

# Prise en charge thérapeutique des diarrhées à *Clostridium difficile*:

## Quels traitements pour quels patients?

Dr Jean Luc Meynard MD, PhD  
Service des Maladies Infectieuses  
Hôpital Saint Antoine, Paris

# Conflits d'intérêt

---

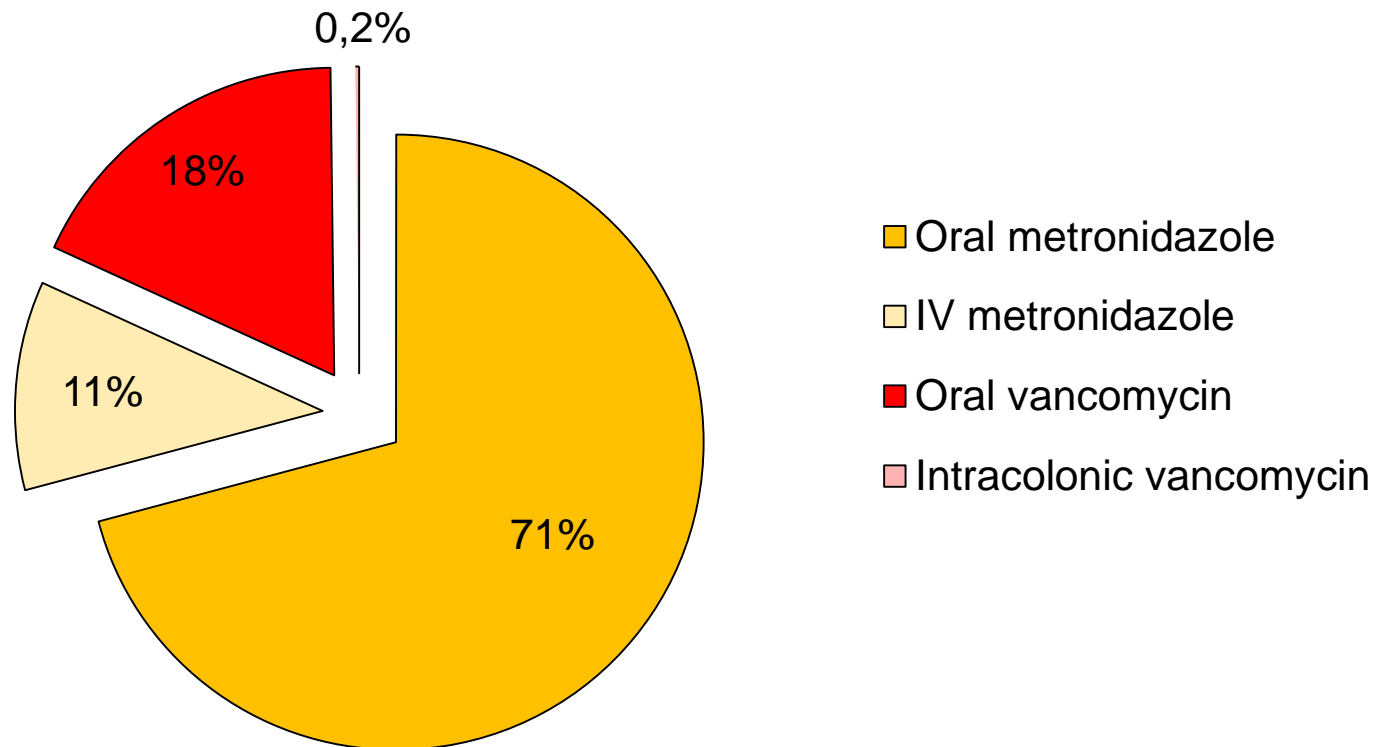
- En rapport avec la présentation
  - Avis d'expert : MSD, Sanofi
  - Orateur Astellas
- Sans rapport avec la présentation
  - Avis d'expert : Abbott , Gilead, MSD.
  - Orateur : Abbott , Gilead, BMS, MSD, ViiV, Jansen

# Présentation des infections à *Clostridium difficile*

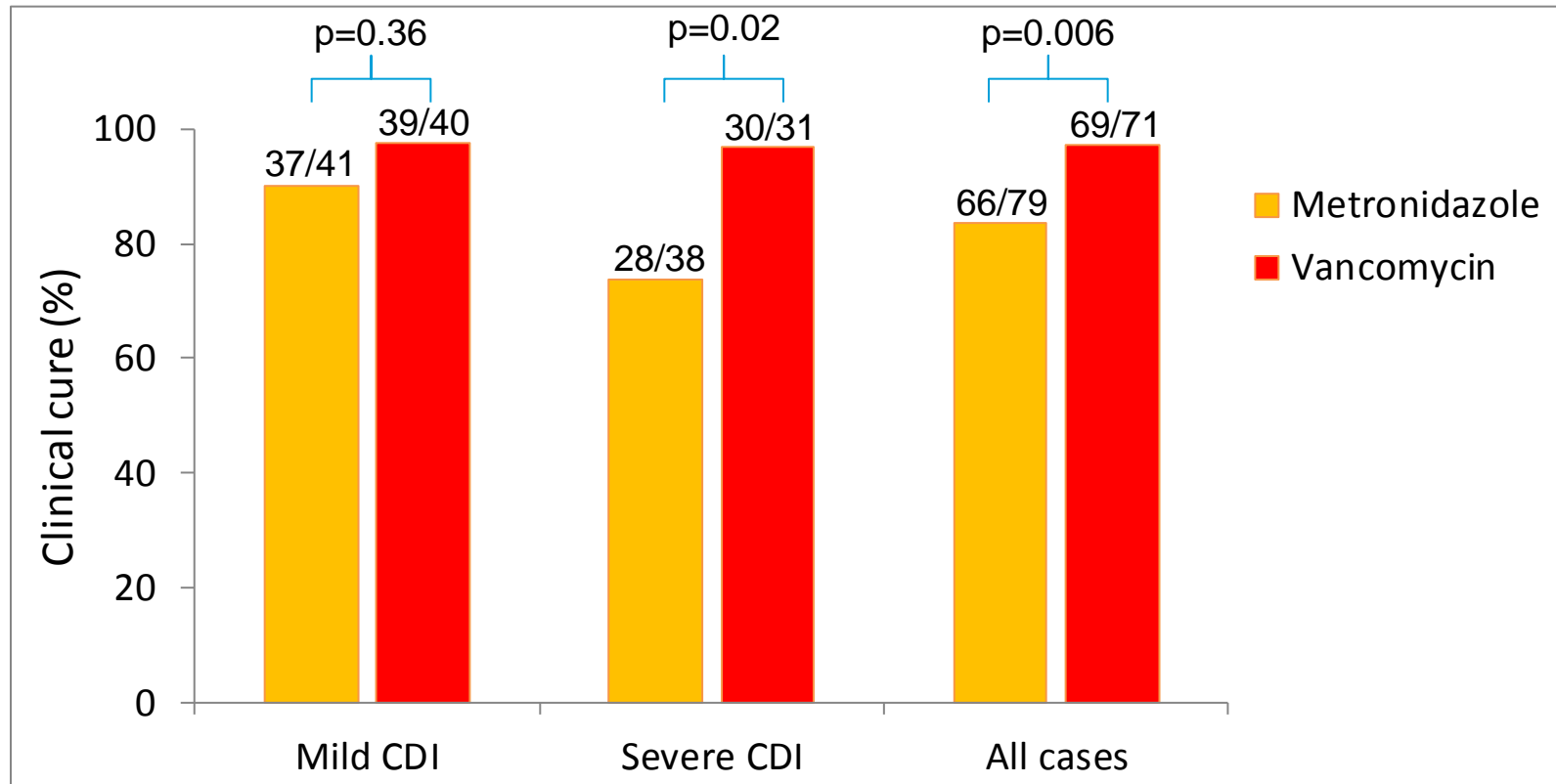
- **Rôle de l'exposition aux antibiotiques**
  - Large spectre +++
  - Tout ATB déséquilibre la flore intestinale normale
- **Formes cliniques variables :**
  - Modérées et sévères
  - Compliquées : ileus, mégacolon toxique, décès.
- **Évolution**
  - Augmentation de :
    - Incidence
    - sévérité
    - taux de décès
    - Échecs cliniques, et rechutes
- **Atteinte des populations jusqu'alors à faible risque**

# Prescription pour episode initial d'ICD en Europe

Treatments used in an initial episode of CDI in a recent European survey



# Taux de guérison : Metronidazole et vancomycine



\*Patients were stratified by mild or severe disease based on severity assessment score developed for this study. Patients received one point each for **age** >60 years, **temperature** >38.3°C, **albumin** level <2.5 mg/dL, or peripheral **white blood cell count** >15,000 cells/mm<sup>3</sup> within 48 hours of enrolment. Two points were given for endoscopic evidence of **pseudomembranous** colitis or treatment in an intensive care unit. Patients with ≥2 points were considered to have severe CDI.

Présentation clinique	Critères	Traitement
Formes peu ou modérément sévères	Leucocytes <15000/mm <sup>3</sup> et Créatinine <1.5 x valeur de base	MTZ per os 500 mgx3 10 j*
Formes sévères	Leucocytes >15000/mm <sup>3</sup> ou Créatinine >1.5 x valeur de base	VA per os 125 x4 mg/j 10j*
Formes graves et compliquées	Augmentation lactatémie Hypotension Choc Iléus Mégacôlon toxique	<b>MTZ 500 mg/8h IV, 10j +</b> <b>VA 500 mg x 4/j, 10j</b> par voie entérale via sonde nasogastrique et/ou rectale par lavements (500 mg dans 100 ml de sérum physiologique /4-12h)** <b>Discussion perfusion Ig</b> <b>Consultation spécialisée</b> <b>Avis chirurgical précoce</b>
Récidives	1 <sup>ère</sup> récurrence	Même traitement que premier épisode
	Récurrence multiples	<b>Vancomycine dégressive et intermittente</b> 125 mg po 4x/j x 7 jours 125 mg po 2x/j x 7 jours 125 mg po 1x/j x 7 jours 125 mg po tous les 2 jours x 7 jours 125 mg po tous les 3 jours x 14 jours

D'après Cohen *et al.*, 2010 et Bauer *et al.* 2009

# Recommandations ESCMID : Intervention chirurgicale

- **Pour la minorité des patients (<5%) qui développe une colite fulminante, une intervention chirurgicale (colectomie) peut être nécessaire.**
- **La chirurgie entraîne un taux élevé de mortalité**
- **Le moment optimal pour la colectomie n'a pas encore été déterminé**
- **Les recommandations actuelles préconisent l'intervention avant :**
  - Que la maladie ne devienne trop sévère
  - Que les lactates sériques dépassent 5 mmol/L

# Récurrence

- **La récurrence d'ICD a été décrite par l'ESCMID comme le problème le plus important dans le traitement des ICD<sup>1</sup>**
- **La récurrence d'ICD est banale, apparaissant jusque dans 25% des cas dans les 30 jours suivant le traitement<sup>2-4</sup>**
- **La récurrence semble être liée à une association de :<sup>5</sup>**
  - Echec de rétablissement de la microflore colique
  - Présence de spores de *C. difficile* dans l'intestin
  - Réponse immunitaire sub-optimale de l'hôte à l'organisme infectieux et ses toxines

1. Bauer et al. Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79;

2. Louie et al. N Engl J Med 2011;364:422–31;

3. Lowy et al. N Engl J Med 2010;362:197–205;

4. Bouza et al. Clin Microbiol Infect 2008;14:S103–4;

5. DuPont. N Engl J Med 2011;364:473–4.



# Facteurs de risque de récurrence d'ICD

## Patient

Age  
> 65 ans<sup>2,4,8,10</sup>

Episode d'ICD  
précédent<sup>10</sup>

Insuffisance  
rénale<sup>6,7</sup>

statut immunitaire

- Faible Ac antiTox<sup>2</sup>
- Etat immunodéprimé<sup>1</sup>

Pathologies  
sous-jacentes  
sévères<sup>2,5</sup>

**Patients à risque  
accru de récurrence  
d'ICD**

Hospitalisation  
prolongée<sup>8,10</sup>

ATB large spectre  
- suivi<sup>2,3,5</sup>  
- antérieure<sup>4</sup>

IPPs<sup>9</sup>

Séjour en  
réanimation<sup>5</sup>

## Traitement

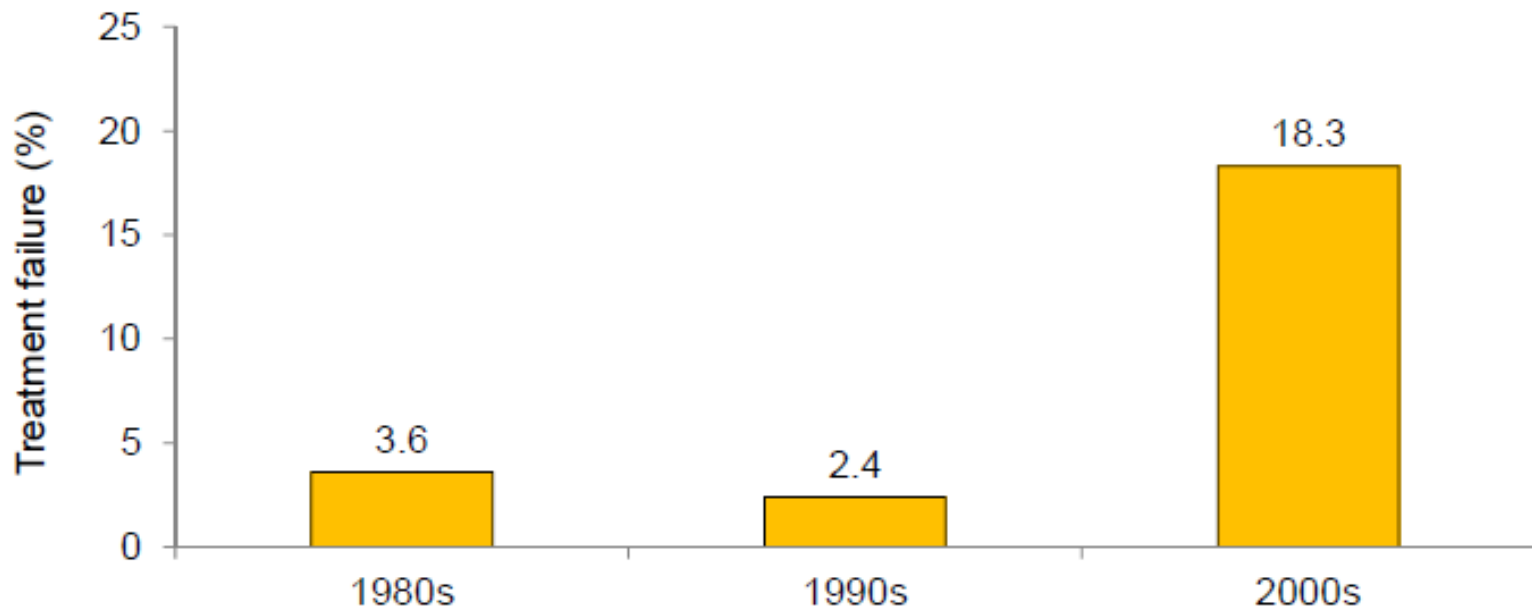
## Environnement

1. Cohen MB. J Pediatr Gastr Nutr 2009;48 (Suppl 2):63–5;
2. Kyne L et al. Lancet 2001;357:189–93;
3. Bauer MP et al. Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79;
4. Bauer MP et al. Lancet 2011;377:63–73;
5. Hu MY et al. Gastroenterology 2009;136:1206–14;

6. Do AN et al. Clin Infect Dis 1998;26:954–9;
7. Bauer MP, et al. Clin Microbiol Infect 2011;17(Suppl 4):A1–A4;
8. Pépin J et al. Clin Infect Dis 2005;40:1591–7.
9. Bignardi GE. J Hosp Infect 1998;40:1–15.
10. McFarland LV, et al. Am J Gastroenterol 2002;97:1769–75

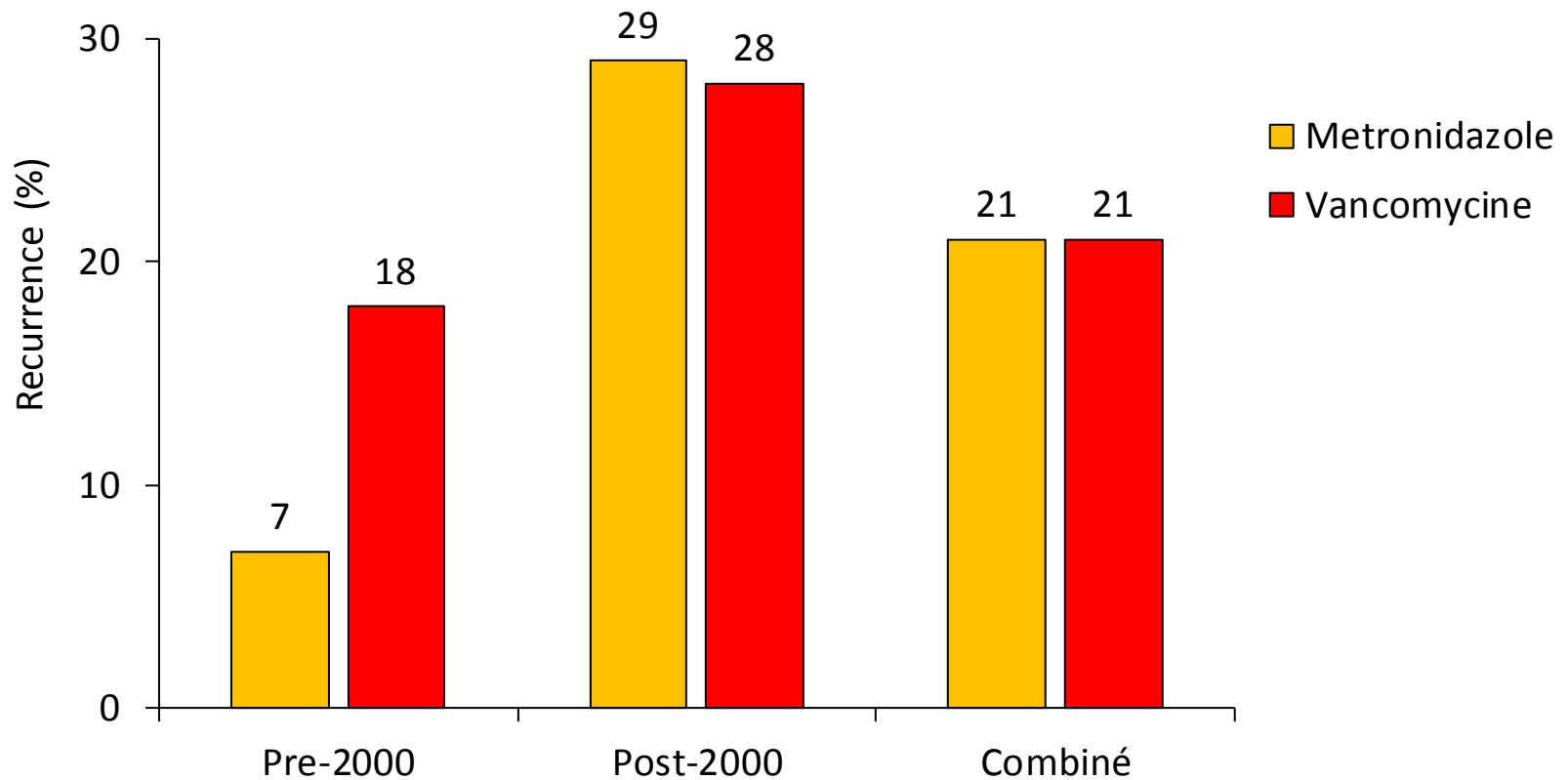
# Echecs cliniques et métronidazole?

Taux moyens d'échec thérapeutique chez les patients recevant du métronidazole



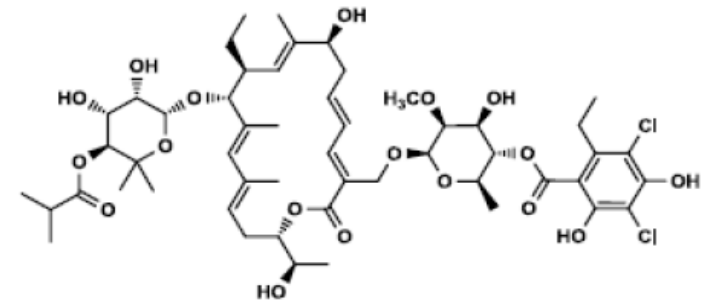
Note: les dates précisées sont les années de publications et non les années des études

# Taux de récurrence avec métronidazole et vancomycine



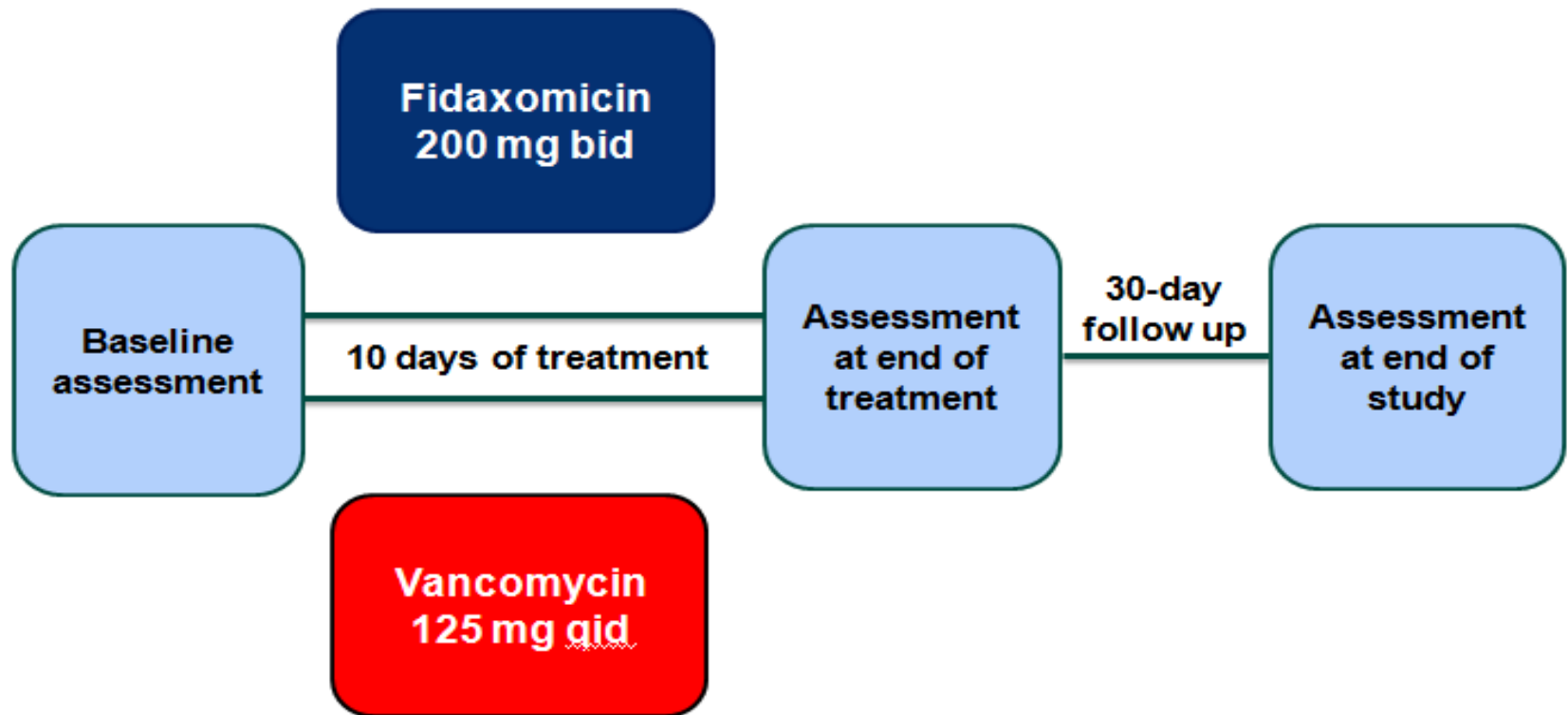
# La fidaxomicine

- Nouvel antibiotique de la classe des macrocycliques
- Indiqué chez l'adulte exclusivement dans le traitement des ICD
- CMI<sub>90</sub> FDX=0,25mg/L, OP-1118: 8mg/L
- Absorption systémique <3%
- Spectre d'activité étroit :
  - pas d'action sur les GRAM négatifs
  - pas d'action sur les Bacteroides
- Posologie : 200 mg (1 cp), 2 fois par jour
- Durée du traitement : 10 jours
- Spécialité soumise à prescription hospitalière (PH)



# Schéma des essais pivots

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

ET : écart type

Données issues des populations ITTm

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

Cornely *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9

Avis de la Commission de la Transparence Difclir® du 17/10/2012

# Sévérité de l'ICD à l'inclusion

n (%)	Étude 003		Étude 004	
	fidaxomicine (N=287)	vancomycine (N=309)	fidaxomicine (N=252)	vancomycine (N=257)
Légère	64 (22,3)	80 (25,9)	77 (30,6)	95 (37,0)
Modérée	111 (38,7)	106 (34,3)	82 (32,5)	73 (28,4)
Sévère	112 (39,0)	123 (39,8)	90 (35,7)	88 (34,2)

Données issues des populations ITTm

**Gravité définie dans le "modified Genzyme CDI severity Index" comme suit :**

Légère : 4-5 selles non moulées/jour ou leucocytes  $\leq 12\ 000/\text{mm}^3$

Modérée : 6-9 selles non moulées/jour ou leucocytes  $> 12\ 000$  et  $\leq 15\ 000/\text{mm}^3$

Sévère :  $\geq 10$  selles non moulées par jour ou leucocytes  $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$

# Critères d'évaluation

- **Critère principal : guérison clinique à la fin du traitement (J10)**

Résolution de la diarrhée ( $\leq 3$  SNF/jour pendant 2 jours consécutifs) avec maintien de la résolution pendant toute la durée du traitement et pas de nécessité d'un nouveau traitement à partir du 2ème jour après la fin du traitement

- **Critères secondaires : Chez les patients guéris de leur épisode initial à l'issue de la période de traitement (10 jours) et suivi pendant 30 jours après l'arrêt du traitement soit à J40 :**

- pourcentages de récurrences

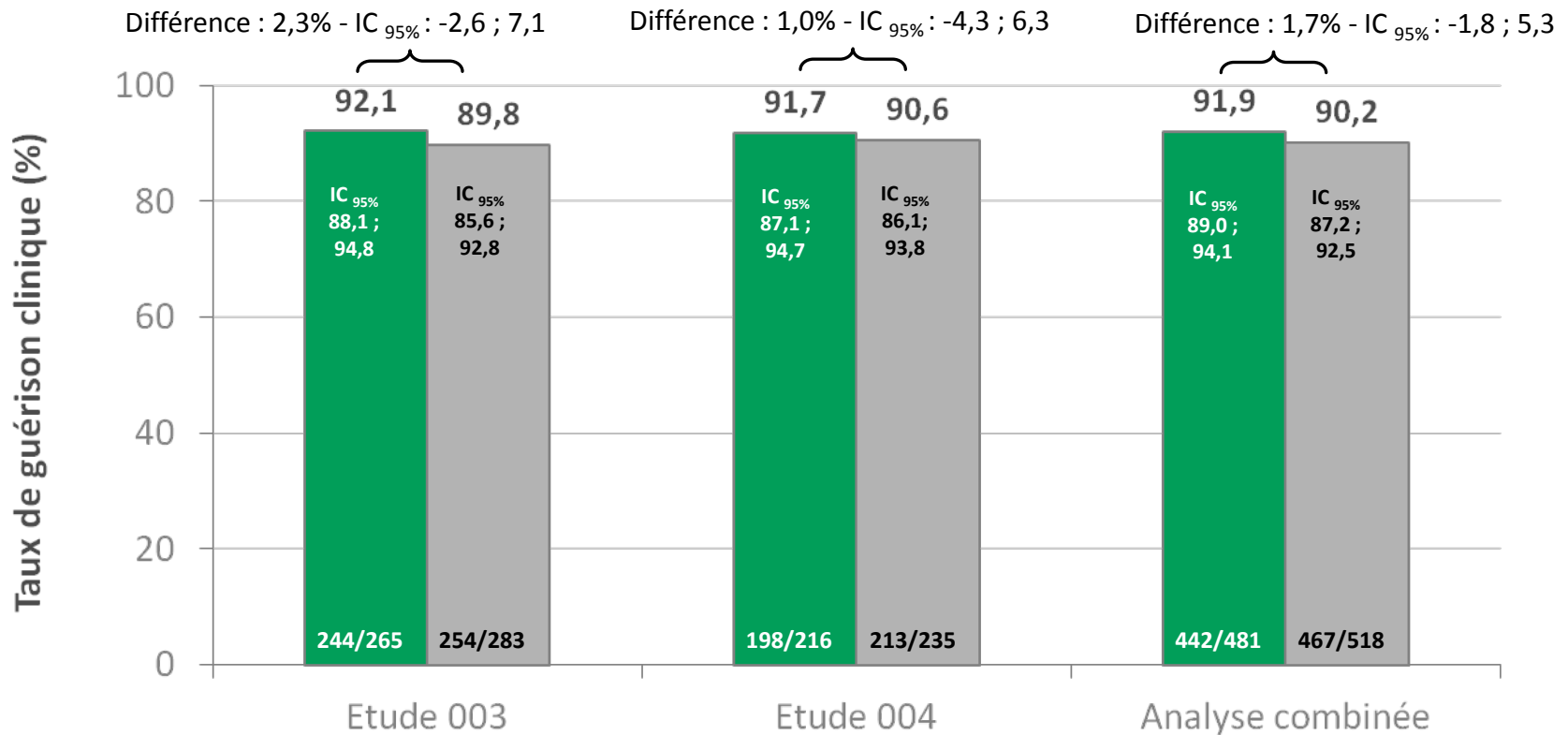
Récidive : Réapparition de  $> 3$  selles diarrhéiques par 24 heures au cours des 30 jours suivant l'arrêt du traitement, présence de la toxine A et/ou B de C. difficile dans les selles et nécessité d'un retraitement ICD

- délai de survenue d'une 1ère récurrence
- pourcentages de patient ayant une guérison persistante

Guérison clinique sans récurrence au cours de la période de suivi de 30 jours



# Non-infériorité démontrée de fidaxomicine vs vancomycine *per os* à J10 (critère principal)



PP : *per protocole*

Données issues des populations PP

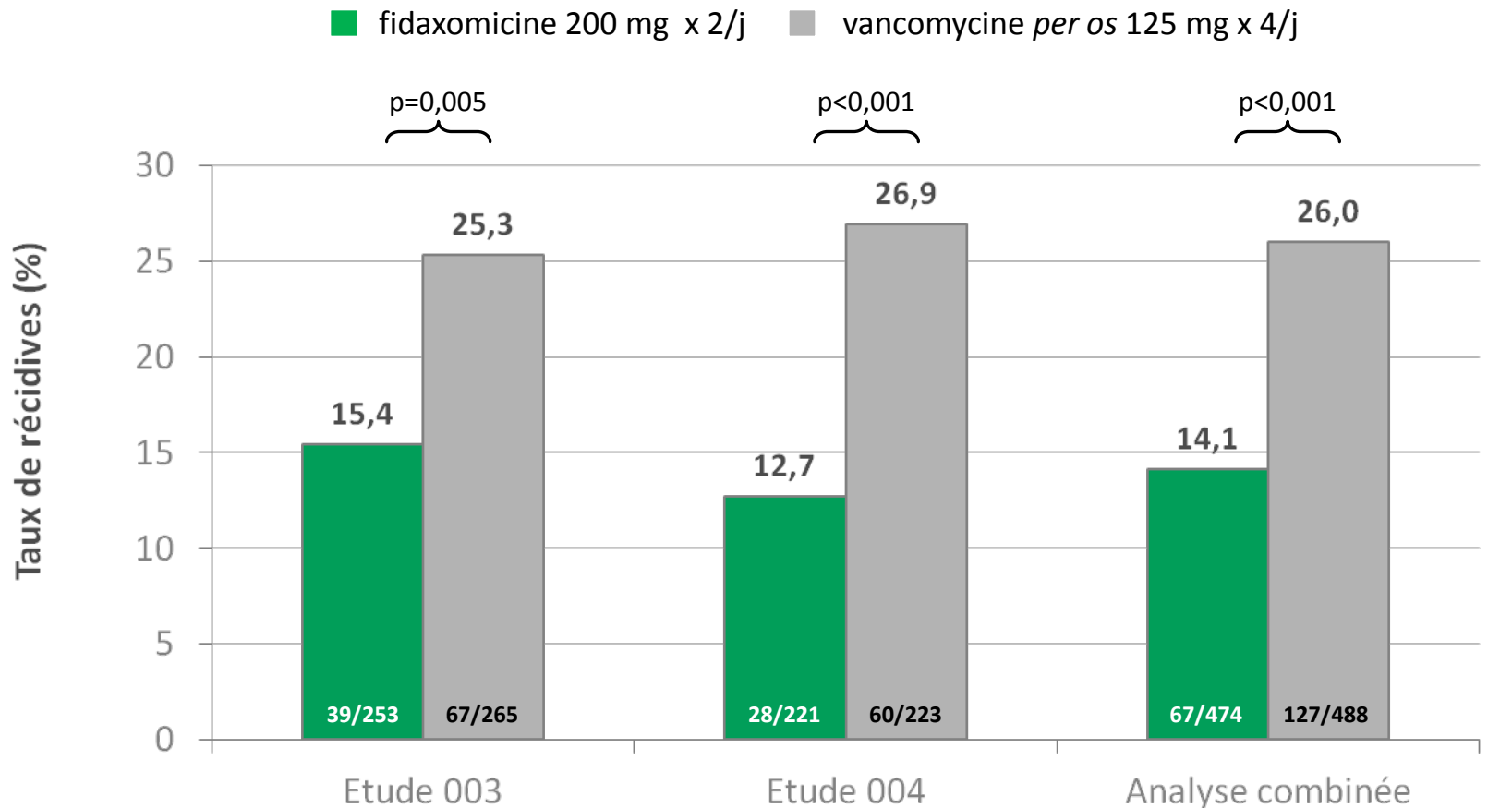
Louie *et al.* N Engl J Med 2011;364:422-31

Cornely *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9

Mullane et Gorbach. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:767-77

# Récidive dans les 4 semaines suivant la fin du traitement

## Supériorité démontrée de la fidaxomicine vs vancomycine *per os*



ITTm : intention de traiter modifiée

Données issues des populations ITTm

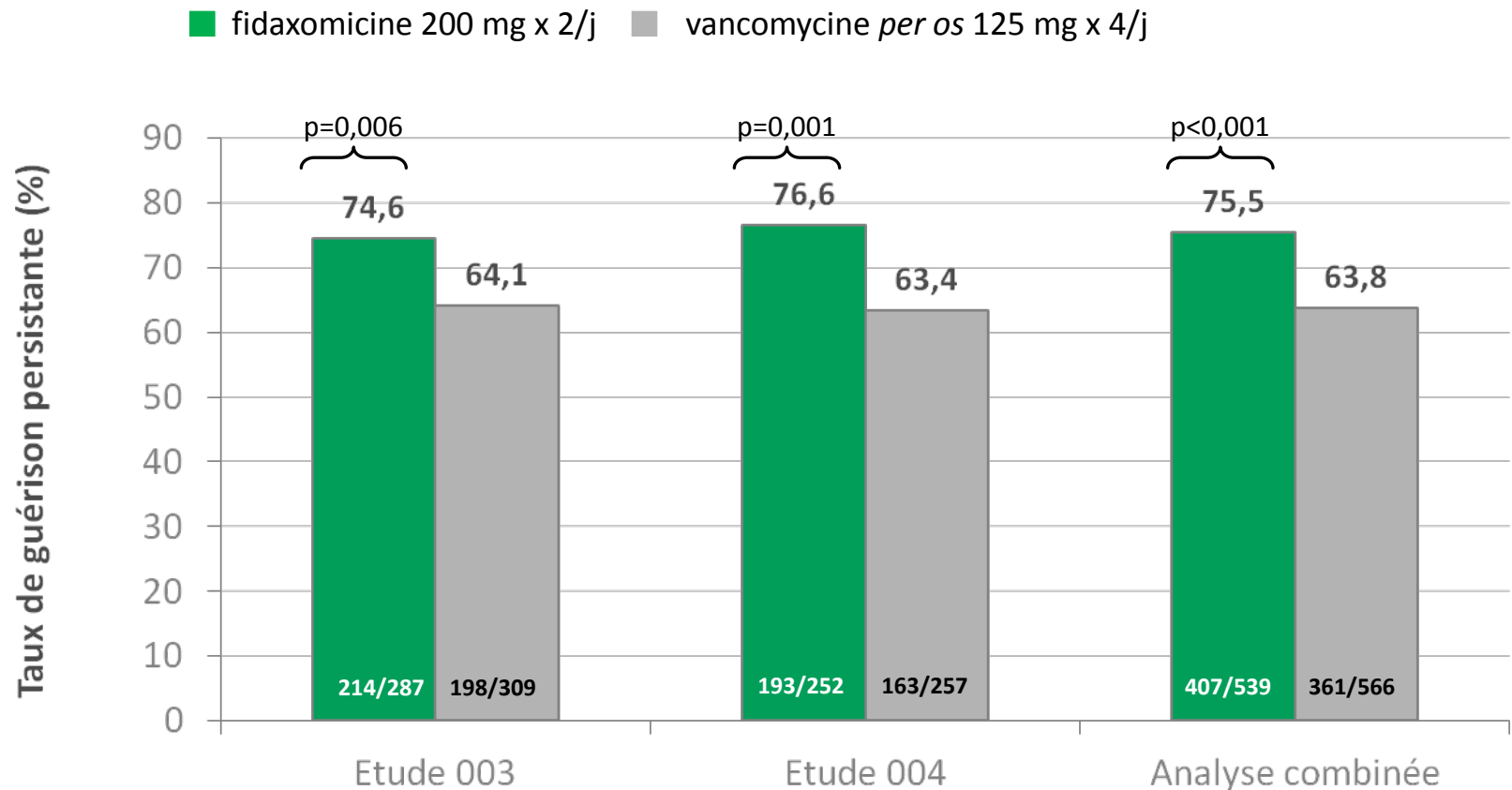
Louie *et al.* N Engl J Med 2011;364:422-31

Cornely *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9

Mullane et Gorbach. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:767-77

# Guérison persistante à la fin de l'étude (J40)

## Supériorité démontrée de la fidaxomicine sur la vancomycine *per os*



ITTm : intention de traiter modifiée

Données issues des populations ITTm

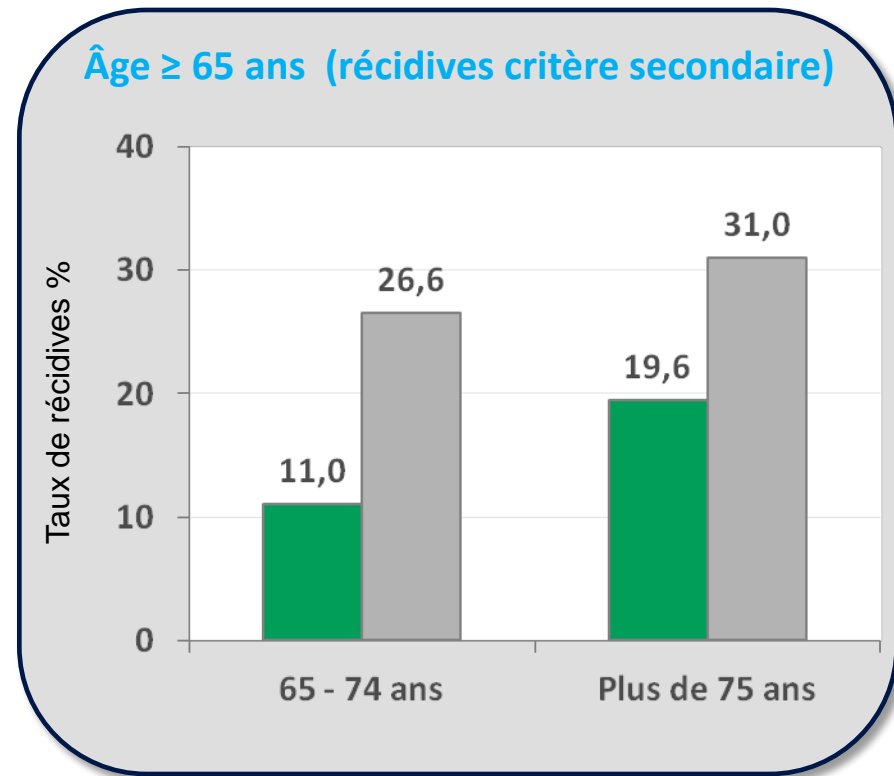
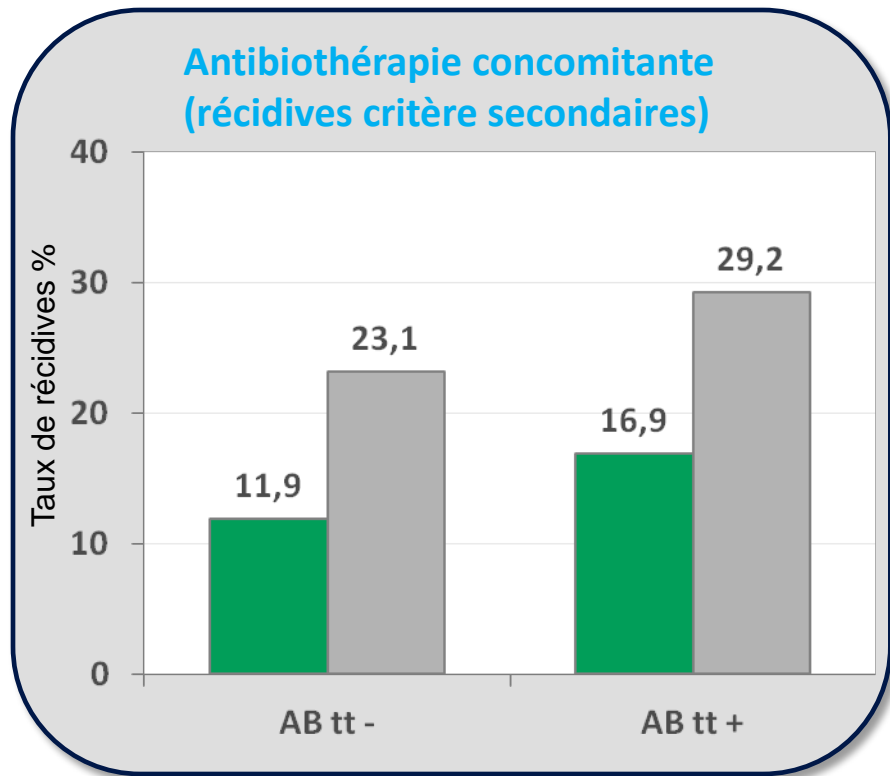
Louie *et al.* N Engl J Med 2011;364:422-31

Cornely *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9

Mullane et Gorbach. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:767-77

# Principales analyses descriptives en sous-groupes

Analyses réalisées sur des sous-groupes définis *a priori* en fonction des facteurs de risque d'infections à *C. difficile* :



 fidaxomicine 200 mg x 2/j  vancomycine per os 125 mg x 4/j

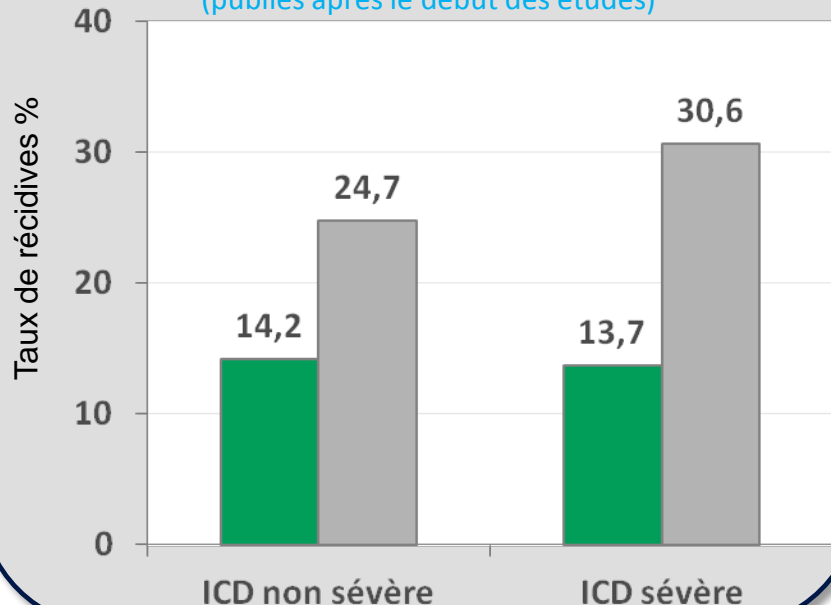
Les résultats des analyses en sous-groupes sont cohérents avec les résultats observés dans la population générale.

# Principales analyses descriptives en sous-groupes

Analyses réalisées sur des sous-groupes définis *a priori* en fonction des facteurs de risque d'infections à *C. difficile* :

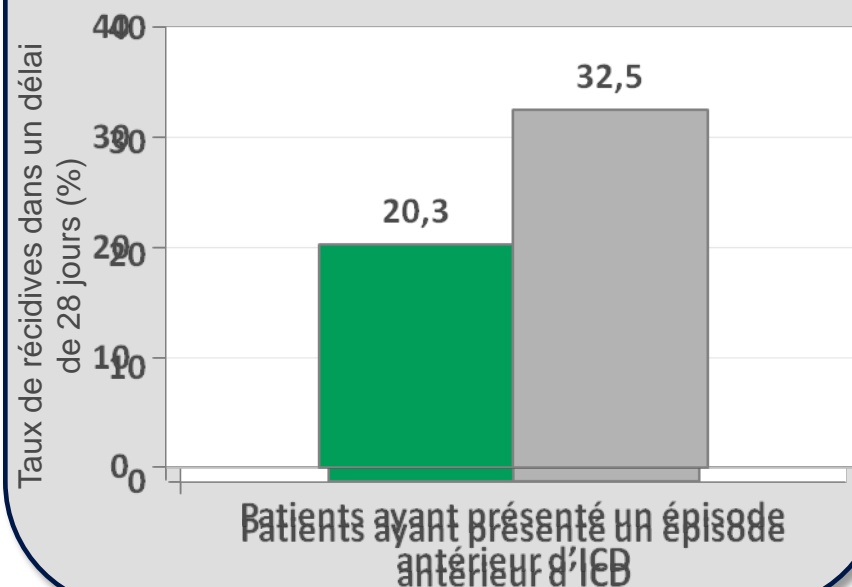
## Sévérité de la maladie d'après les critères de l'ESCMID

(publiés après le début des études)



## Présence d'un épisode antérieur

(une récurrence de l'ICD à l'entrée de l'étude, après un épisode au cours des derniers 3 mois)



■ fidaxomicine 200 mg x 2/j ■ vancomycine per os 125 mg x 4/j

Les résultats des analyses en sous-groupes sont cohérents avec les résultats observés dans la population générale.

# Resolution of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea in Patients With Cancer Treated With Fidaxomicin or Vancomycin

- Patients with cancer had a lower cure rate and longer TTROD than patients without cancer.
- Recurrence rates were similar.
- Cure was more likely with fidaxomicin than vancomycin (odds ratio [OR] 2.0;  $P$  .065), recurrence was less likely (OR 0.37;  $P$  .018), and sustained response more frequent (OR 2.56;  $P$  .003).
- Under vancomycin, median TTROD was longer in patients with cancer than in those without (123 v 58 hours; log-rank  $P$  .001).
- With fidaxomicin, median TTROD was not significantly affected by presence of cancer (74 v 54 hours; log-rank  $P$  .145)

# Traitements

1<sup>er</sup> épisode

Patient simple

Patient fragile

Patient grave

Pas de comorbidité

Présence de comorbidité  
Facteur de risque  
d'ICD /récidive

Mégacôlon toxique  
Colite fulminante

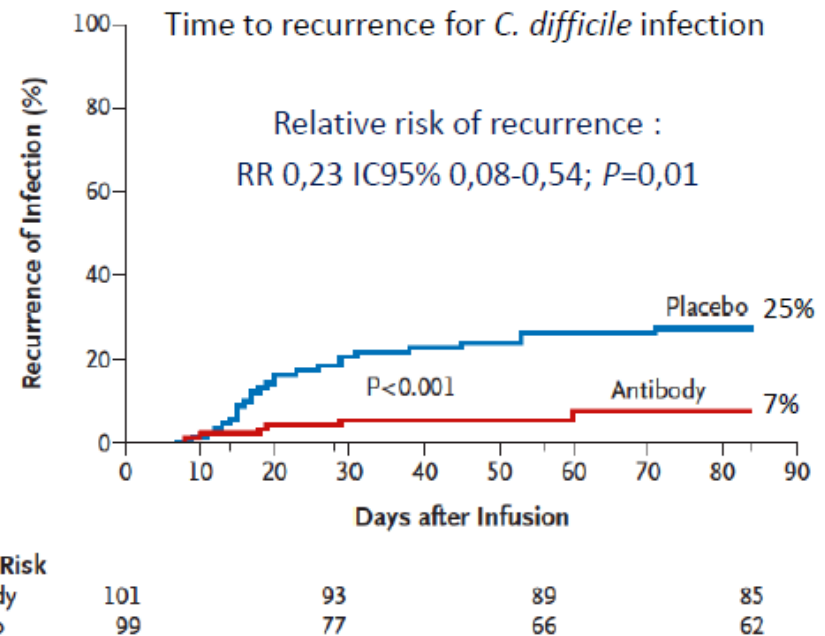
**Patients  
Metronidazole**

**Fidaxomicine ?**

**Patients  
Vancomycine +  
Metronidazole  
+ chirurgie +/-  
IG**

# Diarrhée à *C. difficile* : Traitement par Ac Monoclonaux Anti Toxines

- Étude randomisée, double insu, contrôlée vs placebo
- Ac monoclonaux humains, anti toxine A (CDA1) et B (CDB1)
- Pts symptomatiques traités par VAN ou MTZ
- Voie IV 10 mg/kg
- Critère d'évaluation : récurrence dans les 84 j



Récurrence chez les Pts ayant  $\geq$  un épisode antérieur de diarrhée à CD :  
7% vs 38%, respectivement;  $P = 0.006$



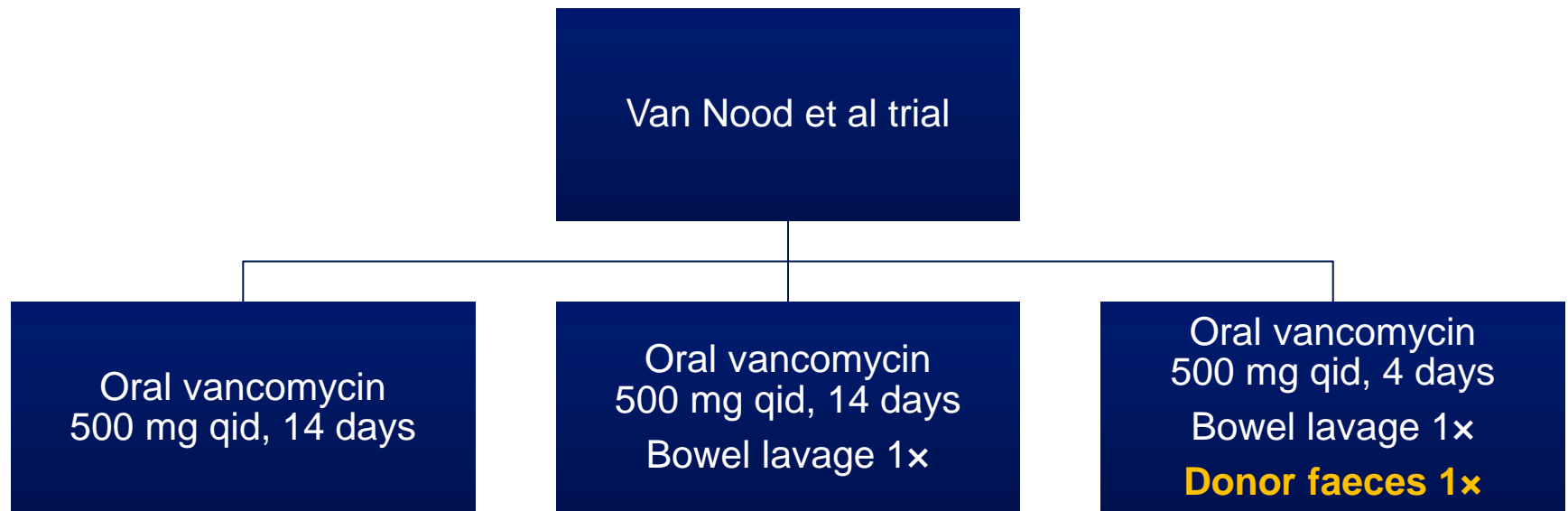
# Transplantation fécale

- 317 patients traités
- 27 séries et cas rapportés
- Succes dans 92% des cas
- Efficacité variable en fonction de

Voie d'instillation  
 Volume dispensé  
 Pre traitement avec VA  
 Pas de perfusion  
 Origine du donneur

Reference	Years of data collection	No. of patients with resolution	Age, mean	Duration of follow-up	Stool dispensation	Infusions per	Donor relationship (no. of patients)	Instillation method (no. of patients)
Schwan et al [20]	1977-198						H	Enema
Tvede et al [48]	NR						H (1), D (1)	Enema
Flotterod et al [49]	1982-198						H	Duodenal endoscope
Paterson et al [50]	NR						H	Enema
Paterson et al [50]	NR						R	Enema
Lund-Tonnesen et al [18]	1995-199						UR	Colonoscope
Persky et al [51]	NR						H	Colonoscope
Borody et al [452]	NR						H	Enema
Aas et al [53]	1994-200						R (15), UR (3)	NJ tube
Jorup-Ronstrom et al [54]	NR						UR	Fecal lavage (3), enema (1), NR (1)
Wettstein et al [55]	NR						R, UR	Colonoscopy, enema
Louie et al [56]	NR						R (35), UR (10)	Rectal catheter
Nieuwdorp et al [57]	NR						S (3), D (4), LA (1), UR (1)	Colonoscope
You et al [58]	NR						D	Enema
Hellemans et al [59]	NR						B	Colonoscope
MacConnachie et al [60]	NR						R	NJ Tube
Khoruts et al [61]	NR						H	Colonoscope
Garborg et al [17]	1994-200						R, UR	Gastroscope (38), colonoscope (2)
Rohlke et al [62]	2004-200						SP, R, UR	Colonoscope
Russell et al [63]	NR						F	NJ tube
Silverman et al [64]	NR						R	Enema
Yoon et al [24]	NR						SP (8), S (1), D (2), GC (1)	Colonoscope
T. Moore (unpublished)	2001-201						SP, P, C, S	Enema
Cutolo et al [65]	NR						UR	Cantor tube
Eiseman et al [10]	1957-199						NR	Enema
Fenton et al [66]	1974						NR	Enema
Bowden et al [67]	NR						R, UR	Enema (14), NJ tube (1), Cantor tube (1)
Faust et al [68]	1992-200						R (4), B (1), S (1)	NR

# Fecal bacteriotherapy : data from a small study in patients with recurrent CDI

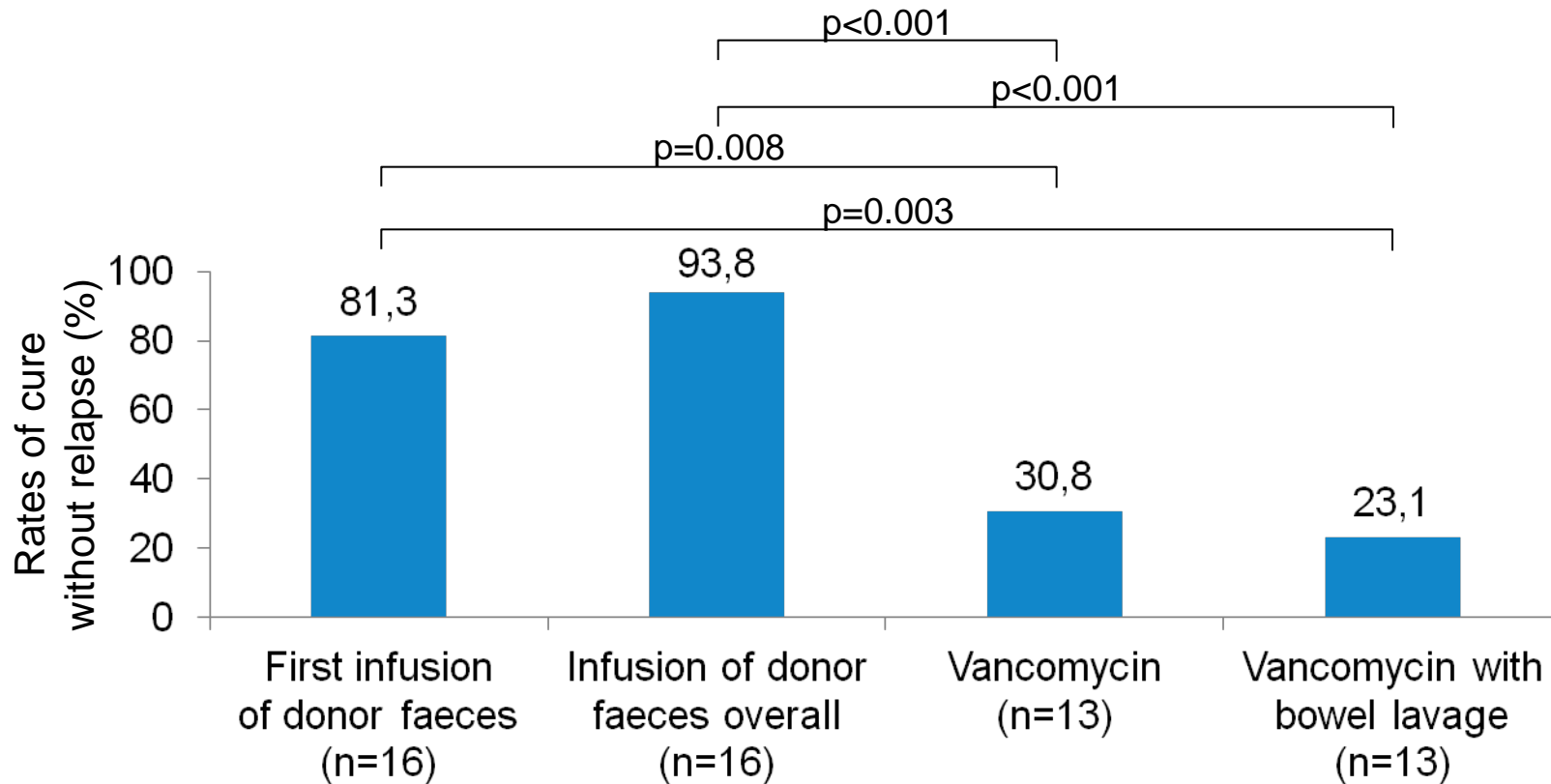


## Endpoints<sup>1,2</sup>

- Diarrhoea ( $\geq 3\times/\text{day}$ ) and *C. difficile* toxin on Days 35 and 70
- Quality of life, days spent in isolation, days admitted to the hospital, attributable costs
- Psychological analysis of effect of faecal transplant
- Follow-up 10 weeks, cross-over if failure in antibiotic group

1. van Nood et al. N Engl J Med 2013;368:407–15;  
2. Protocol to: van Nood et al. N Engl J Med 2013;368:407–15.

# Duodenal faecal microbiota transplantation vs vancomycin plus lavage



- Study stopped after interim analysis
- No significant differences in AEs among study groups, except for mild diarrhoea and abdominal cramping in the infusion group on the day of infusion

# Conclusion (1)

---

- ICD : maladie préoccupante, potentiellement sévère, problème des rechutes
- Formes sévères compliquées : Vancomycine + Metronidazole + chirurgie
- Forme bénignes sans comorbidités : métronidazole

# Conclusion (2)

---

- Innovation thérapeutique : mise à disposition de la fidaxomicine  
Proposer dispensation contrôlée à valider par référent anti infectieux
  - Formes sévères à risque de récurrence ( comment les identifier ?)
  - Patients ayant déjà fait un épisode d'infection à ICD
  - Terrain fragile ( pronostic péjoratif d'une rechute)
  - Non validée dans les formes compliquées ++
- Apport significatif de la transplantation fécale pour les patients ayant présentés plusieurs récurrences

# BACK UP

---

# Autres pistes et perspectives

- **Autres antibiotiques :**
  - Rifaximine : diminution de la récurrence si donné après tt par VA
  - Nitazoxamide : semble aussi efficace que VA mais petit essai
  - Et : ramoplanine, CB 183,315, ...
- **Probiotiques** : efficacité controversée (*S. boulardii* en prévention secondaire)
- Bactériocines (peptides antimicrobiens) : prometteur...?
  - Lacticine 3147
  - Thuricine CD
- **Immunothérapies**
  - Immunoglobulines polyvalentes : peu de data / pas de bénéfice prouvé mais...
  - Anticorps spécifiques (anti toxines) : moins de récurrences
  - Vaccin : plusieurs sont en cours de développement
- **Autres approches**
  - Chélateur de toxine : tolevamer décevant
  - VA puis Transplantation fécale : moins de 400 cas publiés mais résultats encourageants avec diminution des récurrences à 10 semaines...

# Recommandations ESCMID :

## Première récurrence

ESCMID recommande de traiter une première récurrence comme un premier épisode sauf si la maladie a progressé de non sévère à sévère

<b>Diagnostic</b>	<b>ESCMID : traitement recommandé</b>
1 <sup>ère</sup> récurrence non sévère	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metronidazole oral 500 mg tid pendant 10 jours*</li></ul>
1 <sup>ère</sup> récurrence sévère	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vancomycine orale 125 mg QD pendant 10 jours</li><li>• Metronidazole IV 500 mg tid pendant 10 jours plus vancomycine 500 mg intracolique dans 100 mL de solution saline toutes les 4–12 heures et/ou vancomycine 500 mg QD par sonde nasogastrique si le traitement oral est impossible</li></ul>

\*Intravenous (IV ) if oral therapy is not possible; tid, three times daily; qid, four times daily



# Recommendations ESCMID :

## Récurrences suivantes

- ESCMID recommends treating second or later recurrences in the same way as severe first recurrence
  - With the option of using tapered or pulsed dosing regimens

Diagnosis	ESCMID recommended treatment
Second and later recurrences	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vancomycin 125 mg qid orally for at least 10 days<ul style="list-style-type: none"><li>– Consider tapering vancomycin dose by decreasing daily dose with 125 mg every 3 days</li><li>– Consider pulse dosing with vancomycin 125 mg every 3 days for 3 weeks</li></ul></li><li>• IV metronidazole 500 mg tid for 10–14 days plus retention enema of vancomycin 500 mg in 100 mL saline every 4–12 hours and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube if oral therapy impossible</li></ul>

# Classifications ESCMID et IDSA

## Definition ESCMID<sup>1</sup>

Classification	Clinique
Non-sévère	Présentation clinique compatible avec ICD et preuve microbiologique de <i>C. difficile</i> produisant des toxines dans les selles
Sévère	Episode d'ICD avec un ou plusieurs signes de colites sévère.

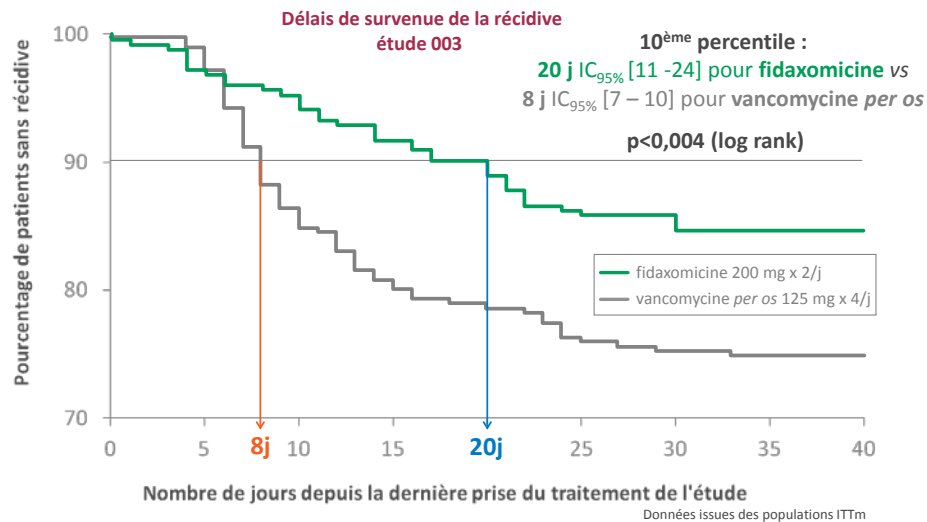
## Definition IDSA<sup>2</sup>

Classification	Clinique
Léger à modéré	GB $\leq 15\,000/\text{mm}^3$ ou créatininémie $< 1.5\times$ niveaux pré-pathologiques
Sévère	GB $\geq 15\,000/\text{mm}^3$ ou créatininémie $\geq 1.5\times$ niveaux pré-pathologiques
Grave, compliqué	Hypotension ou état de choc, ileus, megacolon

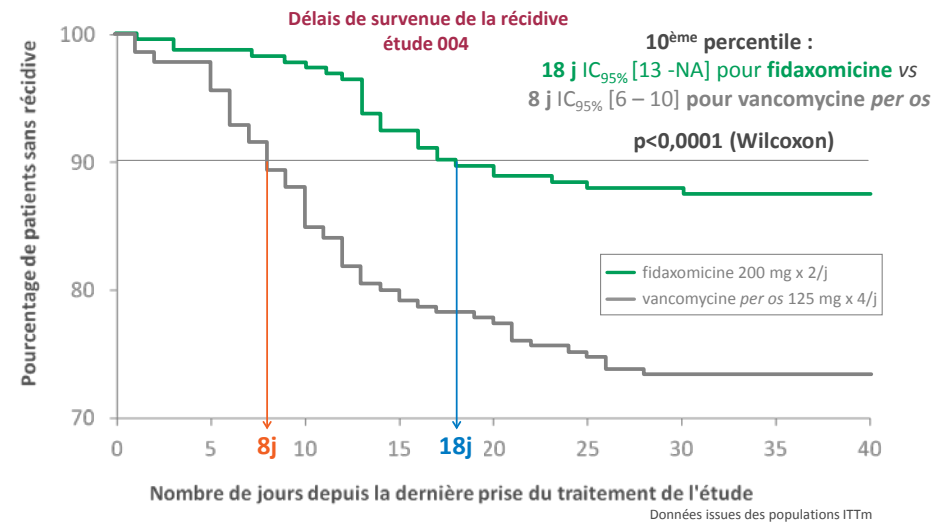
1. Bauer et al. Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79;
2. Cohen et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431–55.

# Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> récurrence allongé pour les patients traités par fidaxomicine vs vancomycine *per os*

## 20 j vs 8 j (étude 003)



## 18 j vs 8 j (étude 004)



# Comment prédire le risque d'une récurrence d'ICD ?

- **Nécessité d'identifier les patients à haut risque de récurrence et ceux dont l'impact d'une récurrence serait le plus dramatique<sup>1</sup>**
- **En 2009, modèle de prédiction des patients à haut risque de récurrence d'ICD<sup>2</sup> :**
  - 3 critères: âge, sévérité de la maladie de fond, ATB concomitante
  - score de 0 à 3 (si score  $\geq$  2: haut risque de récurrence )
  - Modèle établi sur 44 patients puis validé sur 64 patients
- **Résultats: Se : 53,8% / Sp : 76,5%, VPP : 36,8% / VPN : 86,7%**
- **Limites: Faible nombre de patients, variables utilisées trop fréquentes**
- **Développement d'autre modèle de prédiction clinique de 1<sup>ère</sup> récurrence?<sup>3</sup>**

1. Kelly CP. Clin Microbiol Infect 2012;18 (Suppl 6):21–27;

2. Hu MY et al., Gastroenterology 2009

3. Eyre DW et al. Clinical Infectious Diseases 2012;55(S2):S77–87

# Modèle de prédiction de Eyre

Modèle établi sur 1678 patients avec 5 variables: étude de la récurrence >14j

**Table 3. Score to Predict *Clostridium difficile* Infection (CDI) Recurrence Following First-Ever CDI Diagnosis**

Factor	Scoring Criteria			Max	Min
Patient & health status	Age (y)	60–69	70–79	≥80	
	Score	1	2	3	0
	Emergency admission	Any emergency admission		1	
		AND previous MRSA+		1	
		AND/OR previous dialysis/chemotherapy		1	3 0
Severity of initial disease	Stool frequency	≥3 unformed stools/d <sup>a</sup>		1	
	Admission with CDI	Sample taken on day of inpatient admission		1	
	C-reactive protein <sup>b</sup> (mg/L)	<35	85–<160	≥160	
Score	–1	1	2	4	–1
Past health care exposure	Type of past admission	Past gastroenterology admission	No past gastroenterology admission		
	Total inpatient duration before admission	Any past admission	>2–13 wk	>13 wk	
	Score	1	2	3	3 0
Antibiotic selection		(Elective admission OR community sample) AND previous MRSA isolated <sup>c</sup>		–1	0 –1
Susceptibility to diarrhea several wk after hospital exposure	Primary CDI 4–12 wk after hospital discharge <sup>d</sup>	Community sample or sample taken within ≤2 d of inpatient admission AND patient discharged from hospital 4–12 wk previously		2	2 0
<b>Total</b>				<b>15</b>	<b>–2</b>

Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; Max, maximum; Min, minimum; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA+, MRSA positive.

<sup>a</sup> “Mandatory” tests in our study taken to represent mild diarrhea with <3 unformed stools per day.

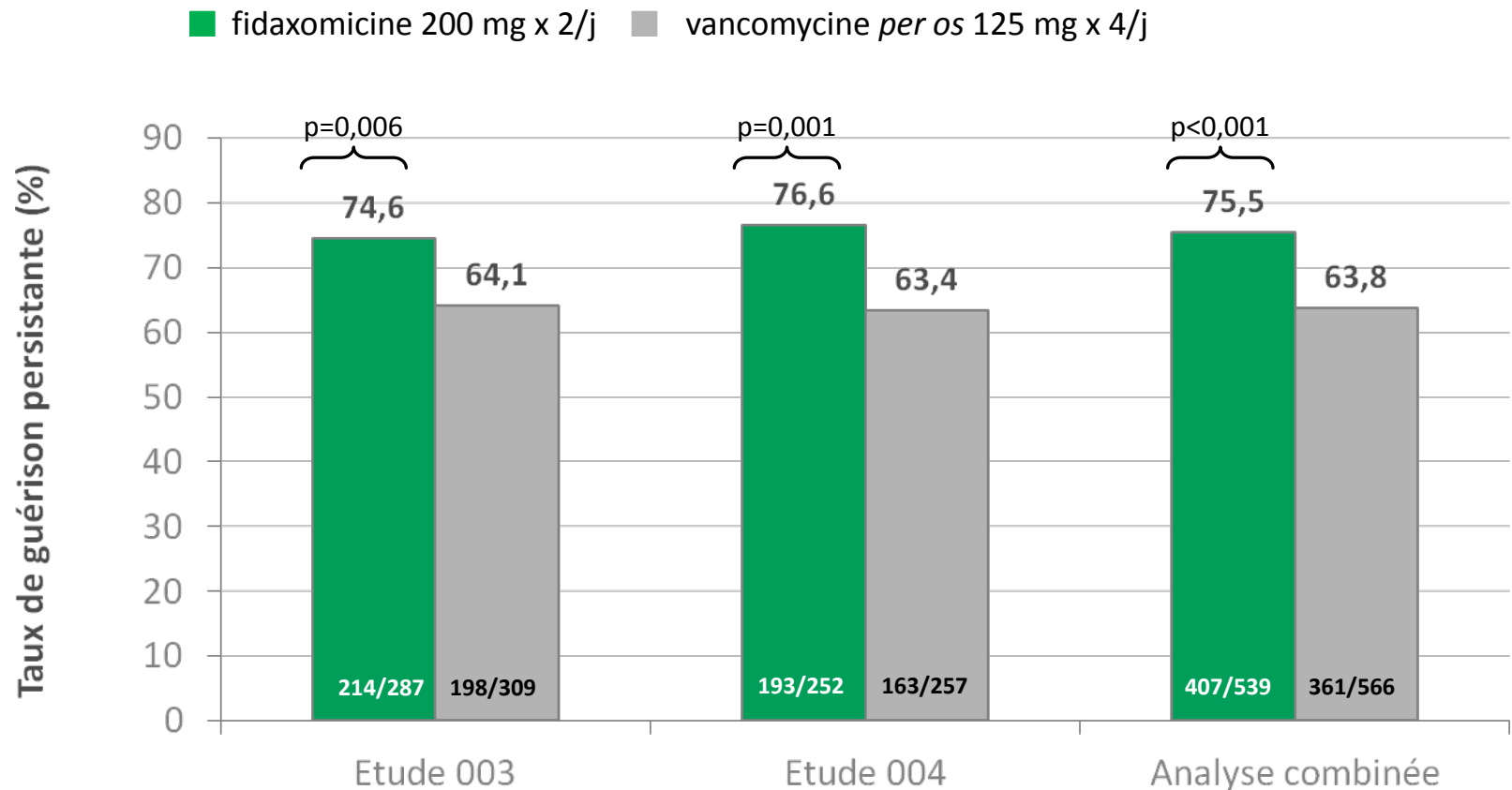
<sup>b</sup> Score 0 if C-reactive protein not measured or not available at first CDI.

<sup>c</sup> Proxy for receiving vancomycin ± gentamicin rather than co-amoxiclav or other provocative antibiotics for surgical prophylaxis or other treatment.

<sup>d</sup> Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America indeterminate [15].

# Guérison persistante à la fin de l'étude (J40)

## Supériorité démontrée de la fidaxomicine sur la vancomycine *per os*



ITTm : intention de traiter modifiée

Données issues des populations ITTm

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

Cornely *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9

Mullane et Gorbach. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:767-77

- **SMR important dans les formes documentées d'infections à *C. difficile*** (avec mise en évidence de la toxine dans les selles).
- SMR insuffisant dans les infections où *C. difficile* n'est pas objectivé.
- **Dificlir<sup>®</sup> constitue une alternative en première intention dans le traitement** des infections à *C. difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine sur la guérison de l'infection, mais avec un risque de rechute plus faible et une meilleure commodité d'emploi que la vancomycine.
- Au vu des données disponibles, la Commission considère que Dificlir<sup>®</sup> apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à *C. difficile*.