



Traitement des diarrhées à *Clostridium difficile*
Anciennes et nouvelles approches

Pr Vincent Le Moing
CHU, Montpellier

Déclaration d'intérêts

V. Le Moing

Au cours des trois dernières années, j'ai eu des liens avec les sociétés pharmaceutiques suivantes

- **Recherche clinique : Abbott, BMS, Gilead, GSK, Janssen**
- **Advisory Boards : Boehringer-Ingelheim**
- **Cours, formations, congrès : Abbott, Astellas, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Qiagen**

Cette communication est rédigée en toute indépendance et sous la responsabilité de son auteur.
Les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Certains produits ne sont pas disponibles en France

Recommandations françaises HCSP 2008

- **Le retrait de l'antibiotique responsable conduit dans 25 % des cas à une guérison en 2 à 3 jours et doit donc être effectué chaque fois que possible**
- **Si arrêt des antibiotiques responsables non envisageable, substituer si possible par un autre antibiotique plus rarement impliqué dans la survenue d'une diarrhée post-antibiotique (aminosides, sulfamides, macrolides, vancomycine, tétracycline)**
- **En établissement de santé, traiter tous les cas symptomatiques par antibiotiques**
 - **1^{re} intention** : métronidazole *per os* 500 mg x 3/j pendant 7-14 jours
 - **Formes sévères**, contre-indication ou non-réponse au métronidazole en 3 à 5 jours : vancomycine *per os* 250 à 500 mg x 4/j pendant 14 jours
- **1^{re} récurrence** : reprendre le traitement efficace en 1^{re} ligne
- **Echec 1^{re} ligne, > 1 récurrence** : avis complémentaire requis

Que dit-on de plus outre-Atlantique ?

Recommandations SHEA - IDSA 2010

- **Pas de probiotiques en prévention primaire**
- **Traitement antibiotique présomptif des formes sévères ou compliquées après prélèvement de selles**
- **Eviter les anti-diarrhéiques inhibant le péristaltisme**
- **Vancomycine orale : 125 mg x 4/j**
- **En cas d'hypotension, iléus ou mégacôlon :**
 - vancomycine orale ou SNG : 500 mg x 4/j
 - adjonction métronidazole IV possible (incertitude sur les concentrations fécales de vancomycine)
- **En cas d'iléus : vancomycine intra-rectale : 500 mg dans 100 ml de SSI/6 h**
- **Durée de traitement : 10 jours, 14 jours en cas de réponse lente**
- **Au-delà de la 1^{re} récurrence**
 - Pas de métronidazole du fait de sa neurotoxicité
 - Doses progressivement décroissantes de vancomycine sur 8 semaines

Et en Europe ?

Recommandations ESCMID 2009

- **En cas de forme modérée (< 4 selles/j et pas de distension colique) et si les antibiotiques inducteurs sont interrompus, ne traiter que si aggravation ; guérison spontanée : au moins 1 fois/3**
- **Vancomycine 125 mg x 4/j formes sévères (définition large)**
- **Teicoplanine 100 mg x 2/j *per os* : alternative à la vancomycine :**
 - 2 études montrent une tendance à une efficacité supérieure à la vancomycine ; méta-analyse Cochrane OR : 1,26 (1,00-1,46) ; p = 0,06
- **Colectomie préventive à discuter si :**
 - iléus
 - mégacôlon toxique

d'autant que sepsis grave, voire lactates > 5 mM/l

Vancomycine vs métronidazole

Critère	Vancomycine	Métronidazole
Résistance	Exceptionnelle	Très rare ; à surveiller
Concentration dans les selles	125 x 4 : CMI x 100	CMI x 10 si diarrhée CMI x 1 si selle moulée
Sélection d'ERG	+	+
Guérison clinique*	78 %	71 %
Récurrences	15-25 %	15-25 %
Coût	1,05 €/j	1,30 €/j

* Méta-analyse Cochrane ; OR = 0,91 (0,81-1,03) ; niveau de preuve très faible

Supériorité clinique de la vancomycine ?

- Essai de supériorité randomisé avec double placebo chez des patients hospitalisés ayant une suspicion de diarrhée à *C. difficile*
- Vancomycine 125 mg x 4/j vs métronidazole 250 mg x 4/j *per os*

Taux de guérison

	Vancomycine	Métronidazole	p
N	71	79	
Global	97 %	84 %	0,006
Formes sévères	97 %	76 %	0,02
Gravité modérée	98 %	90 %	0,36
Récurrences	7 %	14 %	0,27

- **Principales limites méthodologiques :**
 - étude monocentrique
 - posologie de métronidazole
 - définition de la guérison : clinique + bactériologique

Limites des stratégies actuelles

- **Les taux de récurrences sont élevés et concernent surtout un sous-groupe de sujets souffrant de récurrences multiples (35-65 % des sujets ayant fait une 1^{re} récurrence en feront une 2^e)**
- **Pourquoi ?**
 - inefficacité des antibiotiques sur spores de *C. difficile*
 - réponse immune muqueuse insuffisante
 - effet des antibiotiques, dont le **traitement anti-*Clostridium*** dans ses formes actuelles, sur la flore intestinale

Prévention des récurrences

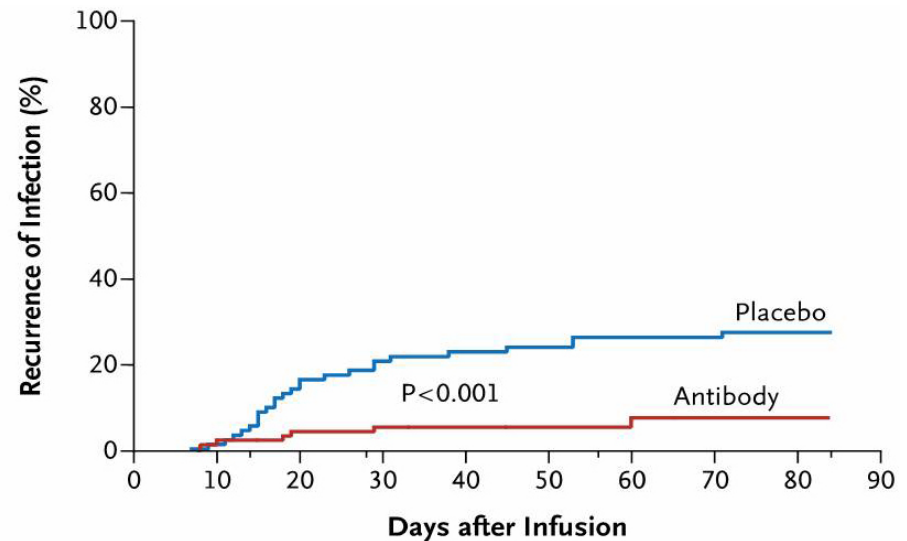
- **Arrêt des antibiotiques (OR de récurrence ≈ 4) et des inhibiteurs de la pompe à proton (OR ≈ 2)**
- **Rapport bénéfice-risque des probiotiques (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp.) non établi**
- **En cas de récurrences multiples, trois stratégies ont montré quelque intérêt dans des études d'observation (faible niveau de preuve) :**
 - la vancomycine à hautes doses puis progressivement décroissantes (efficacité : 30-40 %)
 - l'immunisation passive par Ig IV (300-500 mg/kg)
 - la transplantation fécale (efficacité 90 % dans petites séries)

Transplantation fécale

- Principe : remplacement de la flore fécale altérée par une flore normale prélevée chez un donneur sain
- Bilan chez le donneur : éliminer pathogènes transmissibles dont syphilis, hépatites virales et VIH
- Modalités d'administration variables avec une prédilection pour les lavements ; l'administration dans l'intestin grêle semble pourtant préférable (pas de risque de perforation, doses moindres)
- 3 essais comparatifs recensés sur [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) dont l'essai FECAL (*Fecal therapy to Eliminate Clostridium difficile Associated Long-Standing diarrhea*) en cours aux Pays-Bas

Antitoxines

- **Tolvamer : abandonné pour inefficacité en traitement de 1^{re} intention malgré un certain effet dans la prévention des rechutes**
- **Anticorps monoclonaux antitoxines A et B : essai randomisé en double aveugle de prévention des récurrences après guérison sous métronidazole ou vancomycine**
 - Efficacité supérieure en cas de récurrences antérieures
 - Efficacité sur souche hypervirulente
 - Développement industriel



No. at Risk
Antibody
Placebo

101	93	89	85
99	77	66	62

Rifaximine

- **ATU nominative**
- **Diffusion systémique minime**
- **Sélection de résistance décrite**
- **Vancomycine puis rifaximine 100-200 mg/j : quelques petites séries ont montré une interruption des récurrences chez des patients souffrant de diarrhée prolongée**

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a large purple circle partially cut off by the edge. Overlapping it are several thin, light purple circular lines. Three smaller solid circles are placed at various points: a yellow one, a red one, and a green one. A horizontal purple bar with a gradient from light to dark purple spans across the middle of the slide, containing the title text.

Nouvelles stratégies thérapeutiques

Nitazoxanide

- **Antiparasitaire, activité antibactérienne par inhibition du métabolisme anaérobie**
 - ➔ impact probable sur la flore digestive
- **500 mg x 2/j pendant 7 à 10 jours taux de guérison (90 %) non inférieur au métronidazole (82 %) :**
 - 1^{er} épisode de diarrhée à *C. difficile* non compliquée
 - taux de récurrence comparable au métronidazole (≈ 20 %)
- **Efficacité similaire à la vancomycine dans un essai dont la taille ne permet pas de conclure à la non-infériorité**
- **Passage systémique du médicament mais pas de toxicité notable**
- **Pas d'autre essai sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)**

Fidaxomicine (Dificlir[®])

- Antibiotique macrocyclique
- Spectre étroit : activité intrinsèque supérieure à celle de la vancomycine sur *Clostridia* spp. mais activité faible sur les autres bactéries de la flore fécale (exclusivement sur les Gram positif)
 - ➔ effet moindre sur la flore fécale que la vancomycine dans plusieurs études chez sujets atteints de diarrhée à *C. difficile*
- Sélection de résistance possible *in vitro*, décrite *in vivo*
- Activité antitoxinique
- Effet post-antibiotique
- Diffusion systémique minime

Fidaxomicine : efficacité clinique

- 2 études pivots de phase III : 1 164 patients atteints d'une diarrhée à *C. difficile* (n = 1 105 ITTm)
- Population : patients atteints d'une diarrhée à *C. difficile* non compliquée (17 % 1^{re} récurrence ; 38 % souche hypervirulente, 40 % formes sévères)
- Critère de jugement principal (non-infériorité) : guérison clinique en fin de traitement
- Critères secondaires (supériorité) : survenue de récurrences et guérison persistante

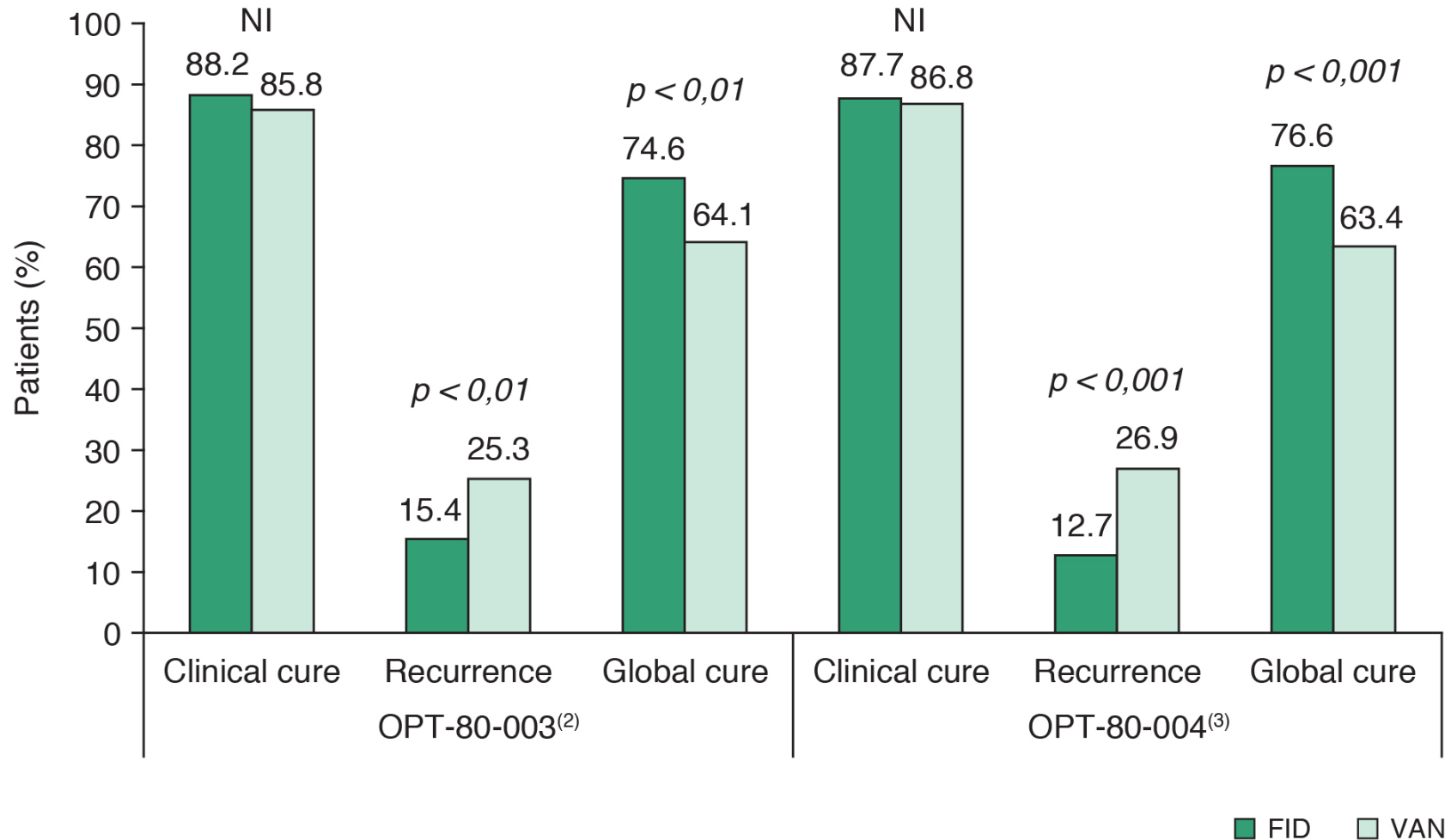
Essai	Description	Fidaxomicine	Vancomycine
Phase III (003) ⁽¹⁾	Etude multicentrique nord-américaine de 10 jours, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	200 mg x 2/jour (n = 302)	125 mg x 4/jour (n = 327)
Phase III (004) ⁽²⁾	Etude multicentrique internationale de 10 jours, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	200 mg x 2/jour (n = 270)	125 mg x 4/jour (n = 265)

- Effets indésirables comparables dans les 2 groupes
- Concentrations fécales : 5 000 x CMI₉₀ de fidaxomicine pour *C. difficile*

1) Louie, et al. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.

2) Cornely, et al. *Lancet ID* 2012;12:281-289.

Efficacité clinique : résultats⁽¹⁾

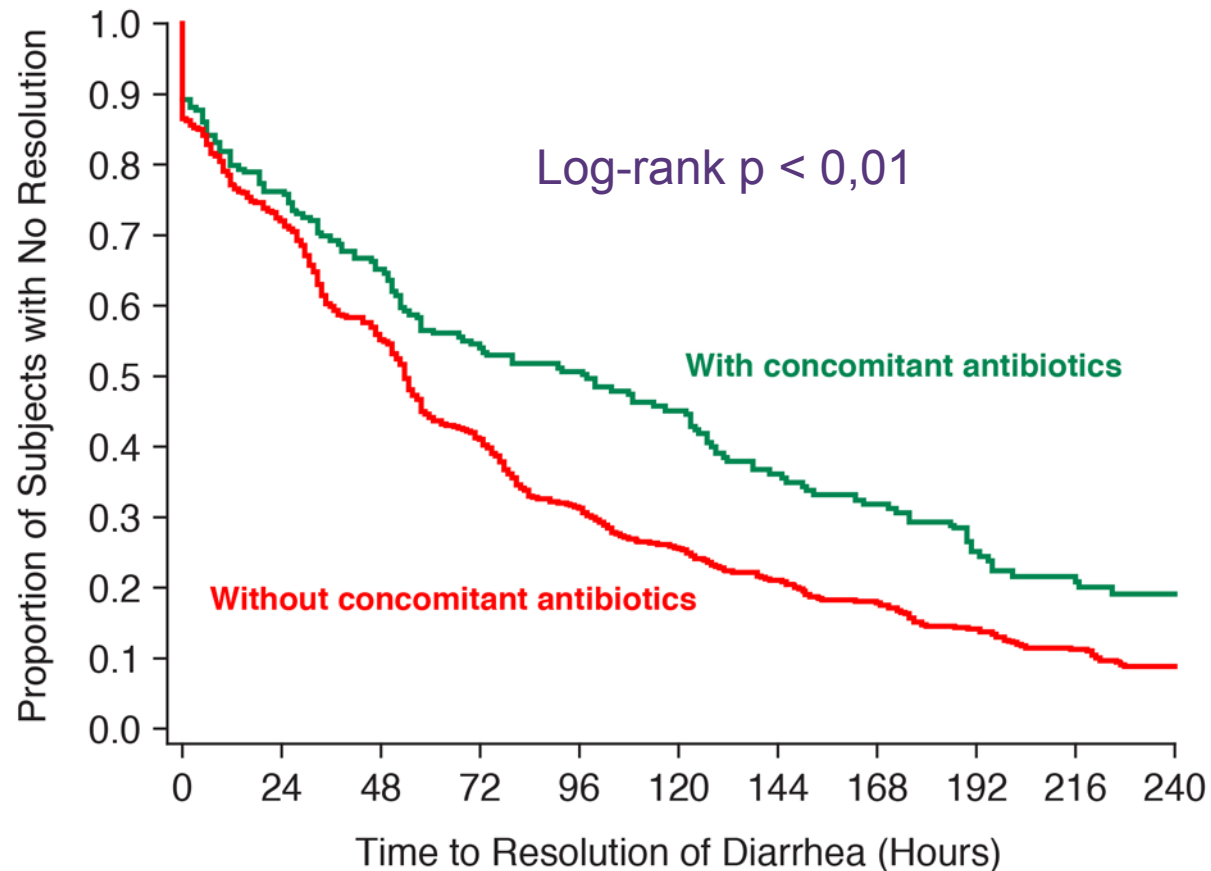


NI = non inferior

1) Duggan. *Drugs* 2011. 2) Louie, et al. *N Engl J Med* 2011;364:422-31. 3) Cornely, et al. *Lancet ID* 2012;12:281-289.

Impact de la poursuite du traitement antibiotique inducteur

- Analyses post-hoc des deux études de phase III fidaxomicine vs vancomycine (n = 999, PP)



Rôle de la fidaxomicine si poursuite antibiotiques

	Poursuite antibiotiques		p
	Oui	Non	
Taux de guérison	84 %	93 %	< 0,001
Taux de récurrence	23%	18 %	0,08
Guérison Persistante	66 %	75%	0,005
Différence guérison (IC _{95%}) Fidaxomicine - Vancomycine	11 % (0-20) p = 0,04	- 0,5 % (- 3 ; + 4) p = 0,80	-
Différence récurrence (IC _{95%}) Fidaxomicine - Vancomycine	- 12 % (- 24 ; 0) p = 0,05	- 12 % (- 18 ; - 6) p < 0,01	-

Principaux messages

- **L'arrêt des antibiotiques inducteurs chaque fois que possible est primordial et suffit souvent dans les cas les moins graves**
- **La supériorité du rapport bénéfice-risque de la vancomycine vs métronidazole est très plausible biologiquement mais pas totalement démontrée cliniquement**
- **La prévention des récurrences est le principal problème non résolu à ce jour**
- **En cas de récurrences multiples, en 1^{re} approche actuellement : vancomycine à doses progressivement décroissantes puis discuter rifaximine si échec**
- **Place de la fidaxomicine ?**
 - En 1^{re} ligne ?
 - Chez sujets à risque de récurrence ?
 - Notamment si le traitement antibiotique inducteur doit être poursuivi ?