embil J, Evans AG, Hota S, Lee C, et al. Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada treatment practice guidelines for Clostridium difficile infection. Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada 2018;3(2):71-92.
- Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, et al. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. PLoS ONE 2021;16(4):e0250356.
- Marchandin H, Anjou C, Poulen G, Freeman J, Wilcox M, Jean-Pierre H, Barbut F. In vivo emergence of a still uncommon resistance to fidaxomicin in the urgent antimicrobial resistance threat Clostridioides difficile. J Antimicrob Chemother 2023;78(8):1992-9.
- McQuaid KR. Intestinal Motility Disorders. Dans : Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, Gandhi M, réd. Current Medical Diagnosis & Treatment 2024. New York, NY : McGraw-Hill Education; 2024. Disponible à : [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202219524](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202219524) (consulté le 2024/12/04).
- Merck Canada Inc. Pr DIFICID(R) - Fidaxomicine - comprimé pelliculé 200 mg. Monographie de produit 2019.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2024-2025. Les annexes MSSS; Québec, QC : MSSS; 2024. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003725/>.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clostridioides difficile infection: antimicrobial prescribing (NG199). NICE Guideline. London, UK : NICE; 2021. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199>.
- Poylin V, Hawkins AT, Bhama AR, Boutros M, Lightner AL, Khanna S, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Clostridioides difficile Infection. Dis Colon Rectum 2021;64(6):650-68.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments. Québec, QC : RAMQ; 2024. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca>.
- Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019;14:8.
- Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis 2016;62(5):574-80.
- Sholeh M, Krutova M, Forouzesh M, Mironov S, Sadeghifard N, Molaeipour L, et al. Antimicrobial resistance in Clostridioides (Clostridium) difficile derived from humans: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance & Infection Control 2020;9(1):158.
- Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, Morgan RL. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2020;159(2):697-705.
- Tabak YP, Zilberberg MD, Johannes RS, Sun X, McDonald LC. Attributable burden of hospital-onset Clostridium difficile infection: a propensity score matching study. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(6):588-96.
- Upton D. Allen. Le Clostridium difficile dans les populations d'âge pédiatrique. Document de principes Société canadienne de pédiatrie (SCP); 2023. Disponible à : <https://cps.ca/fr/documents/position/clostridium-difficile-dans-les-populations-pediatrique>.
- 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 2021;27 Suppl 2:S1-s21.
- Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, Lazar S, Bosis S, Korczowski B, et al. Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind Clinical Trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 2020;71(10):2581-8.

# ANNEXE I

## Méthodologie

La méthodologie proposée pour réaliser ces travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS et inclut l'appréciation de recommandations ou de positions cliniques, ainsi que de données contextuelles et expérientielles. Les différentes sources d'information qui ont été employées pour répondre à chacune des questions d'évaluation sont résumées dans le [tableau I-1](#).

**Tableau I-1 Source d'information pour chacune des questions d'évaluation**

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE
Données scientifiques, information, positions et recommandations	Documents contenant des repères cliniques, des positions et des recommandations cliniques et de santé publique		X		
	Ouvrages de référence.		X		
Données et éléments contextuels	Listes de médicaments de la RAMQ, monographies et documents d'agences réglementaires canadiennes (Santé Canada) et américaines.		X		X
	Documents de ministères et d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux, d'agences ou instituts de santé publique du Québec (INSPQ, LSPQ) et du Canada (ASPC), établissements du réseau de la santé et des services sociaux du Québec, ordres, fédérations et associations professionnelles, INESSS, AMC.		X		
	Données et statistiques en santé publiées par l'INSPQ ou d'autres organismes	X			
Perspectives parties prenantes <sup>1</sup>	Consultation des parties prenantes <sup>2</sup>	X	X	X	X

Abréviations et acronymes : AMC : Agence des médicaments du Canada; ASPC : Agence de santé publique du Canada; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec; LSPQ : Laboratoire de santé publique du Québec; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; X : Source analysée et considérée dans la triangulation des données et la formulation de recommandations.

<sup>1</sup>: Les parties prenantes incluent le comité consultatif, les lecteurs externes, les futurs utilisateurs ainsi que les informateurs clés consultés de façon ponctuelle.

## **Méthodes de synthèse de l'information, des positions et des recommandations cliniques**

### **Types de revue de la littérature**

Revue systématique de la littérature pour la dimension clinique [Lunny *et al.*, 2021; Johnston *et al.*, 2019].

### **Source de données et stratégie de repérage de la littérature**

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique, de façon itérative. La recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE (OVID), Embase (OVID) et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) en 2022, MEDLINE (OVID) et Embase (OVID) en 2024.

Une recherche manuelle de la littérature a également été menée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec le thème des travaux. Seuls les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organismes établis dans des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada ont été consultés – p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Espagne, Suisse, Royaume-Uni (y compris l'Écosse) et le Japon.

Les sites Web des agences réglementaires états-uniennes et européennes ont aussi été consultés pour vérifier, notamment, les indications des antibiotiques (métronidazole, fidaxomicine et vancomycine) et les posologies recommandées.

Des ouvrages de références médicales ont aussi été consultés (p. ex. *Manuel Merck*).

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents (méthode « boule-de-neige »).

### **Documentation de la recherche de la littérature**

Le conseiller en information scientifique (bibliothécaire) affecté au projet a élaboré, en collaboration avec les professionnelles scientifiques, la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus est itératif afin d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature scientifique dans les bases de données a été documentée par le conseiller en information scientifique.

### **Processus de mise à jour du repérage de la littérature**

Les principaux sites Web d'agences d'évaluation, de santé publique ou réglementaire ou encore de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec le thème des travaux ont été consultés au cours du mois précédant la validation externe (lecture externe et consultation de futurs utilisateurs) pour repérer de nouveaux documents ou des mises à jour de documents retenus. La décision de mettre à jour la recherche

d'information à l'aide des banques de données bibliographiques a été prise au cas par cas.

### Critères et processus de sélection de la littérature

La sélection des publications pour la dimension clinique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis au [tableau I-2](#). Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des documents répondant aux questions d'évaluation. La sélection a ensuite été réalisée par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus complète ou la plus récente a été retenue pour l'analyse.

Au moment de la sélection des documents à partir de la lecture des textes intégraux, la raison d'une exclusion a été inscrite dans un tableau. Des diagrammes de flux selon le modèle PRISMA, illustrant le processus de sélection des documents retenus pour les revues systématiques, sont disponibles dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025].

**Tableau I-2 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique)**

Critères d'inclusion	
<b>POPULATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultes et enfants atteints ou présumément atteints de diarrhée associée à <i>C. difficile</i> (premier épisode d'infection légère, modérée, sévère ou compliquée, première récurrence, récurrences multiples)</li> </ul>
<b>INTERVENTION D'INTÉRÊT</b> (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Démarche diagnostique</li> <li>Conduite thérapeutique (traitements ciblés : fidaxomicine, vancomycine, métronidazole, probiotiques et antibioprofylaxie)</li> <li>Prise en charge globale</li> <li>Orientation vers la médecine spécialisée</li> </ul>
<b>PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médecins, personnel infirmier et pharmaciens</li> </ul>
<b>OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS</b> (résultats)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic, traitement et suivi</li> </ul>
<b>CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION</b> ( <i>health care setting and context</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommandations de pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques membres avant les années 90 et dont le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Canada seront consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, Espagne, Suisse, France, Royaume-Uni [Écosse incluse], Japon).</li> <li>Première ligne : les cliniques médicales, les GMF-UMF, les cliniques de soins infirmiers, le guichet d'accès à la première ligne, les cliniques privées, les pharmacies, les centres</li> </ul>

<b>Critères d'inclusion</b>	
	hospitaliers, les centres d'hébergement et autres milieux de soins où les personnes qui présentent des symptômes peuvent se présenter (p. ex. : CISSS, CIUSSS).
<b>TYPES DE PUBLICATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques</li> <li>▪ Ouvrage de référence en médecine et en pharmacologie pour des repères cliniques peu présents dans les autres documents</li> </ul>
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avril 2019 à août 2024</li> </ul>
<b>LANGUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Français ou anglais</li> </ul>

<b>Critères d'exclusion</b>	
<b>POPULATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populations particulières (p. ex. personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, atteintes d'un cancer, qui ont reçu une greffe de cellules souches)</li> </ul>
<b>INTERVENTION D'INTÉRÊT</b> (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transplantation de microbiote fécal pour le traitement des infections associées à <i>C. difficile</i></li> <li>▪ Prise en charge chirurgicale des infections sévères ou fulminantes associées à <i>C. difficile</i></li> </ul>
<b>OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS</b> (résultats)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandations ou modalités de bonne pratique clinique en lien avec la prévention des infections associées à <i>C. difficile</i>.</li> </ul>
<b>CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION</b> ( <i>health care setting and context</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé, la population et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec</li> </ul>
<b>TYPES DE PUBLICATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Documents reprenant des recommandations d'un autre document retenu.</li> <li>▪ Documents dont les recommandations reposent sur des recommandations de GPC obsolètes (publiés en deçà de 2019 et dont des mises à jour sont disponibles).</li> <li>▪ Revue systématique (avec ou sans méta-analyse) et sans recommandations.</li> <li>▪ Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires.</li> </ul>

## Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide des outils d'évaluation énumérés ci-dessous. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne, si nécessaire.

Les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II) [Brouwers *et al.*, 2010a; 2010b]. L'outil ROBIS (*Risk Of Bias in Systematic reviews*) a été utilisé pour évaluer la qualité des revues systématiques avec ou sans méta-analyse [Whiting *et al.*, 2016].

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicale ou des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée, tout comme les publications retenues permettant de répondre à des questions portant sur les dimensions populationnelle, organisationnelle, économique.

Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus à l'étape de la sélection à partir de leur lecture sont rapportés dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2025].

## Extraction

Pour les documents avec recommandations cliniques, seuls les documents dont la qualité méthodologique a été jugée acceptable, basée sur le domaine de la rigueur scientifique de l'outil d'évaluation AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*), ont été retenus pour l'extraction et l'analyse. De l'information et des recommandations cliniques de documents dont la qualité méthodologique a été jugée moins acceptable, mais dont la crédibilité scientifique semble indéniable, pourraient avoir été extraites s'il n'y avait pas d'autre document de meilleure qualité méthodologique disponible pour répondre à une des questions d'évaluation (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention considérée dans les travaux) ou encore si le document provenait d'une société savante canadienne.

L'extraction a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité et elle a été contrevérifiée par un deuxième professionnel.

## Analyse et synthèse

Une analyse critique des documents retenus a été effectuée par un professionnel scientifique pour résumer les similarités et les différences entre l'information, les recommandations, les données scientifiques extraites et les caractéristiques distinctives entre les documents. L'ensemble a été résumé dans une synthèse narrative en tenant compte de la qualité méthodologique des documents (p. ex. rigueur d'élaboration, indépendance éditoriale) et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et

lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations a été précisée lorsque disponible.

Aucune analyse ou synthèse de l'information et des recommandations cliniques tirées d'ouvrages de référence médicale ou de sources tertiaires en pharmacologie n'a été effectuée, à moins d'une exception.

### **Méthode de synthèse des données et éléments contextuels**

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des : lois, règlements, normes, plans d'action, cadres de référence, services pour la population ou les personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, protocoles et outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada, programme de gratuité, statistiques, données de santé ou enfin des critiques ou réactions de regroupement ou d'associations d'utilisateurs, ou de cliniciens québécois à l'endroit de l'objet de l'évaluation. La collecte de cette information sert généralement à documenter certains aspects des dimensions populationnelle, socioculturelle, économique, organisationnelle et clinique.

### **Lois, règlements, normes, programmes, plans d'action, répertoires, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada**

#### **Type de revue de la littérature**

Revue narrative<sup>7</sup> de la littérature.

#### **Source de données et stratégie de collecte**

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de praticiens ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec et du Canada. Des protocoles ou outils cliniques sur la prise en charge ou la prévention de la diarrhée associée à *C. difficile*, élaborés par des établissements de santé au Québec, le MSSS ou des ministères et organismes en santé et en services sociaux d'autres provinces et territoires canadiens, ont aussi été recherchés.

La disponibilité et le statut des médicaments au Canada ont été vérifiés via le [site Web de Santé Canada](#), y compris la page Web portant sur les [pénuries de médicaments](#). De même, les [Listes de médicaments](#) et les critères de remboursement des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec, ainsi que la [codification](#) de certains médicaments d'exception, ont aussi été consultés.

---

<sup>7</sup> Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue qui a pour objectif de « présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique » [INSPQ, 2021].

Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

Le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) a aussi été consulté.

### **Extraction**

À l'exception de l'information relative aux critères de remboursement ou de celle tirée des monographies, aucune extraction dans un tableau n'a été faite pour les aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyse. Le cas échéant, l'extraction a été réalisée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et vérifiée par un deuxième professionnel.

### **Analyse et synthèse**

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique puis vérifiés par une deuxième personne.

### **Statistiques de santé d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux**

Les données sur la surveillance des maladies infectieuses de l'INSPQ ont été consultées.

Pour les présents travaux, il n'a pas été jugé pertinent de rechercher les données d'antibiorésistance, puisque la résistance au métronidazole, à la vancomycine et à la fidaxomicine est rarement rapportée [Marchandin *et al.*, 2023; Dilnessa *et al.*, 2022; Sholeh *et al.*, 2020].

### **Méthodes d'analyse économique**

Aucune analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire n'a été effectuée. Toutefois, les coûts unitaires des antibiotiques ainsi que les coûts des différents traitements disponibles au Québec ont été recherchés et résumés afin de documenter certains aspects de la dimension économique.

### **Méthode de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations**

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ce projet. Cette collecte a notamment permis de compléter les autres sources de données pour mieux répondre aux questions d'évaluation entourant la dimension clinique. Elle a également permis d'apprécier différents aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle, économique et environnementale importants pour le jugement de valeur. Les échanges ont permis de comparer l'information recensée dans la littérature à

la pratique clinique québécoise ainsi que de recueillir des données et savoirs expérientiels, des enjeux, des obstacles ou des facilitateurs de la pratique. Les noms des personnes consultées sont indiqués dans les pages liminaires du présent rapport.

## **Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie**

### **Informateurs clés**

Selon la pertinence, une informatrice clé spécialisée dans les analyses de laboratoire a été consultée afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects de la démarche diagnostique ou l'organisation des services nécessitant une clarification, une précision ou une mise à jour ou comportant des enjeux.

### **Comité consultatif**

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec le thème des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il est composé de professionnels de la santé qui détiennent différentes spécialités et expertises et qui exercent selon le thème des travaux. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et pratique ainsi que l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables. Pour ce faire, il présente de l'information contextuelle (p. ex. organisation des soins et services, trajectoire) ou expérientielle, il apporte son expertise, formule des opinions sur les enjeux professionnels et organisationnels de même que sur les obstacles et les facilitateurs de la prestation de soins et services et apporte d'autres perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants, et les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique puis validés par les membres de l'équipe de projet présents aux rencontres. Ces documents, qui indiquent la date, le lieu, un résumé des échanges et des précisions sur le suivi à effectuer, ont été consignés dans un espace de travail commun réservé aux présents travaux.

### **Analyse et synthèse**

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus ou de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique selon des thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer l'information tirée des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

## Processus et méthode d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et de l'outil clinique<sup>8</sup>, l'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, économique et socioculturelle, et ce, en tenant compte de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels et de la perspective des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés dans le [tableau I-3](#) ci-dessous. Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe avec le niveau de confiance que les avantages d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients, ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont d'abord été invités, via un processus itératif informel, à échanger sur l'ensemble de la preuve et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées ultimement à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique (si pertinent), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés, puis le contenu a été retenu lorsqu'il était approuvé par la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés par courriel sur les documents finaux. L'approbation finale des recommandations contenues dans l'outil clinique est généralement considérée comme unanime lorsque 100 % des participants sont en accord ou majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants sont favorables. Un avis est jugé partagé lorsque 51 % à 79 % des membres sont en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer des recommandations cliniques issues du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe. Lorsque des changements au contenu ont été proposés en cours de validation, les

---

<sup>8</sup> Le singulier est employé pour alléger le texte, mais plusieurs outils cliniques peuvent être réalisés dans un même projet.

membres du comité consultatif ont été consultés par courriel afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

**Tableau I-3 Formulation des recommandations**

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ est associée à une obligation légale</li> <li>✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b>doit ou ne doit pas être appliquée</b> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b>doit ou ne doit pas être appliquée</b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et</li> <li>✓ que l'intervention ou le choix de la décision est raisonnable dans le contexte québécois, voire efficient (coût-efficacité) — s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle technologie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b>devrait ou ne devrait pas être appliquée</b> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b>devrait être appliquée</b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe,</p> <p>en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe d'action directif à l'infinitif (p. ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse</li> <li>✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité) — s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle technologie</li> <li>✓ que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux sont disponibles et peuvent être considérés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</b> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b>pourrait être</b> appliquée selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe;</p> <p>en employant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p>ou</p> <p>en employant un verbe d'action subjectif (p. ex. proposer, envisager, considérer, offrir ou suggérer)</p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ S'il n'y a pas de données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants, ou à certains choix décisionnels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b>pourrait être considérée au cas par cas</b> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <b>pourrait être considéré au cas par cas</b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<p>Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est employé.</p>

### Validation par les pairs

Des lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils ont été choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire à la fois du rapport de la série Guides et Normes et de l'outil clinique. Bien qu'ils révisent l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes ne révisent pas et ne sont pas conviés à approuver les versions finales.

Plusieurs futurs utilisateurs potentiels venant de différentes régions du Québec ont également été sollicités pour répondre à un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur une version préliminaire de l'outil clinique. Ce processus a pour objectif d'assurer la qualité globale de l'outil clinique, la clarté et la complétude de l'information présentée ainsi que l'applicabilité des recommandations. Les futurs utilisateurs ont également été questionnés sur les sections de l'outil jugées les plus utiles à leur pratique ainsi que sur les situations ou les contextes pour lesquels ils estiment que la consultation de l'outil représente une valeur ajoutée – p. ex. formation, contexte réel de soins et services, prise en charge de populations particulières. Les futurs utilisateurs ne valident pas la version définitive de l'outil.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, les documents produits ont été ajustés.

Les noms et affiliations des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont indiqués dans les pages liminaires du rapport.

## **Confidentialité et considérations éthiques**

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, a été invité à prendre connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

## **Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des futurs utilisateurs et des informateurs clés (qui seront interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités), a déclaré les intérêts ou rôles d'ordre personnel, professionnel ou institutionnel susceptibles de la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la *Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS*. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles et les modalités de gestion qui ont été mises en place sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du présent rapport.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

