

## Est-ce que la vancomycine est supérieure au métronidazole pour le traitement des récurrences de diarrhées associées au *Clostridium difficile* ?

Nathalie Willame, Daniel J.G. Thirion

**Titre de l'article :** Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada. Clin Inf Dis 2006;42:758-64

**Auteurs :** Jacques Pépin, Sophie Routhier, Sandra Gagnon et Isabel Brazeau

**Commanditaires :** Aucun.

**Cadre de l'étude :** Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), hôpital tertiaire

**Devis :** Étude rétrospective

**Objectifs de l'étude :** Déterminer si l'administration du même agent utilisé en traitement de l'épisode initial de diarrhée, associée au *Clostridium difficile* (DACD), est appropriée comme traitement lors d'une première récurrence.

**Sujets :** Tous les patients diagnostiqués avec un DACD entre janvier 1991 et juin 2005 au CHUS.

**Interventions :** Évaluation des traitements avec du métronidazole par voie orale, 250 mg quatre fois par jour ou 500 mg trois fois par jour, pour une durée de 10 à 14 jours, comparée aux traitements avec de la vancomycine, à raison de 125 à 500 mg quatre fois par jour, pour une durée de 10 à 14 jours.

**Points évalués :** Probabilité qu'un patient soit atteint d'une seconde récurrence de DACD. La récurrence est définie comme un épisode de DACD qui survient dans les deux mois suivant l'épisode initial. Il n'y a pas de distinction entre une rechute (infection par la même souche bactérienne) ou une réinfection (par une nouvelle souche). Le taux de complications de DACD à la suite de la première récurrence a été évalué ainsi que les facteurs de risque associés aux complications lors de la première récurrence.

**Résultats :** Un total de 463 patients ayant une première récurrence de DACD ont participé à l'étude. Parmi ceux-ci, 33,3 % (154) ont eu une deuxième récurrence. Le risque d'une deuxième récurrence était identique, que la première récurrence ait été traitée avec la vancomycine, le métronidazole ou avec une combinaison des deux médicaments.

Pour les patients qui ont reçu le métronidazole comme traitement de l'épisode initial, l'utilisation de la vancomycine comme traitement de la première récurrence n'est pas associée à un risque plus faible de deuxième récurrence par comparaison à l'utilisation du métronidazole une seconde fois, et inversement, pour les patients qui ont été traités lors de leur épisode initial avec de la vancomycine, l'utilisation de la vancomycine une deuxième fois n'est pas une meilleure solution par rapport à l'utilisation du métronidazole. Parmi les autres paramètres évalués, l'âge et la durée d'hospitalisation ont été fortement associés au risque d'une seconde récurrence. La probabilité d'une seconde récurrence dans les 60 jours après l'épisode initial était d'autant plus importante que le patient était âgé et que son séjour à l'hôpital était plus long. Le risque de seconde récurrence ne varie pas avec le sexe du patient, ni avec son statut immunitaire, ni selon le taux de créatinine, ni même selon le taux de leucocytes au moment de la première récurrence. Des 463 patients, 51 ont développé une complication lors de leur première récurrence. En revanche, le risque accru de complication de la DACD est fortement associé à l'âge, tout comme à un taux élevé de leucocytes ou de créatinine. Comparativement aux patients traités par le métronidazole, les patients, lors du traitement de la première récurrence par la vancomycine, auraient tendance à développer moins de complications du DACD, mais ces résultats ne sont pas significatifs.

**Conclusions :** Le métronidazole n'est pas moins efficace que la vancomycine pour le traitement d'une première récurrence de DACD. Le risque de complications avec chacun des traitements peut être supérieur aux informations sur le sujet qui sont parues jusqu'à ce jour.

*Nathalie Willame, est pharmacienne hospitalière et étudiante au DES en pharmacie hospitalière clinique à l'Université catholique de Louvain*

*Daniel J.G. Thirion, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., BCPS, est professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*



*Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.*

## Grille d'évaluation critique

---

### Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire ?	NON. Les patients n'ont pas été répartis de façon aléatoire, puisque c'est une étude rétrospective de la pratique effectuée dans un seul centre hospitalier. Les médecins pouvaient sélectionner le traitement de leur choix sans contraintes particulières. Ces choix ont pu être influencés par l'état de santé du patient.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été fait jusqu'au bout ?	OUI. Tous les patients ayant eu une récurrence de DACD entre 1991 et 2005 ont été inclus dans l'étude. Tous les patients ont été suivis pendant une période de 60 jours ou moins après l'épisode évalué. Tout patient décédé en moins de 60 jours ou n'ayant pas présenté de récurrence ou de complications en moins de 60 jours ont été exclus.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	NON APPLICABLE, puisqu'il n'y a pas eu de randomisation. Toutefois, il pourrait y avoir un biais d'exclusion avec les patients décédés en moins de 60 jours. Le décès à la suite d'une DACD est toutefois faible et n'a probablement pas influencé les résultats de la présente étude.
L'intervention a-t-elle été faite à l'insu des patients, des médecins et du personnel concernés ?	OUI. C'est une étude rétrospective, et les patients et le personnel concernés n'ont pas été mis au courant qu'une étude pourrait avoir lieu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON. Il n'est pas clair, selon les résultats présentés dans l'article, si les patients ayant reçu du métronidazole étaient dans des conditions similaires à ceux qui ont reçu de la vancomycine.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche ?	OUI. Les patients ont tous reçu les soins standards

### Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Le risque d'une deuxième récurrence n'était pas moindre lorsque la première récurrence avait été traitée avec le métronidazole, par rapport à la vancomycine. Pour les patients ayant reçu le métronidazole pour traiter l'épisode initial et de la vancomycine pour traiter la première récurrence, le risque de deuxième récurrence n'était pas plus faible que si on avait utilisé les deux fois du métronidazole. Les mêmes conclusions s'appliquent pour le traitement inverse, avec la vancomycine. Les patients dont le facteur de risque était plus important (âge, insuffisance rénale,...), qui auraient été traités lors de leur première récurrence avec de la vancomycine, auraient eu tendance à développer moins de complications de la DACD, comparativement aux patients traités avec du métronidazole. Toutefois, ces résultats ne sont pas significatifs.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

### Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des soins pharmaceutiques ?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ?	OUI, tous les patients diagnostiqués avec un DACD entre 01/1991 et 06/2005 ont été inclus. Les seuls patients exclus sont ceux qui sont décédés en moins de 60 jours et ceux n'ayant pas eu de récurrence en moins de 60 jours après le premier épisode. D'autre part, l'étude comprend les patients affectés durant l'épidémie impliquant la souche ribotype 027/NAP-1 toxinotype III.
Tous les résultats ou impacts cliniques ont-ils été considérés ?	OUI, l'incidence des premières et secondes récurrences ainsi que les risques de complications du DACD ont été abordés.
Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs ?	OUI, le métronidazole n'est pas inférieur à la vancomycine pour le traitement des premières récurrences de DACD. Pour les patients dont les facteurs de risque peuvent mener à des complications de DACD, le traitement de la première récurrence par la vancomycine plutôt que par le métronidazole pourrait diminuer le risque de complications, mais ces résultats ne sont pas significatifs. Le métronidazole est un agent adéquat pour le traitement des premières récurrences de DACD.

**Tableau I :** Facteurs associés à une complication de la DACD pendant la première récurrence (adapté de référence 1)

Caractéristiques	Nombre de patients ayant une DACD compliquée/nombre total de patients (%)	RC ajusté (95 % IC)
Âge (années)	...*	1,039 (1,001-1,079)*, **
Sexe		
Femme	28/259 (10,8)	NS
Homme	23/204 (11,3)	...
Endroit où l'atteinte de la DACD a eu lieu		
Communautaire	6/127 (4,7)	NS
Autre hôpital	0/16 (0,0)	...
CHUS	45/320 (14,1)	...
Période de diagnostic		
1991-2002	15/166 (9,0)	NS
2003-2005	36/297 (12,1)	...
Immunosuppression		
Oui	41/367 (11,2)	NS
Non	10/67 (14,9)	...
Taux maximum de leucocytes x10 <sup>9</sup> cellules/L***		
<10	8/102 (7,8)	1,00
10,0-19,9	13/123 (10,6)	0,84 (0,27-2,61)
≥20,0	21/54 (38,9)	4,44 (1,41-13,98)**
ND	9/184 (4,9)	1,57 (0,16-15,80)
Valeurs maximums de créatinine, µmol/L***		
<100	10/134 (7,5)	1,00
100-199	19/90 (21,1)	3,77 (1,35-10,51)**
≥200	14/40 (35,0)	4,73 (1,48-15,16)**
ND	8/199 (4,0)	0,43 (0,04-4,31)
Traitement administré pour une première récurrence de DACD		
Métronidazole seul	15/115 (13,0)	1,00
Vancomycine seul	12/171 (7,0)	0,49 (0,20-1,20)†
Métronidazole et vancomycine de façon séquentielle	2/20 (10,0)	0,69 (0,13-3,78)†
Métronidazole et vancomycine en combinaison	7/16 (43,8)	3,56 (0,85-14,95)†
Autre traitement	2/8 (25,0)	0,60 (0,09-4,16)†

DACD : diarrhée associée au *Clostridium difficile* ; RC : rapport de cotes ; IC : intervalle de confiance ;

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke ; ND : non disponible

\* Âge évalué en variable continue ; \*\*p < 0,05

\*\*\*valeurs maximales lors de la première semaine suivant le diagnostic de première récurrence de DACD

†ajusté selon l'âge et les valeurs maximales de leucocytes et de créatinine

## Discussion

Le *Clostridium difficile* a été identifié comme agent étiologique de la diarrhée et peut engendrer plusieurs complications, telles que la déshydratation pouvant, entre autres, entraîner le décès, le mégacolon toxique et le choc septique. Les patients peuvent aussi avoir des récurrences qui sont dues soit à une rechute de la première infection soit à une réinfection avec une autre souche<sup>1</sup>. Le traitement de la DACD repose principalement sur deux (2) antibiotiques : le métronidazole et la vancomycine. Depuis 1995, le métronidazole est recommandé comme agent de première ligne pour le traitement du DACD par le *Centers for Disease Control* à Atlanta<sup>2</sup>. L'efficacité comparative des deux agents sur le plan des résultats thérapeutiques, compte

tenu du décès, de la rapidité de résolution des symptômes, des complications et des récurrences, reste à déterminer. Quant à l'innocuité, on préfère minimiser l'utilisation de la vancomycine afin d'éviter l'émergence de résistances<sup>3</sup>. L'utilisation à long terme (>1 mois) du métronidazole est limitée par un risque, quoique faible, de neuropathie périphérique irréversible. Il est maintenant recommandé de réserver la vancomycine aux cas très graves, aux récurrences multiples malgré des traitements répétés au métronidazole et aux patients dont la santé ne s'améliore pas avec l'usage du métronidazole<sup>3</sup>. L'utilisation de vancomycine en première ligne se justifie selon une observation rétrospective où les patients initialement traités avec la vancomycine orale étaient moins enclins à développer des complications ou risquaient

moins de mourir dans le mois suivant le diagnostic initial par rapport au traitement avec le métronidazole<sup>4</sup>. D'un autre côté, on remarque que les patients traités avec le métronidazole, et qui passent à la vancomycine pour des raisons d'échec de traitement sous métronidazole, sont plus souvent sujets aux récurrences<sup>4</sup>. La plupart des recommandations sont donc basées sur l'expérience clinique et l'opinion d'experts. Toute nouvelle information sur la comparaison de ces deux agents est donc digne d'intérêt.

La présente étude évalue si l'administration du métronidazole comme traitement pour une première récurrence de DACD est appropriée. Sur un total de 463 patients évalués, 154 ont eu une seconde récurrence : 98 sont survenues dans les 30 jours suivant l'épisode initial alors que les 56 autres se sont produites dans les 30 à 60 jours. L'âge et la durée d'hospitalisation sont fortement associés à un haut risque de seconde récurrence peu importe le mode de traitement adopté lors de la première récurrence (métronidazole ou vancomycine ou une combinaison des deux (2) molécules).

Le risque de récurrence à la suite du traitement par vancomycine ou métronidazole est élevé et le risque de récurrence avant la période d'épidémie (impliquant la souche ribotype 027/NAP-1 toxinotype III entre 2003 et 2005<sup>5</sup>) n'est pas différent du risque durant celle-ci. Pour l'instant, il y a peu de solutions thérapeutiques de remplacement pour le traitement de DACD. Il n'est pas certain que des doses décroissantes de vancomycine soient efficaces pour la prévention des récurrences. Néanmoins, on émet l'hypothèse que les deux lignes de traitement suppriment la flore intestinale (déjà gravement altérée lors des récurrences de DACD) et, de ce fait, contribuent aux récurrences. Le métronidazole et la vancomycine produisent des réponses comparables, mais aucun des deux traitements n'est une meilleure solution quant aux récurrences<sup>3</sup>. La rapidité avec laquelle on commence le traitement demeure le principal facteur d'efficacité du traitement.

Cette étude présente certaines limites. En effet, les observations ne sont pas basées sur une étude randomisée contrôlée, et elle est limitée à un seul centre hospitalier. La définition des complications regroupe toutes les causes de décès. Or chez les patients âgés présentant de nombreuses comorbidités, l'impact du DACD peut-être surestimé dans les causes de leur décès. De plus, les patients recevant la vancomycine ou le métronidazole ne courent pas plus de risques les uns que les autres de développer des complications. Toutefois, les patients les plus malades ont pu être sélectionnés pour recevoir la vancomycine. À ce stade, il pourrait y avoir un biais de sélection des patients dans les groupes, car les médecins ont tendance à donner la vancomycine à des patients qui ont des pathologies plus lourdes. Dans ce contexte, il serait intéressant de réaliser une étude prospective et randomisée avec une sélection adéquate des patients et une répartition égale dans les différents groupes.

Dans cette étude, les données épidémiologiques sont les mêmes que dans les études menées précédemment : les facteurs de risque identifiés sont l'âge, le risque de récurrence et la durée d'hospitalisation tandis que le risque de complication est, lui, influencé par l'âge, la durée d'hospitalisation, le taux de leucocytes et la valeur de la créatinine. Tous ces facteurs sont liés : les patients plus âgés sont plus malades, avec des déséquilibres plus importants des paramètres mesurés. Les patients âgés sont plus souvent hospitalisés et, de ce fait, plus exposés au risque de contracter une DACD, ce qui nous ramène à la problématique touchant le contrôle des infections nosocomiales. Dans cette étude, on ne peut pas dissocier le risque de contracter une DACD de la gravité de la maladie. À nouveau, une étude prospective et randomisée pourrait différencier ces facteurs confondants. Malgré ces limites, cette étude offre les données les plus probantes dont nous disposons pour l'instant concernant le traitement optimal des premières récurrences de DACD.

En conclusion, si on veut traiter une première récurrence, le métronidazole ou la vancomycine sont associés à la même fréquence de seconde récurrence. Le traitement au métronidazole peut minimiser l'émergence de germes résistants à la vancomycine. Le métronidazole doit être utilisé pour les patients ayant une première récurrence de DACD. La vancomycine doit, quant à elle, être réservée aux cas compliqués de DACD. Les recommandations du Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour la prévention et le contrôle de la diarrhée nosocomiale au *Clostridium difficile* demeurent en application.

Pour toute correspondance :

Daniel J.G. Thirion

Professeur adjoint de clinique, pharmacien

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Téléphone : 514 343-6111, poste 1-5207

Télécopieur : 514 343-6120

Courriel : Daniel.thirion@umontreal.ca

## Références

1. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758-64.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(RR-12):1-13.
3. Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec : lignes directrices pour les établissements de soins. 3e éd. Institut National de Santé Publique du Québec. 2005. 57 pages.
4. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K et coll. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171: 466-72.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et coll. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442-9.