

Infections à *Clostridium difficile* : prévention, diagnostic et traitement




Dr B. CASTAN (CH Ajaccio)





Dr T GALPERINE (CHRU Lille-CHUV Lausanne)

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : GALPERINE TATIANA

Titre : Infections à *Clostridium difficile* : prévention, diagnostic et traitement


 L'orateur ne souhaite pas répondre





-  **Consultant ou membre d'un conseil scientifique :**
Astellas, MSD OUI NON
-  **Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents :**
Astellas, MSD OUI NON
-  **Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations**
Astellas, MSD , Pfizer, Gilead OUI NON
-  **Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique**
Astellas, Actelion, MSD OUI NON

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : CASTAN BERNARD

Titre : Infections à *Clostridium difficile* : prévention, diagnostic et traitement

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  **Consultant ou membre d'un conseil scientifique :**
CORREVIO, MSD, BMS, GILEAD OUI NON
-  **Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents :**
BMS, GILEAD, MSD, SANOFI, PFIZER OUI NON
-  **Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations**
MSD , GILEAD, BMS, EUMEDICA OUI NON
-  **Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique** OUI NON

QUESTION 1

Bactériologie (plusieurs réponses possibles)

- A. Le *Clostridium difficile* (CD) est une bactérie vivant **uniquement** dans l'environnement
- B. Les spores de CD sont fragiles dans l'environnement
- C. Les souches de CD produisent toujours des toxines
- D. Les souches non toxigènes sont non pathogènes
- E. Toutes ces affirmations sont fausses

QUESTION 1

Bactériologie (plusieurs réponses possibles)

- ~~A. Le *Clostridium difficile* (CD) est une bactérie vivant uniquement dans l'environnement~~
- ~~B. Les spores de CD sont fragiles dans l'environnement~~
- ~~C. Les souches de CD produisent toujours des toxines~~
- D. Les souches non toxigènes sont non pathogènes
- ~~E. Toutes ces affirmations sont fausses~~

Rappels

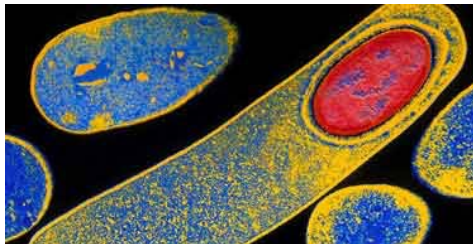


Bactériologie

- BG+, Anaérobie strict
- Spores ++
- Souches toxigènes :
 - Toxines A "entérotoxine" = TcdA
 - Toxine B "cytotoxine" = TcdB
 - Toxine binaire
- Souches non toxigènes = non pathogènes

Habitat

- Intestin de l'homme (1-4%)
- Milieu animal (chevaux, Porc, volaille..)
- Environnement
- **Alimentation ?** : viande, végétaux crus...USA > France (pas d'épidémie)



Bauer MP et al. Lancet 2011
Gould LH et al. Clin infect dis 2010
Barbut F et al. Jmed Microbiol 2013

EPIDEMIOLOGIE

QUESTION 2

Epidémiologie (plusieurs réponses possibles)

- A. Les ICD sont présentes uniquement à l'hôpital
- B. L'incidence est en augmentation
- C. Les ICD augmentent le risque de décès dans les 30 jours
- D. Les récurrences ICD augmentent le risque de décès
- E. *C. difficile* est le premier agent responsable d'infection associée aux soins en Europe

QUESTION 2

Epidémiologie (plusieurs réponses possibles)

- ~~A.~~ Les ICD sont présentes uniquement à l'hôpital
- B. L'incidence est en augmentation
- C. Les ICD augmentent le risque de décès dans les 30 jours
- D. Les récurrences ICD augmentent le risque de décès
- ~~E.~~ *C. difficile* est le premier agent responsable d'infection associée aux soins en Europe

Epidémiologie

- Incidence qui augmente¹ [$3,6 \pm 2,9$ (médiane:2,8, IQR 1,5-4,3)]
- l'ICD augmente de 2,5 fois le risque de décès à 30 jours, indépendamment de l'âge et des comorbidités
- Cas plus graves, mortalité ↑
- **Cas communautaires**² (078/126, formes sévères, communautaires, adultes jeunes)

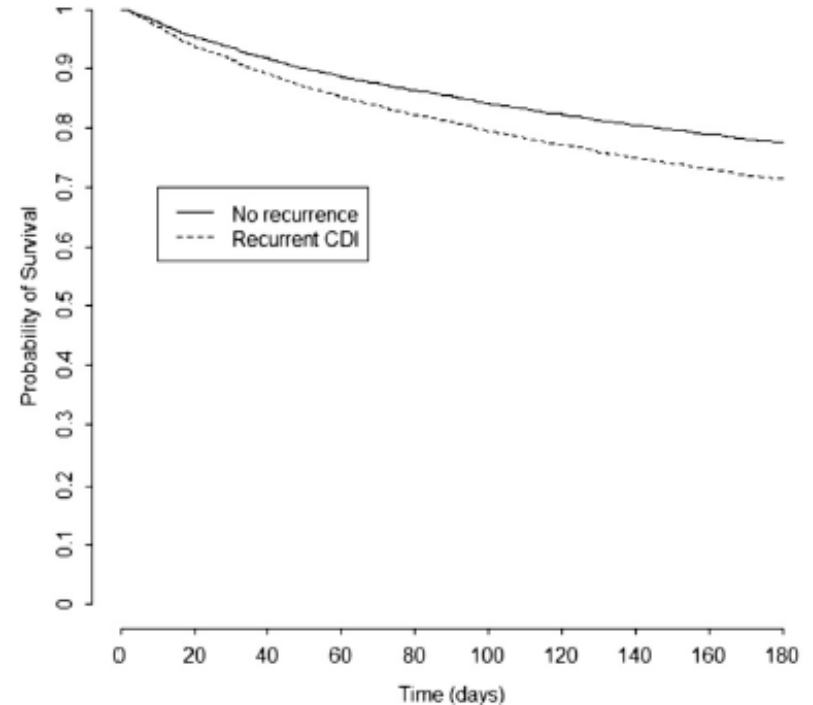
¹ F Barbut. Presse Med 2015. F. EUCLID 2012-2013

² Hensgens et al CID 2014, 2014;20:O1067-74

Epidémiologie

Récidives sont associées à une augmentation

- Réadmissions ¹⁻²
 - Surcoût ³: **9 024 €** per patient
 - coût annuel (France): **28,55 M €**
- Taux de mortalité ¹



3958 patients, 421 avec récidives

1. Olsen MA et al. *Am J Infect Control*. 2015;43:318–322.
2. Olsen MA et al. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:164–170.
3. Le Monnier et al, *JHI* 2015, 91, 117-122

Poids des ICD en Europe et aux USA

- Etats-Unis



- 453 000 ICD/an¹
- 29 300 décès
- 1^{er} agent responsable d'IAS (12.5%)²
- Menace urgente (CDC)

- Europe



- 124 000 ICD/an
- Mortalité attribuable : 3700 DC attribuable/an
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5.4%)³

Surveillance en Europe 2016

Surveillance ICD encouragée par ECDC

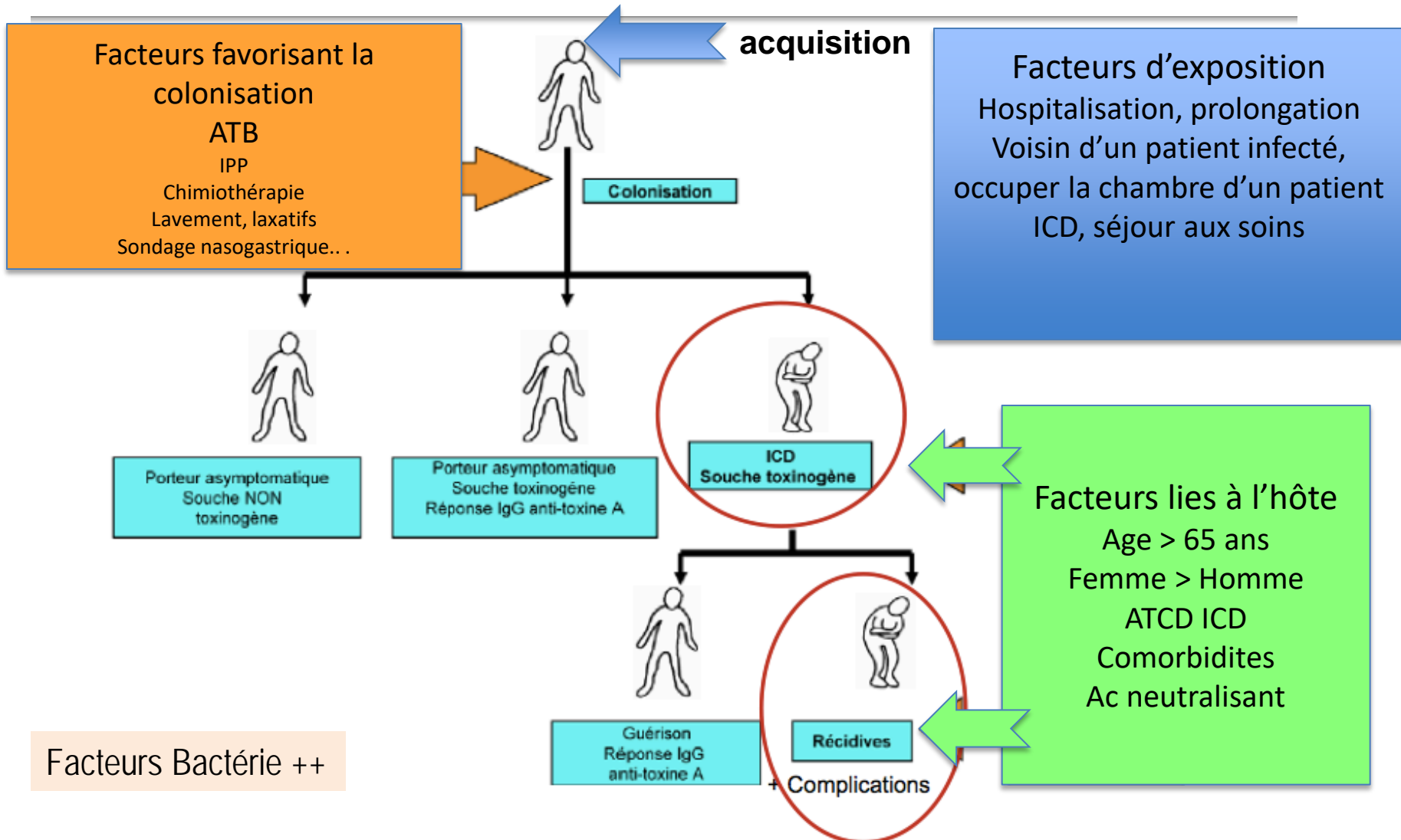
- 14 pays (Autriche, Hongrie, Belgique, France, Finlande, Allemagne, Pays bas, UK, Norvège, Pologne, Roumanie, Serbie, Estonie, Danemark) ont implémenté un système de surveillance en 2011.
- European C difficile infection surveillance Network (ECDIS-net).
- Nouvelle version CDI surveillance in EU/EEA 2016, European surveillance System (TESSy)
- **Objectifs :**
 - Taux d'incidence
 - Données sur l'évolution dont complication et décès
 - Données sur sensibilité des ATB de CDI, ribotype, toxines tcdA et tcdB, binaires.

Messages sur épidémiologie

- ICD sont
 - plus fréquentes (sous diagnostic)
 - Plus graves
- L'ICD et les récurrences augmentent le risque de mortalité avec un poids économique
- Cas communautaires
- Surveillance en Europe ECDC

PHYSIOPATHOLOGIE

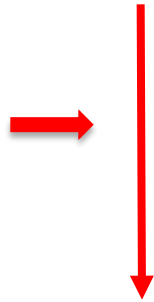
Physiopathologie



D'après Barbut, Le Monnier et Eckert, Reanimation 2011 ; Kyne L. et al., NEJM 2000 ; Kyne L. et al., Lancet 2001 ; Loo V, NEJM 2011

CDI infection

Microbiote



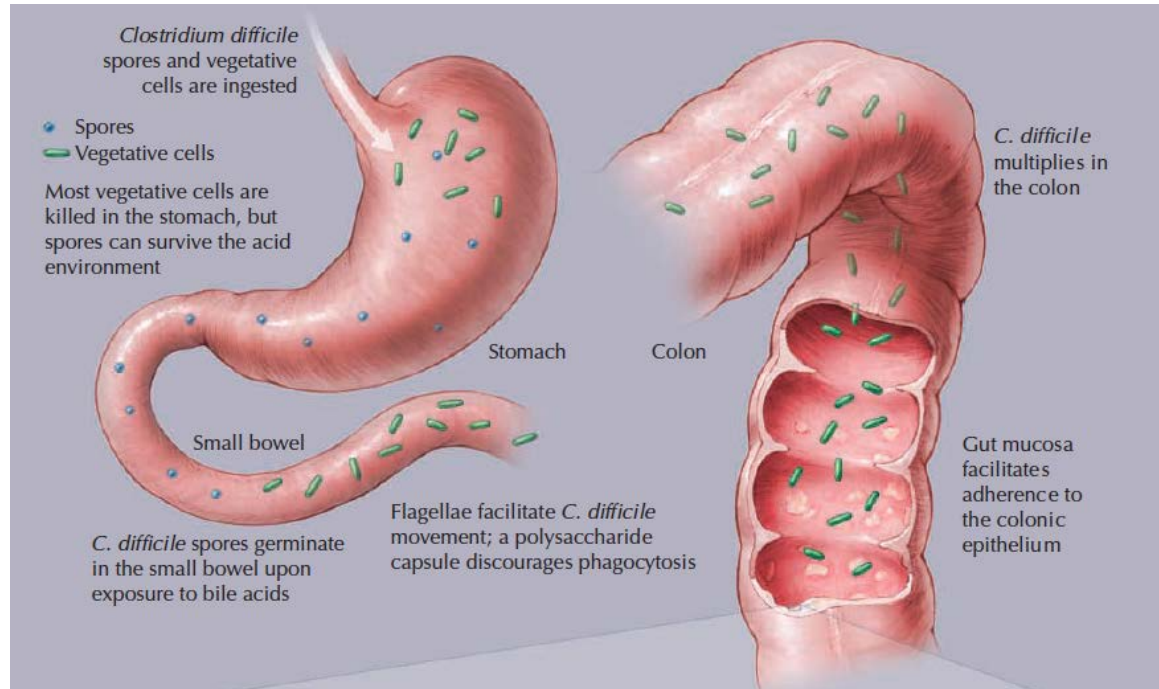
Risks factors:
ATB
Hospitalisation
Age ...

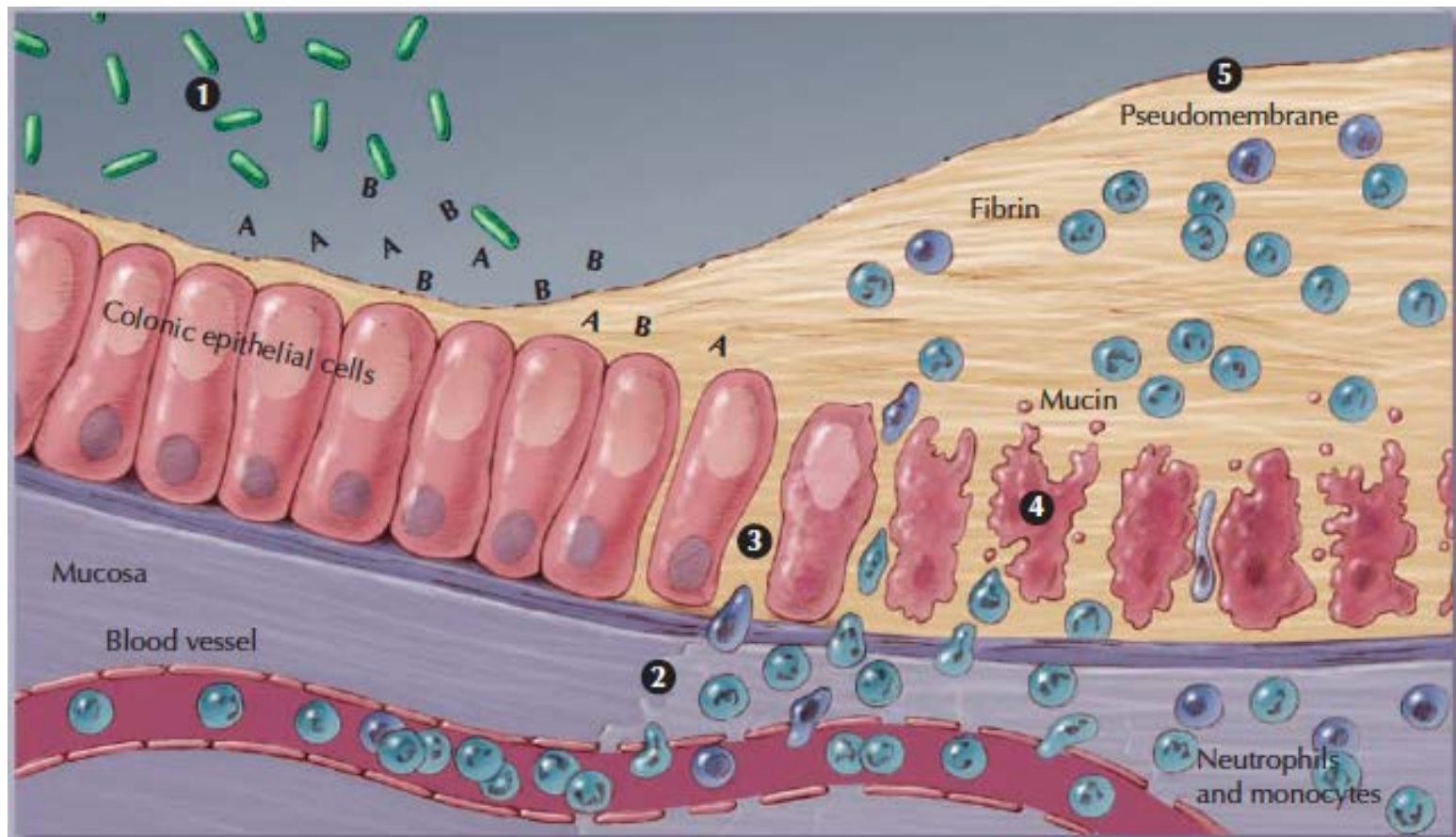
**Spores Germination
Multiplication
vegetatives cells**

Colonisation

Toxins Production

Clinical symptoms





- (1) Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment
- (2) opening of epithelial cell junctions
- (3) epithelial cell apoptosis
- (4) Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation
- (5) and watery diarrhea.

ATB et risque ICD

Des niveaux différents mais tous sont à risque

Important	Intermédiaire	Faible
Céphalosporine (Amoxicilline)	Autres pénicillines	Tétracyclines
Clindamycine	Macrolides	Sulfamides
Quinolones ("027")		Métronidazole

Antibiothérapie = Facteur de risque N°1

Cas clinique

- ✓ Madame X, 75 ans, connue pour IRc (DFG : 40 ml/mn) hospitalisée pour OAP en cardiologie. Prise de ciflox pour cystite aiguë à risque de complication, 7 jours auparavant.
- ✓ L'interne a fait envoyer un prélèvement de selles pour ICD devant une selle liquide. Recherche de toxine de *Clostridium difficile* +(PCR)

Quelle est votre conduite à tenir ? (une ou plusieurs réponses possibles).

- A. Traitement d'une ICD
- B. pas de traitement antibiotique
- C. mise en place des précautions complémentaires ICD

Cas clinique

- ✓ Madame X, 75 ans, connue pour IRc (DFG : 40 ml/mn) hospitalisée pour OAP en cardiologie. Prise de ciflox pour cystite aiguë à risque de complication, 7 jours auparavant.
- ✓ L'interne a fait envoyer un prélèvement de selles pour ICD devant une selle liquide. Recherche de toxine de *Clostridium difficile* + (PCR)

Quelle est votre conduite à tenir ? (une ou plusieurs réponses possibles).

~~A. Traitement d'une ICD~~

B. pas de traitement antibiotique

C. mise en place des précautions complémentaires ICD (?)

Porteur asymptomatique

Colonisation asymptomatique très fréquente chez le nourrisson et enfants ≤ 2 ans (10-90%) (rousseau et al. CID 2011).

Données de prévalence en milieu hospitalier variable (3%-50%)

Etudes imparfaites :

- Définition non consensuelle des critères de diagnostic et méthodes microbiologiques (faible inoculum)
- Incluant parfois des périodes épidémiques
- Souvent monocentrique
- Etude en cours en France (PORTADIFF...)

Rôle des porteurs asymptomatiques dans la transmission de *C. difficile*

- Hôpital universitaire de 762 lits (Pittsburgh, US)
- Juillet - novembre 2009 (5 mois)
 - Dépistage de 3006 patients vis-à-vis de *C. difficile* toxinogène
 - 124 ICD: 53 (43%) HA-CDI, 13 (10%) CO-CDI, 57 (46%) acquis dans d'autres établissements ou récives
- Typage des souches par MLVA (méthode discriminante)
- Origine des HA-CDI
 - 22 avec génotype sans relation avec patient précédent
 - 16 avec génotype retrouvé chez porteurs asymptomatiques : 29 %
 - 17 avec génotype de patients avec ICD : 30%
- Une contamination environnementale des chambres de patients asymptomatiques ou symptomatiques peut expliquer la survenue d'ICD à distance (4/61)
- Résultats cohérents avec ceux de Walker *et al.* (Plos Med 2012) (MLST) et Eyre D. *et al.* (NEJM 2013) (WGS)

Porteur asymptomatique

- **Participe à la transmission.** Curry *et al.* CID 2013, 57, 1094-102, Gastroenterology. 2017 152:1031-1041
- Pas d'argument pour le dépistage systématique des porteurs asymptomatiques (épidémie ?).
- **Pas d'intérêt de les traiter.** Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. 1992. Ann Intern Med 117: 297–302.

PRECAUTIONS COMPLEMENTAIRES

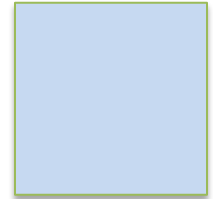
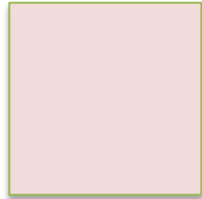
QUESTION Précautions complémentaires (PC) ICD (plusieurs réponses possibles)

- A. Les PC doivent être mises en place jusqu'à la sortie du patient ICD
- B. Arrêt des PC dès arrêt des diarrhées
- C. Arrêt des PC après 48h de normalisation du transit
- D. Arrêt des PC après la fin du traitement

QUESTION Précautions complémentaires (PC) ICD (plusieurs réponses possibles)

- ~~A. Les PC doivent être mises en place jusqu'à la sortie du patient ICD ?~~
- ~~B. Arrêt des PC dès arrêt des diarrhées~~
- C. Arrêt des PC après 48h de normalisation du transit
- ~~D. Arrêt des PC après la fin du traitement~~

Durée des PCC-Recommandations



**IDSA/SHA
2010**

**ASID/AICA
2011**

ACG 2013

ESCMID 2008

WSES 2015

Duration of
precautions

Maintain contact
precautions for the
duration of the diarrhea
(C-III)

Contact precautions should
be continued until at
least 48 h after diarrhea
has ceased (C-III)

Contact precautions should
be maintained at a
minimum until the
resolution of diarrhea
(strong recommendation,
high-quality evidence)

Isolation precautions may
be discontinued 48 h
after symptomatic CDI
has resolved and bowel
movements have
returned to normal (II,
4)

Contact (enteric)
precautions should be
maintained until the
resolution of diarrhea,
which is demonstrated by
passage of formed stool
for at least 48 h

World Society of Emergency Surgery (WSES)
Australasian Society for Infectious Diseases (ASID)

PCC

Si "diarrhée" chez un patient hospitalisé :

1 = vérifier la définition ≥ 3 selles liquide/j – (48h)

2 = si diarrhée faire la recherche ICD (Attention Dg \neq)

3 = si par erreur (pas de diarrhée) un prélèvement est effectué et revient + : *PCC pdt 48h pour vérifier si ICD ou porteur asymptomatique ?*

4 = si ICD, arrêt des PCC 48h après arrêt diarrhée, *se pose la question de les poursuivre jusqu'à la sortie du patient ?*

Messages PCC

- Si ICD: PCC **jusqu'à 48h** de la normalisation du transit (<3 selles liquides/jour)
- Si Porteur asymptomatique dépisté par erreur: pas de PCC, pas de traitement.

Laboratoire

QUAND DEMANDER UN TEST ICD ?

QUESTION quand demandez vous un test ICD dans les situations suivantes ?
(plusieurs réponses possibles)

1. Si diarrhée ≥ 3 selles liquides/j chez un patient hospitalisé y compris si pas de prise récente ATB
2. Pour vérifier la guérison en post traitement
3. Avant la mise sous traitement anti-ICD
4. Toutes les propositions sont vraies

QUESTION quand demandez vous un test ICD dans les situations suivantes ?
(plusieurs réponses possibles)

1. Si diarrhée ≥ 3 selles liquides/j chez un patient hospitalisé y compris si pas de prise récente ATB
- ~~2. Pour vérifier la guérison en post traitement~~
3. Avant la mise sous traitement anti-ICD : Ne pas décaler le prélèvement par rapport au début du TT empirique car risque de faux négatifs avec tests moléculaires (Clinical Infectious Diseases 2013;57:494–500)
- ~~4. Toutes les propositions sont vraies~~

QUEL TEST ICD ?

QUESTION

Laboratoire (plusieurs réponses possibles)

1. Les tests EIA (enzyme immunoassay) détectant la GDH (glutamate déshydrogénase) permettent de poser le diagnostic d'ICD si ils sont +
2. Les PCR toxine A et B détectent la présence de toxine libre dans les selles
3. La présence de toxine libre dans les selles est mieux corrélée à la sévérité de la maladie
4. Toutes ces affirmations sont fausses

QUESTION

Laboratoire (plusieurs réponses possibles)

- ~~1. Les tests EIA (enzyme immunoassay) détectant la GDH (glutamate déshydrogénase) permettent de poser le diagnostic d'ICD si ils sont +~~
- ~~2. Les PCR toxine A et B détectent la présence de toxine libre dans les selles~~
3. La présence de toxine libre dans les selles est mieux corrélée à la sévérité de la maladie
- ~~4. Toutes ces affirmations sont fausses~~

Polage et al. JAMA Intern Med 2015; 175: 1792-801

Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era

- Etude prospective monocentrique observationnelle, USA
- 1416 adultes avec diarrhée furent testés pour *C. difficile* 72h après l'admission
- 79% des patients avec diarrhée furent testés positifs pour *C. difficile*

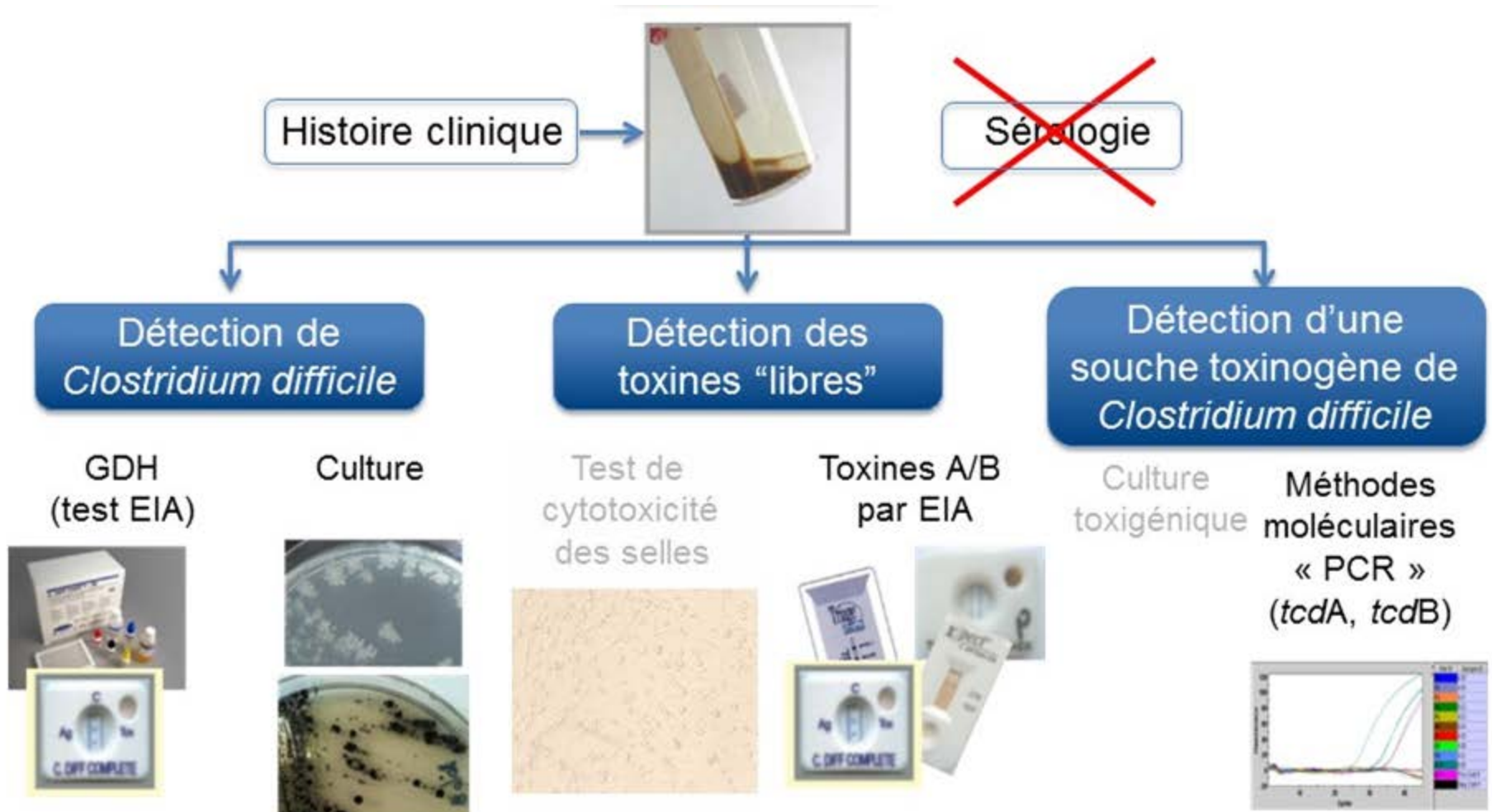
La présence de toxine libre dans les selles est mieux corrélée à la sévérité de la maladie

Table 3. No

Outcome				P Value ^a
<i>C difficile</i> -				
Complicati				<.001
Death ^c	11 (8.4)	1 (0.6)	0	<.001
Complication or death	18 (13.7)	1 (0.6)	3 (0.3)	<.001

DIAGNOSTIC DES ICD

SELLES



EIA : enzyme immunoassay. GDH : glutamate déshydrogenase.

F. Barbut

DIAGNOSTIC DES ICD

Diagnostic des ICD
2 cibles différentes

Toxine libre

Très spécifique, moins sensible

⇒ **signe la maladie**

CTA + chez seulement 48% de 56 patients ayant une CPM

(Johal et al. Gut 2004;53:673–7)

Souche toxigène

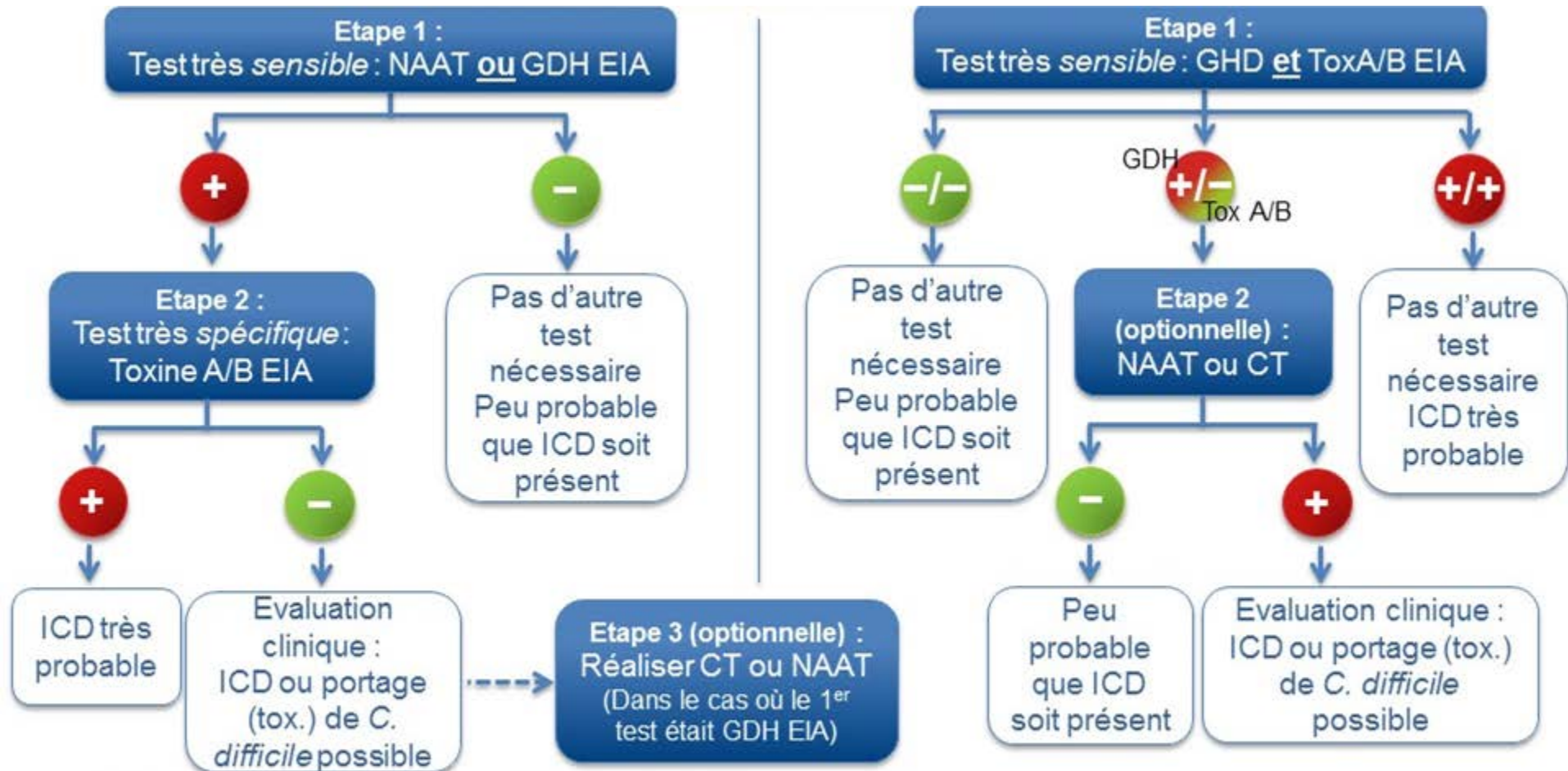
Très sensible, moins spécifique

⇒ **Colonisation ou infection?**

Portage asymptomatique fréquent de *C. difficile* à l'hôpital (7.4%)

(Loo V., NEJM, N Engl J Med 2011;365:1693–703)

Recommandations de l'ESCMID, 2016



GDH : glutamate déshydrogénase. CT : culture toxigénique. NAAT: nucleic acid amplification test
ICD: infection à *C. difficile*. EIA : test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique.

Messages diagnostic microbiologique

- Demander le test et interpréter **selon la clinique**
- Pas de méthode parfaite pour le diagnostic microbiologique
- Ne pas contrôler un test négatif ni en fin de traitement
- Recommandations: algorithme en deux temps
 - GDH ou PCR souche toxigène puis si + EIA A/B (CTA)
 - GDH + EIA A/B puis si GDH + mais EIA A/B neg : PCR

CLINIQUE

Cas clinique 1

Monsieur D. 79 ans.

ATCD : HTA, DNID, IRC (clairance 35ml/l), IMC 31.

Hospitalisé pour IU masculine sous levofloxacin (J5)

Diarrhée avec 10 selles/jour ; abdomen sensible ;

38°5 C ; PA 110/90 ; FC 90/mn ;

NFS : 15 000/mm³ ; albumine : 31 g/L ; créatinine 18 mg/L ; lactate 1,8 mmol/L ; Toxines *Clostridium difficile* + (PCR : ribotype non 027)

le tableau clinique de monsieur D est (une seule réponse possible)

- A. ICD sans signes de gravité
- B. ICD avec signes de gravité
- C. ICD compliquée
- D. ICD modérée

Cas clinique 1

Monsieur D. 79 ans.

ATCD : HTA, DNID, IRC (clairance 35ml/l), IMC 31. Hospitalisé pour IU masculine sous levofloxacin (J5). Diarrhée avec 10 selles/jour ; abdomen sensible ; 38°5 C ; PA 110/90 ; FC 90/mn ;

NFS : 15 000/mm³ ; albumine : 31 g/L ; créatinine 18 mg/L ; lactate 1,8 mmol/L ; Toxines *Clostridium difficile* + (PCR : ribotype non 027)

Le tableau clinique de monsieur D est (une seule réponse possible)

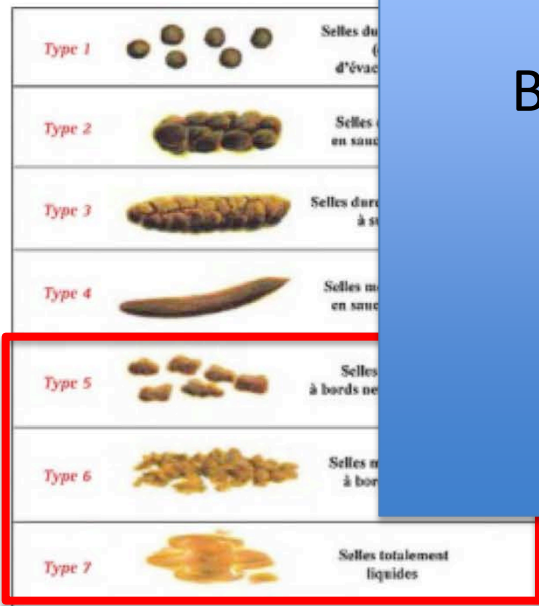
- ~~A. ICD sans signes de gravité~~
- B. ICD avec signes de gravité
- ~~C. ICD compliquée~~
- ~~D. ICD modérée~~

Comment définir une infection à *Clostridium difficile* ?

D'après l'ESCMID (2009), une ICD est définie par :

- (i) Un **taux** **micro** **les sel** **vidence** **toxines** dans

Bien vérifier la notion de diarrhée !
Attention aux autres causes
Etudes cliniques : 48H.



Échelle de Bristol

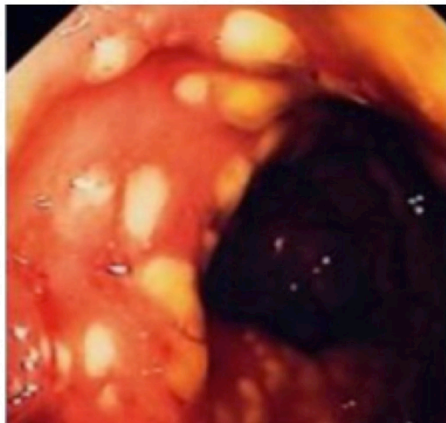
- (ii) Une **colite pseudomembraneuse** (endoscopie ou histologie)



Comment définir les formes graves ?

Cliniques :

- T > 38,5 °C
- Frissons
- Instabilité hémodynamique
- Défaillance respiratoire
- Péritonite
- Iléus colique



Biologiques :

- Leucocytes > 15 000/mm³
- élévation de la créatinine > 50 % par rapport à baseline
- Lactatémie ≥ 5 mmol/L
- Albuminémie < 30 g/L

Endoscopiques :

- Colite pseudo-membraneuse

Imagerie :

- Ø colon transverse > 6 cm
- Infiltration graisse péricolique
- Épanchement péritonéal

Formes graves environ 10 % des ICD

Sévérité des infections à *C. difficile* (ICD)

IDSA/SHEA (Cohen <i>et al.</i> , ICHE 2010)	ESCMID (traitement) (Debast <i>et al.</i> , CMI 2014)	ACG (Surawicz <i>et al.</i> , 2013)	Zar et coll. CID 2007	Johnson et coll. CID 2014 (Tolevamer trials)	Louie NEJM 2013 (Fidaxomicine trial)	Cornely Lancet 2013 (Fidaxomicine trial)
<p>ICD de sévérité moyenne à modérée Leucocytes <15000/mm³ et Créatinine <1.5 x valeur de base</p> <p>ICD sévère Leucocytes >15000/mm³ ou Créatinine >1.5 x valeur de base</p> <p>ICD compliquée - hypotension, choc, ileus, ou mégacolon</p>	<p>Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre >38° 5 C - Frissons - Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique) - Signes de péritonite - Signes d'iléus - Leucocytose >15000/mm³ - Augmentation créatinine > 50% la valeur initiale - Lactate ≥ 5 mmole/L - Albuminémie < 30 g/l - Pseudomembranes à l'endoscopie - Distension colique >6 cm (radiologie) - Epaissement paroi colique (radiologie) - Densité de la graisse péricolique - Ascite sans autre explication 	<p>Critères de sévérité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Albuminémie <3 g/dl + - Leucocytes > 15,000 mm³ ou - Douleurs abdominales 	<p>Severe CDI if score ≥2 points</p> <p>1 point pour : âge >60 ans, T >38° 5, albuminémie <2,5 mg/dl Leuco > 15,000/mm³</p> <p>2 points pour CPM or treatment in ICU</p>	<p>mild : 3–5 bowel movements [BM]/day; or white blood cell counts [WBC] ≤ 15 000/mm³; or mild or absent or abdominal pain due to CDI, moderate : 6–9 BM/day; or WBC, 15 001–20 000/mm³; mild, moderate, or absent abdominal pain due to CDI; severe : 10 or more BM/day; or WBC ≥ 20 001/mm³; or severe abdominal pain due to CDI). <small>Any one of the defining characteristics could have been used to assign a severity category, and the more severe category was used when characteristics</small></p>	<p>Mild disease, 4 to 5 unformed bowel movements per day or a white-cell count of "12,000 per cubic millimeter; moderate disease, 6 to 9 unformed bowel movements per day or a white-cell count of 12,001 to 15,000 per cubic millimeter; severe disease, #10 unformed bowel movements per day or a white-cell count of >15,001 per cubic millimeter),</p>	<p>Severe Leucocytes > 15000/mm³ Ou Serum creatinine >1,5 mg/dl Ou T > 38° 5</p>

Formes Compliquées

- Choc septique
- Iléus
- Péritonite
- Mégacôlon toxique
- Perforation colique



71 % de mortalité

**Incidence globale : 1 % environ de l'ensemble des
Infections à *Clostridium difficile*
30 % des formes sévères**

Récidive

- **Récidive** : survenue d'un épisode d'ICD au cours des 8 semaines suivant le début d'un précédent épisode. 25-30%. Résolution des symptômes entre les épisodes .
- Les récidives sont dites multiples si > 2 épisodes

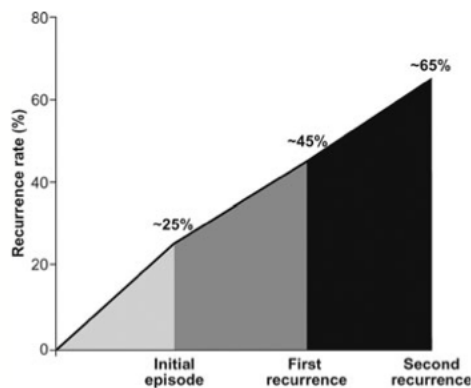
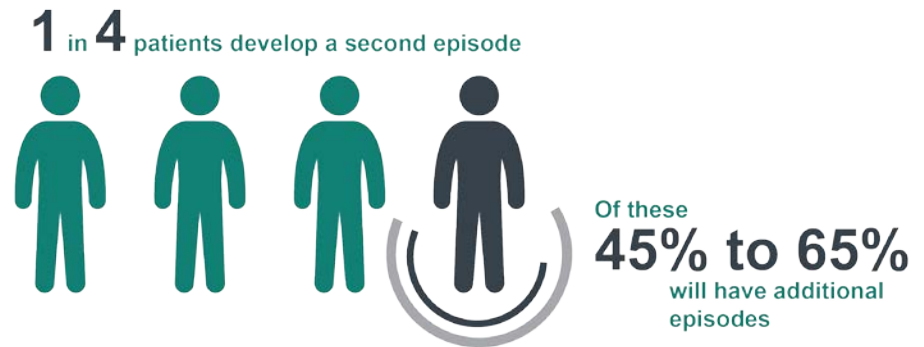


FIG. 2. Frequency of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) following an initial episode and first and second recurrence

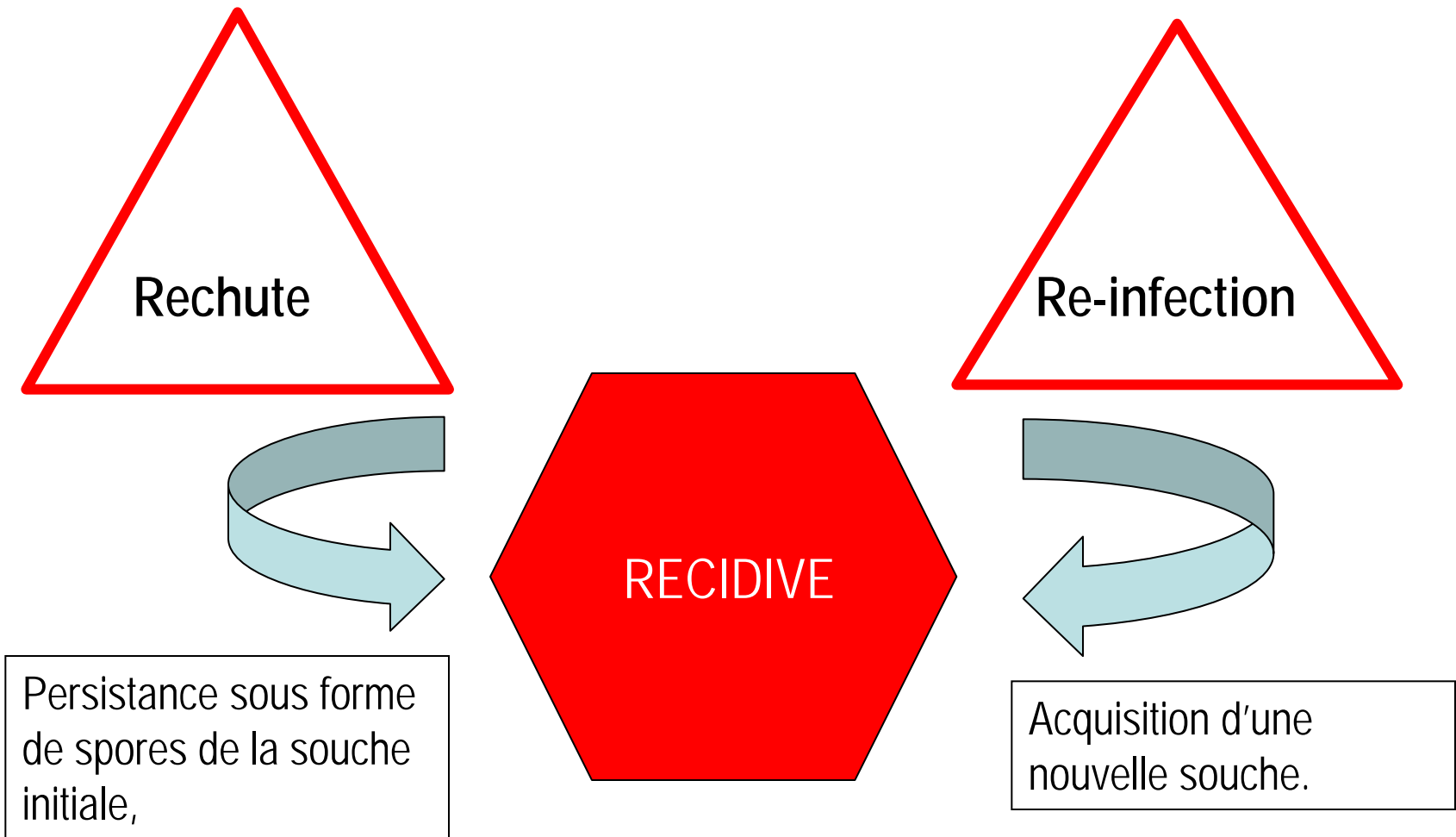


McFarland LV et al. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1769–1775.

RECIDIVES

- **Les récurrences sont liées:**¹
 - Echec de reconstitution du microbiote intestinal
 - Présence de spores de *C. difficile*
 - Réponse immunitaire anti-toxine sub-optimale

Récidive



Marqueurs prédictifs de récurrence ECCMID 2014

Marqueurs pronostiques pouvant être utilisés pour la détermination du risque de récurrence d'une ICD :

Age > 65 ans (A)

Antibiothérapie concomitante au traitement de l'ICD (A)

Comorbidité (maladie sévère sous-jacente) et/ou insuffisance rénale (A)

Antécédents de récurrence (A)

Prise concomitante d'anti-acide (IPP) (B)

Maladie initiale sévère (B)

Debast SB. Clin Microbiol infect 2014

Taux Ac

Facteurs liés à la bactérie

Messages sur la clinique.

- Attention aux définitions formes graves
Hyperleucocytose $> 15\ 000/\text{mm}^3$,
 - Score Zar
 - IDSA
- Différencier formes graves et compliquées
- Récidive, vérifier la survenue dans les 8 semaines et la disparition des signes cliniques entre les épisodes.

QUEL TRAITEMENT CURATIF ?

Raisonnement pour le choix du traitement

- **Est ce une forme ?**
 - simple,
 - grave,
 - compliquée
- **Est ce le 1^{er} épisode OUI ou NON ?**
 - Si OUI, existe t'il des FDR de récidence ?
 - Si NON :
 - 1^{er} récidence (2 épisode) (8 semaines)
 - Récidives multiples

ICD

ICD non grave

Traitement antibiotique oral

Traitement antibiotique intraveineux

Traitement oral impossible

Recommandations ESCMID
pas de hiérarchisation entre les molécules
Aide peu le prescripteur

Métronidazole *per os*
500 mg x 3/j
pendant 10 jours (A-I)

Fidaxomicine *per os*
200 mg x 2/j
pendant 10 jours (B-I)

Vancomycine *per os*
125 mg x 4/j
pendant 10 jours (B-I)

Arrêt des inductions pendant 48h

Immuno-suppression avec monoclonaux (C-I) ou lactos

Probiotiques
Fixateurs

ICD non sévère :
Métronidazole iv
500 mg x 3/j
pendant 10-14 jours (A-II)

ICD sévère :
Métronidazole iv
500 mg x 3/j
+ Vancomycine voie entérale
500 mg x 4/j
pendant 14 jours (B-III)

* ICD sévères ou avec complications : l'approche chirurgicale n'a pas été incluse dans cette vue d'ensemble.
 ** Une augmentation de la posologie de la vancomycine oral à 500 mg 4 fois par jour peut être envisagée (B-III)
 *** Il n'existe pas de preuves en faveur de l'utilisation de la fidaxomicine en cas d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III)
A : Recommandation d'utilisation FORTE ; B : Recommandation d'utilisation MODEREE ; C : Recommandation d'utilisation reposant sur des preuves MARGINALES ; D : Recommandation CONTRE l'utilisation

Cas clinique

Monsieur J 78 ans, IRc, sous ATB depuis 10 jours pour infection PTH
diarrhée (6 selles par jour) sans fièvre, Hyperleucocytose 8 000 Gb, lactate 1,4 mmol ;
albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L).

Recherche GDH-EIA A/B +,

1^{er} épisode ICD.

Que proposez vous comme traitement ?

- A. Metronidazole PO 500mg x 3
- B. Fidaxomicine 200 mg x 2
- C. Vancomycine 125 mg x 4
- D. Fidaxomicine tapering (200mg x 2 pdt 5 jours puis 1cp 1j sur 2) soit 20 cp au total.

Cas clinique

Monsieur J 78 ans, IRc, sous ATB depuis 10 jours pour infection PTH
diarrhée (6 selles par jour) sans fièvre, Hyperleucocytose 8 000 Gb, lactate 1,4 mmol ;
albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L).

Recherche GDH-EIA A/B +,

Forme simple, 1^{er} épisode ICD, FDR de récives = ATB concomitante

Que proposez vous comme traitement ?

A. ~~Metronidazole PO 500mg x 3~~

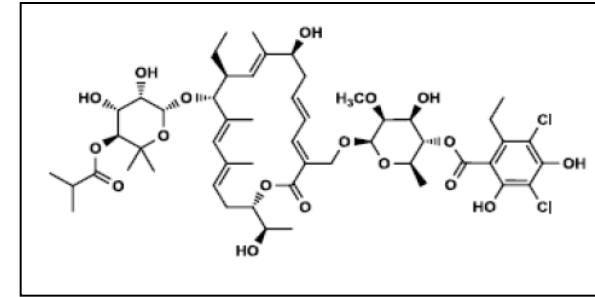
B. Fidaxomicine 200 mg x 2 ESCMID 2014

C. Vancomycine 125 mg x 4 ESCMID 2014

D. *Fidaxomicine tapering (200mg x 2 pdt 5 jours puis 1cp 1j sur 2) soit 20 cp au total. EXTEND*



Fidaxomicine



- ✓ Nouvelle classe ATB : macrocycliques
- ✓ Activité bactéricide
- ✓ Spectre étroit → faible impact sur le microbiote intestinal < vanco.
- ✓ Bloque spécifiquement le mécanisme de sporulation : réduction de la formation de spores. (Diminution de la contamination environnement)

- ✓ Absorption orale très faible → action topique
- ✓ Tolérance : RAS de significatif (hypersensibilité possible)
- ✓ Deux prises par jour → facilite l'observance.

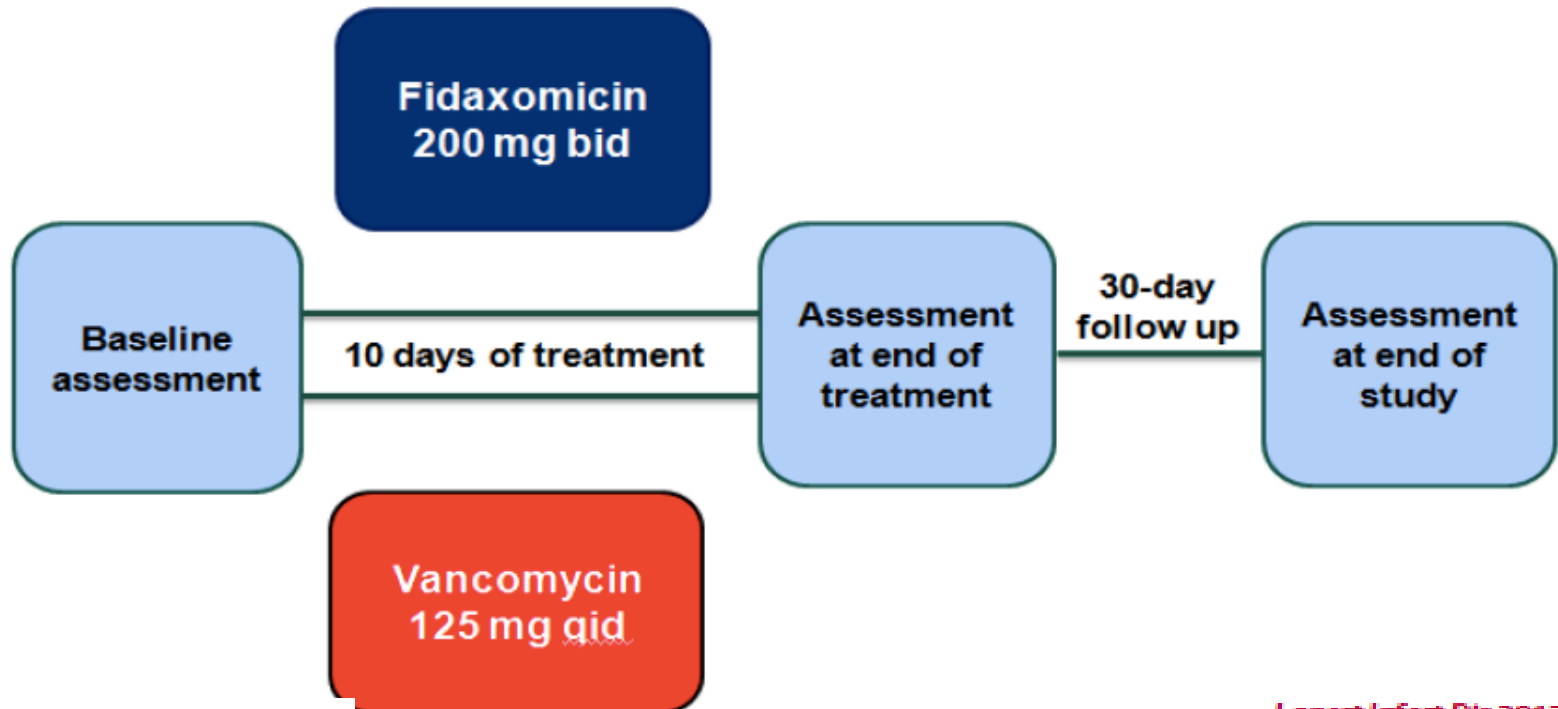
Sullivan KM *Ann Pharmacother* 2010; 44: 352
Clutter DS. *AAC* 2013; 57:4501-05
Chilton C, *JAC* 2014
Biswas JS, 2015. *J Hosp Infect* 90:267–270

Babakhani F, *CID* 2012
D Larikov *CID* 2014;58:537–9

Schéma des essais 003 et 004

2 Essais randomisés multicentriques, double aveugle

Comparer l'efficacité et la tolérance de fidaxomicine, 200mg x 2/j vs vancomycine *per os* 125 mg x 4/jour pendant 10 jours chez des patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile*.



Caractéristiques des patients inclus

	Étude 003		Étude 004	
	fidaxomicine (N=287)	vancomycine <i>per os</i> (N=309)	fidaxomicine (N=252)	vancomycine <i>per os</i> (N=257)
Âge en moyenne (ans) (ET)	60,3 (± 16,9)	62,9 (± 16,9)	64,3 (± 17,9)	62,5 (± 18,4)
> 65-74 ans n,(%)	47 (16,0)	66 (21,0)	55 (22,0)	44 (17,0)
≥ 75 ans n,(%)	75 (26,0)	86 (28,0)	87 (35,0)	87 (34,0)
Femmes (%)	57,1	54,7	58,7	63,0
Nombre de selles/24h avant le début du traitement n,(ET)	8,1 (± 4,2)	8,3 (± 5,4)	7,5 (± 4,4)	7,4 (± 4,3)
Patients Hospitalisés (%)	58,2	60,5	69,0	67,3
Traitement pour ICD au cours des dernières 24h (%)	38,3	39,8	38,5	38,1
Patients en 1 ^{er} épisode (%)	83,3	82,5	84,1	86,0
Présence d'au moins 1 épisode antérieur (%)	16,7	17,5	15,9	14,0
Antibiothérapie systémique concomitante n,(%)	127 (44,0)	140 (45,0)	149 (59,0)	165 (64,0)

ET : écart type

Données issues des populations ITTm

Gravité à l'inclusion

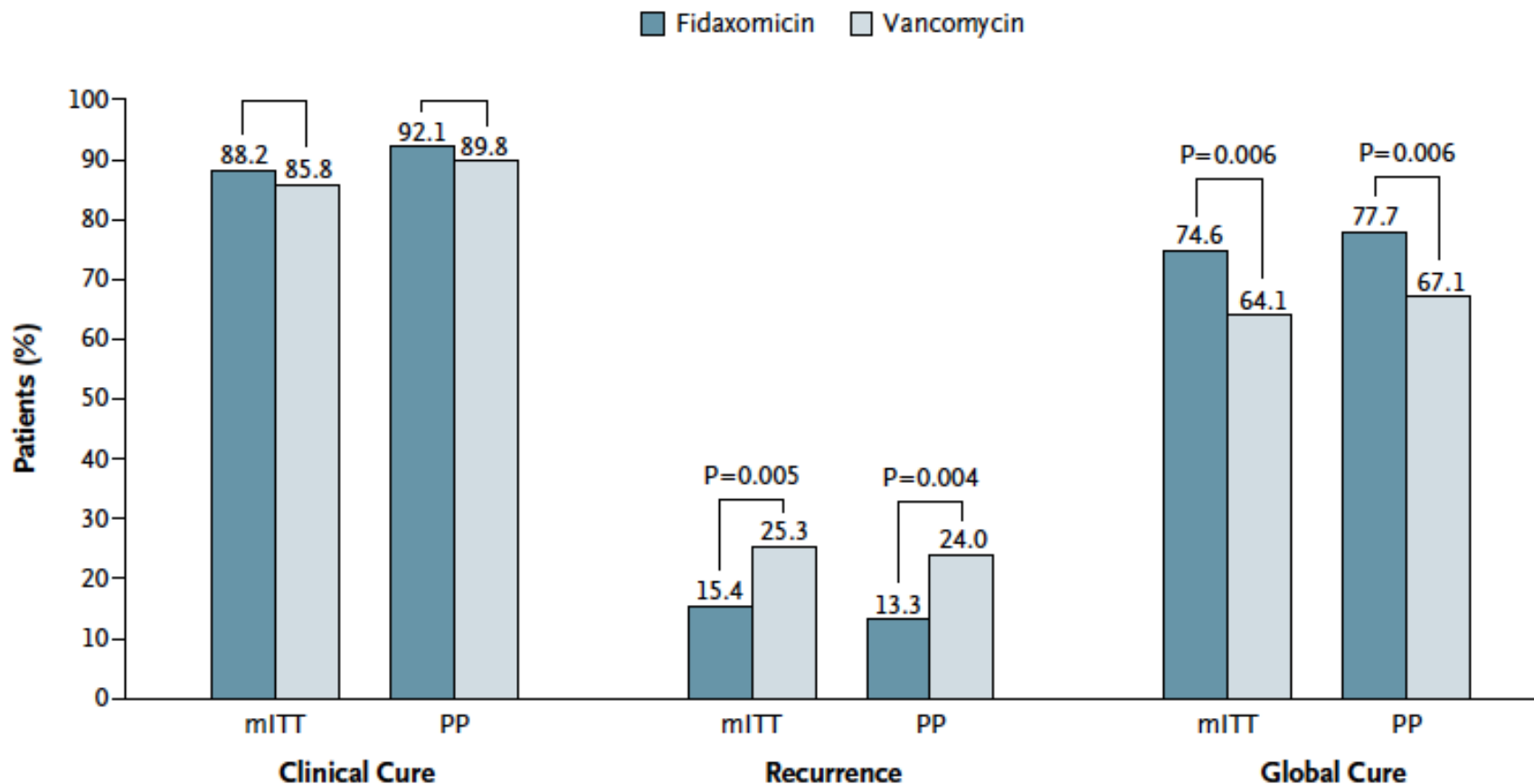
	Etude 003		Etude 004	
n (%)	FDX (287)	Vanco (309)	FDX (252)	Vanco (257)
Légère	64 (22.3)	80 (25.9)	77 (30.6)	95 (37)
Modérée	111 (38.7)	106 (34.3)	82 (32.5)	73 (28.4)
Sévère	112 (39)	123 (39.8)	90 (35.7)	88 (34.2)
ESCMID	72 (25)	83 (27)	63 (25)	61 (24)

Gravité:

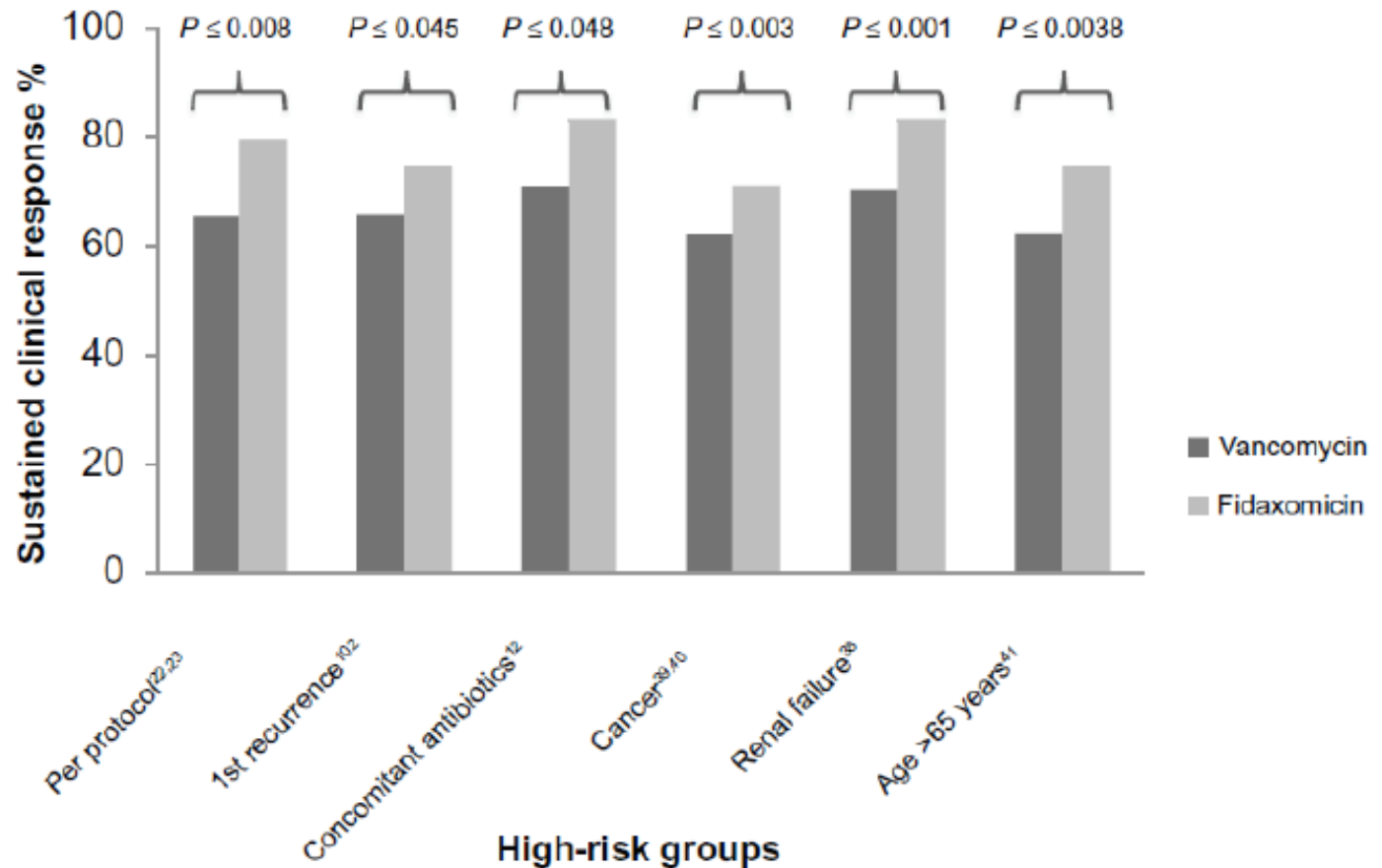
- ✓ Légère: 4-5 selles non moulées/j ou leuco > 12 000
- ✓ Modérée: 6-9 selles non moulées/j ou leuco > 12 et \geq 15 000
- ✓ Sévère: > 10 selles non moulées/j ou leuco \geq 15 000

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*



Analyse en sous-groupes sur les patients avec FDR d'ICD essais 003 et 004



Fidaxomicine en résumé 003/004

- **La FDX > Vanco** sur le taux de guérison prolongée à S4 (diminution significative des récurrences vs vanco).

Niveau de preuve : 1^{er} épisode/1^{ère} récurrence y compris population avec FDR de récurrence (≥ 65 ans, ATB, oncologie, IR, ICD sévère), sauf ribotype 027.

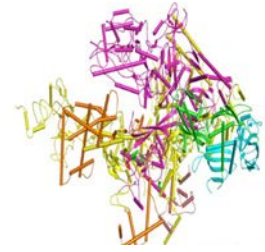
- Limites, pas de données :
 - S8
 - formes multi récurrentes (≥ 2)
 - formes compliquées
 - IBD

Rationnel de l'étude EXTEND

- Spectre étroit → faible impact sur le microbiote intestinal < vanco¹.
- Bloque spécifiquement le mécanisme de sporulation
- Données in vitro sur modèle intestinal d'ICD : régime pulsé et étendu de FDX → conservation des concentrations efficaces sur *C. difficile* (*inhibition sporulation*), en laissant le microbiote se reconstituer = diminution des récidives.

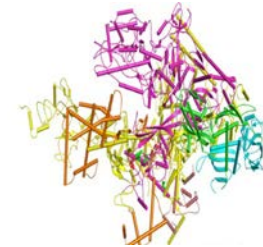


1 Louie TJ, et al. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl2):S132-42
2 Chilton CH et al *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2598-607



Méthode

- Etude de phase IIIb/IV randomisée, contrôlée, en ouvert, en groupes parallèles
- 86 centres, 21 pays en Europe, Russie, Turquie
- Population :
 - Patients : ≥ 60 ans,
 - ICD confirmée : diarrhée + par présence de toxine A ou B dans les selles
- Stratification :
 - Age ≥ 75 / <75 ans
 - Sévérité de l'ICD
 - Nombre de récurrences
 - Absence/présence de cancer



Traitement de l'étude

Traitement (allocation 1:1)

- EPFX: Fidaxomicine 200 mg/12h de J1 à J5 puis 200 mg/24h un jour sur deux de J7 à J25
- Vancomycine 125 mg/6h de J1 à J10

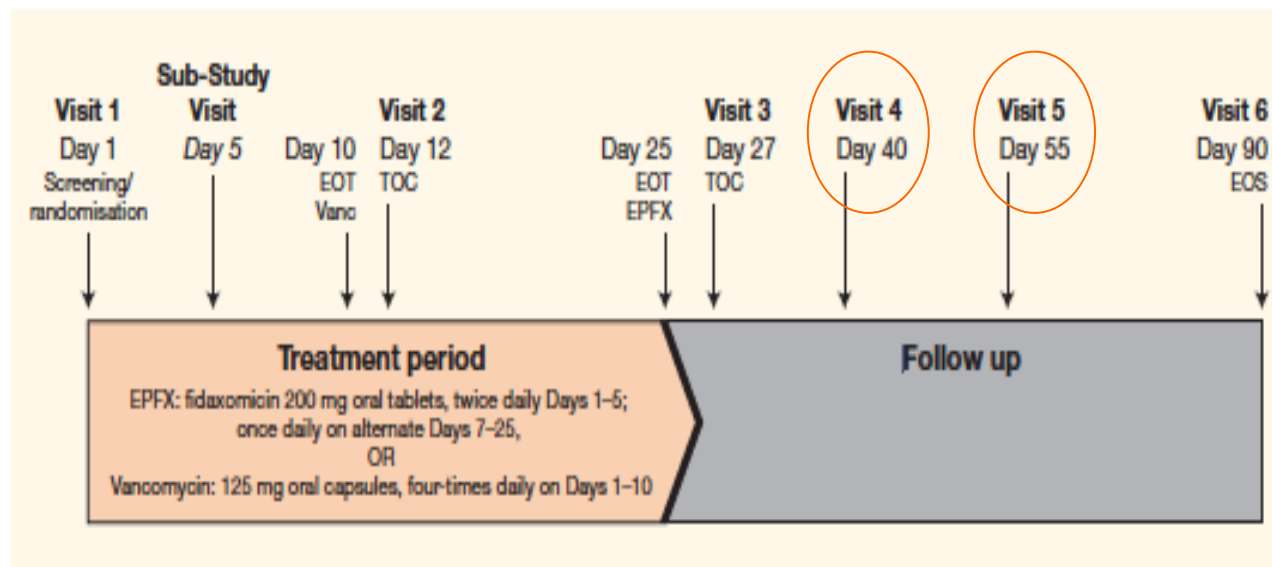
Vanc	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
Fidax	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		
	F	F	F	F	F																				

F = fidaxomicin 200mg oral tablets

V = vancomycin 125mg oral capsules

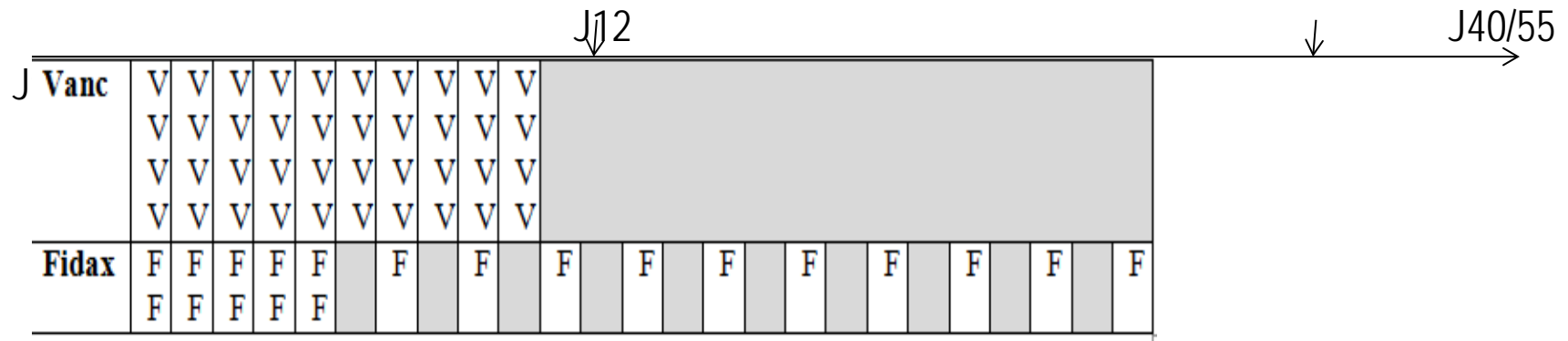
Objectifs

- **Objectif principal:** Guérison clinique persistante (SCC) à J30 de la fin du traitement soit J55 pour FDX et J 40 pour Vanco.



Objectifs

- Objectifs secondaires :
 - Comparaison de la guérison clinique persistante à J40, J55, **J90**
 - Comparaison de la réponse clinique à J12

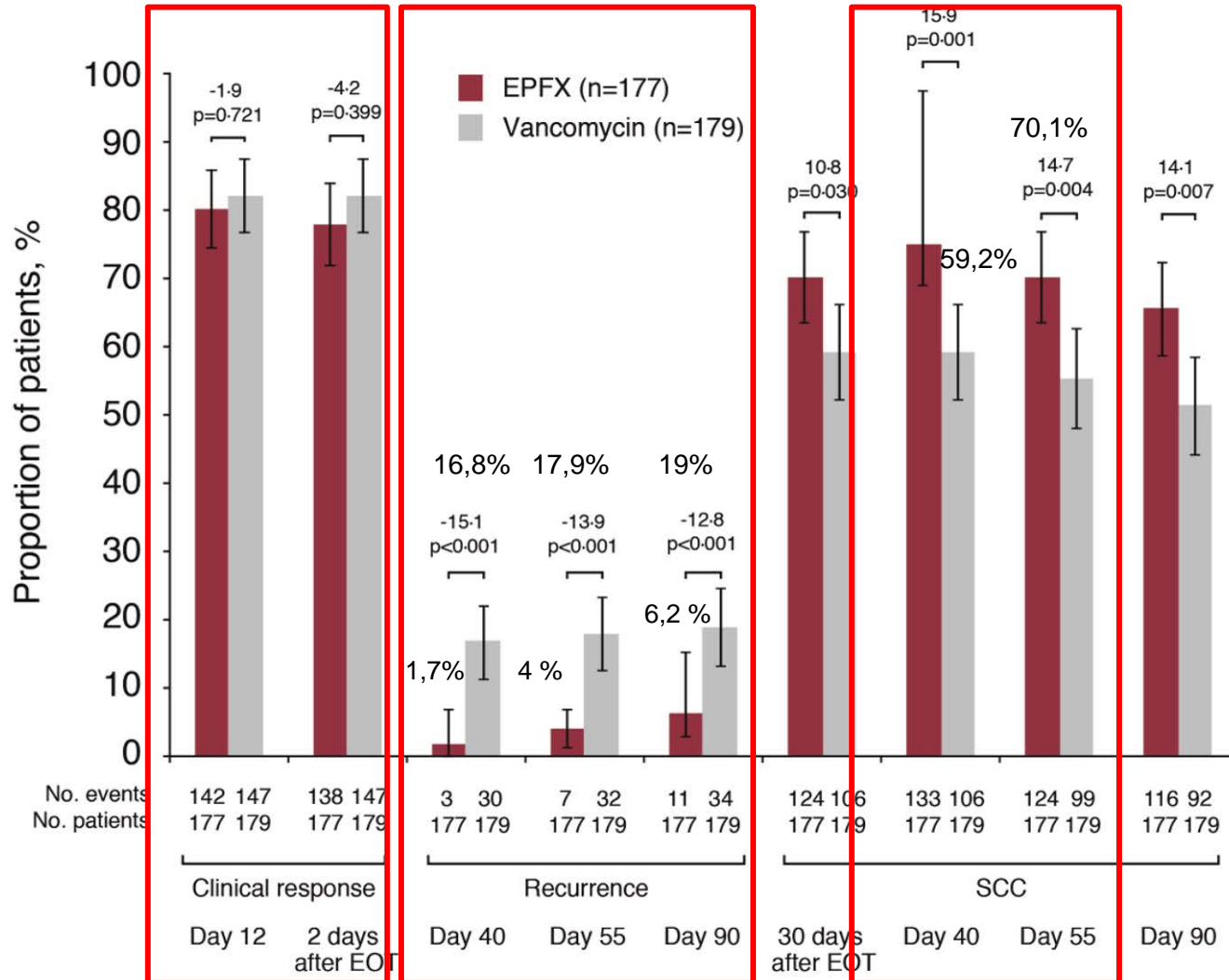


F = fidaxomicin 200mg oral tablets
 V = vancomycin 125mg oral capsules

Démographie

Characteristic	EPFX (n=177)	Vancomycine (n=179)	Total (n=356)
Sexe féminin, n (%)	107 (61)	100 (56)	207 (58)
Age médian (range), années	75 (60–94)	75 (60–95)	75 (60–95)
Sévérité de l'ICD (ESCMID) N(%)	78 (44)	84 (47)	162 (46)
Patient avec cancer n (%)	38 (22)	37 (21)	75 (21)
ATB Concomitant, n (%)			
Oui	128 (72)	129 (72)	257 (72)
Non	49 (28)	50 (28)	99 (28)
No recurrences dans les 3 mois, n (%) [†]	141 (79,7)	140 (78,2)	281 (78,9)
0	26 (14,7)	29 (16,2)	55 (15,4)
1	10 (5,6)	10 (5,6)	20 (5,6)
2			

Résultats



Tolérance

- Bonne tolérance ,
- Pas de différence entre les deux groupes

Conclusions EXTEND

- FDX en régime pulsé > Vancomycine en terme de guérison persistante à J30 et 12 semaines.
- Réduction significative du nb de récidence à tous les temps de l'étude vs vancomycine. Taux de récidence :
 - 4% à 30 jours, aux le plus bas observé dans la littérature
 - < 7% à 90 jours (récidence ou réinfection) ?
- Nb de tablette de FDX est inchangé, gain clinique à cout constant
- Profil de tolérance comparable entre FDX et Vancomycine

Cas clinique

Monsieur D. 58 ans, DNID, ATCD récent de pneumonie traitée par ceftriaxone.

Hospitalisé pour diarrhée (10 selles par jour) avec fièvre 38,8, douleurs abdominales. Hyperleucocytose 16 000 Gb, lactate 1,4 mmol ; albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L).

Recherche GDH +, PCR Toxine *Clostridium difficile* +.

TDM : colite pas d'ascite, pas de pneumopéritoine

Que proposez vous comme traitement ?

- A. Metronidazole IV 500mg x 3
- B. Metronidazole (500 mg x 3) + vancomycine 125 mg x 4 Po
- C. Fidaxomicine 200 mg x 2
- D. Vancomycine 125 mg x 4
- E. Vancomycine 500 mg x 4

Cas clinique

Monsieur D. 58 ans, DNID, ATCD de pneumonie il y a deux semaines traité par ceftriaxone

Hospitalisé pour diarrhée (10 selles par jour) avec fièvre 38,8, douleurs abdominales. Hyperleucocytose 16 000 Gb, lactate 1,4 mmol ; albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L).

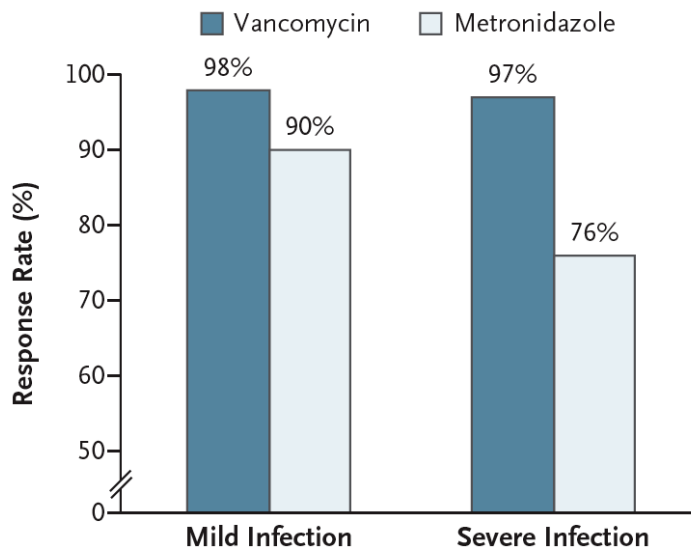
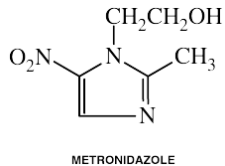
Recherche GDH +, PCR Toxine *Clostridium difficile* +.

TDM : colite pas d'ascite, pas de pneumopéritoine

Que proposez vous comme traitement ?

- A. Metronidazole IV 500mg x 3
- B. Metronidazole (500 mg x 3) + vancomycine 125 mg x 4 Po
- C. Fidaxomicine 200 mg x 2 **ESCMID 2014** ou tapering ?
- D. Vancomycine 125 mg x 4 **ESCMID 2014**
- E. Vancomycine 500 mg x 4

Traitement



Metronidazole

Les échecs cliniques et la fréquence des récives sont en augmentation après traitement par métronidazole. (Johnson S . IDSA 2012).

La vancomycine est significativement supérieure au métronidazole pour le traitement des formes graves. (Zar Fa. Clin Infect Dis 2007, 45:302-307, Johnson Clin Infect Dis 2014).

Vanco > metronidazole

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No: CD004610.

Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection

Vanessa W. Stevens, PhD; Richard E. Nelson, PhD; Elyse M. Schwab-Daugherty, PharmD(Cand); Karim Khader, PhD;

- Etude de cohorte rétrospective, USA 2005-2012 (7 ans)
- Appariement sur les scores de propension
- **Inclusion :**
 - ICD (clinique et EIA 2005-2009 puis PCR) traitée par vanco ou métronidazole
- **Critères de jugement :** récurrence et mortalité 30 jours
 - **Récidive :** nouveau test laboratoire + entre 14 jours et 56 jours
 - **mortalité :** toutes les causes de mortalité
 - **Définition sévérité :** $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$, créatinine $\times 1,5$ ou plus (dans les 4 jours ICD) /baseline (90 jours avant l'ICD)

Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection

Vanessa W. Stevens, PhD; Richard E. Nelson, PhD; Elyse M. Schwab-Daugherty, PharmD(Cand); Karim Khader, PhD;

Table 1. Baseline Clinical and Demographic Characteristics of Patients Treated for CDI With Vancomycin Hydrochloride or Metronidazole Hydrochloride in the US Department of Veteran Affairs Health System, 2005-2012^a

Characteristic	Any Severity Cohort		Mild to Moderate Cohort		Severe Cohort	
	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole
Patient Characteristics						
No. of patients	2068 (20.4)	8069 (79.6)	1111 (20.4)	4341 (79.6)	629 (20.1)	2501 (79.9)

JAMA Intern Med. 2017;177:546-553.

Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection

Vanessa W. Stevens, PhD; Richard E. Nelson, PhD; Elyse M. Schwab-Daugherty, PharmD(Cand); Karim Khader, PhD;

Plus de mortalité 30 jours dans les formes sévères avec métronidazole vs vancomycine

Place du Metronidazole ?

Ne pas utiliser (ESCMID) dans :

- Les ICD sévères en monothérapie ou bithérapie (ICD graves non compliquées sauf si évolution défavorable à 48-72h)
- les récurrences
- si FDR de récurrence

DONC PLACE TRES LIMITÉE

- Formes compliquées en bithérapie (ESCMID) (?)
- Forme non sévère sans FDR récurrence (ESCMID) (?)

Doit on toujours l'utiliser dans l'ICD ?

Vancomycine

- Pas de forme galénique dédiée à la forme orale
- Pas ou peu d'absorption, possible hypersensibilité
- Impact sur le microbiote intestinal
- Risque par rapport aux ERG théorique idem avec métronidazole. (Al-Nassir WN – AAC 2008; 2403)
- **Pas d'intérêt d'augmenter la posologie dans les formes graves non compliquées** (International Journal of Antimicrobial Agents 42 (2013) 553–558) **OU** dans les récidives
- PLACE (?): conserver dans les formes compliquées et forme simple sans FDR de récurrence à la place métronidazole.

Fidaxomicine Etudes 003-004-Extend

✓ Niveau preuve :

- Supériorité sur la vanco dans la récidive
dans les
 - ICD 1^{er} épisode
 - 1^{ère} récidive
 - Forme grave (définition)

✓ Inconvénients

- Prix mais étude médico-économique en faveur de la molécule
- Pas de données dans 003-004 ni Extend
 - Formes compliquées
 - Données insuffisantes ribotypes 027
 - Données insuffisantes multi récidives

Positionnement possible :

- **1^{er} intention chez les patients à haut risque de récidive** (ATB, cancer, comorbidité (ins rénale), > 65 ans) dès le 1^{er} épisode.
- **1^{er} récidive**
- **Pas dans les multi récidives ni dans les formes compliquées.**

Cas clinique

Monsieur D. 58 ans, DNID, ATCD récent de pneumonie traitée par ceftriaxone.

Hospitalise pour diarrhées (10 selles par jour) avec fièvre 38,8, douleurs abdominales. Hyperleucocytose 16 000 Gb, lactate 1,4 mmol ; albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L). **Evolution ILEUS avec choc. Passage en réanimation**

Que proposez vous comme traitement ?

- A. vancomycine 125 mg x 4 lavement + Metronidazole (500 mg x 3)
- B. Fidaxomicine 200 mg x 2
- C. Vancomycine 125 mg x 4 + tigecycline IV
- D. Vancomycine 500 mg x 4 L + metronidazole
- E. Vancomycine 500 mg x 4 L+ tigecycline IV

Cas clinique

Monsieur D. 58 ans, DNID, ATCD récent de pneumonie traitée par ceftriaxone.

Hospitalise pour diarrhées (10 selles par jour) avec fièvre 38,8, douleurs abdominales. Hyperleucocytose 16 000 Gb, lactate 1,4 mmol ; albumine 30 mg ; créatinine 15 mg/l (132 mmol/L). **Evolution ILEUS avec choc. Passage en réanimation**

Forme compliquée.

Que proposez vous comme traitement ?

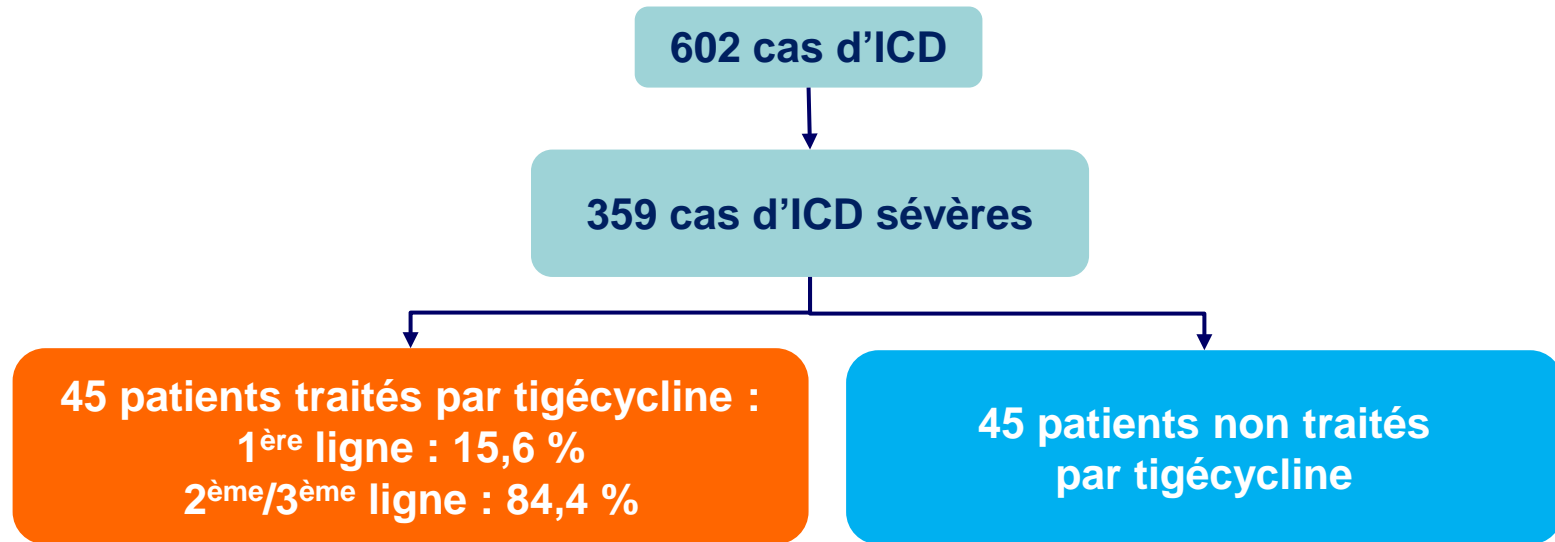
- A. ~~vancomycine 125 mg x 4 lavement + Metronidazole (500 mg x 3)~~
- B. ~~Fidaxomicine 200 mg x 2~~
- C. ~~Vancomycine 125 mg x 4 + tigecycline IV~~
- D. Vancomycine 500 mg x 4 L + metronidazole ESCMID 2014
- E. Vancomycine 500 mg x 4 L+ tigecycline IV ?

ICD et intérêt tigecycline

- Excellente activité in vitro sur *Clostridium difficile*. (Jump RLP, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:546e9).
- Concentration élevée dans l'intestin
- Inhibition sur la production des toxines (Aldape MJ, J Antimicrob Chemother 2015; 70:153–9)
- Forme IV
- Données sur l'efficacité: séries et cases report (Navalkele BD, Open Forum Infect Dis 2016; Kundrapu S et al. Int J Antimicrob Agents 2015;45:424e6).

Traitement des ICD sévères par tigécycline i.v. (1)

- Etude rétrospective, cas-témoin (Budapest, 2014-2015)
- Comparaison de tigécycline (seule) versus traitement standard (vancomycine p.o. + métronidazole i.v.) pour ICD sévère
- Appariement sur le score ATLAS



Age moyen : 75,2 ans

Durée des symptômes avant traitement : 15,9 jours

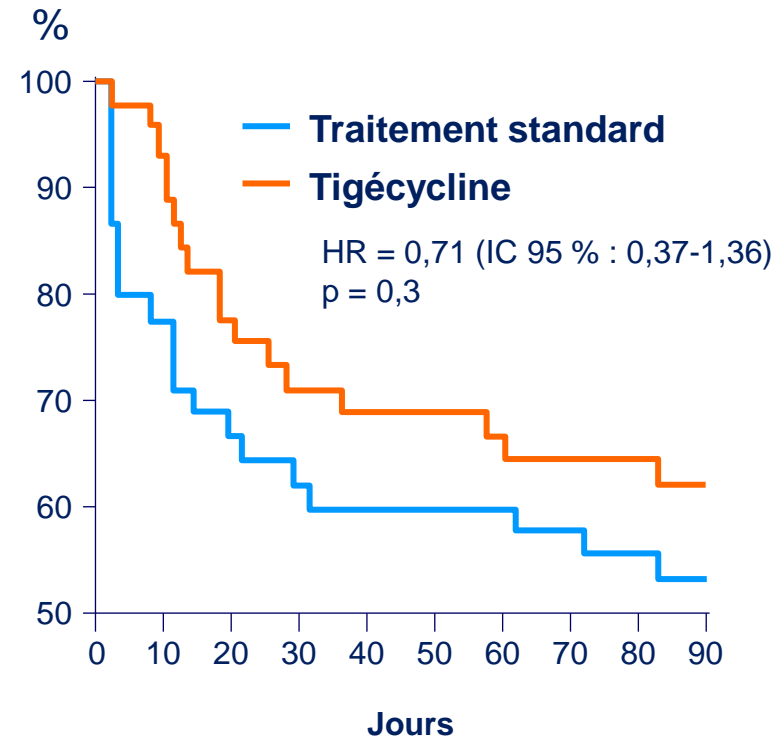
Présence d'ascite : 64,4 %

Traitement des ICD sévères par tigécycline i.v. (2)

Résultats

	Tigécycline	Traitement standard	p
Guérison clinique	75,6 %	53,3 %	0,04
Mortalité à J90	37,8 %	46,7 %	0,52
Récidives à J90	15,6 %	17,8 %	1,0
Complications (sepsis, iléus, mégacolon toxique)	28,9 %	53,3 %	0,03
Evénements indésirables	0	13,3 %	0,02

Survie




Tigécycline

- **Positionnement possible :**
 - forme sévère ne répondant pas après 48h de traitement par vanco ou FDX (pas de diminution diarrhée, signes généraux ou stabilité/aggravation bilan biologique). **Tigecycline + FDX ou Tigecycline + vancomycine.**
 - Forme compliquée en remplacement du métronidazole IV ? + vancomycine lavement 500x4.

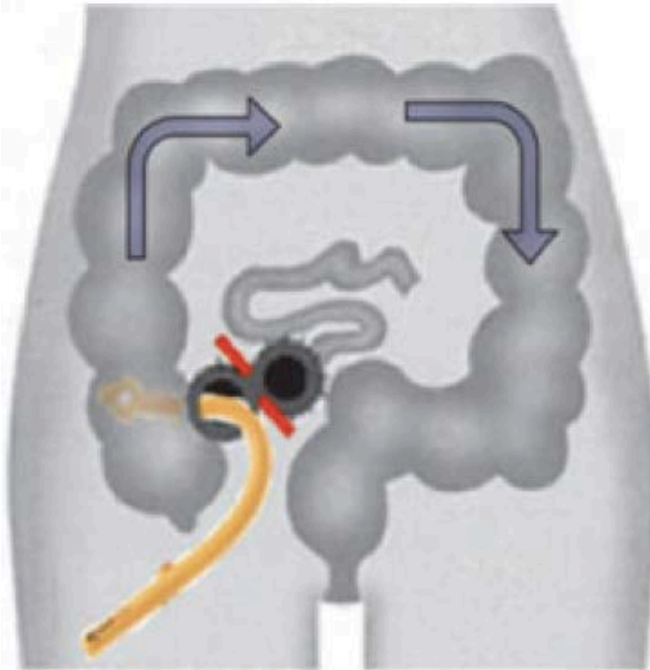
A Valider par des études mais qui sont très difficiles à faire

Chirurgie et ICD compliquée

- Perforation du côlon
- Inflammation systémique et détérioration clinique (mégacôlon toxique, abdomen aigu, iléus sévère) malgré un traitement maximal
- La colectomie doit-être réalisée de préférence avant la survenue des complications
- Lactate sérique proposé comme marqueur :
 - **Opérer avant un taux > 5 mM** 

Alternative à la colectomie ?

Iléostomie sur baguette + vanco antérograde



1. Creation of diverting loop ileostomy.
2. Intraoperative antegrade colonic lavage with 8 liters of warmed PEG3350/electrolyte solution via ileostomy.
3. Postoperative antegrade colonic enemas with vancomycin (500 mg in 500 mL X 10 days) via ileostomy.



Actualisation en 2017 *hepato gastro* 2017; 24:319-325

Alternative à la chirurgie dans les formes compliquées en concertation multidisciplinaire

- ✓ Poursuivre vancomycine lavement ou PO si possible post FMT ou FDX (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:295–303, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:295–303)
- ✓ Répéter la FMT

Messages pour ICD sévères

- Attention aux définitions (Zar ou IDSA)
- Pas de métronidazole en monothérapie dans les formes sévères +++
- Pas de bithérapie sauf si évolution défavorable sur le plan clinique et biologique dans les 48H
- Données efficacité de la FDX dans les formes sévères 003-004, Extend et Cohorte.

Messages pour ICD compliquées

- Vancomycine lavement + Métronidazole traitement recommandé par ESCMID
- Place de la tigécycline ?
- Chirurgie avec iléostomie sur baguette
- TMF alternative à la chirurgie "en sauvetage"

QUEL TRAITEMENT EN PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE ?

Cas clinique

Madame A. 78 ans, IRc dialysée.

3^{ème} épisodes d'ICD, traitement 1^{er} Metronidazole, 2^{ème} Vanco,

Que proposez vous comme traitement ? (plusieurs choix possibles)

- A. Metronidazole Po 500mg x 3
- B. Fidaxomicine 200 mg x 2
- C. Fidaxomicine tapering
- D. Vancomycine puis FMT
- E. FDX puis FMT

Cas clinique

Madame A. 78 ans, IRc dialysée.

3^{ème} épisodes d'ICD, traitement 1^{er} Metronidazole, 2^{ème} Vanco,

Que proposez vous comme traitement ? (plusieurs choix possibles)

~~A. Metronidazole Po 500mg x 3~~

~~B. Fidaxomicine 200 mg x 2~~

C. Fidaxomicine tapering ? Pas de réponse suffisante dans EXTEND

D. Vancomycine puis FMT

E. FDX puis FMT

Cas clinique

Madame A. 78 ans, IRc dialysée. 4 épisodes dont deux traités par FMT mais récidive car ATB de façon itérative
traitement Métronidazole, Vanco, FDX. vanco + FMT, FDX + FMT

Que proposez vous comme traitement ?

Cas clinique

Madame A. 78 ans, IRc dialysée. FMT mais récidive car ATB de façon itérative

Traitement Métronidazole, Vanco, FDX. vanco + FMT, FDX + FMT

Que proposez vous comme traitement ?

Pas de recommandations

Zinplava + FDX tapering ?

ZINPLAVA™ (bezlotoxumab): 1 Dose sur une heure



Flexibility to administer ZINPLAVA at any time during the course of CDI antibiotic treatment

Window of administration for ZINPLAVA

Initiation
CDI antibiotic
therapy

End
CDI antibiotic
therapy

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*

- Réponse immunitaire dirigée contre les toxines A/B est corrélée à une réduction des récurrences des ICD .
- 2 essais multicentriques internationaux randomisés, double aveugle contre placebo, phase III (MODIFY I et MODIFY II), analyse poolée des patients

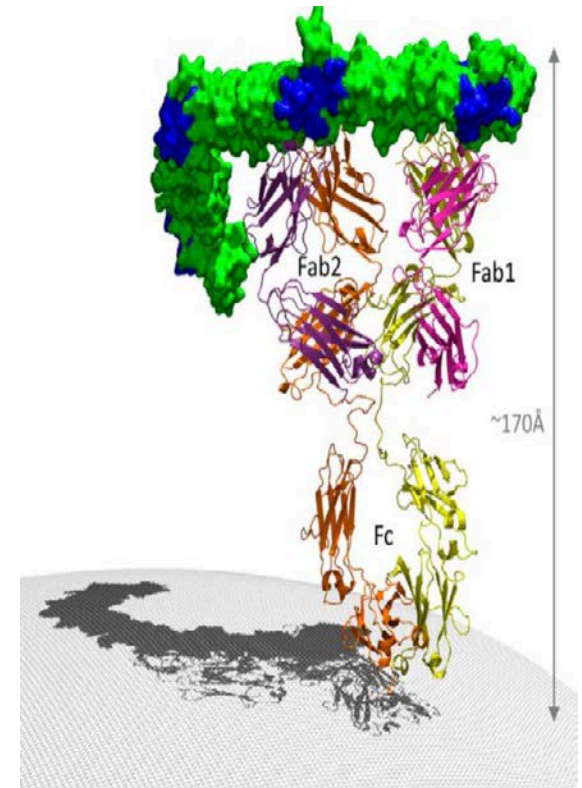
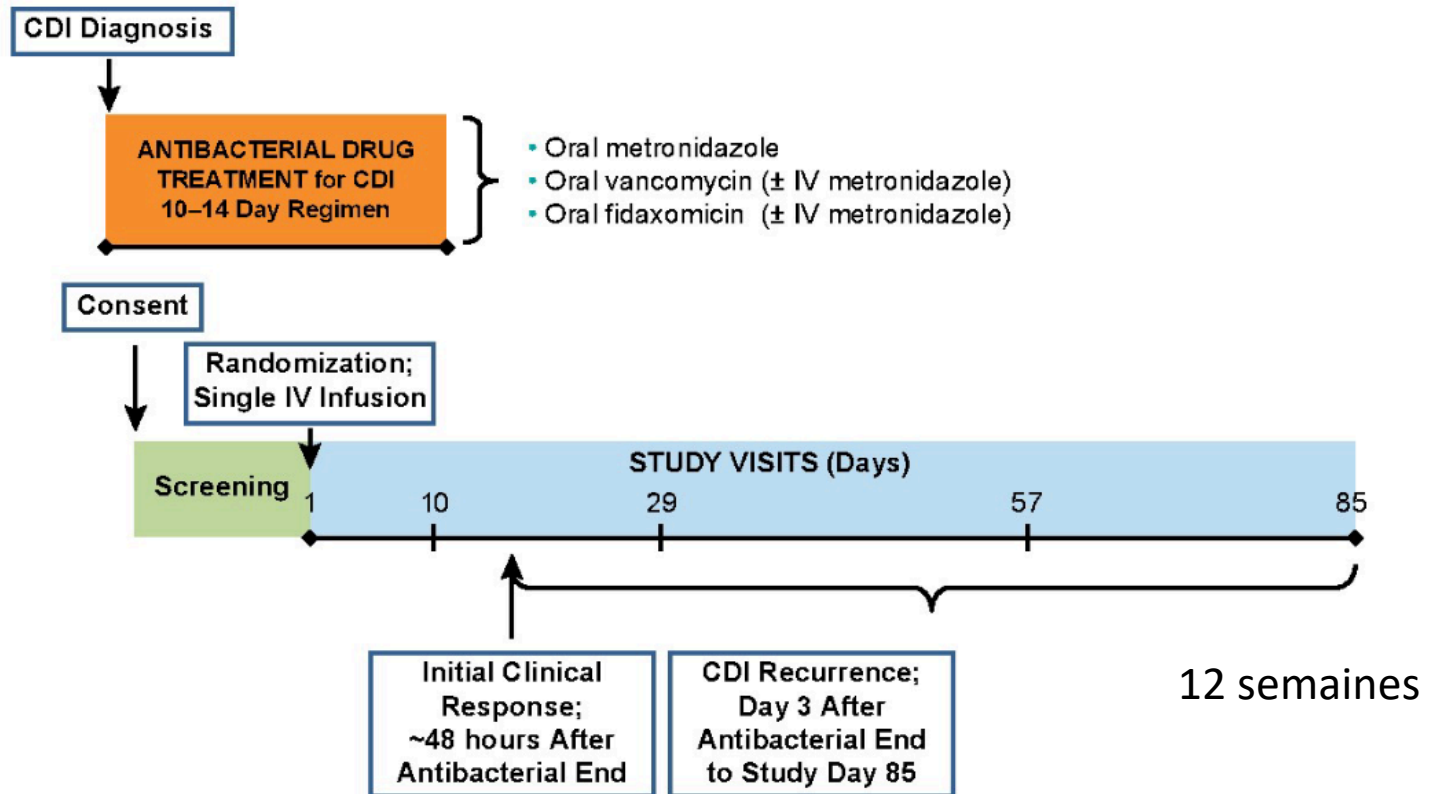


Schéma de l'étude

- Etude randomisée Phase III, double aveugle, contre placebo. 322 centres, 30 pays
- 4 groupes de patients
 - ~~Actoxumab 10mg/kg (Modify I seulement)~~
 - **Bezlotoxumab 10mg/kg**
 - Acto+Bezlo 10 mg/kg
 - Placebo (NaCl 9%)



Schéma de l'étude



Objectif

Objectif principal: % de récurrence ICD dans les 12
semaines de suivi

Critères d'inclusion et exclusion

Critères d'inclusion

- Adulte
- Diagnostic confirmé d'ICD
 - Diarrhée (≥ 3 selles/j)
 - Diagnostic microbiologique : test cytotoxique, culture toxigénique, Présence de la toxine A ou B de *C. difficile* dans les selles (EIA) et/ou souche toxigène par PCR

Critères d'exclusion

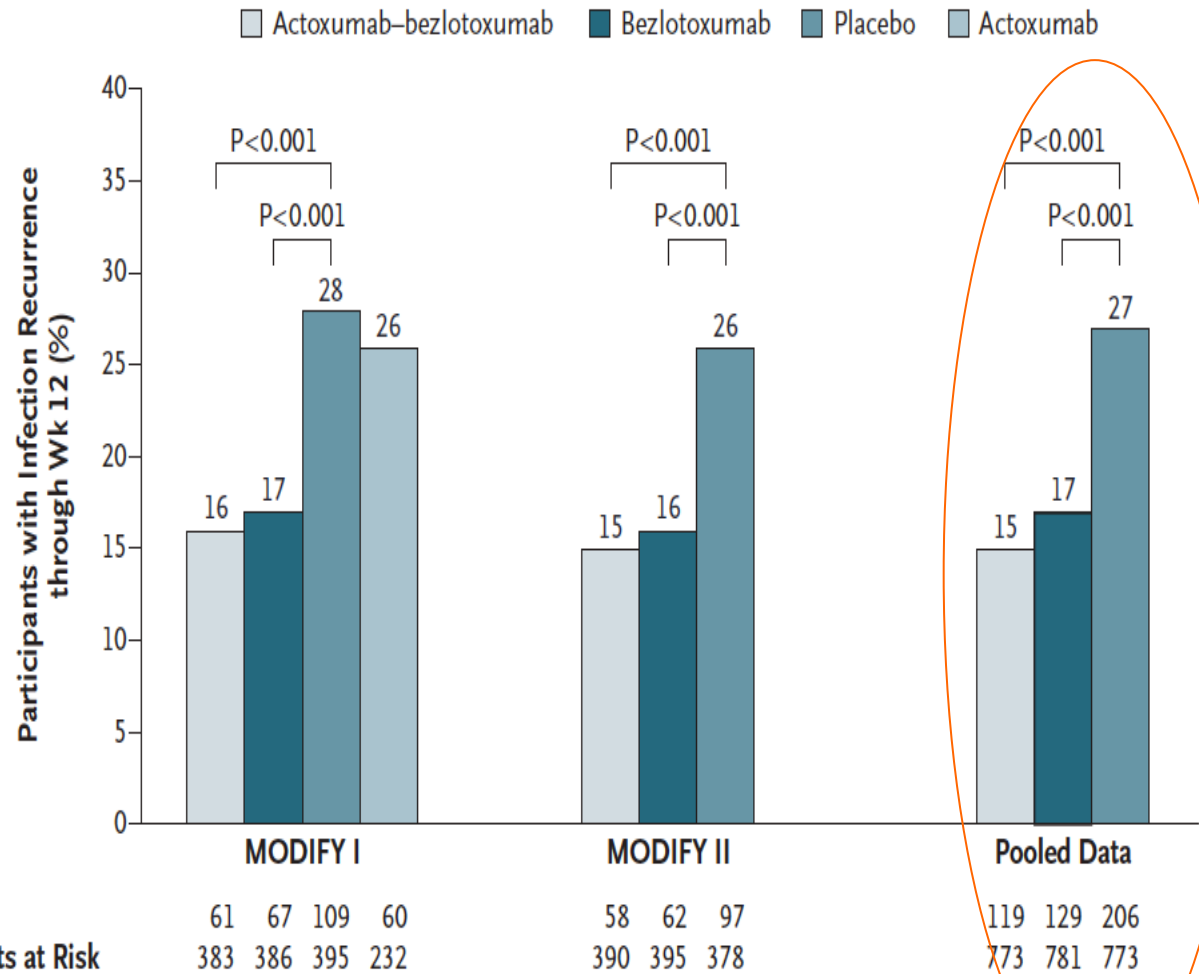
- Diarrhée chronique
- Chirurgie pour ICD dans les 24h
- Patiente enceinte ou allaitante
- Don planifié de sang (6 mois), ovocytes planifié
- Immunoglobulines dans les 6 mois
- Traitement ICD > 14 jours
- Traitement influant le critère de jugement
- Survie < 72h

Résultats

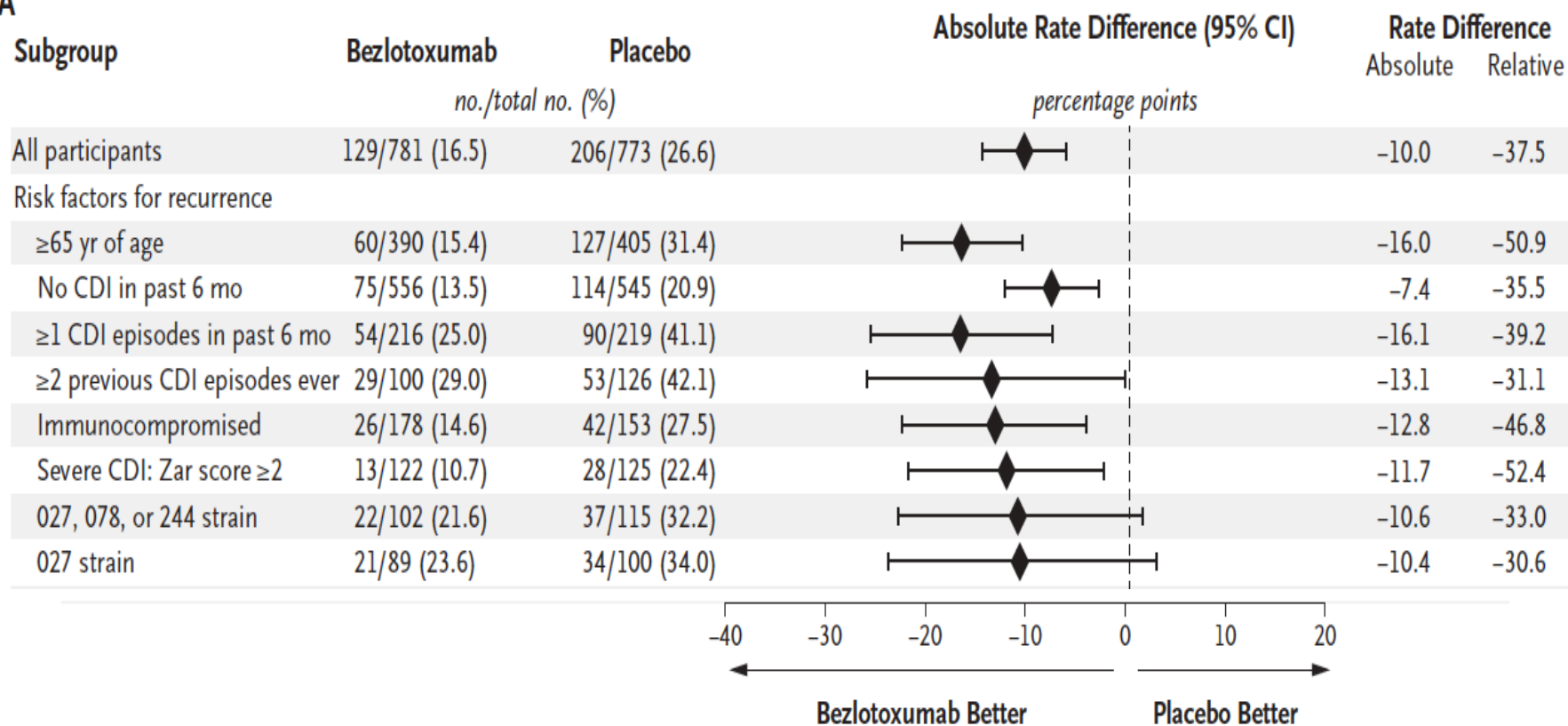
n= 2559 randomisés (mITT) ; n=2174 complétés l'étude

- Age médian 66 ans (18-100)
- Femme, 56%
- Traitement = Metro 47%, Vanco 48%, FDX 4%
- Perfusion Ac dans les 6 jours (médiane 3 Jours)

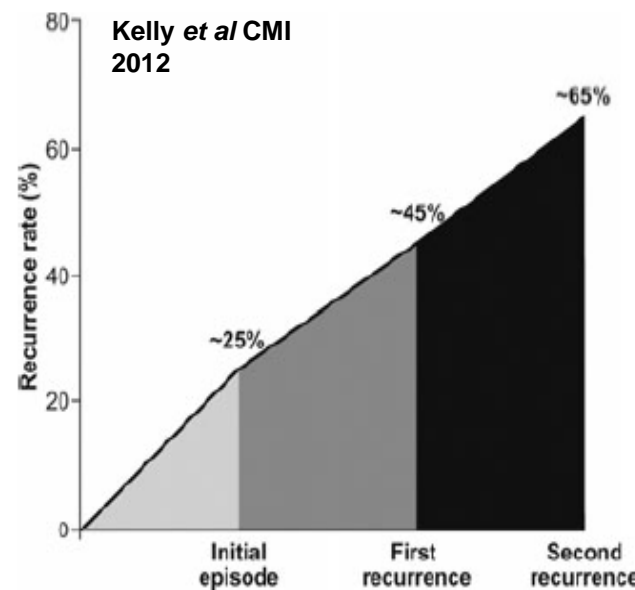
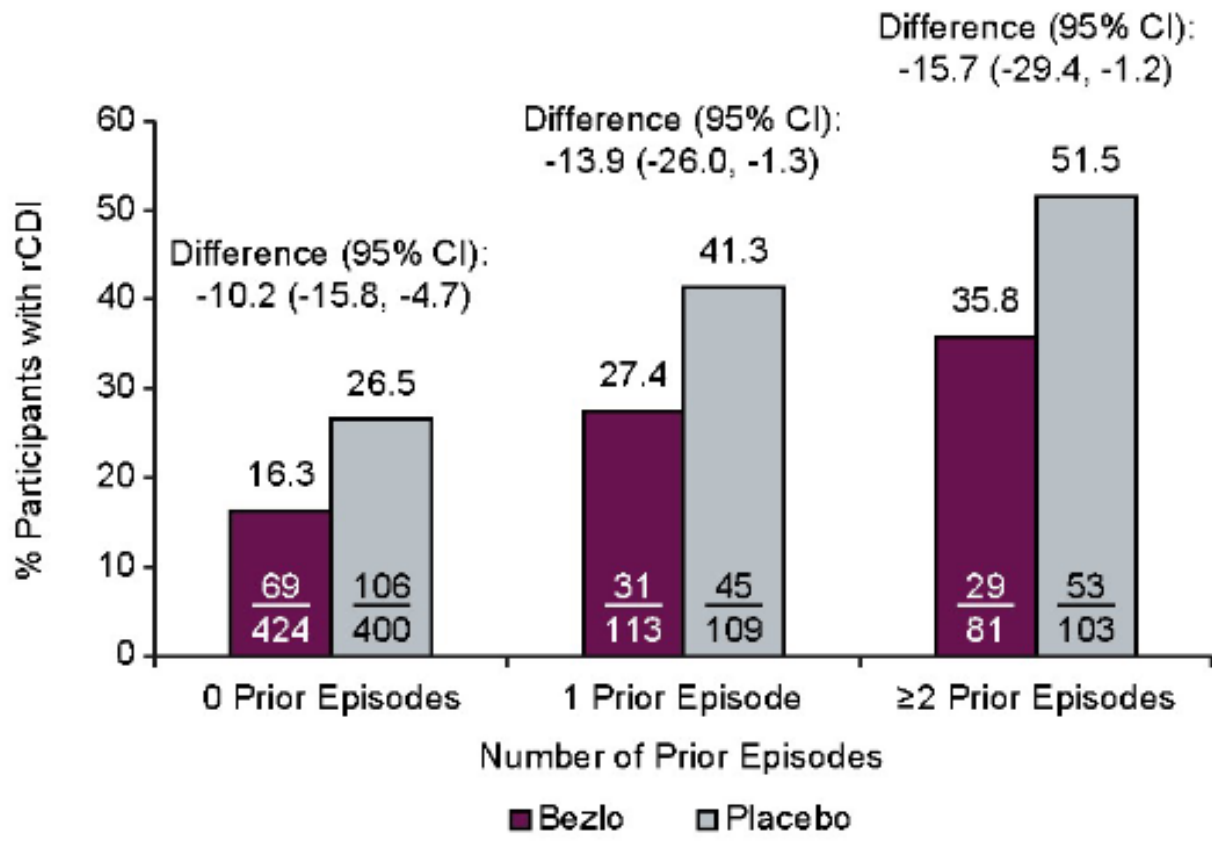
Pourcentage de récurrence d'ICD pendant les 12 semaines de suivi



A



Récidives en fonction du nombre des épisodes antérieures



Positionnement ?

- Efficacité démontrée dans une étude mais bénéfice non spectaculaire 17% vs 26%
- Niche pour certains patients :
 - 1^{er} récurrence chez patient onco-hémato ?
 - Dans les multi récurrences avec FDX si impossibilité de faire la TMF ou échec multiple de la TMF ?

"MANGER, LA MÉCANIQUE DU VENTRE" - NEUCHÂTEL



ECHELLE DE BRISTOL
 PAR KEN HEATON MÉDECIN ANGLAIS 1997
 Sculpteur / Benjamin Momiard

L'échelle de Bristol ou les selles de Bristol est une échelle visuelle répartissant les selles humaines en sept types morphologiques. La forme des selles dépend du temps qu'elles ont passé dans le côlon.

5 / THE BIG CONSTIPATION
 Petites croûtes dures et déchirées ou miettes, rassemblées à des moments. Difficile à évacuer. Temps de transfert dans l'intestin : 100 heures

6 / THE HARD SAUSAGE
 En forme de saucisson, mais dures et grumeleuses.

7 / THE GOOD ONE
 Comme une saucisse, mais avec des crêtes partout sur la surface. Bien état de santé.

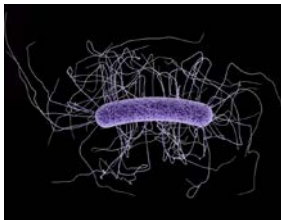
8 / VERY GOOD ONE
 Ressemble à une saucisse ou un serpent. Boue et douce plutôt molles. Néanmoins plus saines.

9 / THE MOLDED LITTLE ONE
 Morceaux mous, avec des bords nets (néanmoins aisés à évacuer).

10 / THE PASTY MATERIAL
 Morceaux duveteux, à bords déchiquetés, en lambeaux, selles détrempées. Matière pâteuse.

11 / THE BIG FLOWING
 Pas de morceau solide, totalement liquides, diarrhée. Temps de transfert dans l'intestin : 10 heures.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS
 Les types 5 et 6 indiquent une constipation. Les types 7 et 8 sont les selles idéales (en particulier le type 8, car ce sont les plus agréables à évacuer). Elles correspondent à une digestion saine. Les types 9 à 11 tendent de plus en plus vers la diarrhée (risque de déshydratation).



TMF

La TMF est :

- A. recommandée après trois épisodes (2 récurrences)
- B. plus efficace par coloscopie que par voie haute (SNG-SND)
- C. Plus efficace si donneur apparenté
- D. Supérieure en terme d'efficacité par rapport à vancomycine Tap

TMF

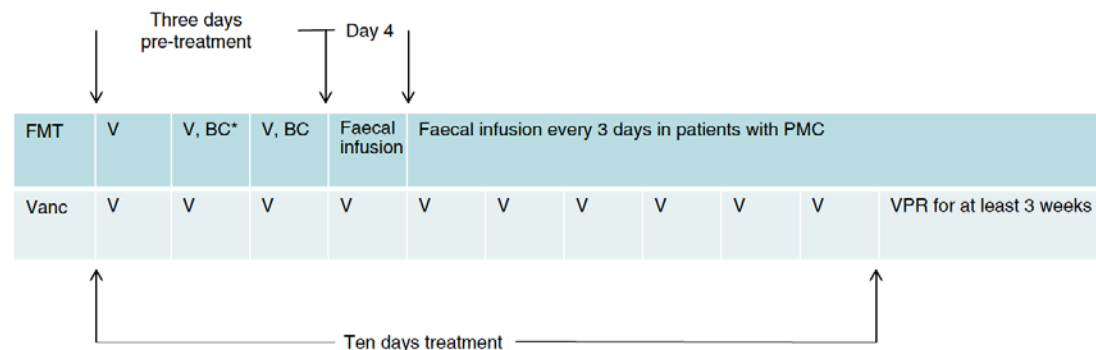
La TMF est :

- A. Recommandée après trois épisodes (2 récurrences)
- ~~B. plus efficace par coloscopie que par voie haute (SNG-SND) Youngster I, *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515–22., attention à la métanalyse très discutée (J clin Gastroenterol 2016)~~
- ~~C. Plus efficace si donneur apparenté~~
- D. Supérieure en terme d'efficacité par rapport à vancomycine Tap

Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection

G. Cammarota*, L. Masucci†, G. Ianiro*, S. Bibbò*, G. Dinoi*, G. Costamagna‡, M. Sanguinetti† & A. Gasbarrini*

- Essai clinique randomisée en ouvert :
 - TMF + vancomycine (125 mgx 4 pdt 3 jours), coloscopie.
 - Vancomycine: (vancomycine 125 mg x4/j 10 jours, puis 125–500 mg/jours tous les 2–3 jours pendant 3 semaines (tapping/pulse...))
- Critère d'évaluation principal était guérison et absence de récurrence à 10 semaines.

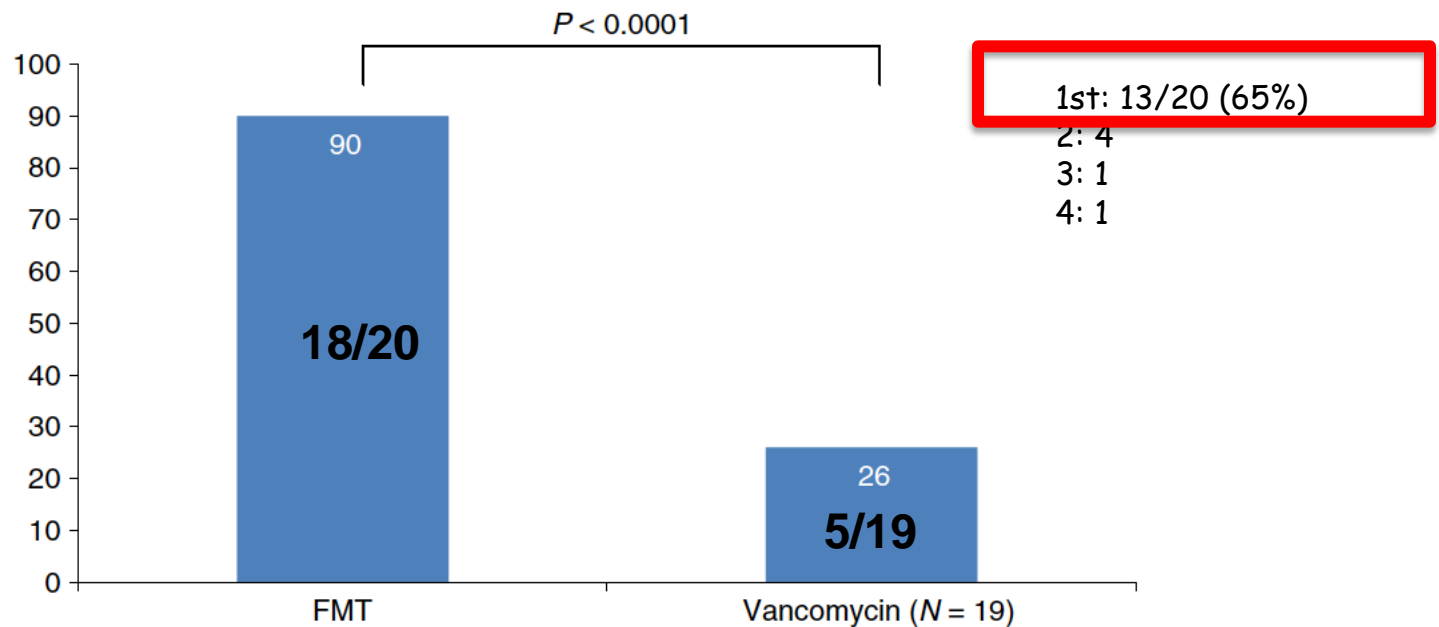


V = vancomycin 125 mg by mouth four times per day
 BC = bowel cleaning
 VPR = vancomycin pulse regimen (125–500 mg/day every 2–3 days)
 * According to patient clinical condition

Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection

G. Cammarota*, L. Masucci†, G. Ianiro*, S. Bibbò*, G. Dinoi*, G. Costamagna‡, M. Sanguinetti† & A. Gasbarrini*

Etude interrompue au bout d'un an après l'analyse intermédiaire



Percentage of patients cured.

Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation
Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for
Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label,
Randomized Controlled Trial

Susy S. Hota,^{1,2,4} Valerie Sales,^{2,3,4} George Tomlinson,^{4,5} Mary Jane Salpeter,^{1,6} Allison McGeer,^{2,7,8} Bryan Coburn,^{2,4,8} David S. Guttman,^{10,11}
Donald E. Low,^{2,7,8,9} and Susan M. Poutanen^{2,7,8}

Étude ouverte, randomisée, monocentrique (Toronto, Canada).

14 J vancomycine PO + TMF **par lavement** vs 6 semaines vancomycine taper chez des adultes ayant une ICD récidivantes en cours.

Prise en charge ambulatoire entre 2011 et 2014.

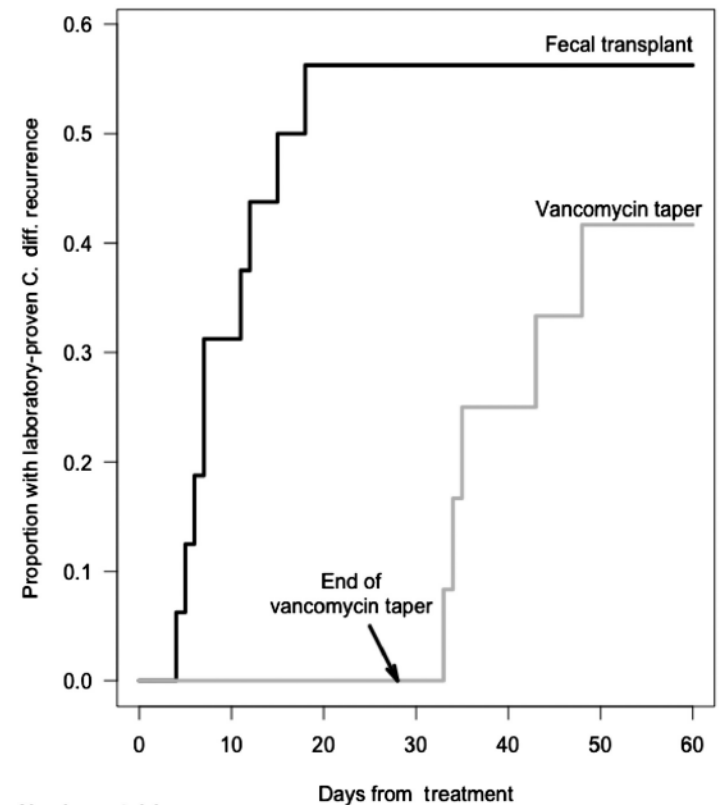
- ✓ Objectif principal : récurrence confirmée dans les 120 jours de suivi
- ✓ Critères d'inclusion :
 - Adultes
 - Au moins 2 épisodes antérieurs d'ICD prouvés (EIA/PCR) dont au moins un traité par vancomycine
- ✓ Critères exclusion :
 - Immunodépression
 - ICD Compliquées
 - Pathologie digestive chronique

Résultats

- Analyse intermédiaire, arrêt de l'étude
- 30 patients inclus, 16 TMF et 14 vanco tap
- Récidives à 120 jours :
 - 9/16 TMF (56,2%)
 - 5/12 Vanco (41,7%)
- Succès 43,8% TMF vs 58,3% vanco tap

Résultats

- Analyse intermédiaire, arrêt de l'étude
- 30 patients inclus, 16 TMF et 14 vanco taper.
- Récidives à 120 jours :
 - 9/16 TMF (56,2%)
 - 5/12 Vanco (41,7%)
- Succès 43,8% TMF vs 58,3% vanco



FMT : do we need harmonization ?

- Délai d'administration TMF par rapport à émission du donneur < 48h (versus 6 h habituellement)
 - Effet sur la viabilité bactérienne
- Une seule TMF par lavement
 - Les administrations répétées pour les lavements sont associées à un taux plus élevés de guérison
- 37.5% des patients n'ont pas pu retenir complètement le lavements
- Absence de préparation colique (?)

Galpérine T., Sokol H., Guéry B. Clin Infect Dis. 2017;64:1292

TOILETTES

1ère Journée du Groupe Français de Transplantation Fécale
Vendredi 16 Juin 2017 - Hôpital COCHIN - 9h - 18h

ACTUALITÉ DE LA TRANSPLANTATION FÉCALE EN FRANCE :
ÉTAT DES LIEUX, DERNIÈRES RECOMMANDATIONS ET
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Hôpital COCHIN,
Amphithéâtre JEAN DAUSSET
27 rue du Faubourg St-Jacques
75014 PARIS

GFTF

Groupe Français de Transplantation Fécale

Accès :
Métro ligne 6 - Station Saint-Jacques
RER B station Port Royal





TMF pour la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*

Résultats préliminaires de la première enquête de pratique en France

**Première journée GFTF
16 JUIN 2017**

Dr Tatiana Galpérine
Maladies Infectieuses
CHUV Lausanne-CHRU Lille



Méthodes



Enquête rétrospective multicentrique en France :

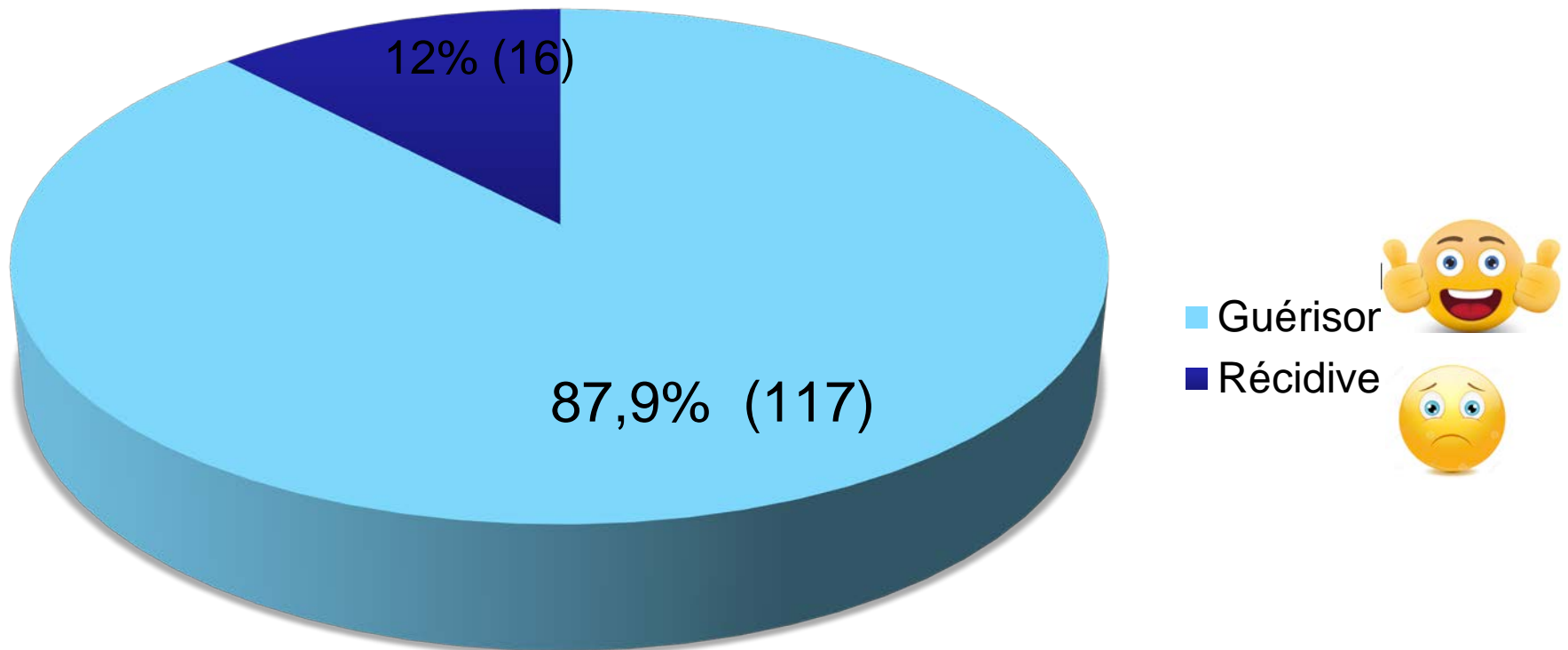
Etablissements recrutés par le réseau du GFTF

- **Critères d'inclusion :**
 - Patients ayant eu, une ou plusieurs TMF pour ICD (définition ESCMID¹) avec un suivi d'au moins 8 semaines
- **Critères d'exclusion :**
 - TMF pour une autre indication (protocole de recherche...),
 - Absence de suivi à 8 semaines
- **Recueil de données**
 - Standardisé
 - Anonymisé à partir des dossiers patients

Succès de la TMF S8



Dont 3 échecs par Extériorisation immédiate par lavement

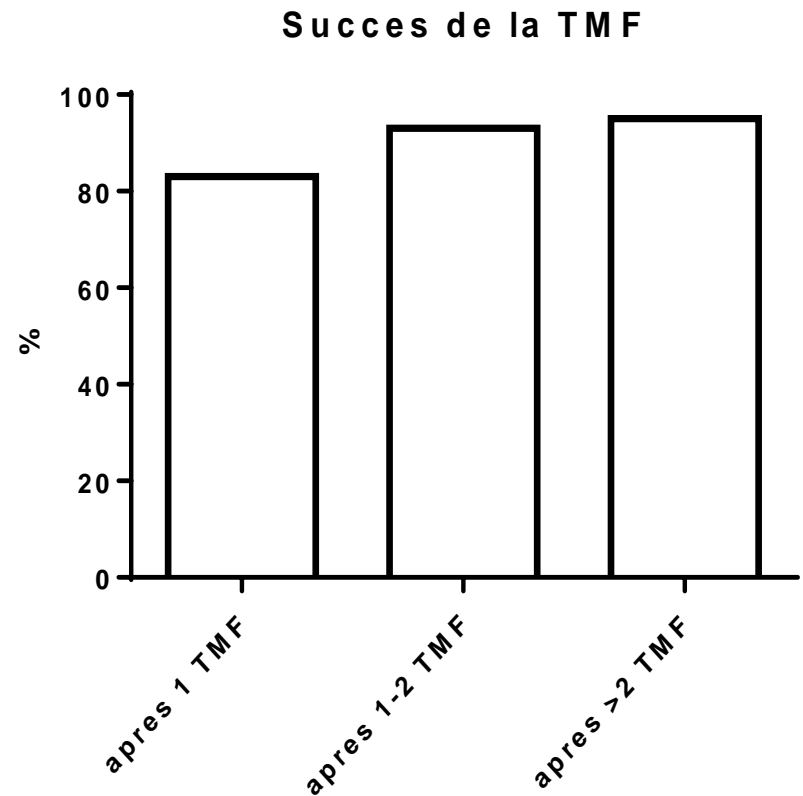


Après la première TMF

Nombre de TMF par patient au cours du suivi

- **1 TMF : 117 (87,9%)**
- 2 TMF : 14 (10,5%)
- > 2 : 2 (1,5%)

SUCCES 94,7%



FMT depuis les recommandations ESCMID 2014

Groupe Européens :

European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice.
Cammarota G, et al. *Gut* 2017;0:1–12.

En France :

- ✓ Médicament pour l'ANSM (recherche clinique)
- ✓ **Groupe Français Transplantation Fécale** (SPILF, SNFGE, Pharmaciens,) : Recommandations 2016 (*hepato gastro* 2015; 22:278-290)



GFTF 2017

Actualisation en 2017 *hepato gastro 2017; 24:319-325*

- Congélation aussi efficace que selles fraîches
- Pédiatrie, centre spécialisée
- SNJ préférable à SNG en raison du risque de vomissement avec inhalation (*Clin Infect Dis 2015;61, 136-7*)
- Alternative à la chirurgie dans les formes compliquées en concertation multidisciplinaire
 - Poursuivre vancomycine lavement ou PO si possible post FMT ou FDX si PO possible (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:295–303, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:295–303*)
 - Répéter la FMT

FMT en pratique

Centre "de référence"

Indication :

- ✓ $\geq 3^{\text{eme}}$ épisode +++ ; vérifier le Dg et évolution sous traitement. **Si persistance de diarrhée entre les épisodes, Dg différentiel à rechercher.**
- ✓ Forme compliquée en alternative si CI chirurgie

Pas d'argument pour l'utilisation sur 1^{er} épisode !

FMT en 2017

Donneurs :

- ✓ Volontaire = apparenté
- ✓ Interrogatoire et Screening non consensuel (groupe de travail GFTF et SFM en cours)
- ✓ Pas de "stool bank" en France = le plus souvent CHU

Establishment and first experiences of the non-profit Netherlands Donor Feces Bank

E.M. Terveer¹, Y.H. van Beurden^{2,3}, M.G.W. Dijkgraaf⁴, J.F.M.L. Seegers⁵, M.P. Bauer⁶, A. Goorhuis⁷, E. van Nood⁸, C.J.J. Mulder², C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls³, H.W. Verspaget⁹, J.J. Keller^{9,10}, E.J. Kuijper¹

Clinical experiences NDFB

May 2016 – April 2017:

- 30 FMTs
- 17 hospitals
- 11 FMTs for research



Outcome:

- Cure rate (87%)
- 4 recurrences (13%)
- 2 recurrences due to antibiotic use
- All recurrences treated successfully with vancomycin or fidaxomicin

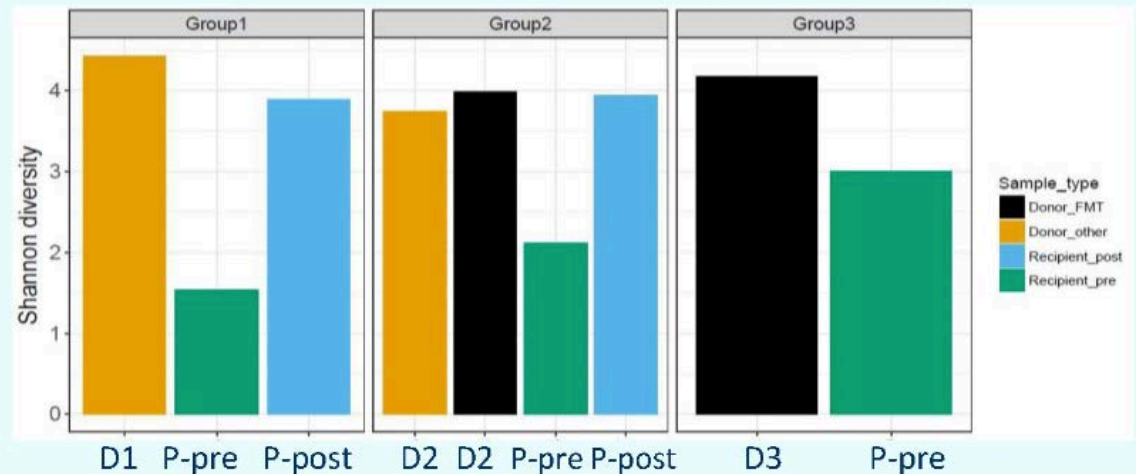
Adverse events:

- 1 regurgitation donor feces
- 1 death 1 week after FMT due to hospital acquired pneumonia (non-FMT related)

Business case:

YEAR	NUMBER OF PATIENTS	COSTPRICE PER PATIENT (€)
2017	100	910
2018	200	806
2019	300	752
2020	400	700
2021	400	667

Donors and patients post FMT have a higher microbiota 'diversity' than patients pre-FMT



Screening feces sample



fecal donation



Storage in biobank



Preparation of fecal suspension



Fecal Microbiota infusion



Donor Screening Results

n=165

100%

• 94 excluded via email (57%)

- 62% Age > 50 years
- 26% Feces delivery not <2h
- 6% BMI > 25
- 6% other

n=71

43%

• Questionnaire: 50 excluded (71%)

- 27% obesity
- 17% age > 50 years
- 14% (history of) depression
- 9% substantial comorbidity
- 7% health care worker
- 7% (close relative with) IBD

n=21

12.7%

• Feces screening: 11 excluded (59%)

- 44% *D. fragilis*
- 5% *D. fragilis* + *C. jejuni*
- 5% *D. fragilis* + *B. hominis*
- 5% *E. histolytica*

n=10

6.1%

• Serum screening: 0 excluded (0%)

n=10

6.1%

• Repeat screening: 6 excluded (60%)

- 2 *B. hominis*
- 1 ESBL+ *E. coli*
- 2 excluded 3mths (GI infection)
- 1 donor withdrawal

2.4%

Suitable as donor

FMT en 2017

TMF :

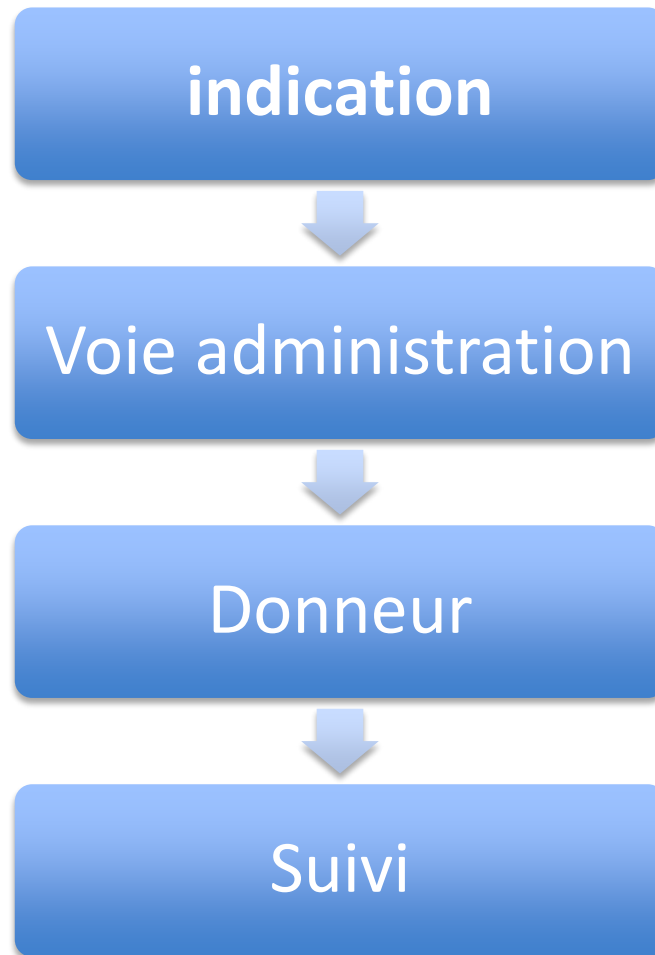
- ✓ Quand Arrêter les ATB ? 24-48h avant
- ✓ Préparation colique ? GFTF la recommande
- ✓ Voie administration : supériorité de la coloscopie vs voie haute non démontrée.
 - ✓ Voie à adapter aux patients.
 - ✓ Ins respiratoire pas de SNG/SNJ
 - ✓ Coloscopie, attention à anesthésie (1 DC dans la cohorte Française)
 - ✓ Troubles sphinctériens pas de lavement ...(garder 1h, decubitus lat G)
 - ✓ Capsules pas de trouble de la déglutition

FMT en 2017

Effets indésirables :

- ✓ Constipation, douleurs abdominales
- ✓ Prise de poids non prouvée (Alang N.open Forum Infect Dis 2015;2ofv004)
- ✓ Transmission :
 - ✓ 1 cas norovirus possible (schwartz M. Am J Gastroenterol 2013;108:1367)
 - ✓ CMV NON prouvée (Hohmann EL, N Engl J Med. 2014; 371:668–75).
 - ✓ Bactériémie Non prouvée (J Crohns Colitis. 2014 8:252-3).

TMF en pratique



FMT en 2017

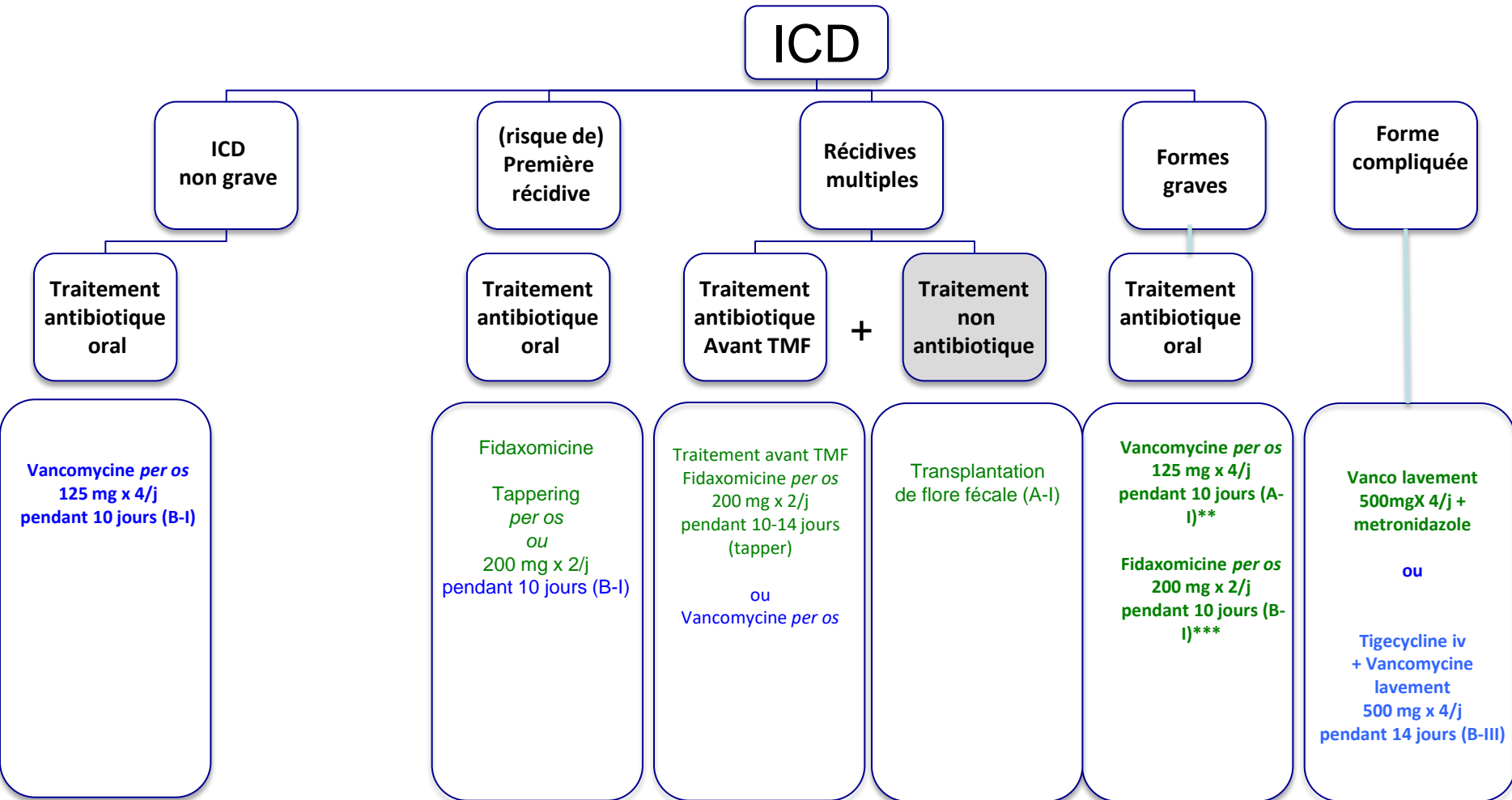
Suivi non codifié :

- S8 (CS). M6 (tel) M12 (tel). M24 (tel)

Long terme ?

- Registre du GFTF (SNFGE/SFILF) "Cosmic" 3 ans et les donneurs.
- STOOL study : 1an ([Clinicaltrials.gov NCT02403622](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02403622)),
- Registre du NHS : 4000 patients sur 10 ans en prospective

Proposition de prise en charge ICD 2017



Place des Bezloutuximab ?