

Infections à *Clostridioides difficile*

DU THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES, GRENOBLE

DR MYLÈNE MAILLET

12 FÉVRIER 2025

Introduction

Cause fréquente de diarrhée

Gravité variable: colonisation asymptomatique / diarrhée /
engagement du pronostic vital

Nom de l'espèce choisi pour refléter la difficulté de culture

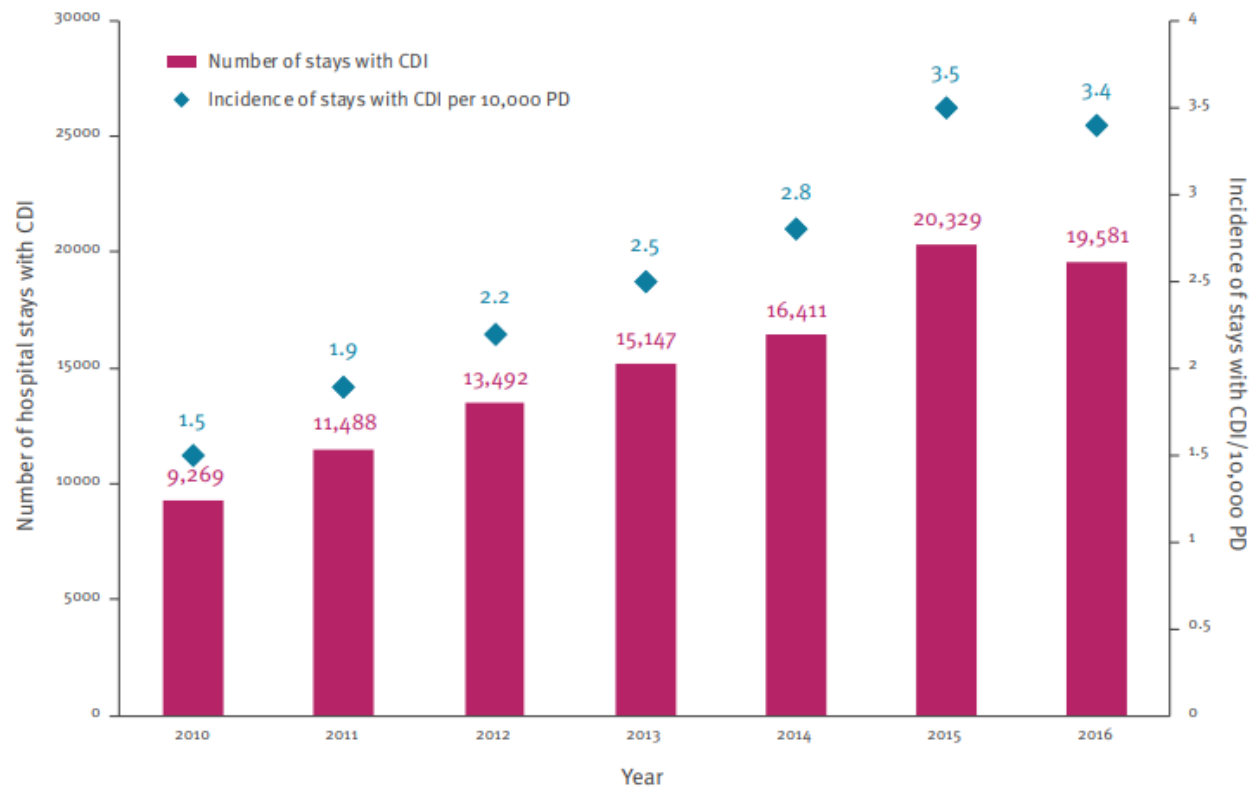
15-25% des cas de diarrhées associées aux ATB

Pathogène nosocomial / communautaire

Transmission féco-orale

Epidémiologie

Number and incidence of hospital stays with CDI, France, PMSI data 2010–2016



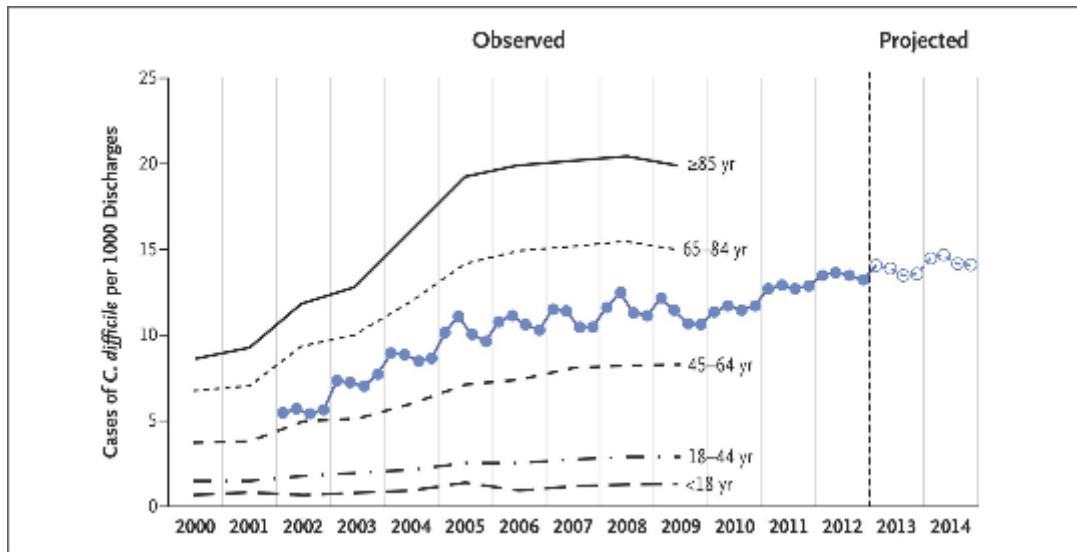
CDI: Clostridioides difficile infection; PD: patient days; PMSI: The French national uniform ho

SURVEILLANCE

Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017

Mélanie Colomb-Cotinat^{1,2}, Laetitia Assouvie^{1,2}, Julien Durand³, Côme Danilau⁴, Lucie Leon⁵, Sylvie Maugat⁶, Sophan Soing-Altrach⁷, Cécile Gateau⁸, Jeanne Couturier⁹, Isabelle Arnaud⁹, Pascal Astagneau⁹, Anne Berger-Carbonne⁹, Frédéric Barbut⁹

Epidémiologie



Augmentation de l'incidence

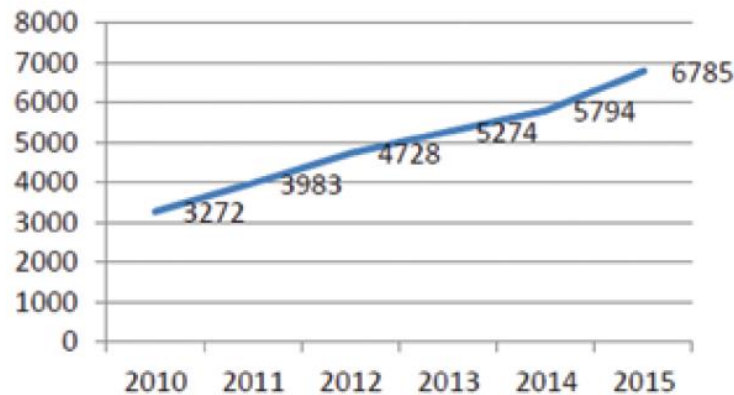
Infections communautaires et nosocomiales

Surtout chez > 65 ans

Epidémiologie

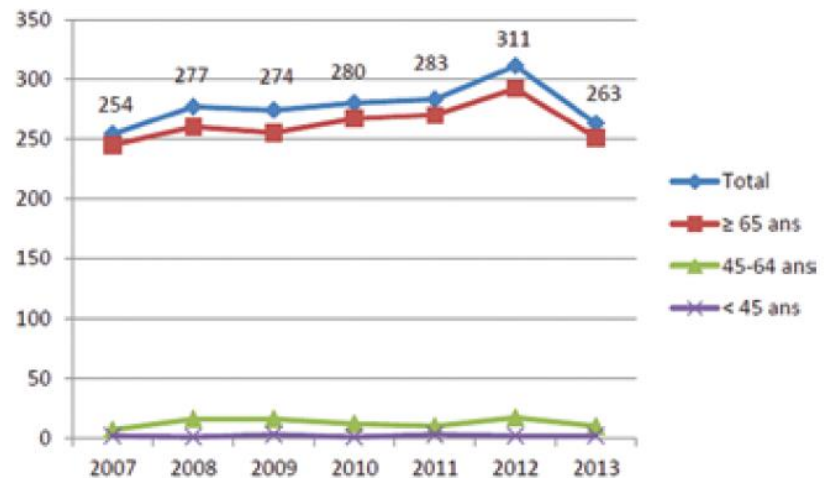
incidence et mortalité des infection à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé en France

A. Nombre de séjours pour colite à *Clostridium difficile*



D'après les données du PMSI des établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie et obstétrique.

B. Nombre de décès liés à une infection à *Clostridium difficile*



D'après les données du CépiDc (INSERM)

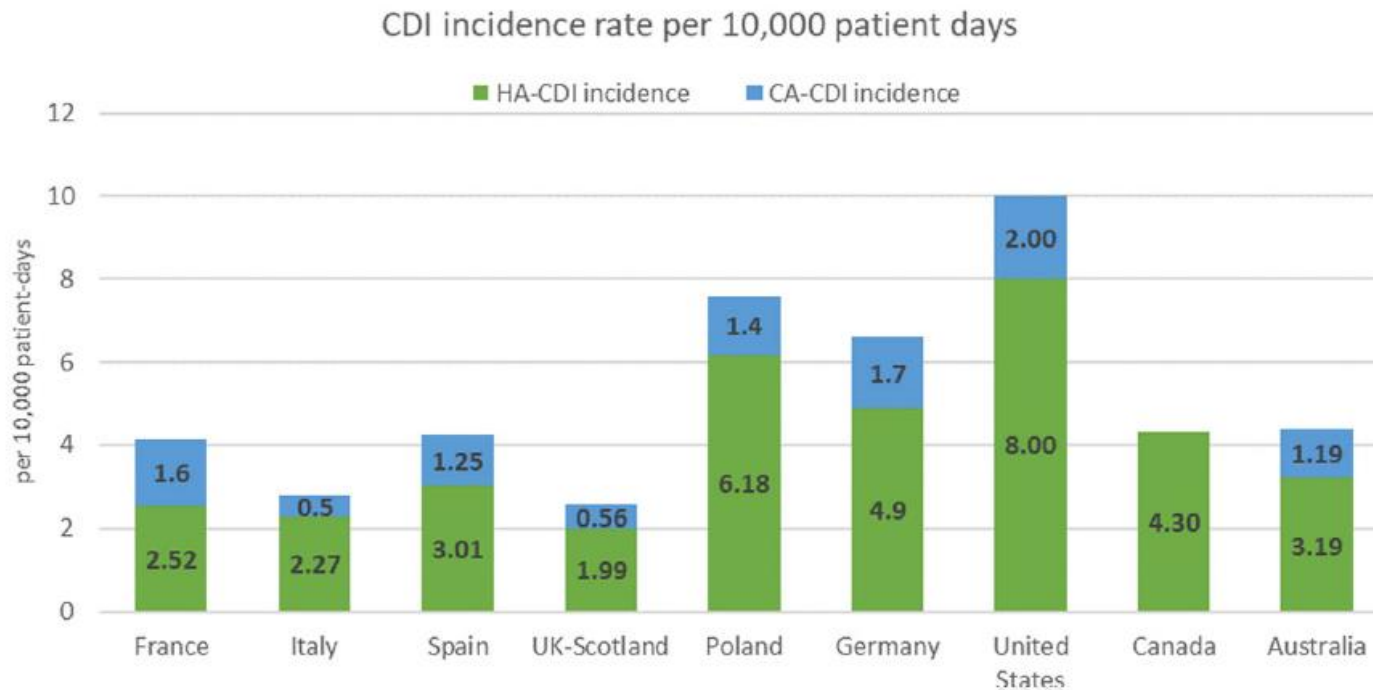


Fig. 2 Overall CDI incidence per 10,000 patient days. Sources: ECDC 2018 [22], Katz et al. [23], Evans et al. [24], Gastmeier et al. [25], and Slimings et al. [26] *CA-CDI data in Australia paper was defined as non-HA-CDI (included CA-CDI and unknown CDI)

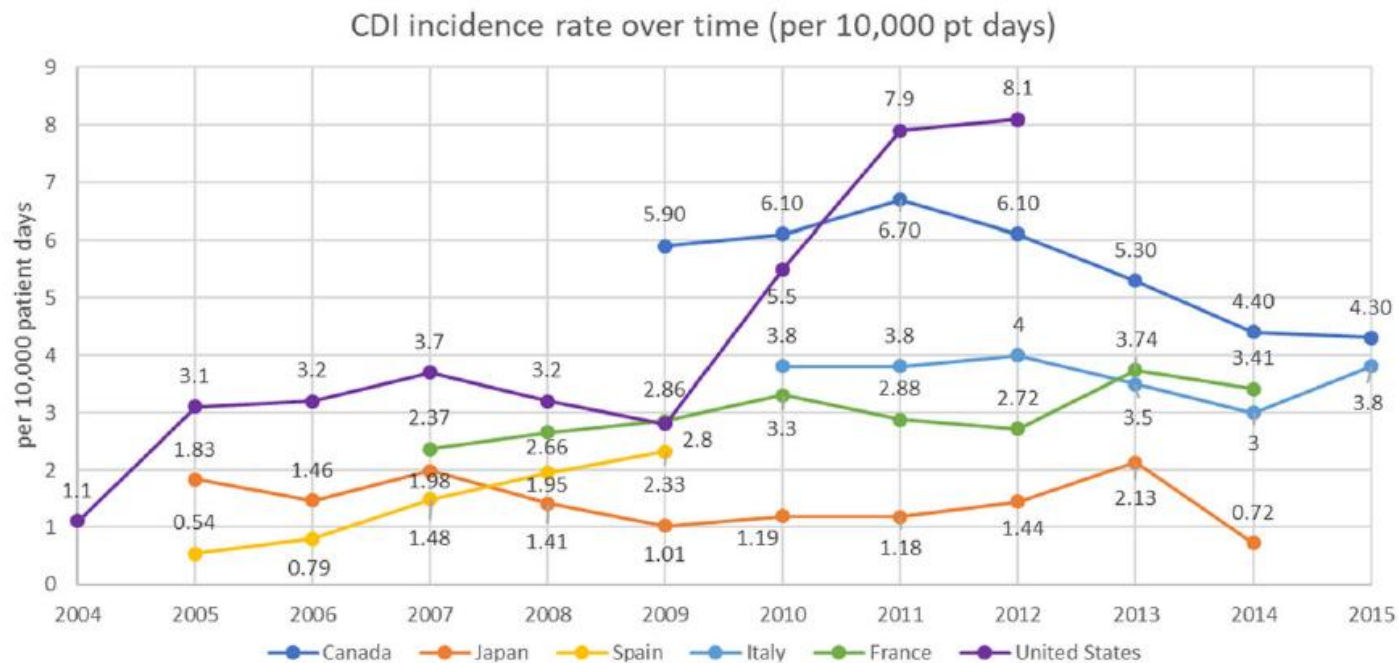


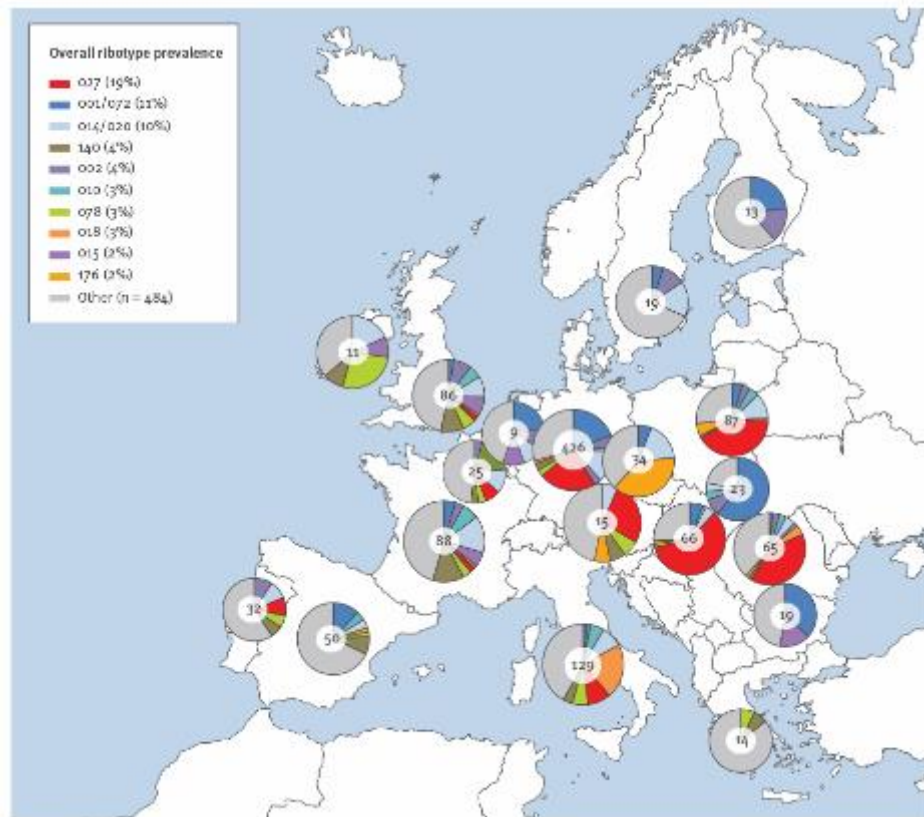
Fig. 3 CDI incidence rate over time. Sources: Katz et al. [23], Roncarati et al. [30], Khanafer et al. [29], Guardiola et al. [27], Yoshikawa [31], and Kanamori [28]

Epidémiologie

Distribution des principaux ribotypes

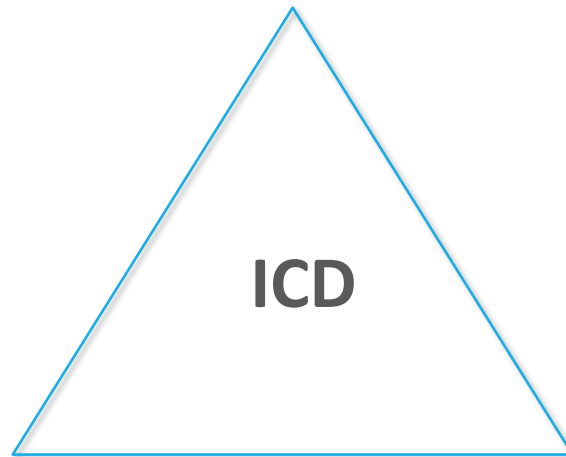
* Ribotypes 027 et 078 hypervirulents

- Toxine binaire
- Associés à épidémies
- Infections communautaires



Infection à *C.difficile*

Déséquilibre du microbiote
intestinal



Réponse immunitaire de
l'hôte

Facteurs de virulence de
Cd (toxines..)

Bactériologie

Bacille Gram positif anaérobie

Forme végétative ou sporulée

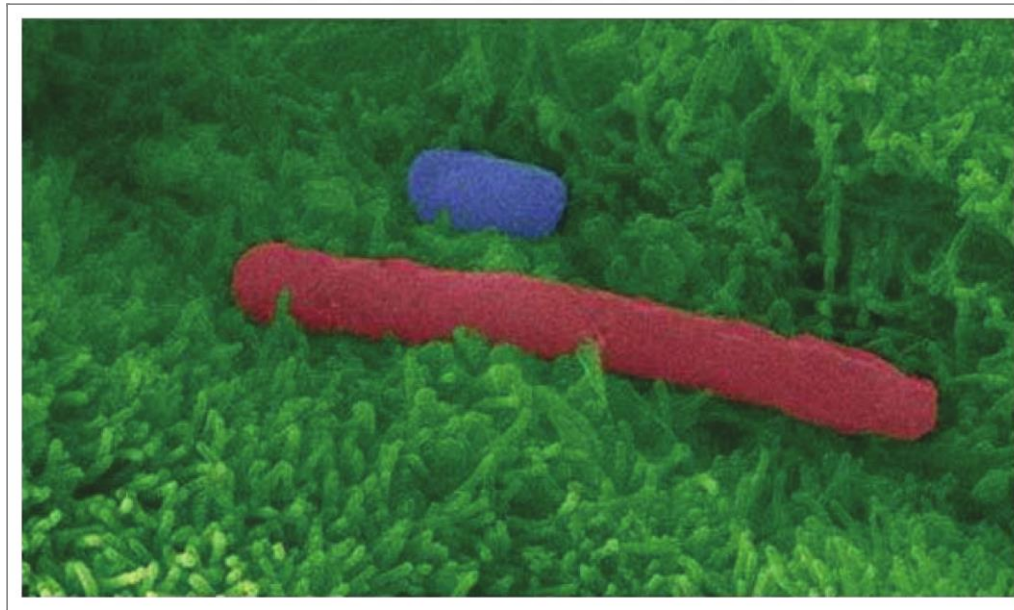
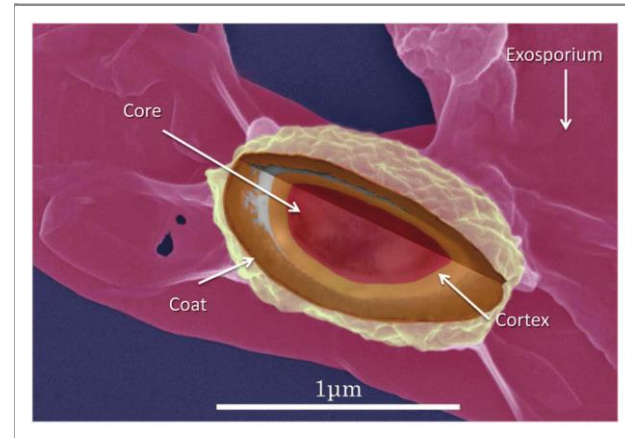


Figure 3. *C. difficile* spores and vegetative cells adhere to host intestinal epithelium. False-color, high resolution, scanning electron micrograph of *C. difficile* spore (blue) and vegetative cell (red) adhering to human intestinal epithelial cells (green) grown in culture. Microvilli are clearly visible (feather-like green protrusions). Micrograph collection, Vedantam laboratory.

Bactériologie

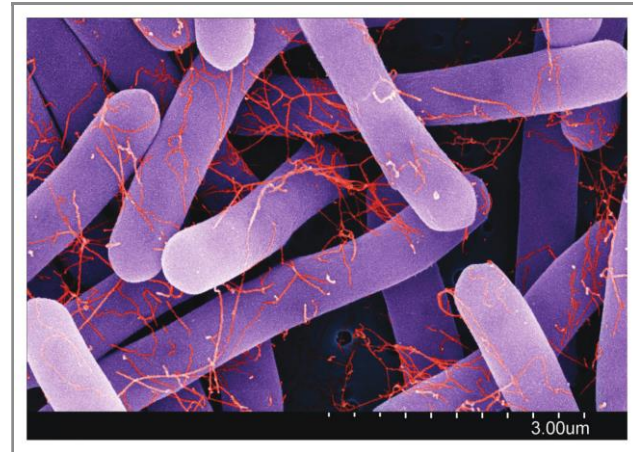
Forme sporulée:

- survie ++
- résistance aux désinfectants chimiques
- source de l'infection
- résistance aux antibiotiques:
récurrence de l'infection



Forme végétative

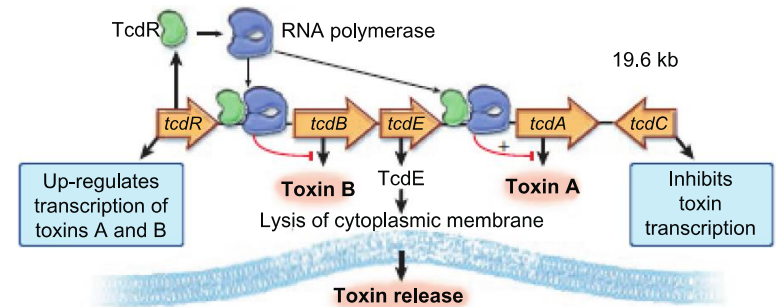
- Production de toxines



Bactériologie

Facteurs de virulence:

- Toxines A (gène *tcdA*)
- Toxines B +++ (gène *tcdB*)
- Toxine binaire CDT (gènes *ctdA* et *ctdB*)



C.difficile toxines-négatif : **non pathogène**

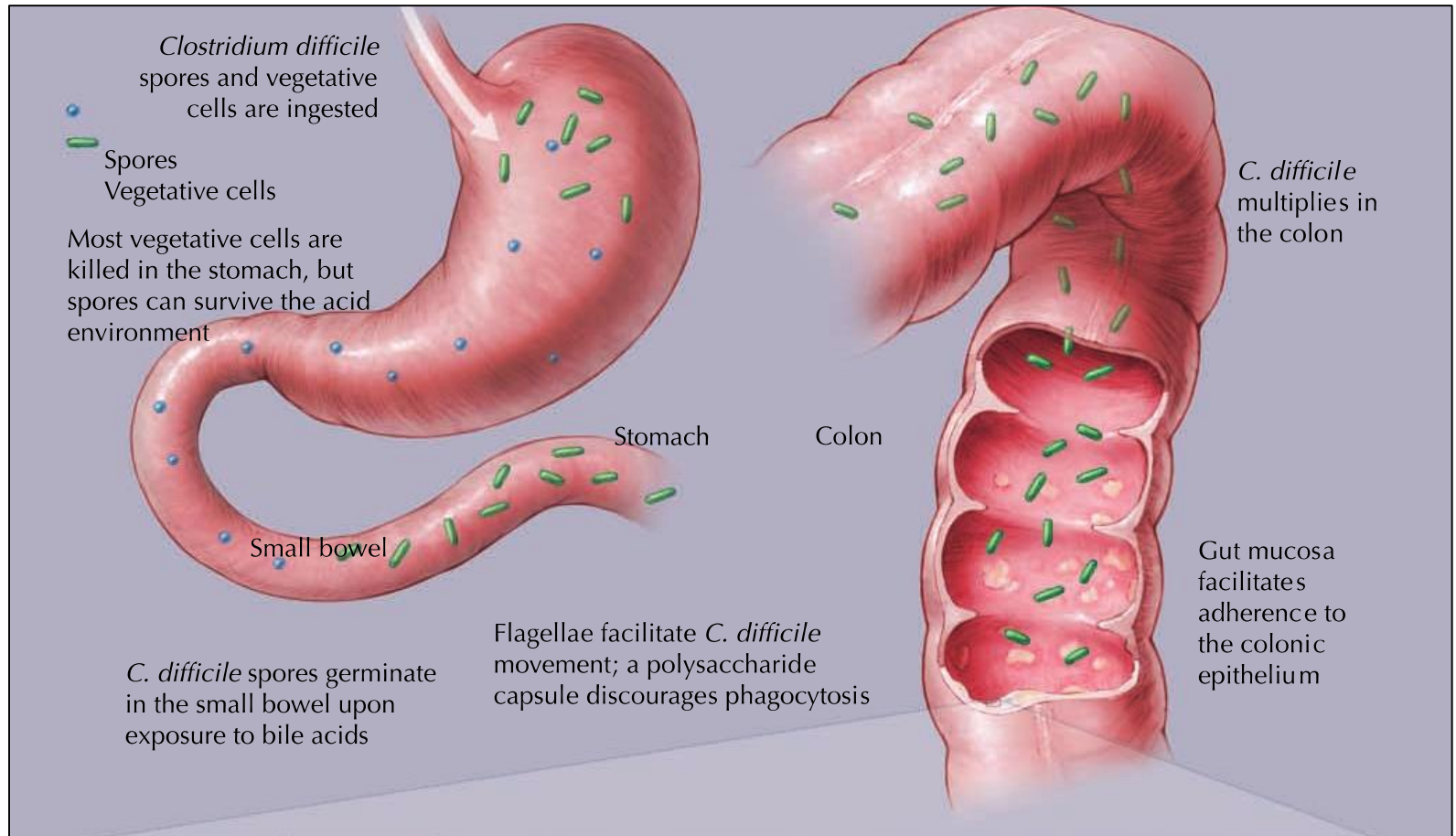
Colonisation chez hospitalisés: 20 – 40%

Colonisation adultes sains : 2 – 3%

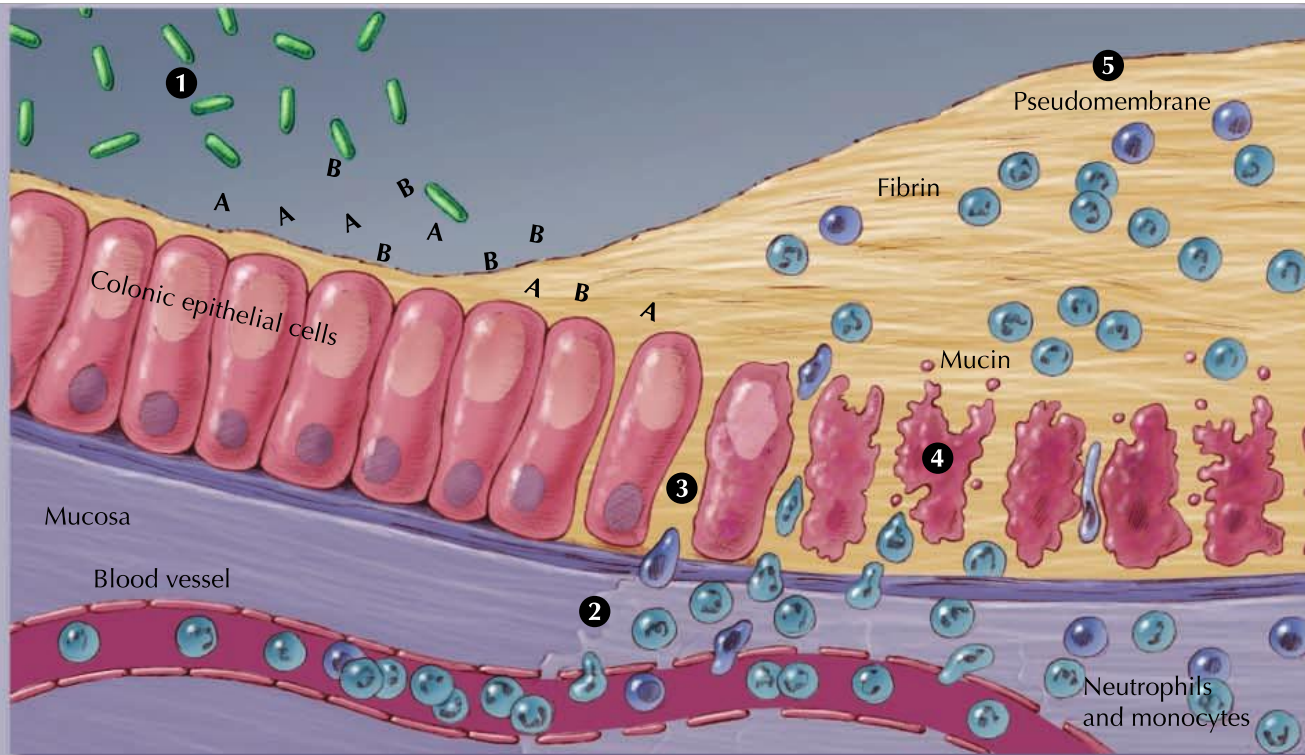
+ de 60% des adultes sains ont des Ac anti-TcdA et B

- Immunité humorale importante pour la prévention de la maladie
- Portage asymptomatique: diminution du risque d'ICD ?

Physiopathologie



Physiopathologie



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor- α and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.

Facteurs de risque d'ICD

Exposition aux antibiotiques dans les 2-3 mois précédents

Hospitalisation ou soins de longue durée

Unité de soins intensifs

Âge > 65 ans

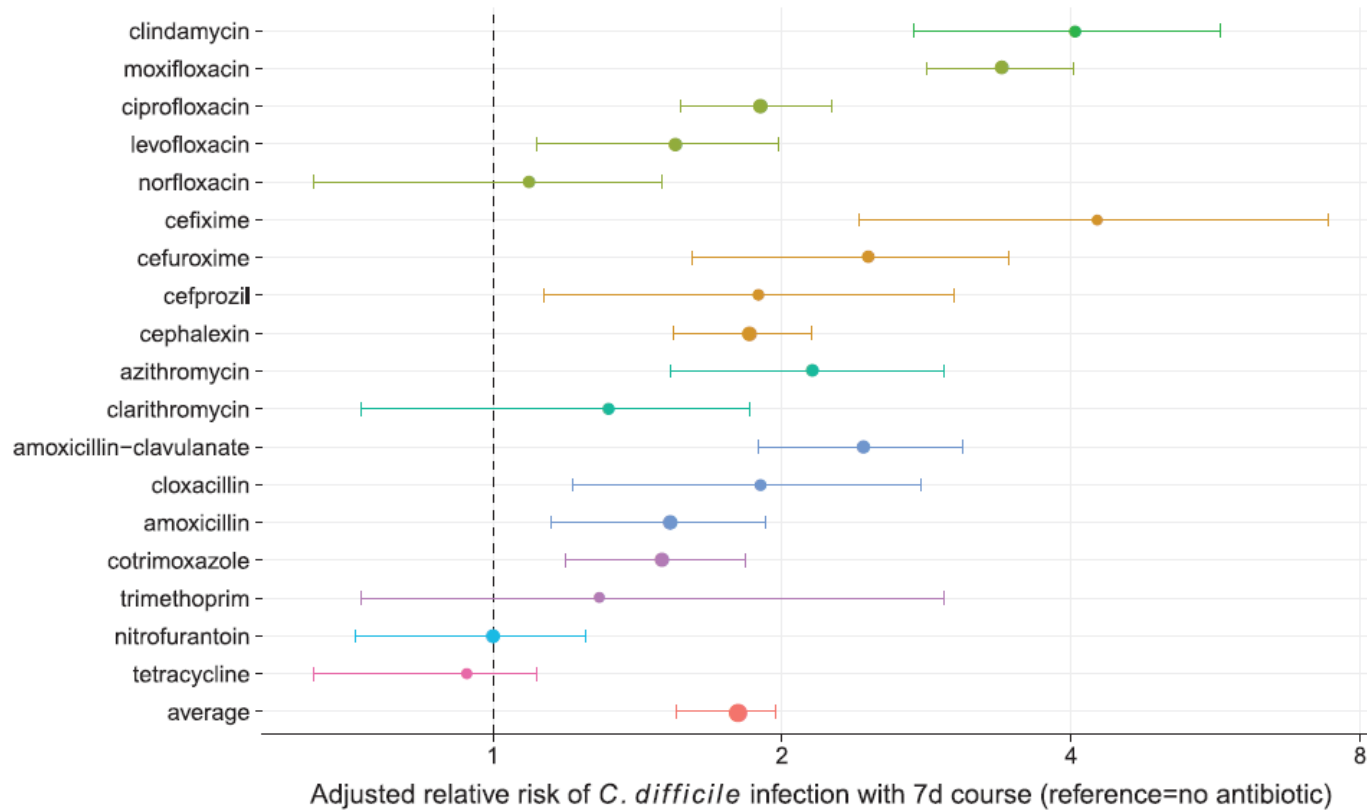
Comorbidités

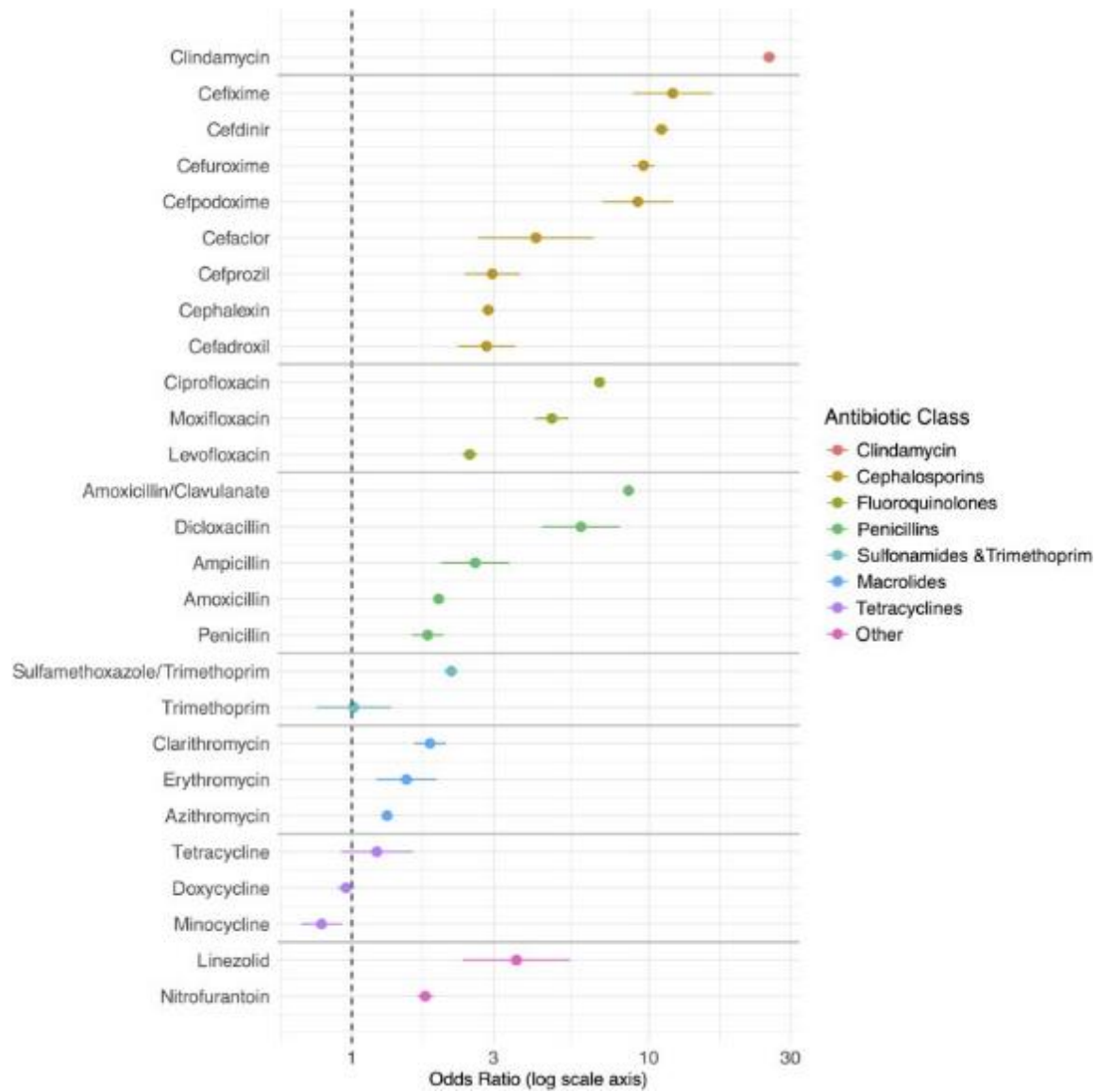
Table 3 Most common statistically significant risk factors identified from all studies and large studies

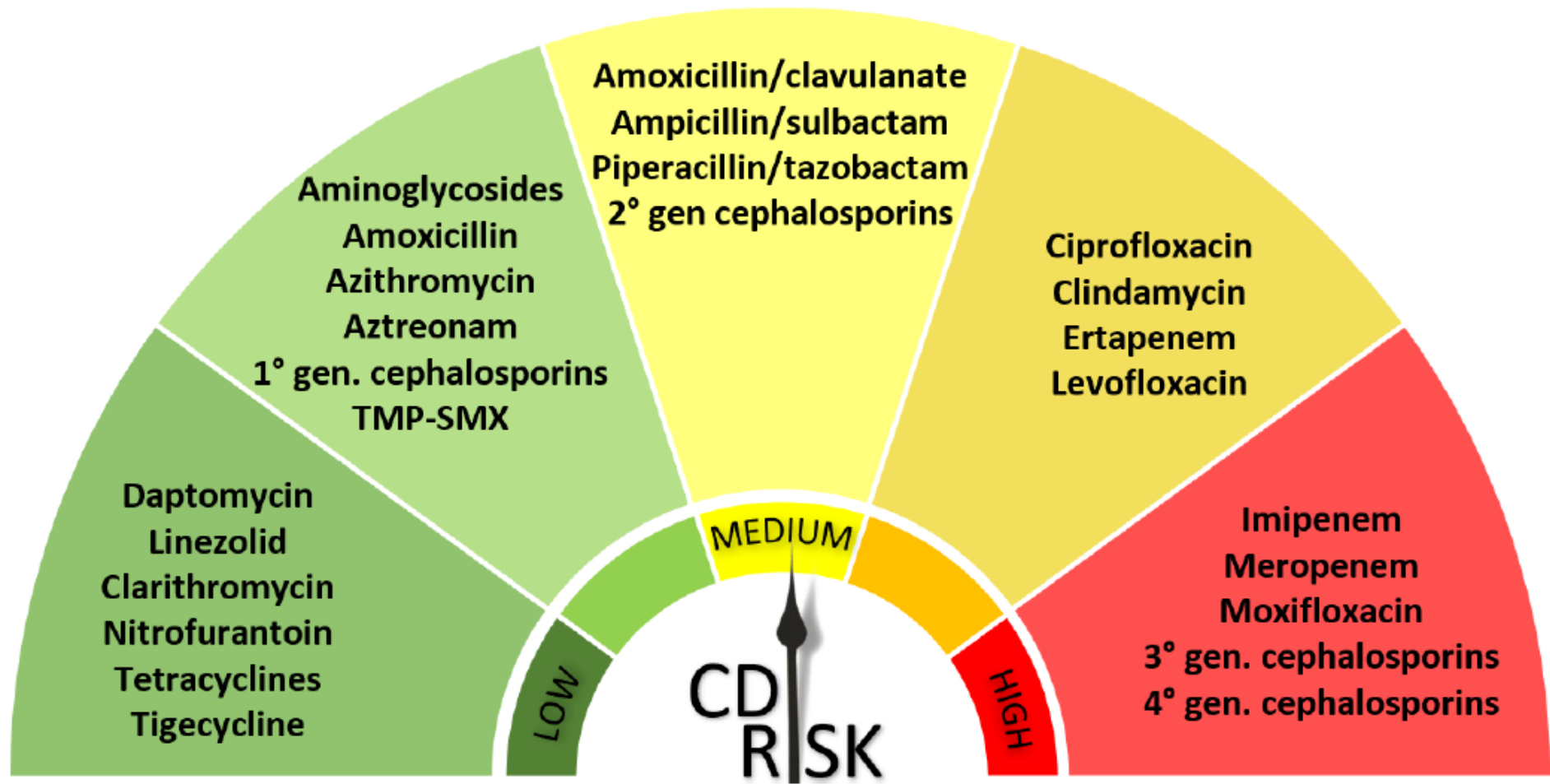
Risk factor	Number of times reported as statistically significant			
	Initial CDI		rCDI	
	All studies	Large studies	All studies	Large studies
Age	19	16	11	6
Antibiotic use	18	13	6	3
Recent hospitalisation	11	8	3	3
Female	9	8	NA	NA
PPI use	7	7	5	2
Feeding tube	6	5	NA	NA
LTCF resident	5	4	NA	NA
Malignant disease	5	3	NA	2
Diabetes	4	4	4	2
Heart disease	4	3	NA	2
Steroid use	4	NA	NA	NA
Charlson comorbidity index	NA	3	4	2
Antibiotic risk index	NA	3	NA	NA
Ulcer	NA	3	NA	NA
Inflammatory bowel disease	NA	3	NA	NA
Leukocyte count	NA	NA	6	3
Hospital length of stay	NA	NA	4	3
Anti-acid medication use	NA	NA	3	NA
ICU admission	NA	NA	3	2

Abbreviations: ICU Intensive care unit, LTCF Long-term care facility, N/A Not applicable (due to this risk factor was not identified as one of the most common statistically significant factors for corresponding category), PPI Proton pump inhibitors

Exposition aux antibiotiques



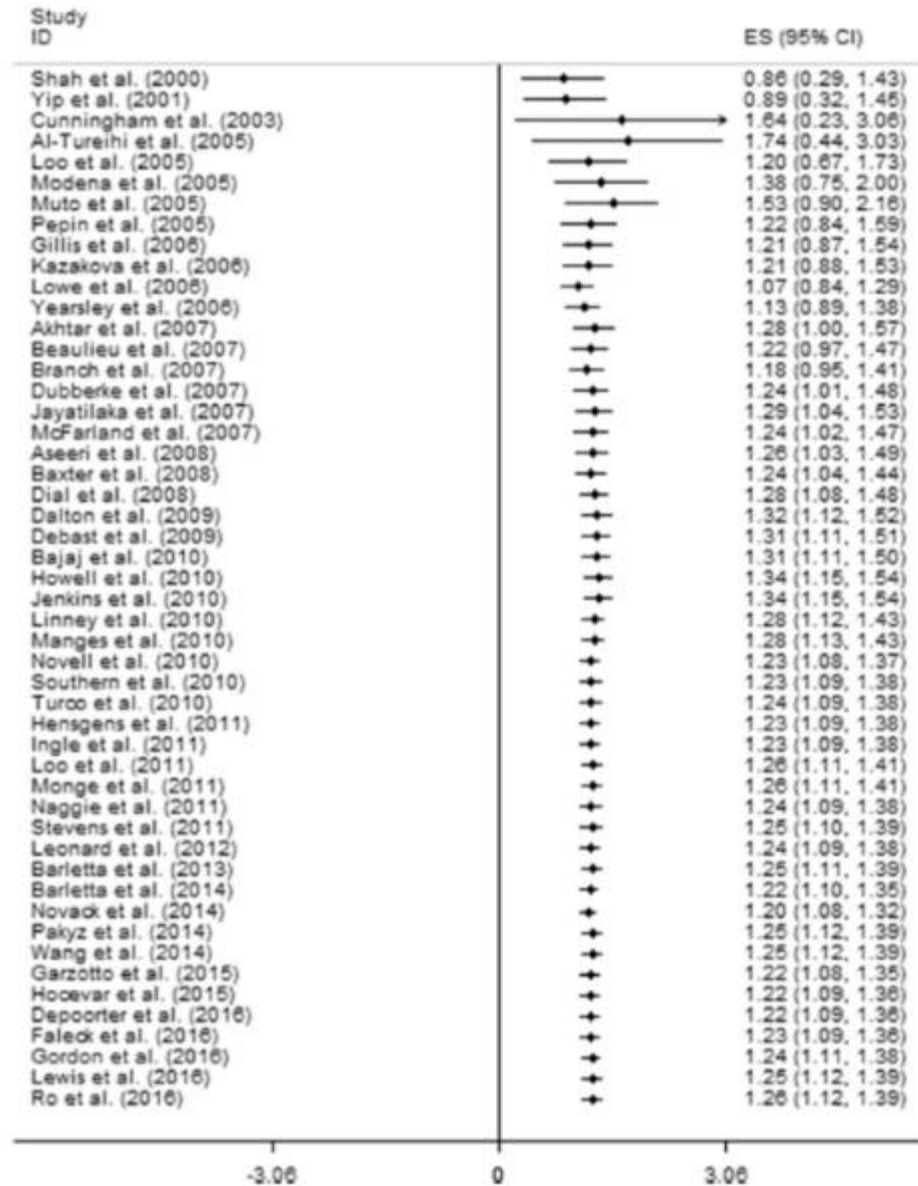




Approximate risk of CDI development according to different antimicrobials (65, 73–77).

IPP

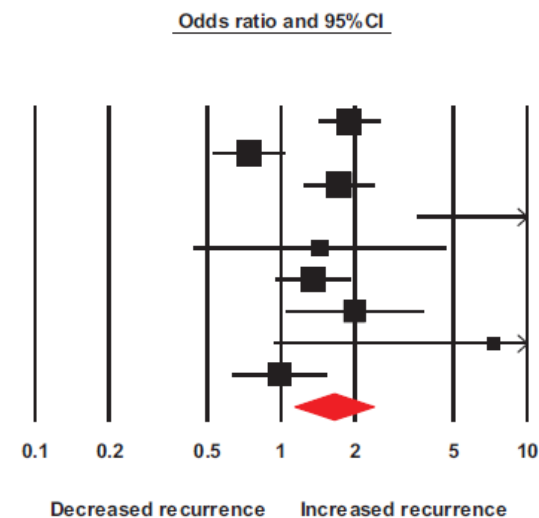
Association IPP et ICD



Cumulative meta-analysis of risk of developing *Clostridium difficile* infection with proton-pump inhibitor.

Association IPP et récurrence

Study name	Recurrence / Total		Statistics for each study				Relative weight
	ASM	No ASM	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Abdelfatah et al. 2015	131 / 981	78 / 1038	1.897	1.412	2.548	0.000	15.17
Freedberg et al. 2013	93 / 551	74 / 343	0.738	0.525	1.037	0.080	14.71
Herbert et al. 2013	78 / 251	120 / 578	1.721	1.232	2.404	0.001	14.77
Kim et al. 2010	17 / 27	10 / 69	10.030	3.583	28.074	0.000	7.32
Kyne et al. 2001	12 / 22	10 / 22	1.440	0.439	4.718	0.547	6.18
McDonald et al. 2015	132 / 411	61 / 235	1.350	0.944	1.930	0.100	14.52
Rodriguez-Pardo et al. 2013	48 / 208	14 / 107	1.993	1.043	3.809	0.037	11.10
Samie et al. 2013	19 / 94	1 / 30	7.347	0.940	57.414	0.057	2.73
Weiss et al. 2015	72 / 482	33 / 219	0.990	0.633	1.548	0.964	13.50
			1.644	1.134	2.382	0.009	



Heterogeneity: $Tau^2=0.21$; $Q=39.1$, $dF(8)$, $p<0.001$; $I^2=79.54\%$
 Test for overall effect: $Z=2.62$, $p=0.009$

Figure 2. Overall meta-analysis of inpatient studies evaluating the association between ASMs and recurrent CDI. Abbreviations: ASM, acid-suppression medication; CDI, *Clostridioides difficile* infection; CI, confidence interval.

Association IPP et gravité

Variable	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Peripheral WBC count ¹	2.2	1.7–2.9	<0.0001
Serum creatinine rise ²	1.6	1.3–2.1	<0.0001
Age, per 10 years ³	1.1	1.0–1.1	0.0029
Narcotic use ⁴	2.1	1.5–3.0	<0.0001
H2Blocker/PPI ⁴	1.8	1.3–2.6	0.0002

Medication use was examined 7 days prior to and 30 days after *C. difficile* infection diagnosis

Multivariable logistic regression to predict severe-complicated *C. difficile* infection in hospitalized patients (n=1446).

Clinique

Diarrhées (aqueuses)

- Prise d'antibiotiques (-> 8 semaines après la fin)

Douleurs abdominales, nausées

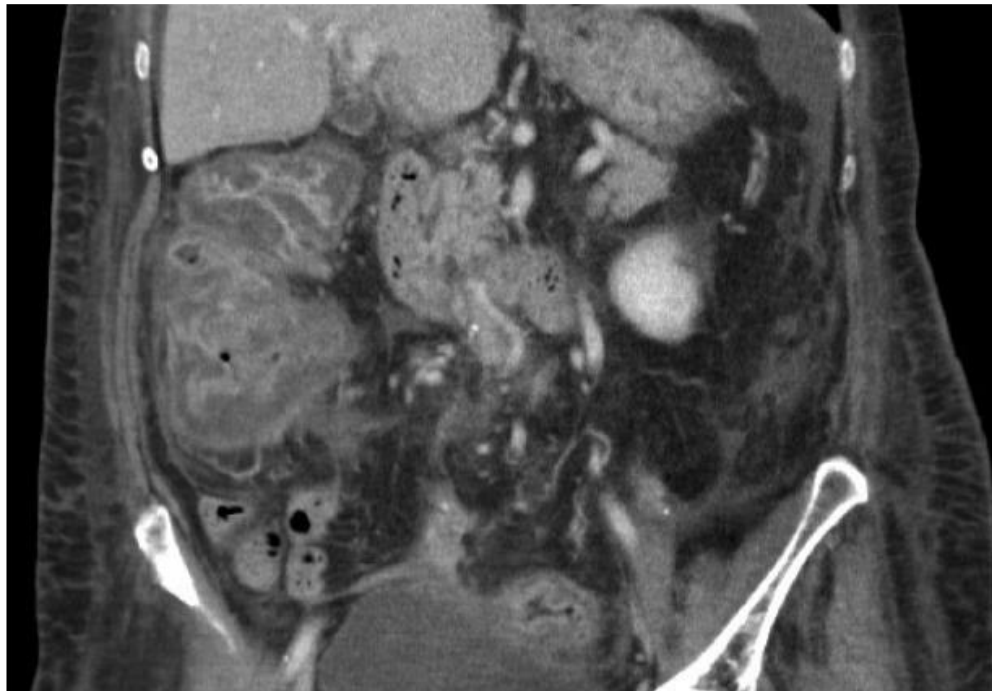
SG: fièvre, anorexie..

Biologie: hyperleucocytose

Scanner abdominal

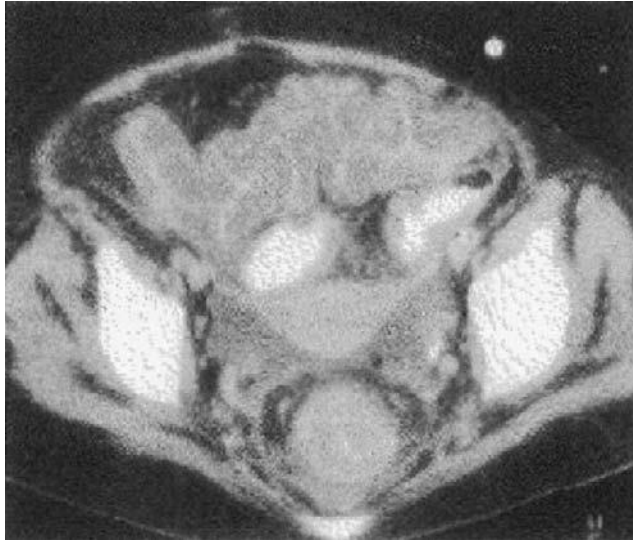
Recherche des complications si suspicion clinique

Scanner abdominal

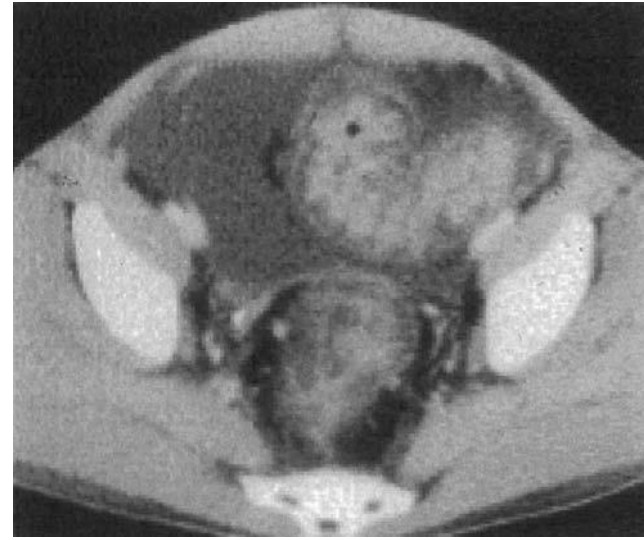


Pseudomembranous colitis with characteristic colon wall thickening and pancolonic involvement. (Image courtesy of Marco Cavallaro, reproduced with permission.)

Scanner abdominal

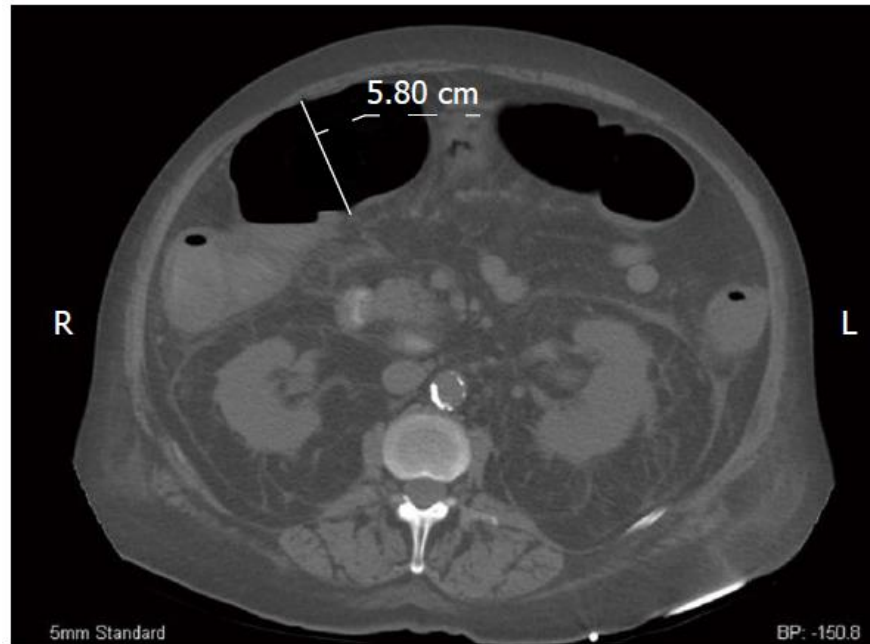


Signe de l'accordéon



Signe du double halo

Scanner abdominal



Mégacolon toxique

Endoscopie

avec précaution
non recommandée en routine

Colite

Colite pseudo-membraneuse

- Sensibilité 51%
- Spécifique, équivaut au diagnostic d'ICD

Risque de perforation



Yellow-white pseudomembranes irregularly distributed and strongly adhering to the colonic mucosa. (Image courtesy of Lisa Fusaro, reproduced with permission.)

Définitions de la gravité

Forme **grave** : au moins un des critères suivants

- Fièvre > 38.5°C
- Leucocytose > 15.10⁹/L
- Créatinine > 50% valeur de base
- Si imagerie disponible: distension colique, infiltration de la graisse péri-colique, épaissement paroi colique

Forme **grave ET compliquée**: au moins un des critères suivants

- Hypotension, choc septique
- élévation des lactates
- iléus, mégacolon toxique
- perforation intestinale
- évolution fulminante

Facteurs associés aux complications

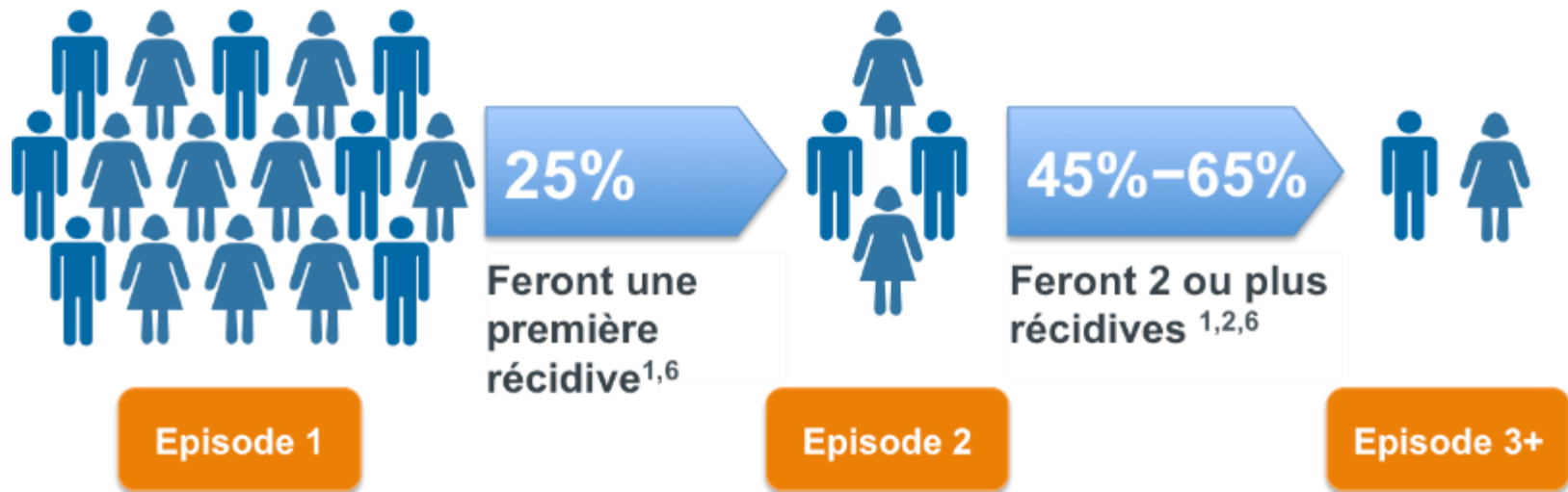
TABLE 3 Univariate and multivariate predictors of development of complicated CDAD (N = 335 patients)

Variable ^{a,b}	Patients with:		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Uncomplicated CDAD	Complicated CDAD	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age (yr) ^{*c}	72 (57–81)	77 (64–85)	1.03 (1.007–1.05)	0.010	1.028 (1.005–1.053)	0.019
Male sex	141/288 (49)	26/47 (55)	1.29 (0.69–2.40)	0.42		
Community-acquired CDAD	46/288 (16)	1/47 (2)	0.11 (0.01–0.85)	0.03		
Comorbidities						
Charlson comorbidity Index score*	2 (1–3)	3 (2–6)	1.28 (1.13–1.47)	<0.001	1.265 (1.105–1.449)	0.001
Malignancy	83/288 (29)	18/47 (38)	1.53 (0.81–2.91)	0.19		
Diabetes mellitus	62/288 (21)	15/47 (32)	1.71 (0.87–3.35)	0.12		
Chronic renal failure	42/288 (18)	15/47 (32)	2.75 (1.37–5.50)	0.004		
Chronic cardiac disease	43/288 (15)	9/47 (19)	1.35 (0.61–2.99)	0.46		
Chronic obstructive pulmonary disease	41/288 (14)	6/47 (13)	0.88 (0.35–2.21)	0.79		
Peripheral vascular disease	34/288 (12)	6/47 (13)	1.09 (0.43–2.76)	0.85		
Dementia	31/288 (11)	6/47 (13)	1.21 (0.48–3.09)	0.68		
Liver cirrhosis	21/288 (7)	6/47 (13)	1.86 (0.71–4.88)	0.21		
Transplant recipient	23/288 (8)	4/47 (8)	1.07 (0.35–3.25)	0.90		
Poursuite d'une ATB après le diagnostic						
Âge						
Comorbidités						
Poursuite d'une ATB après le diagnostic						
Predisposing factors 1 mo preceding diagnosis						
Prior antibiotic treatment	240/288 (83)	40/47 (85)	1.14 (0.48–2.71)	0.76		
Total length of AB treatment prior to CDAD diagnosis*	12 (7–21)	11 (7–20)	1.004 (0.97–1.04)	0.82		
Continued antibiotic use after CDAD diagnosis	62/288 (21)	17/47 (36)	2.066 (1.07–3.99)	0.02	2.009 (1.012–3.988)	0.046

Récurrences



Récurrences



Récurrences

Environ 20-35 % de récurrences

- rechute
- réinfection

âge

Délai de récurrence selon le groupe d'âge après un 1^{er} épisode d'ICD

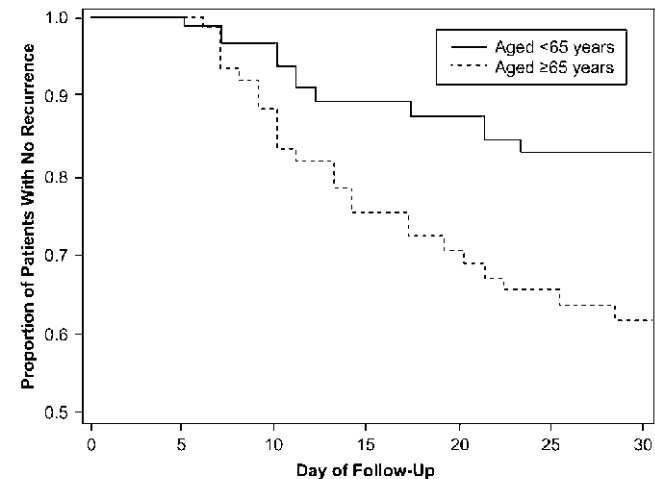



Figure 3. Time to recurrence by age group in patients with a prior episode of *Clostridium difficile* infection. Kaplan-Meier analysis of the probability of recurrence according to age group (per-protocol population). Day 0 is defined as the day the patient received the last dose of either fidaxomicin or vancomycin. The difference between age groups was statistically significant by both log rank ($P=.006$) and Wilcoxon ($P=.01$) tests.

Facteurs pronostiques associés au risque de récurrence

	Niveau de preuve
Age \geq 65 ans	Fort, modéré
Episode antérieur d'infection à <i>C. difficile</i>	Fort, modéré
Episode lié aux soins et hospitalisation dans les 3 derniers mois	Faible, bas
Antibiothérapie systémique concomitante après le diagnostic	Faible, très bas
Traitement par IPP pendant ou au décours du diagnostic	Faible, très bas

Diagnostic microbiologique

Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study

 OPEN ACCESS

Marije K Bomers *consultant*¹, Michiel A van Agtmael *consultant*¹, Hotsche Luik *canine trainer and psychologist*², Merk C van Veen *resident*³, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls *professor*⁴, Yvo M Smulders *professor*¹



Cliff has been trained to sniff out the bacteria *clostridium difficile*

Results The dog's sensitivity and specificity for identifying *C difficile* in stool samples were both 100% (95% confidence interval 91% to 100%). During the detection rounds, the dog correctly identified 25 of the 30 cases (sensitivity 83%, 65% to 94%) and 265 of the 270 controls (specificity 98%, 95% to 99%).

Conclusion A trained dog was able to detect *C difficile* with high estimated sensitivity and specificity, both in stool samples and in hospital patients infected with *C difficile*.

Diagnostic



Définition de l'infection à *C.difficile*

- Tableau clinique compatible + toxine libre par EIA* + pas d'autre cause évidente de diarrhée (≥ 3 selles molles (Bristol 6-7) en 24h)
OU
- Tableau clinique compatible + test PCR positif ou culture toxigénique positive
OU
- Colite pseudomembraneuse (diagnostic endoscopique et/ou anatomopathologique) + test toxigénique positif

*EIA: diagnostic immuno-enzymatique

Diagnostic microbiologique

méthodes

cibles

interprétations

Test de cytotoxicité des selles

Mise en évidence de
toxines libres
EIA toxines A et B

Présence de **toxines libres**
dans les selles

ICD

GDH

Culture toxigénique

Présence d'une **souche de**
C.difficile

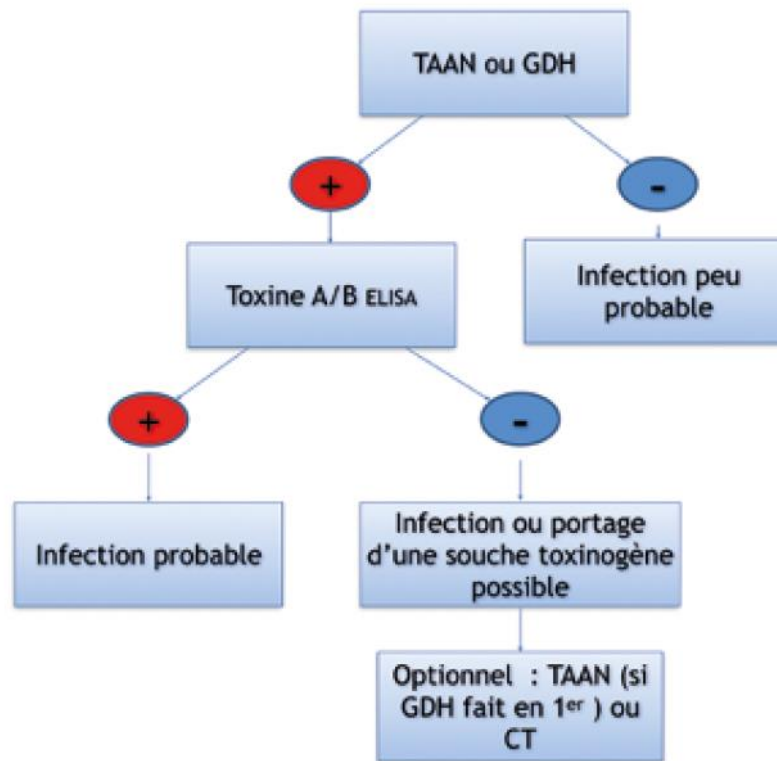
Souche **toxigène ou**
non toxigène?
> Technique de recherche de
toxines

Méthodes moléculaires
PCR

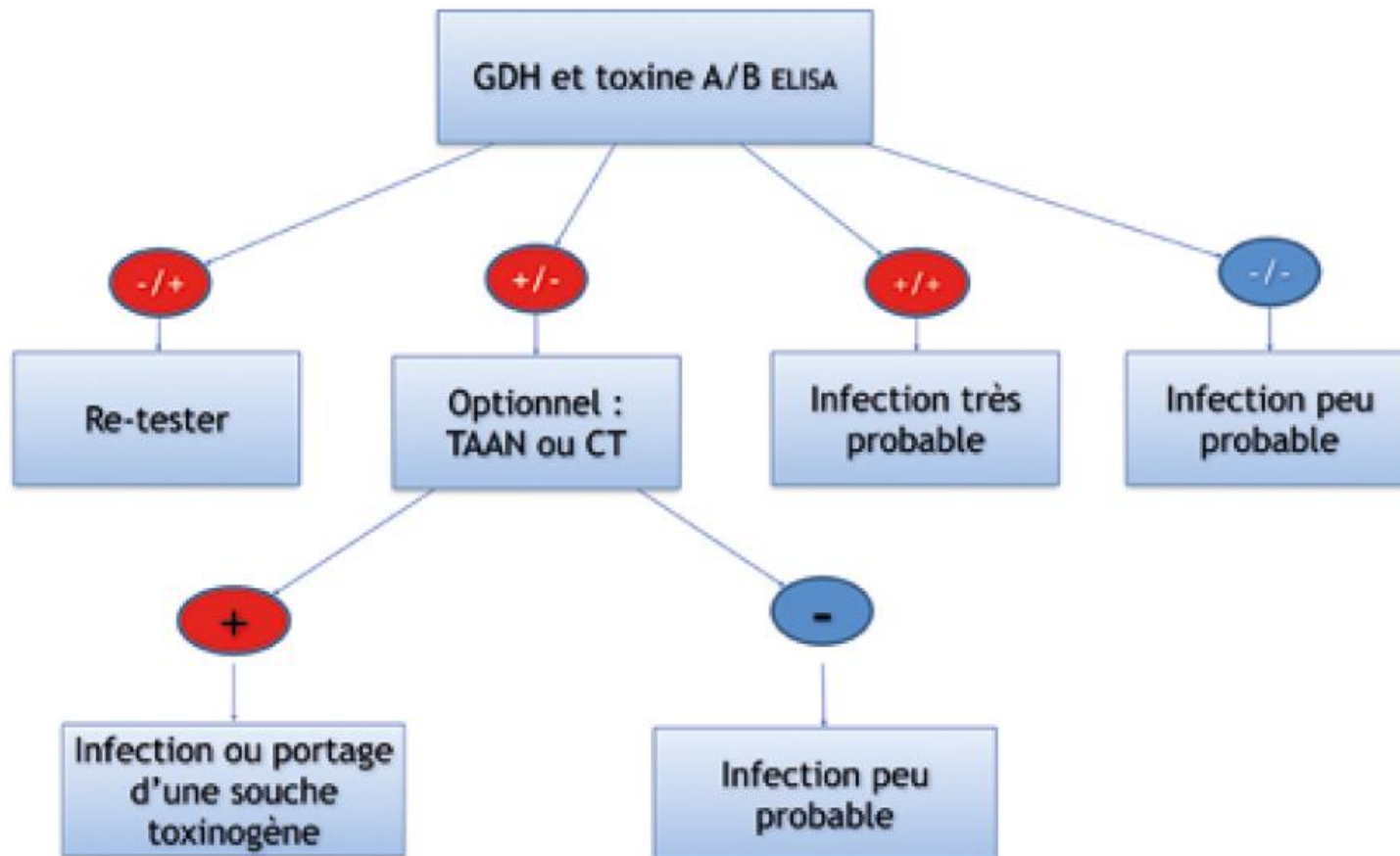
Présence d'une **souche**
toxigène de *C.difficile*

ICD
ou
portage asymptomatique
> Production effective de toxines ?

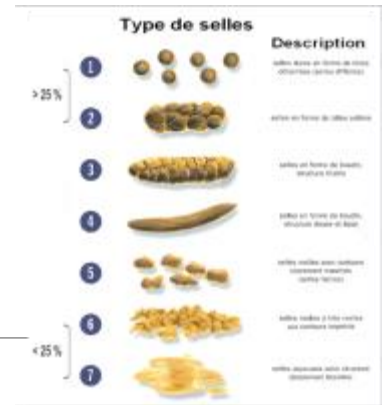
Exemple algorithme diagnostique en 2 étapes



Exemple algorithme diagnostique en une étape



Recommandations



Selles diarrhéiques (échelle de Bristol 5,6,7)

Règles des 3 jours: tester toutes les selles après 3 jours d'hospitalisation

Pas de répétition de tests

Algorithme

Pas de contrôle après traitement

Traitements

Mesures générales

- Arrêt d'une antibiothérapie quand elle n'est pas nécessaire
- Rééquilibration hydro-électrolytique
- Eviter les ralentisseurs du transit
- Discuter l'arrêt du traitement par IPP
- Mesures complémentaires d'hygiène

Définitions des réponses au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement ne se fait pas avant le **3^{ème} jour** de traitement

- ***Forme réfractaire***

Absence de réponse au traitement après 3-5 jours

- ***Rechute***

Episode survenant dans les 8 semaines du 1er épisode après une réponse initiale au traitement

- Si nouvel épisode au delà de 8 semaines, il s'agit d'une **nouvelle infection** (récidive)

Métronidazole et Vancomycine

Étude prospective

Vancomycine vs
métronidazole

ICD

Stratification selon la gravité
de la maladie

Table 2. Rate of cure of *Clostridium difficile*-associated diarrhea by disease severity and treatment.

Disease severity	No. of patients cured/ no. of patients treated (%)			<i>P</i> ^a
	Mtz group	Vm group	Total	
Mild	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	.36
Severe	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	.02
All	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	

Supériorité de la vancomycine pour les ICD graves

Métronidazole et Vancomycine

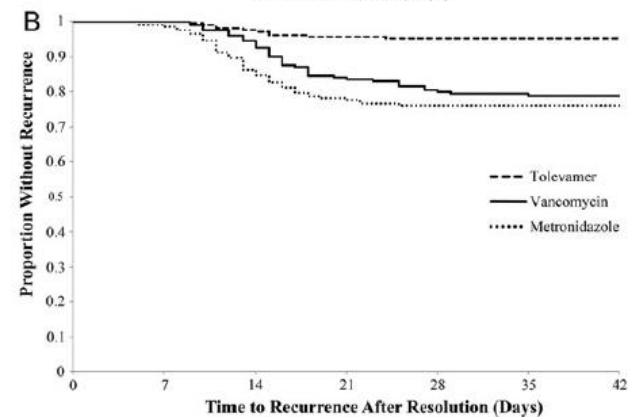
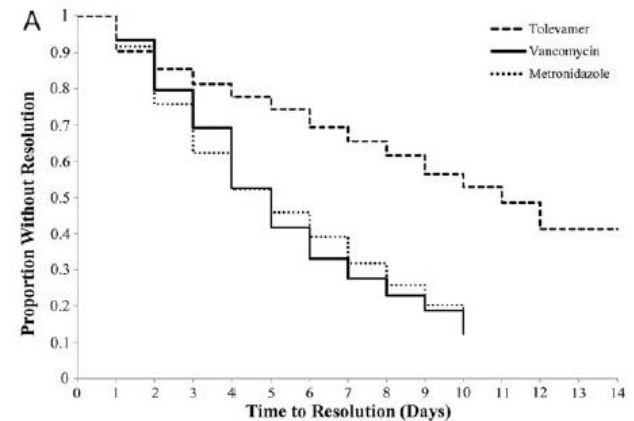
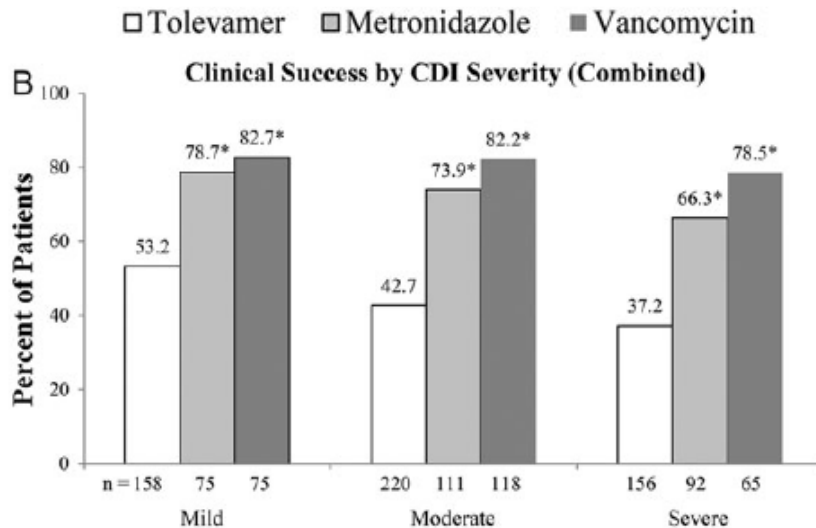
Essai randomisé

555 patients

Métronidazole < vancomycine

73% vs 81%

Idem analyses sous groupes

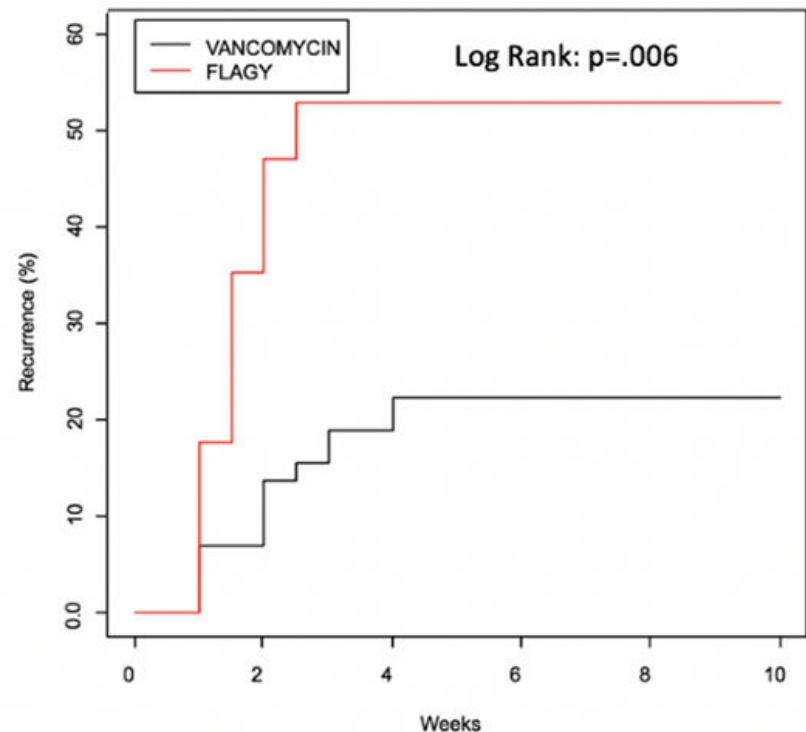


Métronidazole et Vancomycine

Cohorte prospective

75 patients

Métronidazole : facteur prédictif de récurrence



Kaplan Meier Curves for Recurrence of CDI A) Primary Antibiotic Use

Métronidazole

Efficace pour induire une guérison clinique

Coût faible

Réduction du risque de sélection d'ERV ?

Absorption +++ / faible concentration intra-luminale

Vancomycine

Bactériostatique

Inhibition du passage de la forme sporulée à la forme végétative

Administration orale

Caractéristiques pharmacologiques intéressantes pour un pathogène intraluminal

Utilisation depuis les années 1960

Augmentation du risque de sélection d'ERV ?

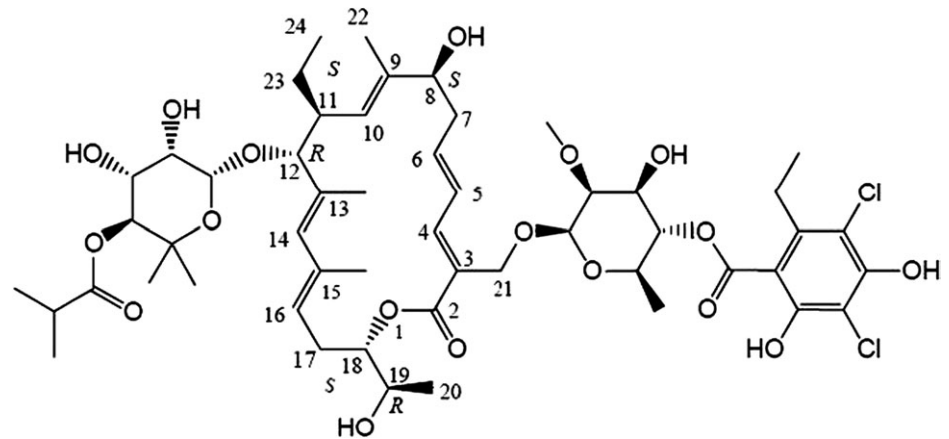
Fidaxomicine

antibiotique macrocyclique

bactéricide

Cible: ARN polymérase

Spectre étroit



Fidaxomicine

Inhibition de la formation de spores

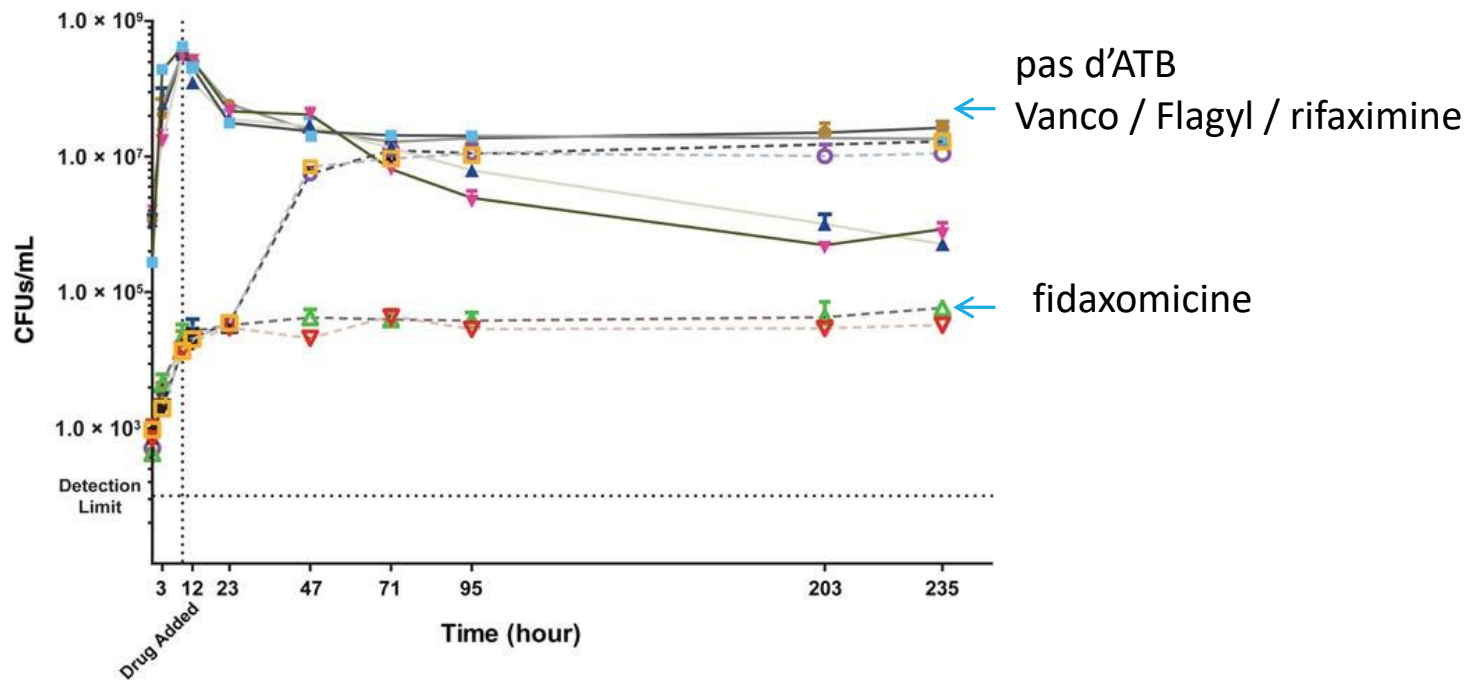


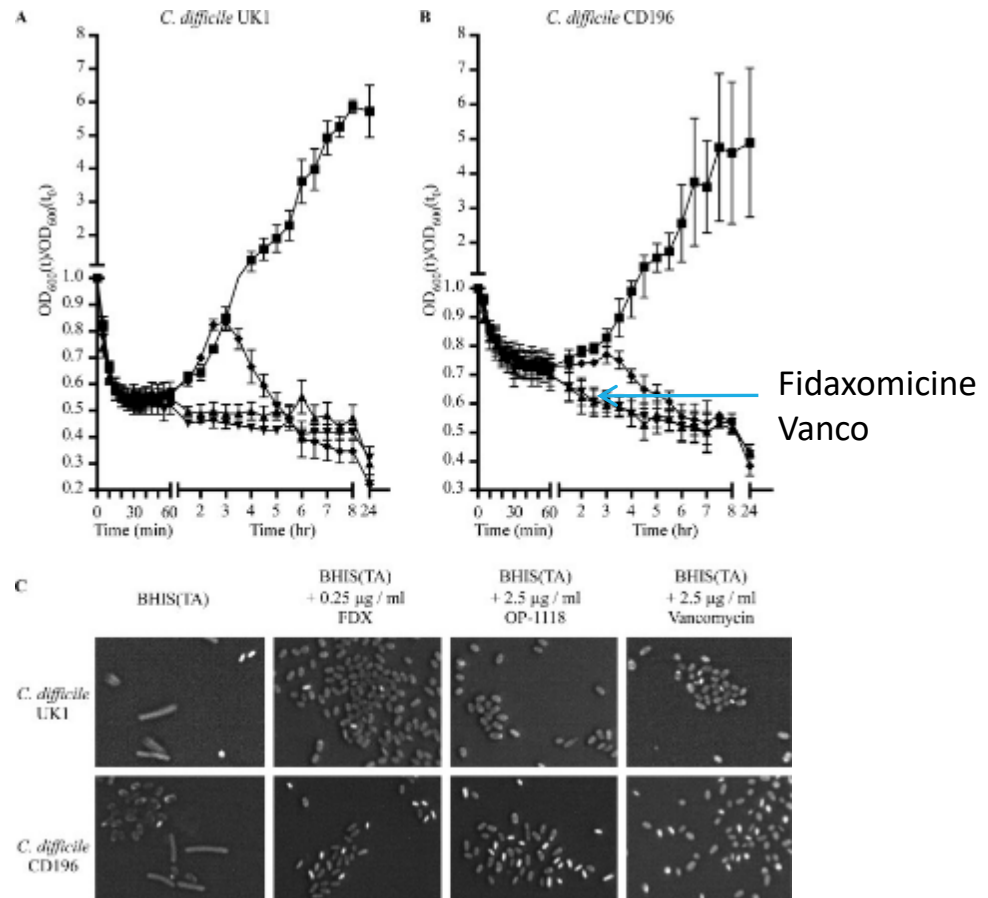
Figure 1. Development of total viable counts (filled symbols with solid lines) and heat-resistant spores (open symbols with dashed lines) in *Clostridium difficile* UK-14 strain: in the absence of drugs (●, ○), in the presence of fidaxomicin (FDX) (▲, △), in the presence of OP-1118 (▼, ▽), and in the presence of vancomycin (■, □). The data represent the averages of 6 independent runs for no drug control, 4 independent runs for FDX, 2 independent runs for OP-1118, and 1 run for vancomycin. Error bars represent the standard error of the mean. Abbreviation: CFUs, colony-forming units.

Fidaxomicine

Peu d'impact sur le microbiote colique protecteur

Inhibition de la germination des spores de Cd

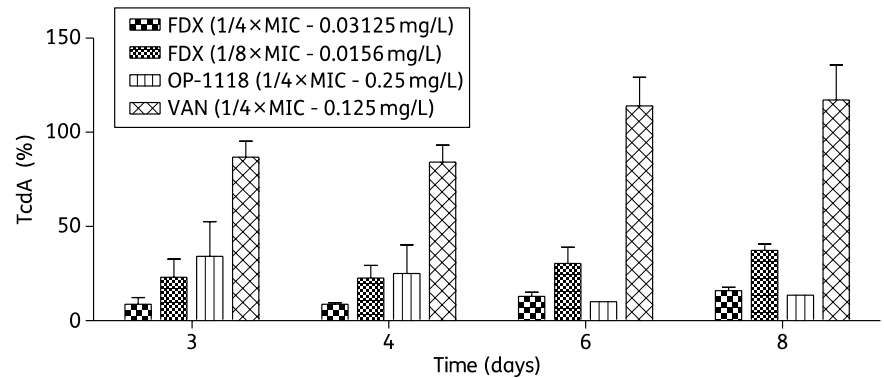
- Prévention de la synthèse de toxines



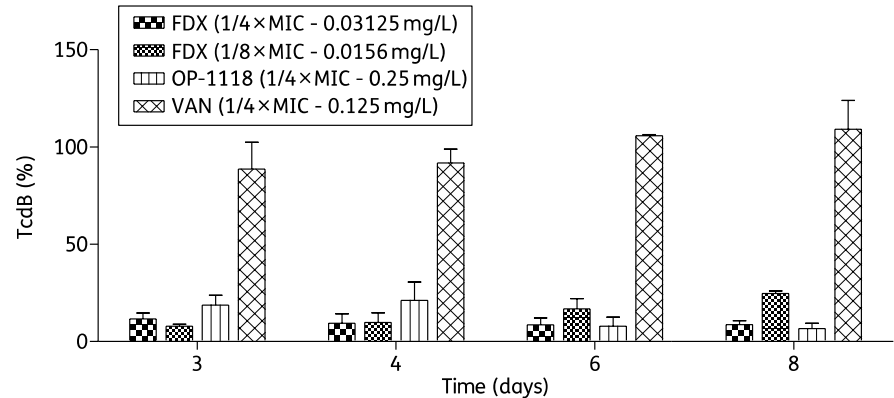
Fidaxomicine

Inhibition de la production de toxines

(b) TcdA levels in *C. difficile* ATCC 43255



(c) TcdB levels in *C. difficile* ATCC 43255



Fidaxomicine

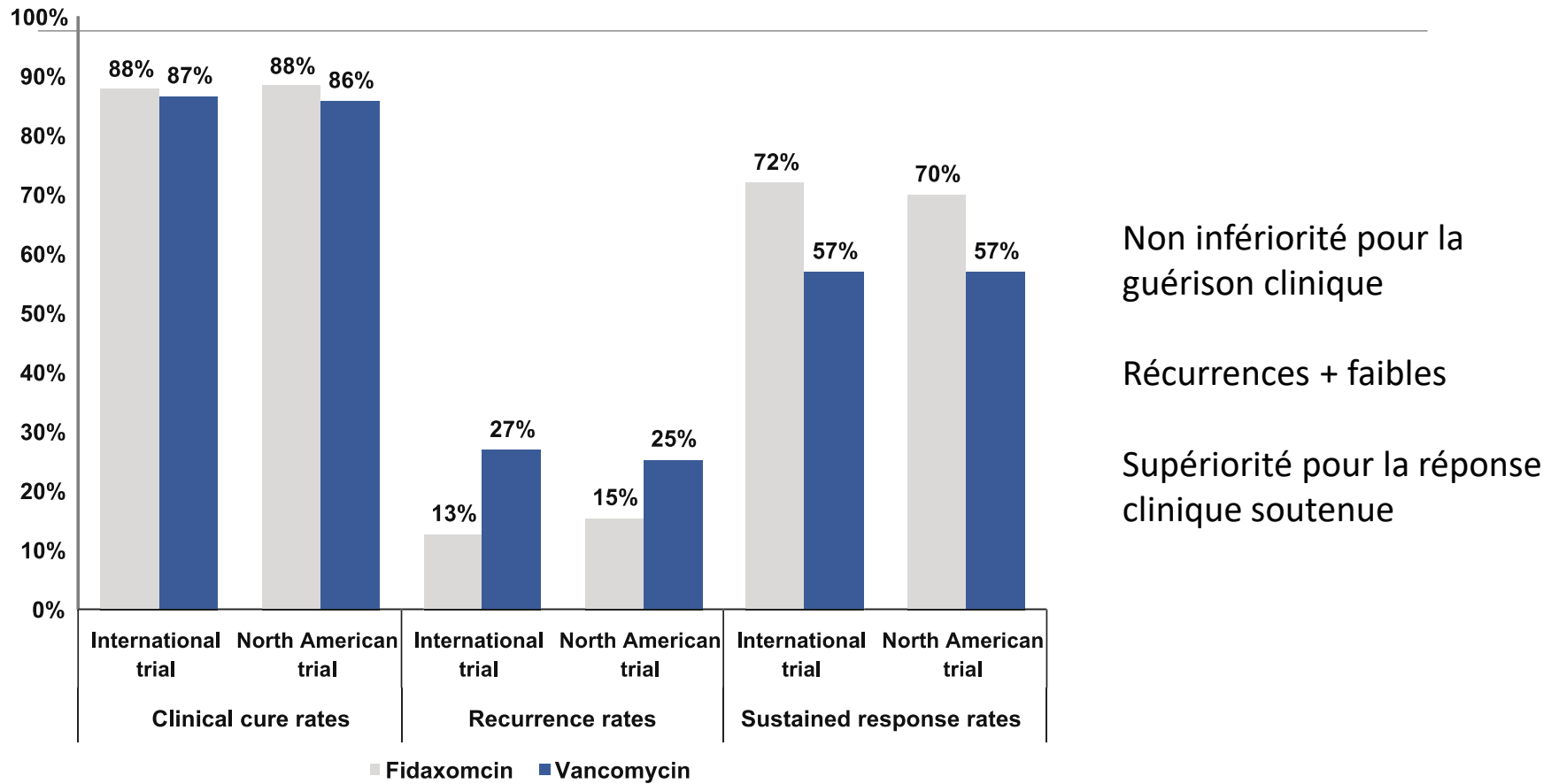


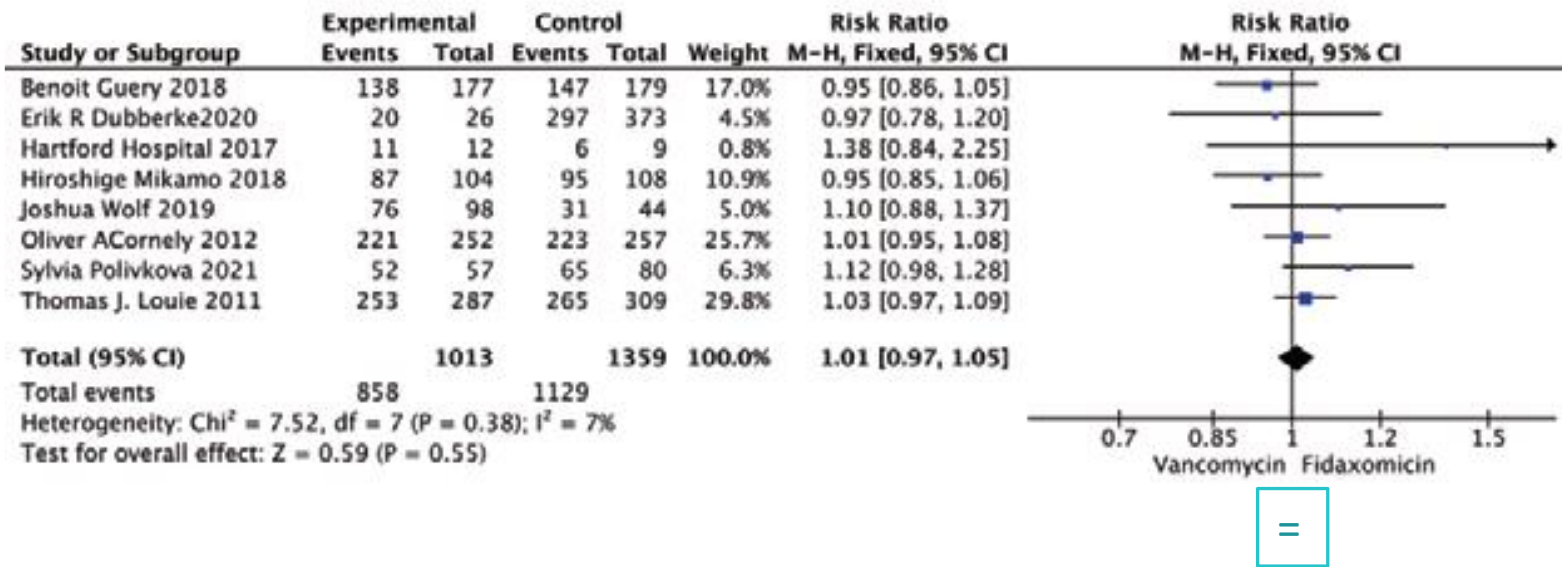
Figure 2. Results from clinical trials comparing fidaxomicin and vancomycin from the modified intention-to-treat population [Louie *et al.* 2009; Optimer Pharmaceutical, 2009; Cornely *et al.* 2012].

Golan, Ther Adv Gastroenterol 2012

Louie, NEJM 2011

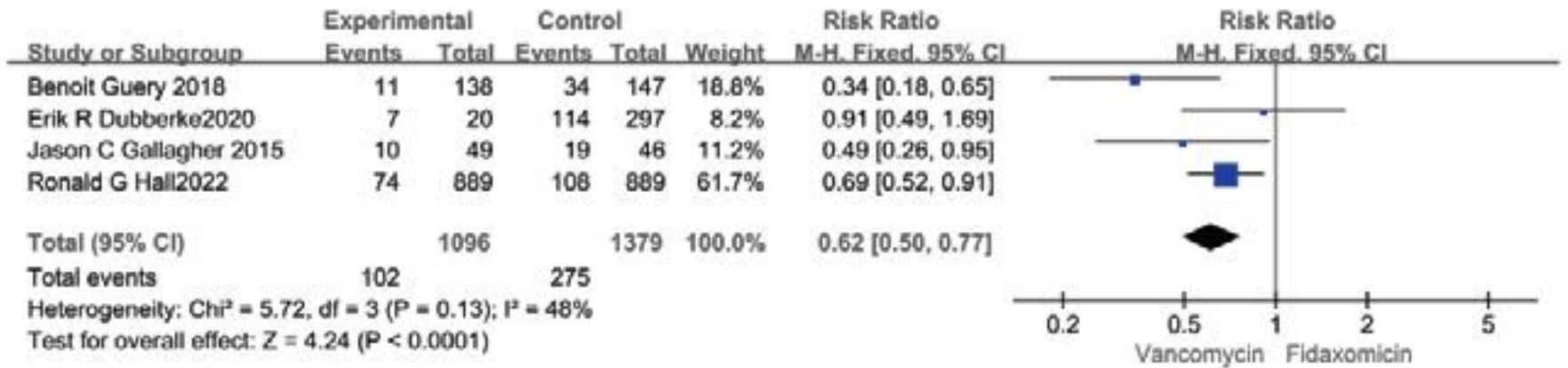
Cornely, Lancet 2012

Fidaxomicine



Guérison clinique
Méta-analyse

Fidaxomicine



Récurrentes à J90
Méta-analyse

Fidaxomicine: traitement des récurrences

Délai de récurrence

selon les groupes
fidaxomicine / vancomycine

pour le traitement de la 1^{ère}
récurrence d'ICD

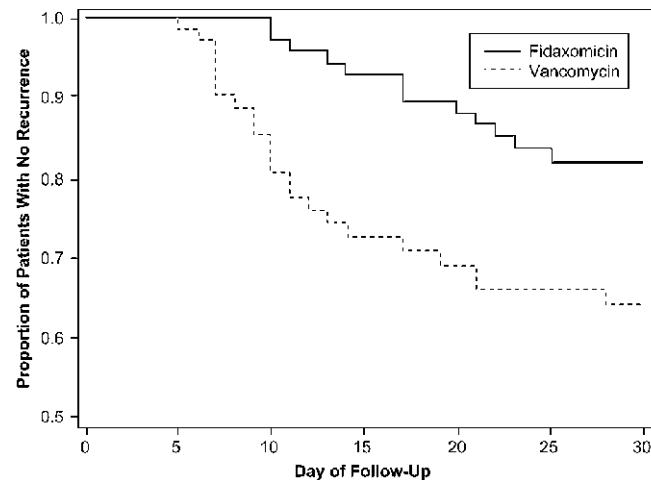


Figure 2. Time to recurrence by treatment group in patients with a prior episode of *Clostridium difficile* infection. Kaplan-Meier analysis of the probability of recurrence according to treatment group (per-protocol population). Day 0 is defined as the day the patient received the last dose of either fidaxomicin or vancomycin. The difference between treatment groups was statistically significant by both log rank ($P=.02$) and Wilcoxon ($P=.01$) tests.

Fidaxomicine pulsée. Essai EXTEND

Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial, **Guery B**, The Lancet 2017

86 hôpitaux européens

Patients hospitalisés > **60 ans** avec ICD confirmée

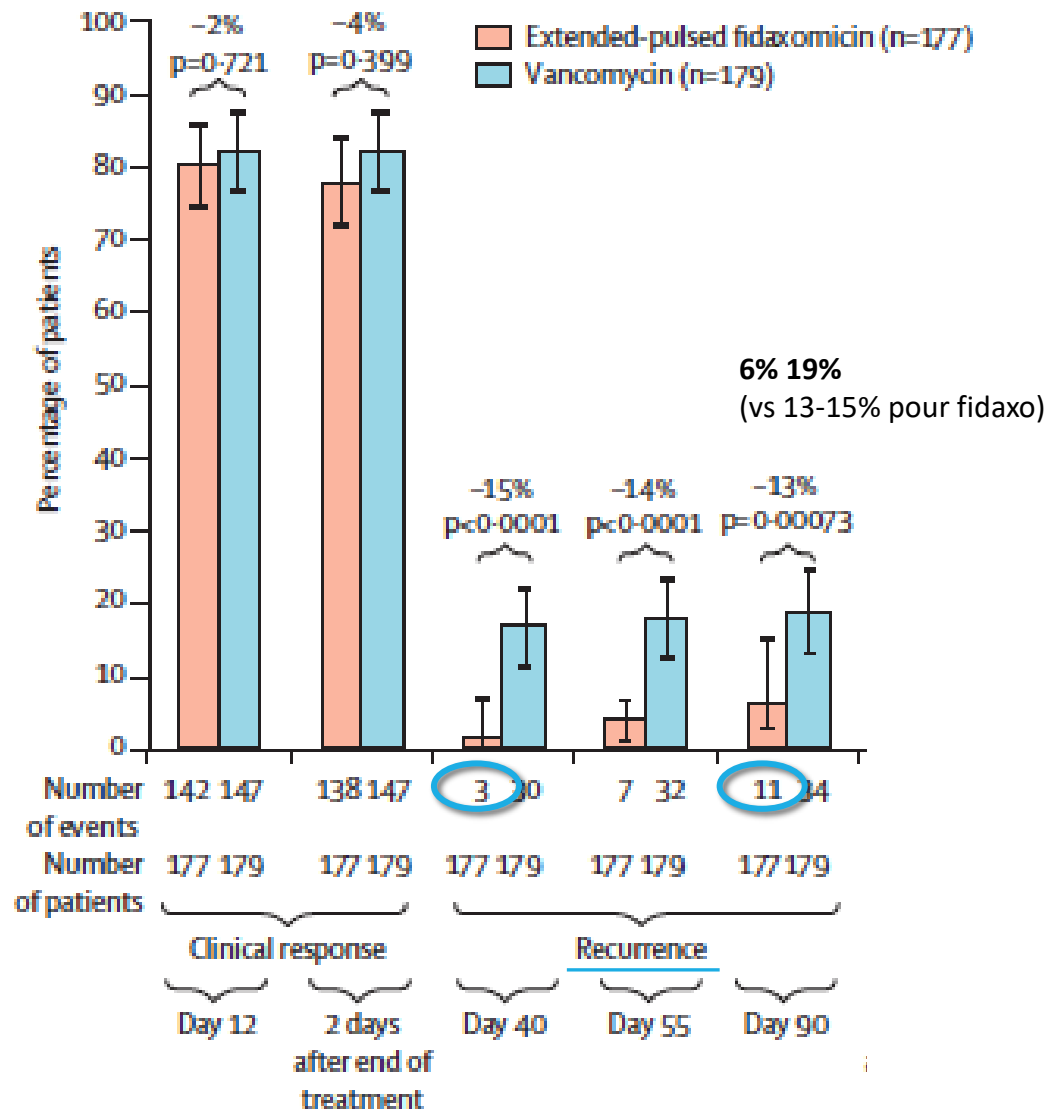
Essai randomisé contrôlé

Fidaxomicine pulsée 200mg X2 J1-5 puis 1j/2 J7-J25 vs vancomycine

Stratification sur la gravité, la présence d'un cancer, l'âge, le nombre de récurrences

CDJ: guérison clinique soutenue 30j après la fin du ttt (soit J55 pour FDX et J40 pour vancomycine)

CDJ secondaires: guérison persistante J90 et réponse clinique à J12



Fidaxomicine pulsée

Estimation d'une réhospitalisation évitée tous les 7 patients traités

Coût identique

Limite de l'observance

Bénéfice dès le 1^{er} épisode, pour prévention du maximum de récurrences

Positionnement ?

- en remplacement du régime standard
- FDR de récurrences
- formes graves incluses

Bezlotoxumab

Mécanisme d'action

Anticorps monoclonal ciblant et neutralisant la toxine B de *C.difficile*

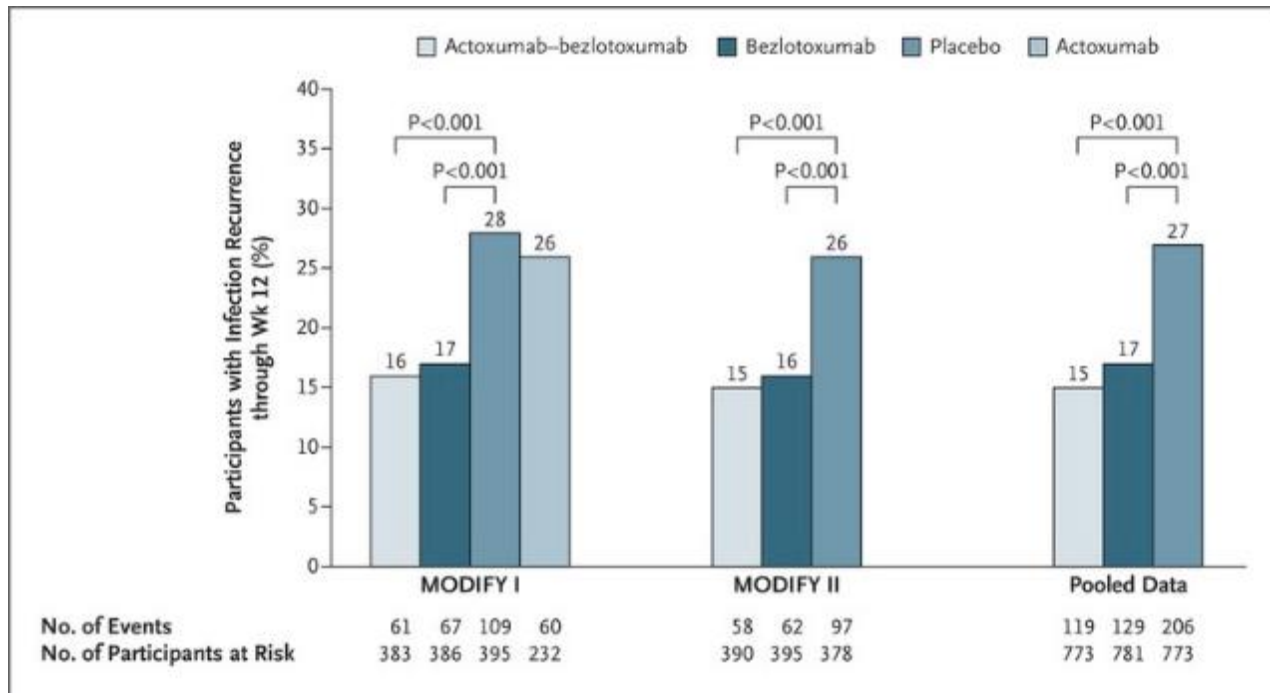
Liaison à un récepteur du domaine de fixation de la toxine B

Blocage de la fixation cellulaire

Blocage de la cascade toxinique

Bezlotoxumab

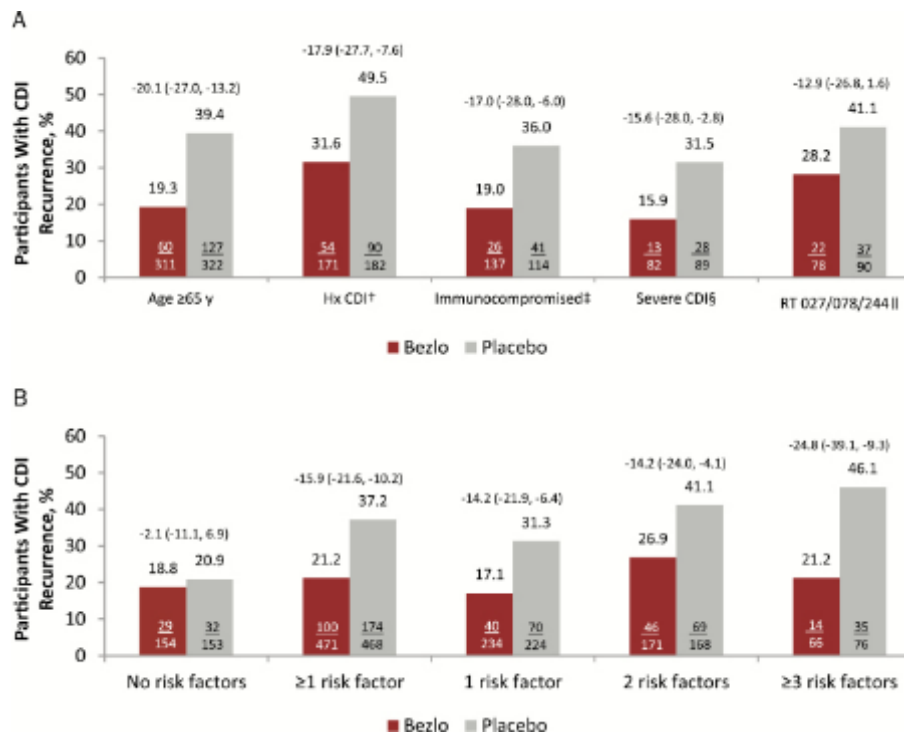
bezlotoxumab > placebo: réduction du risque de récurrences de 40%



Bezlotoxumab

bezlotoxumab > placebo: réduction du risque de récurrences de 40%

réduction significative des récurrences (environ 50%) dans les sous groupes les plus à risque



Bezlotoxumab

Limite concernant le traitement associé

- Metronidazole ou vancomycine ++
- Fidaxomicine 3,6%

Characteristic	Actoxumab plus Bezlotoxumab (N=773)	Bezlotoxumab (N=781)	Actoxumab (N=232)	Placebo (N=773)	All Participants (N=2559)
	<i>number of participants (percent)</i>				
Standard-of-care antibiotic					
Metronidazole	366 (47.3)	365 (46.7)	112 (48.3)	353 (45.7)	1196 (46.7)
Vancomycin	366 (47.3)	370 (47.4)	113 (48.7)	372 (48.1)	1221 (47.7)
Fidaxomicin	25 (3.2)	30 (3.8)	7 (3.0)	30 (3.9)	92 (3.6)

Bezlotoxumab

Bonne tolérance

Non ATB

Pas d'induction de résistance

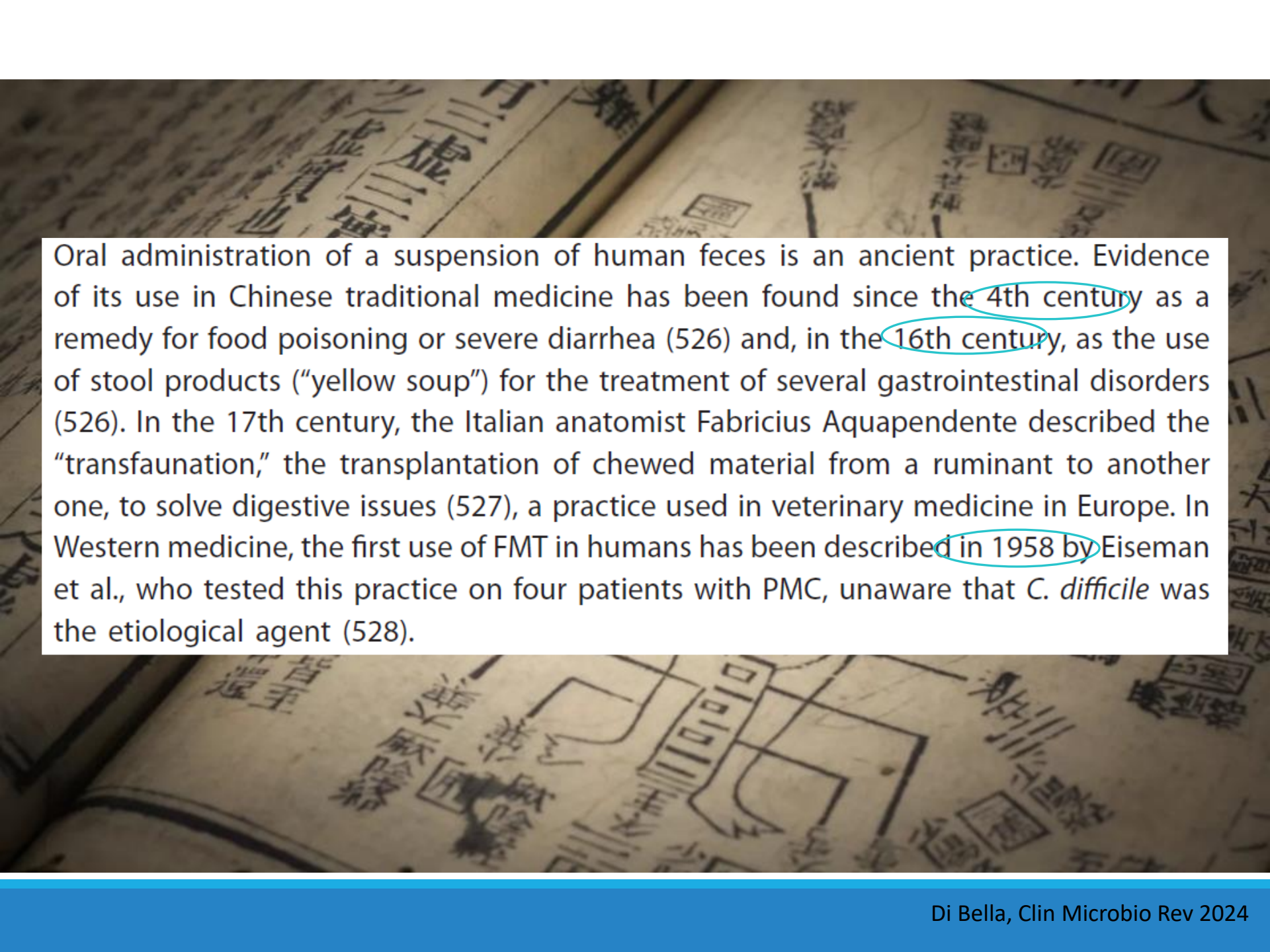
Pas de déséquilibre du microbiote

Coût

Données limitées depuis les recommandations d'utilisation

Hyte, Antibiotics 2022

Arrêt de commercialisation en France 2025



Oral administration of a suspension of human feces is an ancient practice. Evidence of its use in Chinese traditional medicine has been found since the 4th century as a remedy for food poisoning or severe diarrhea (526) and, in the 16th century, as the use of stool products (“yellow soup”) for the treatment of several gastrointestinal disorders (526). In the 17th century, the Italian anatomist Fabricius Aquapendente described the “transfaunation,” the transplantation of chewed material from a ruminant to another one, to solve digestive issues (527), a practice used in veterinary medicine in Europe. In Western medicine, the first use of FMT in humans has been described in 1958 by Eiseman et al., who tested this practice on four patients with PMC, unaware that *C. difficile* was the etiological agent (528).

Transplantation de microbiote fécal

1^{ère} transplantation fécale rapportée dans la littérature: 1958

Pas d'essai randomisé jusqu'en 2013

rationnel: avec les ICD, réduction progressive de la diversité des espèces bactériennes

Principe: instillation d'une suspension de selles d'un donneur sain à un patient ayant une ICD, dans le tractus gastro-intestinal



Transplantation de microbiote fécal

27 séries de cas
317 patients

Résolution de l'infection dans **92%** des cas

Variabilité de l'efficacité selon les protocoles

El rares

Reference	No. of patients	Patients with resolution, no. (%) ^a
Schwan et al [20]	1	1 (100.0)
Tvede et al [48]	2	1 (50.0)
Flotterod et al [49]	1	1 (100.0)
Paterson et al [50]	1	1 (100.0)
Paterson et al [50]	6	6 (100.0)
Lund-Tonnesen et al [18]	18	15 (83.3)
Persky et al [51]	1	1 (100.0)
Borody et al [452]	6	6 (100.0)
Aas et al [53]	18	15 (83.3)
Jorup- Ronstrom et al [54]	5	4 (80.0)
Wettstein et al [55]	16	15 (93.7)
Louie et al [56]	45	44 (97.7)
Nieuwdorp et al [57]	7	7 (100.0)
You et al [58]	1	1 (100.0)
Hellemans et al [59]	1	1 (100.0)
MacConnachie et al [60]	15	12 (80.0)
Khoruts et al [61]	1	1 (100.0)
Garborg et al [17]	40	33 (82.5)
Rohlke et al [62]	19	19 (100.0)
Russell et al [63]	1	1 (100.0)
Silverman et al [64]	7	7 (100.0)
Yoon et al [24]	12	12 (100.0)
T. Moore (unpublished)	65	64 (98.5)
Cutolo et al [65]	1	1 (100.0)
Eiseman et al [10]	4	4 (100.0)
Fenton et al [66]	1	1 (100.0)
Bowden et al [67]	16	13 (81.2)
Faust et al [68]	6	6 (100.0)

Transplantation de microbiote fécal

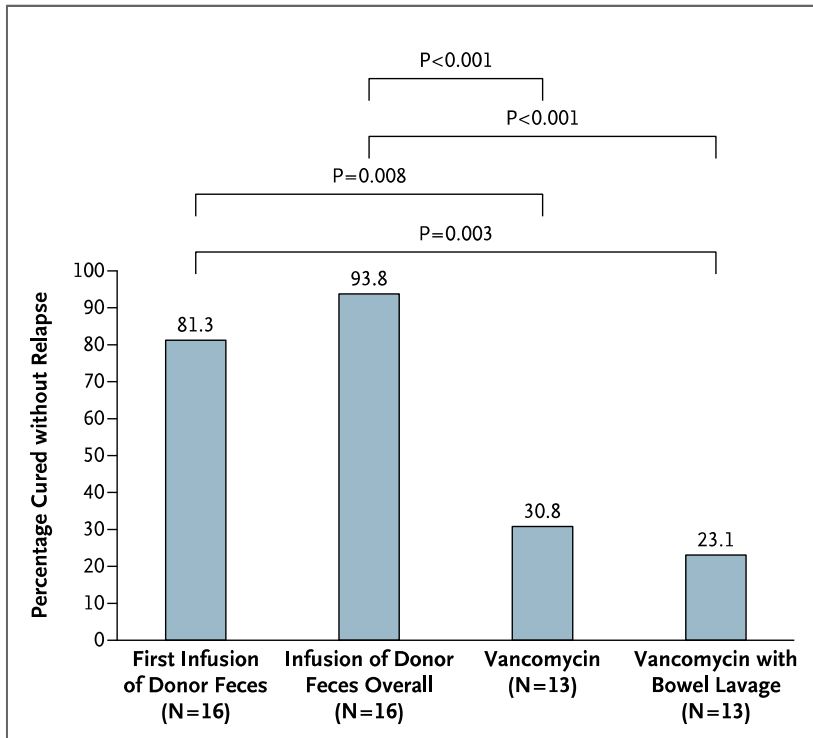


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

Essai randomisé vancomycine PO +
transplantation / vancomycine /
vancomycine + lavement

pas d'aveugle

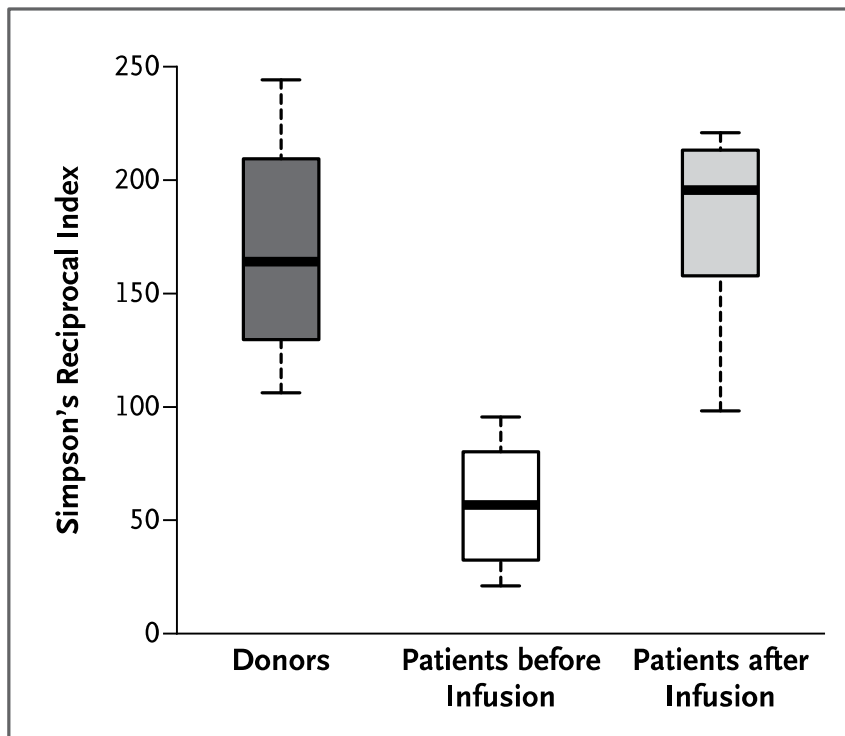
Exclusion: ID chimiothérapie, VIH CD4<240,
corticoT>60mg, grossesse, USI, amines, autres ATB

CDJ: guérison sans rechute à 10s

Étude arrêtée après analyse intermédiaire

Excellent profil de tolérance

Transplantation de microbiote fécal



- Faible diversité du microbiote chez les patients ICD
- Restauration de la diversité 2 semaines après la transplantation

Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

Transplantation de microbiote fécal

plusieurs essais

TMF vs vancomycine pour ICD multiples : +

- Van Nood, NEJM 2013
- Cammarota, Alim Pharm Ther 2015
- Hota, CID 2016

TMF vs placebo (TMF autologue): +

- Kelly, Ann Intern Med 2016

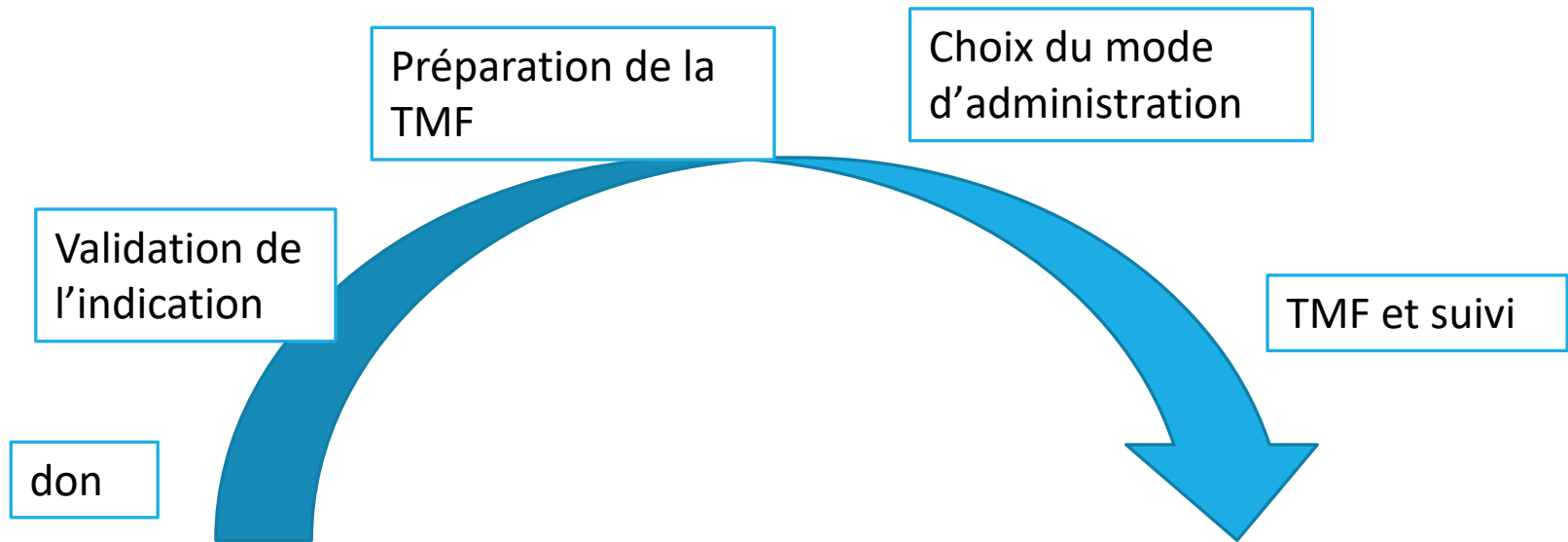
TMF avec transplants congelés

- Lee, JAMA 2016
- Jiang, Alim Pharm Ther 2017

Voies d'administration

- Youngster, CID 2014

Transplantation de microbiote fécal



Transplantation de microbiote fécal

En France : Statut de médicament (L. 5111-1 CSP)

Pas d'AMM

Cadre législatif et réglementaire appliqué aux préparations magistrales et hospitalières (ou médicaments pour essai clinique)

Bonnes Pratiques de Préparation (2007 et 2022)

Encadrée par l'ANSM (recommandations 2014 actualisées en 2015 et 2016)

Transplantation de microbiote fécal : donneur

En France : Recrutement Donneurs

Gratuité du don

Consentement du donneur

Anonymat du don

Validation de l'éligibilité du donneur

RDV médical avec examen clinique et questionnaire

Analyse avec dépistage sanguin, nasopharyngé et des selles

Organisation du don

Validation des bilans biologiques du donneur



Transplantation de microbiote fécal : préparation

- Recueil des selles
- Préparation rapide par dilution des selles
- Homogénéisation
- Filtration
- Stockage / Congélation
- Mise en forme
 - Gélules
 - Suspension voie orale
 - Suspension par voie rectale
- Contrôles

Transplantation de microbiote fécal : administration

Prétraitement ATB

Préparation colique

- *Voie haute*

- SNG ou nasoJJ (avec contrôle radiologique)
- Poches ou seringues
- Gélules

- *Voie basse*

- Poches de lavement
- Coloscopie

surveillance

Transplantation de microbiote fécal

Faible coût

Relativement simple

Efficacité et sécurité

Stabilité de la conservation des TMF au moins à 12 mois

Standardisation de la préparation

Industrialisation et mise à disposition d'une AMM



Recommandations ESCMID

ICD non grave

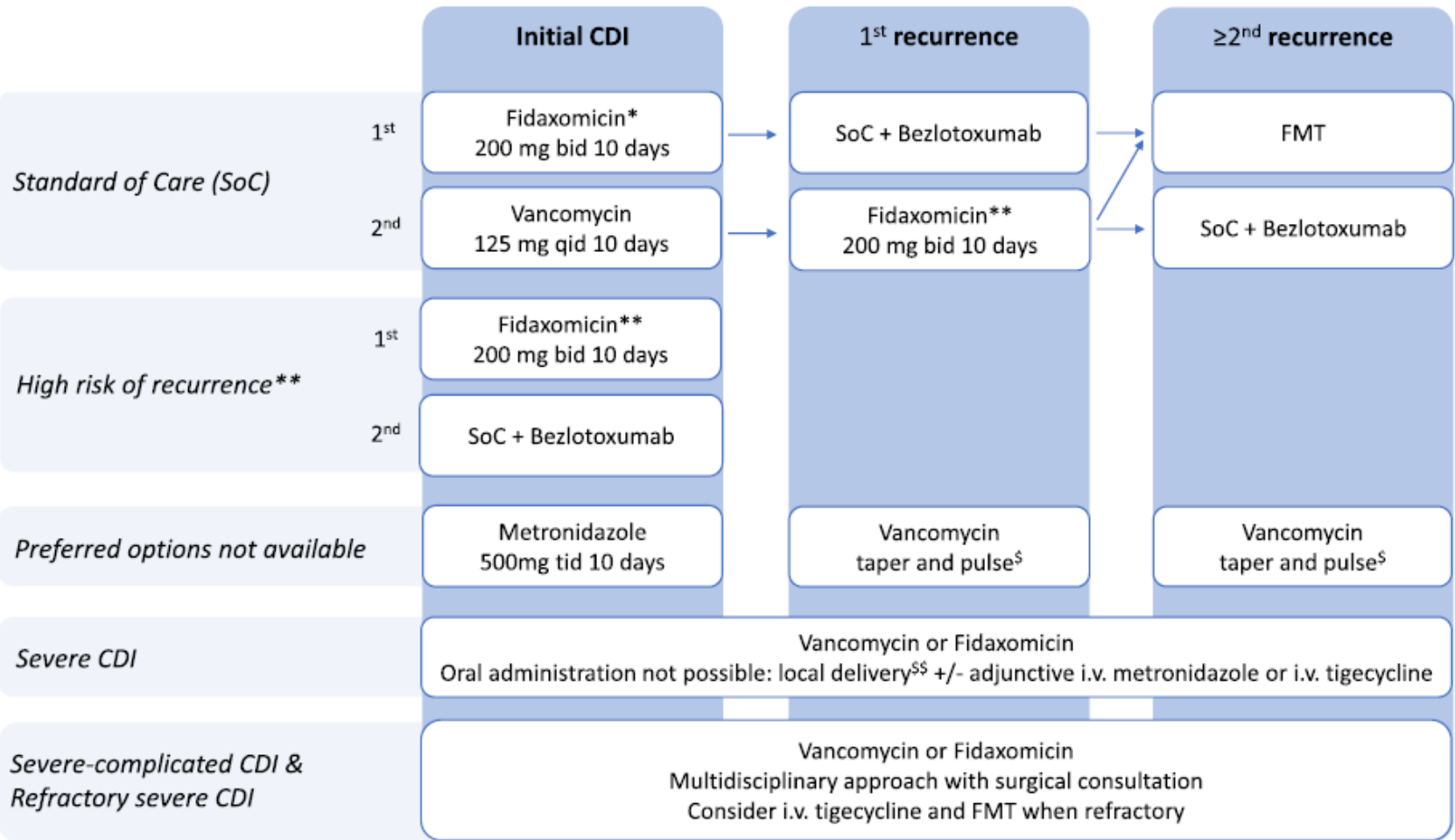
ICD grave

1^{ère} récurrence ou risque de récurrence

ICD récurrentes multiples

Traitement quand l'administration orale n'est pas possible

Recommmandations ESCMID



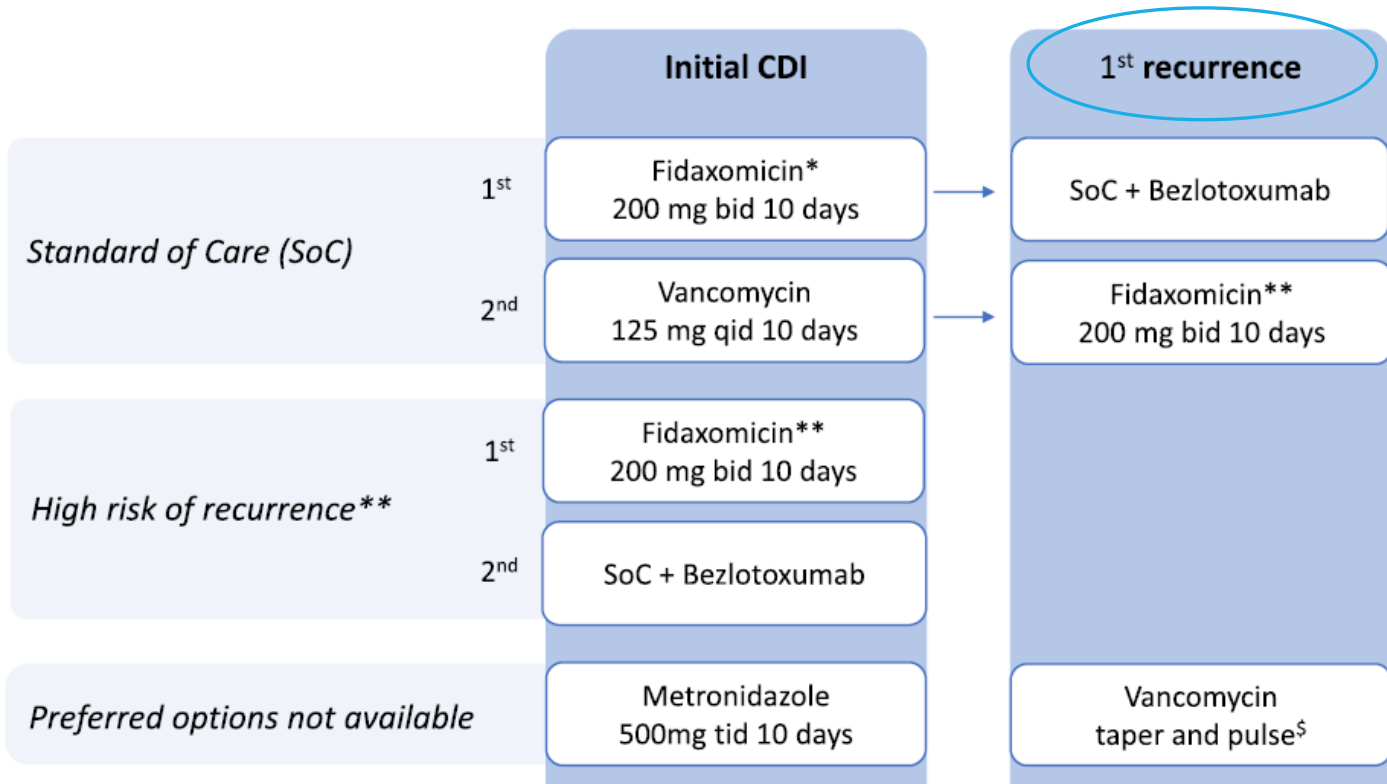
Recommmandations ESCMID

		Initial CDI
<i>Standard of Care (SoC)</i>	1 st	Fidaxomicin* 200 mg bid 10 days
	2 nd	Vancomycin 125 mg qid 10 days
<i>High risk of recurrence**</i>	1 st	Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days
	2 nd	SoC + Bezlotoxumab
<i>Preferred options not available</i>		Metronidazole 500mg tid 10 days

* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

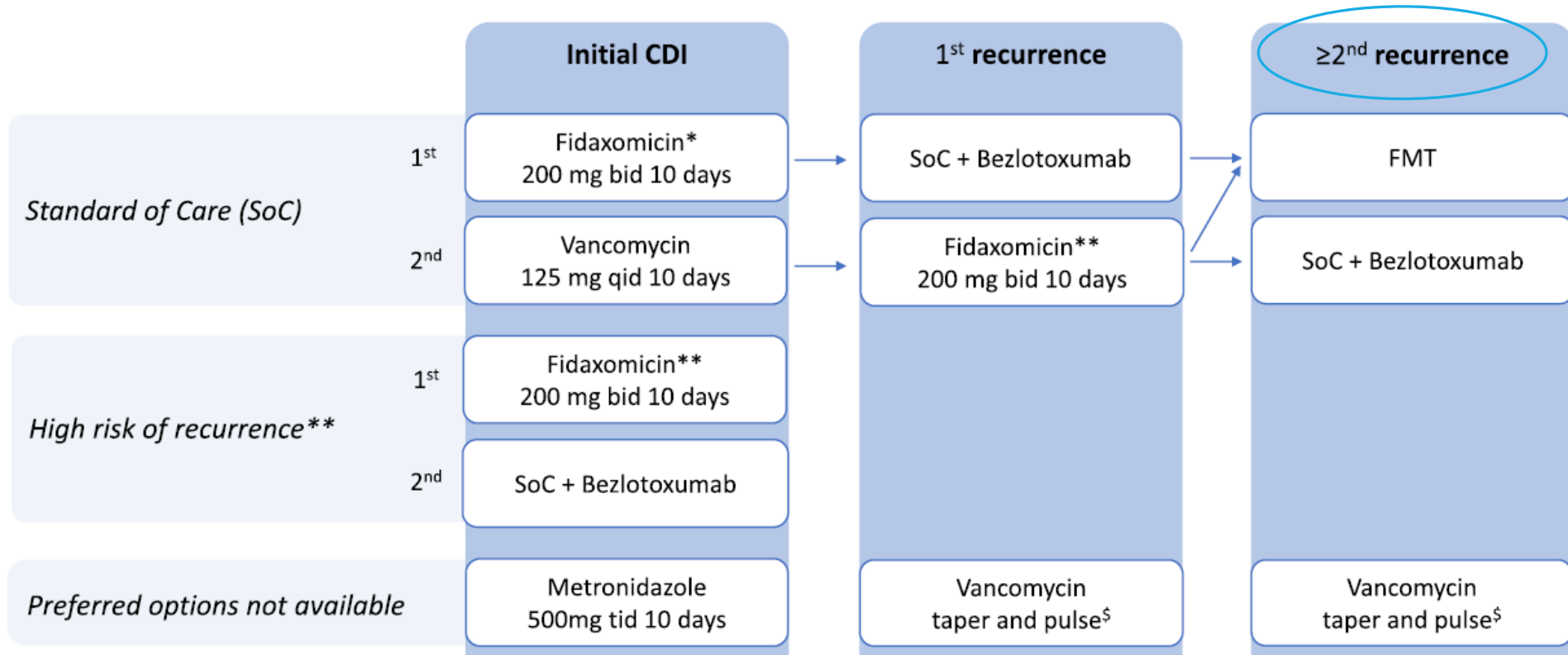
** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy started during/after CDI diagnosis. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

Recommendations ESCMID



[§] Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

Recommendations ESCMID



Posologies des molécules utilisées

Molécule	Dosage recommandé	Voie
Fidaxomicine	200 mg/12 h qsp 10j	Per os
Fidaxomicine pulsée	200 mg/12 h qsp de J1 à J5, puis 200 mg toutes les 48h de J7 à J25	Per os
Vancomycine	125 mg/6 h qsp 10j	Per os
Vancomycine pulsée	125 mg/6 h qsp 14j, puis 125 mg/12 h qsp 7j, puis 125 mg/24 h qsp 7j, puis 125 mg toutes les 48 h qsp 7j, puis 125 mg toutes les 72 h qsp 7j	Per os
Bezlotoxumab	10 mg/kg sur 1h, dose unique	I.V.
Métronidazole	500 mg/8 h qsp 10j	Per os
	500 mg 8/h qsp 10j	I.V.
Tigécycline	Charge 100 mg puis 50 mg/12h	I.V.

Recommandations ESCMID

Severe CDI

Vancomycin or Fidaxomicin
Oral administration not possible: local delivery^{\$\$} +/- adjunctive i.v. metronidazole or i.v. tigecycline

*Severe-complicated CDI &
Refractory severe CDI*

Vancomycin or Fidaxomicin
Multidisciplinary approach with surgical consultation
Consider i.v. tigecycline and FMT when refractory

- Colectomie totale
- Perforation colique
- Aggravation clinique malgré antibiothérapie maximale: mégacolon toxique, abdomen aigu et iléus sévère

Recommendations ESCMID

What is the best treatment for CDI when no oral treatment is possible?

When oral therapy is not possible, attempt intraluminal (gastroduodenal or coloscopic) delivery of vancomycin or fidaxomicin. *Good practice statement* and consider adjunctive treatment with iv metronidazole 500 mg three times daily or iv tigecycline 50 mg two times daily (100 mg loading dose). *Weak, Very Low*

Recommandations ESCMID

Probiotiques

- Pas de preuve suffisante
- Utiliser avec précaution, en particulier chez ID

Pas de prophylaxie anti ICD

Is there a place for prophylaxis for prevention of CDI?

Routine administration of probiotics to prevent CDI when on antibiotic treatment is not recommended. *Strong, low*

Routine prophylaxis with anti-CDI antibiotics when on systemic antibiotic treatment is not recommended. *Good practice statement*

Prévention

Utilisation appropriée des antibiotiques

Hygiène des mains (lavage +++ / SHA)

Diagnostic rapide

Précautions complémentaires d'hygiène

Désinfection de l'environnement (hypochlorite..)

