

# Infections à *Clostridium difficile* : Quelles options thérapeutiques en 2014 ? Les nouvelles recommandations de l'ESCMID et la pratique



David Boutoille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques expérimentales et cliniques des infections »

# Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles :**  
**Astellas, Astra-Zeneca, MSD, Novartis, Pfizer**
- **Intérêts indirects : Aucun**







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

**Intervenant : Boutoille/David**

**Titre : Infections à Clostridium difficile : Quelles options thérapeutiques en 2014 ?**










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

**CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION**

VOLUME 20, SUPPLEMENT 2, MARCH 2014

**European Society of Clinical Microbiology and  
Infectious Diseases: Update of the Treatment  
Guidance Document for *Clostridium difficile*  
Infection**

# Définition

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

**Diarrhée :**  
 Bristol 5-7  
 +  
 $\geq 3$  selles/j  
 ou  $>$  normale pour  
 l'individu

**OU Iléus**

**OU Mégacôlon toxique**  
 (colon transverse  $> 8$  cm  
 + sepsis sévère

Confirmation  
 bactériologique

OU Endoscopique

OU Histologique



# Cas clinique 1

**Mme L., 80 ans**

Vit à domicile

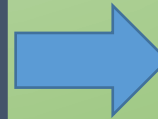
**ATCD :**

- Diabète type 2
- HTA
- Insuffisance coronarienne
- hypothyroïdie

**Pyélonéphrite aiguë : Ceftriaxone**








- Diarrhée, altération de l'état général
- Toxines *Clostridium Difficile* +
- Rectosigmoïdoscopie : colite pseudo-membraneuse

Arrêt Ceftriaxone.  
Métronidazole 1500 mg/j PO 10 jours



**Pas d'amélioration**

# Réponse au traitement

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

OU Diminution de la fréquence des selles

OU Amélioration de la consistance

OU Disparition des signes de sévérité

**Evaluation de la réponse : au moins  
après 3 jours de traitement**

Réponse au Métronidazole :  
habituellement pas avant J3-J5

Délai de plusieurs semaines avant retour  
à un transit normal

# Traitement des formes non sévères

Recommandation	Grade
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	A I
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	B I
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	C I
Arrêt des antibiotiques déclencheurs, et évaluation à 48 h	C II



# Critères de sévérité (1 suffit)

Sepsis sévère

T°C > 38,5°C

Colite sévère :

- iléus, mégacôlon, ascite
- Colite pseudo-membraneuse

**OU**

## Critères de mauvais pronostic

- Leucocytes > 15 000 / mm<sup>3</sup>
- Albumine < 30 g/L
- Créatininémie > 133 µmol/l ou augmentation/base > 50 %

- Age ≥ 65 ans
- Comorbidité sérieuse
- Patient de réanimation
- Déficit immunitaire

# Critères prédictifs de réponse au traitement

- **Score ATLAS** : établi à partir des deux essais pivots de phase III (Fidaxomicine vs Vancomycine).

**Table 1 Clinical and laboratory variables, along with their respective values and points, for determining the optimal scoring system which correlates with cure after CDI therapy**

Parameter	0 points	1 point	2 points
Age	< 60 years	60 – 79 years	≥ 80 years
Treatment with systemic antibiotics during CDI therapy (≥ 1 day)	No	—————	Yes
Temperature	≤ 37.5°C	37.6 – 38.5°C	≥ 38.6°C
Leukocyte count (total)	< 16,000	16,000 – 25,000	> 25,000
Albumin (serum)	> 35 g/L	26 – 35 g/L	≤ 25 g/L
Serum creatinine (as a measure of renal function)	≤ 120 µmol/L	121 – 179 µmol/L	≥ 180 µmol/L

MA Miller *et al.* BMC Infect Dis 2013

# Score ATLAS et réponse à la vancomycine ou la fidaxomicine



D'après MA Miller *et al.* BMC Infect Dis 2013

# Cas clinique 1: forme non sévère ?

**Mme L., 80 ans**

Vit à domicile

ATCD :

- Diabète type 2
- HTA
- Insuffisance coronarienne
- hypothyroïdie

Pyélonéphrite aiguë : Ceftriaxone

Diarrhée, altération de l'état général

Toxines CD +

Rectosigmoïdoscopie : **colite pseudo-membraneuse**

**Albuminémie : 15 g/l**

# Traitement oral : formes avec critères de sévérité

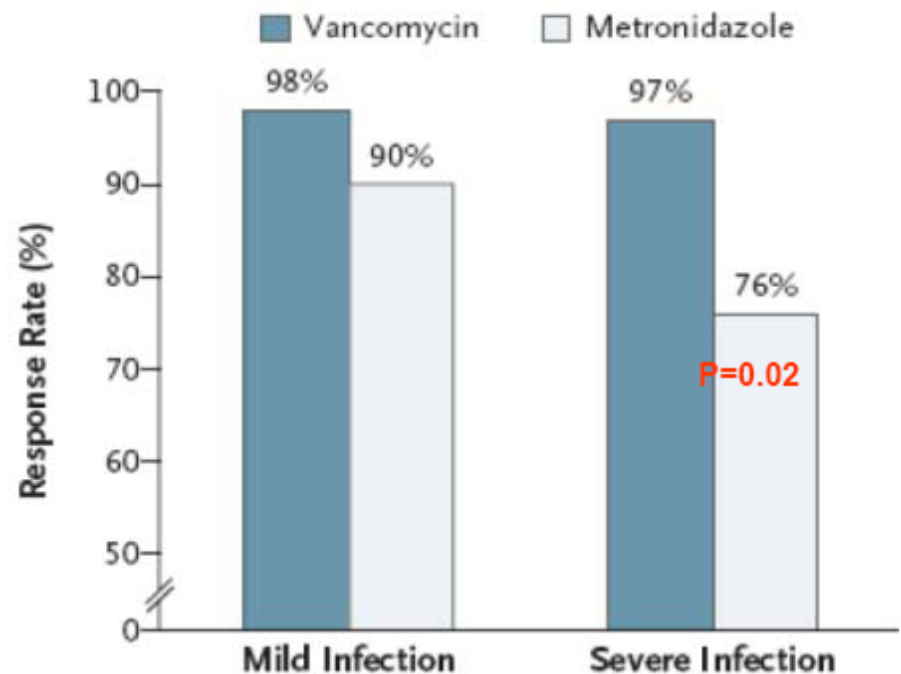


Recommandation	Grade
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	A I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	B III
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	D I

# A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

(Zar et al., CID 2007, 45, 302-307)

- Prospective randomized, double blind, placebo-controlled study on 150 patients (1994-2002)
- Follow up for 21 days
- Cure : resolution of symptoms D6 and negative test for toxin A at D6 and D10
- Definition of severity:  $\geq 2$  points
  - Age > 60 ans : 1 pt
  - T > 38.3 : 1 pt
  - Alb. < 2.5 mg/dl 1 pt
  - WBC > 15000/mm<sup>3</sup> 1pt
  - PMC : 2 pts
  - ICU 2 pts



F. Barbut. CNR Bactéries anaérobies 2011

# Cas clinique 1 (suite)

**Mme L., 80 ans**

Arrêt Ceftriaxone.  
Métronidazole 1500 mg/j PO 10 jours

Pas d'amélioration

Vancomycine 15 j  
Puis Vancomycine + Métronidazole +  
probiotiques 15 j

Pas d'amélioration

Fidaxomicine PO 200 mg X 2/j, 10 j

Guérison  
Pas de rechute

- Réapparition de l'infection à *Clostridium difficile* dans les 8 semaines suivant un précédent épisode résolutif sous traitement.

## Taux de récidives :

- 19-20 % après 1<sup>er</sup> épisode (Laslam S. Lancet Infect Dis 2005)
- 45 % après  $\geq 1$  épisode (Mc Farland SV. Am J Gastroenterol 2002)

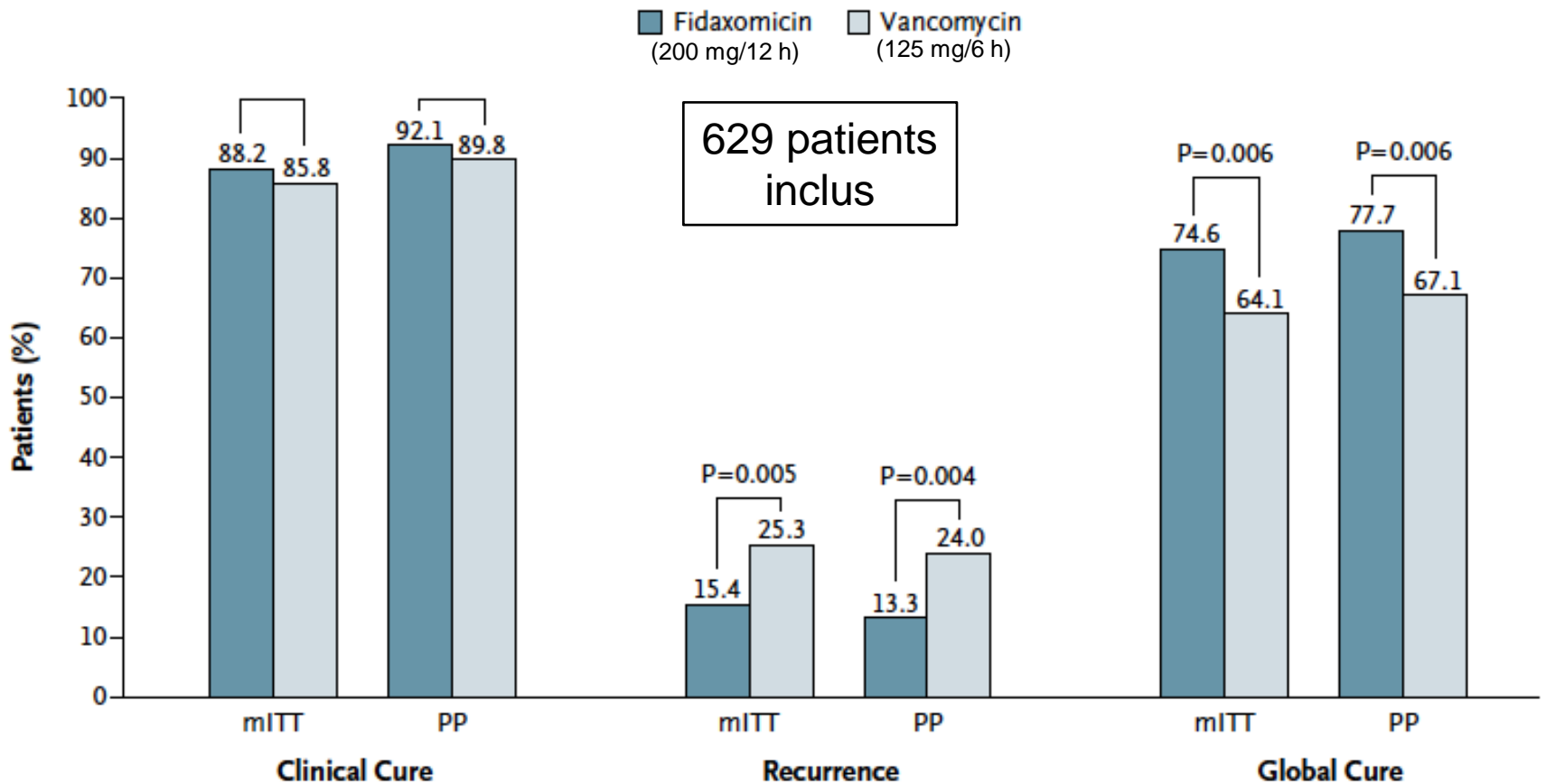
- 1. Altération persistante de la flore digestive**  
(aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- 2. Réponse immune inadéquate**
- 3. Persistance des spores**



# 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\*

N Engl J Med 2011;364:422-31.



Fin de traitement  
(2 jours après)

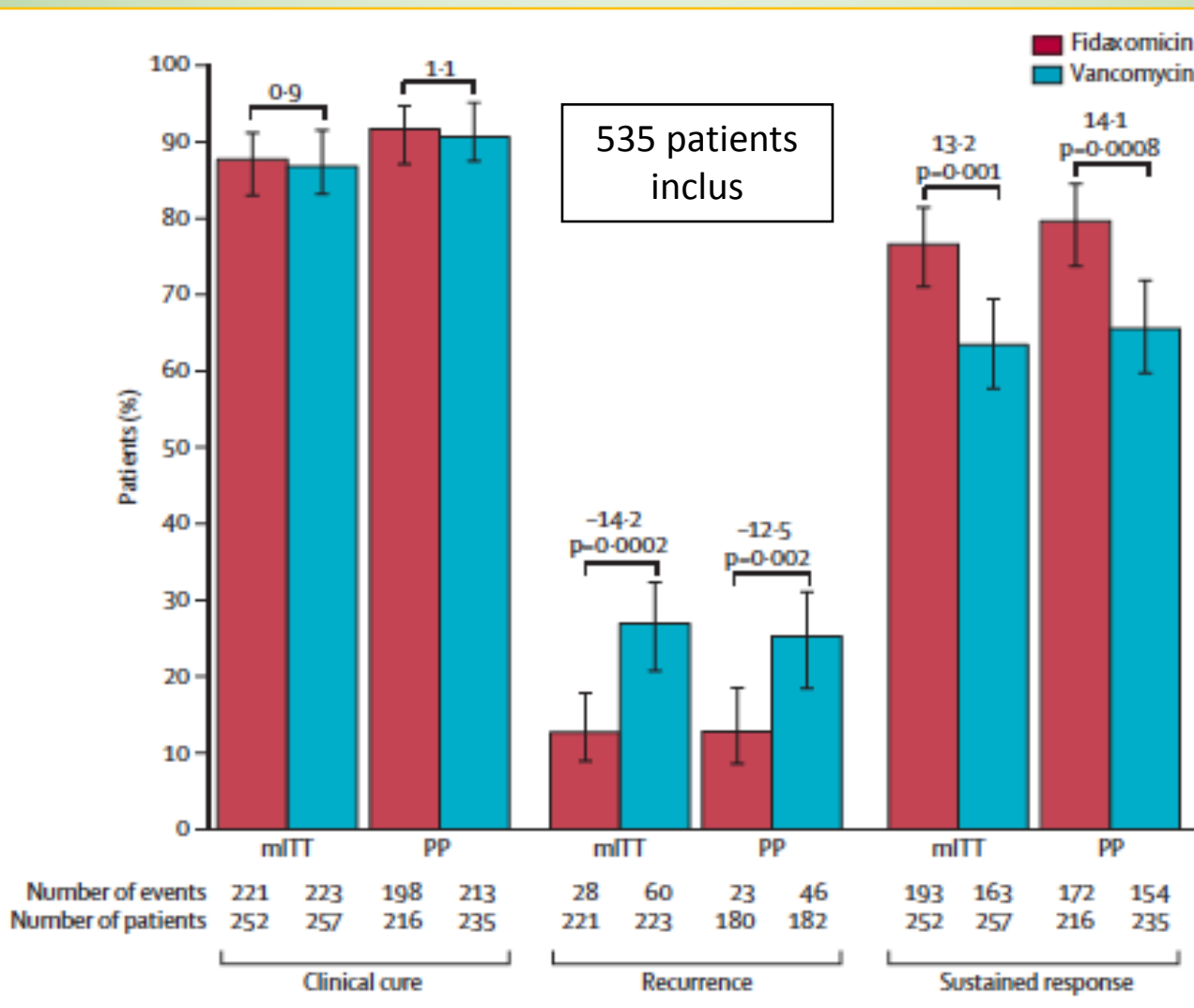
JNI 2014

A J28 post traitement

# Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

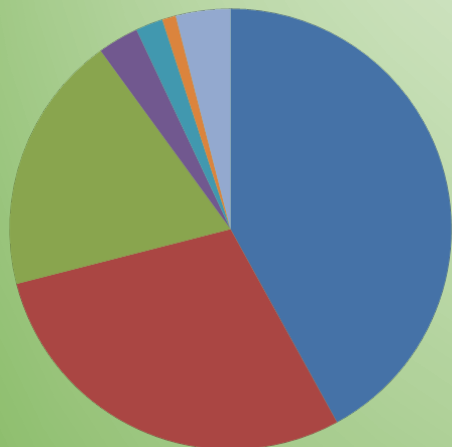
Lancet Infect Dis 2012;  
12: 281-89

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

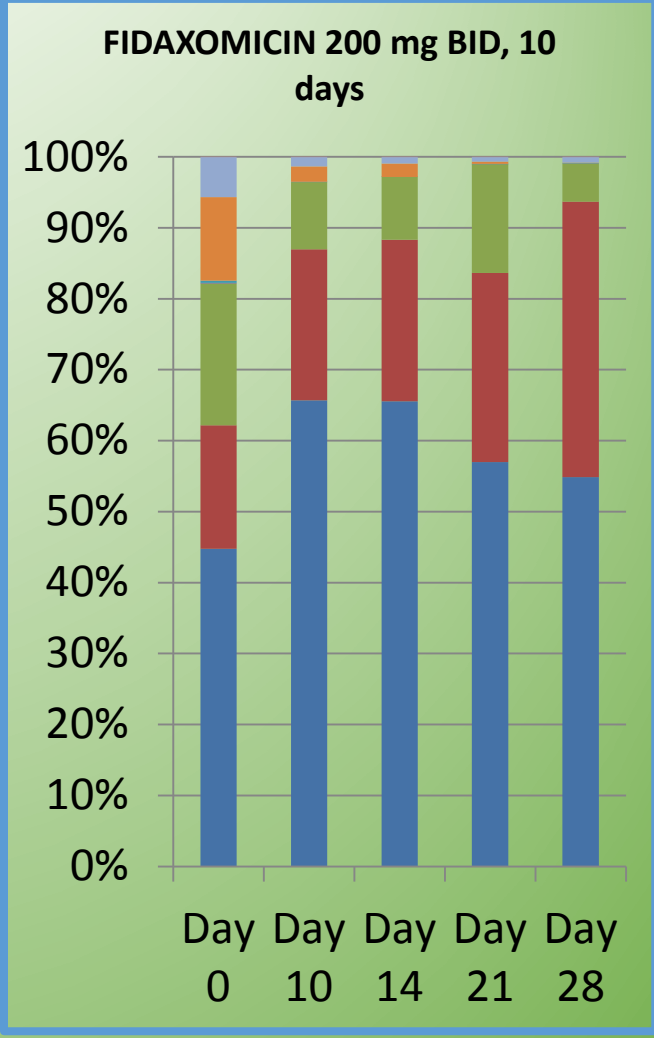
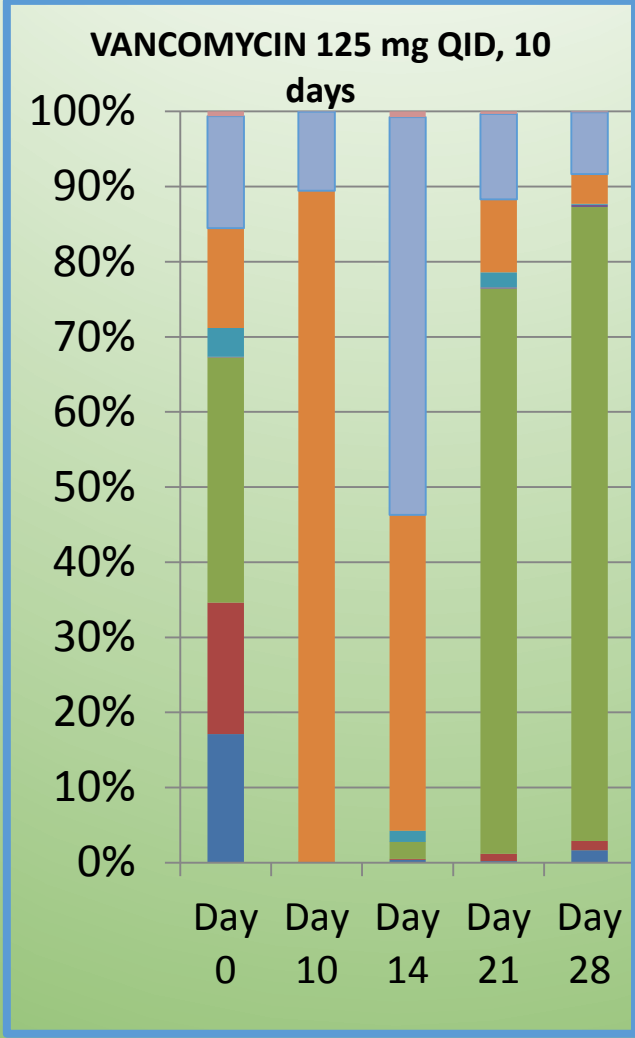


# Impacts respectifs de la vancomycine et de la fidaxomicine sur le microbiote

Microbial composition of Healthy human colon (n=8)



- Clostridia grp XIVa
- Clostridia grp IV
- Bacteroides spp.
- Atopobium
- Bifidobacterium
- Enterobacteria
- others



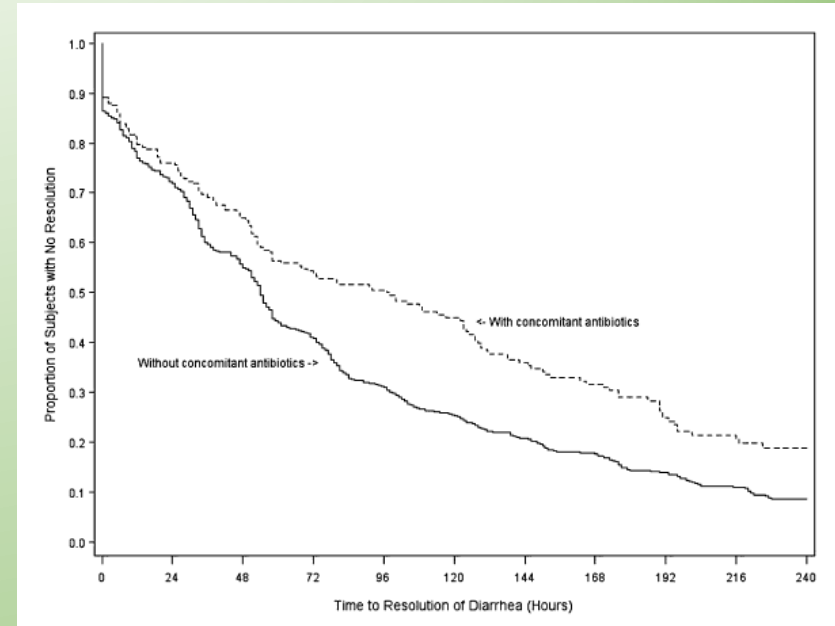
Adapted from Louie et al . Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42

# Facteurs de risque de récurrence

Facteur	Niveau de preuve
Age > 65 ans	A
Poursuite d'un traitement antibiotique autre que pour l'ICD	A
Comorbidité sévère Insuffisance rénale	A
> 1 récurrence	A
IPP	B
Sévérité de la maladie initiale	B

# Rôle de l'antibiothérapie concomitante

- Phase de ttt (J1-J10) ou de suivi (J1-J40)
- Guérison clinique si AB maintenu :
  - **90 % fidaxomicine**
  - **79,4 % vancomycine**
- Rechutes si AB :
  - **16,9 % fidaxomicine**
  - **29,2 % vancomycine**
- Réponses prolongées :
  - **72,7 % fidaxomicine**
  - **59,4 % vancomycine**



## Résolution de la diarrhée :

- **54 h si pas d'antibiothérapie concomitante**
- **97 h si antibiothérapie concomitante**

# Cas clinique 2

Mme D., 45 ans

Mucoviscidose

Transplantation pulmonaire G super-urgence

Abcès poumon D : pneumonectomie + lavage-drainage

**M10 :**

Réanimation pour sepsis

Dialyse

Thrombophlébite septique sur PAC

*S. Epidermidis*

Ttt antibiotique 6 semaines

Colite à *Clostridium difficile*

Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j

Evolution favorable sans rechute

# Essais 003 et 004 : guérison à 28 j dans les groupes à risque

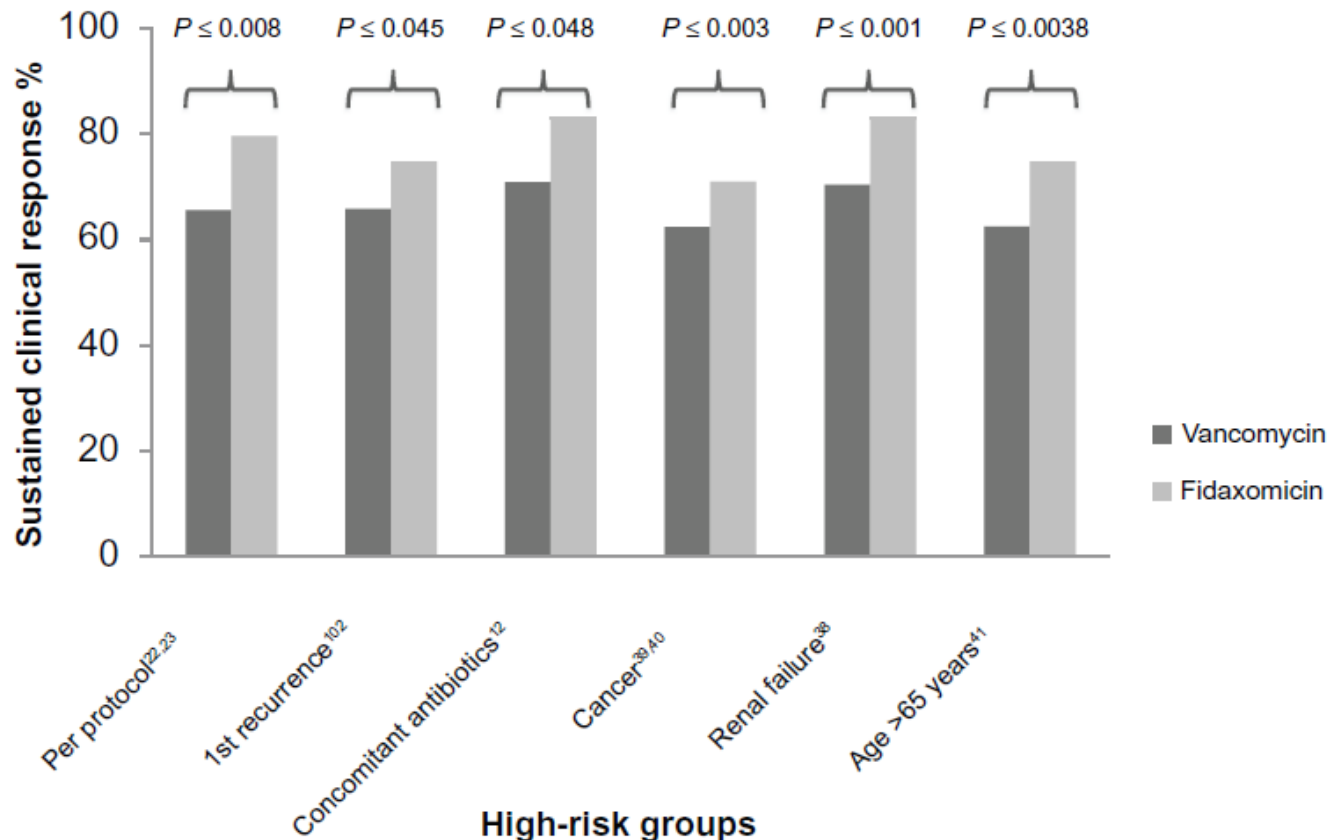


Figure 3 Rates of high-risk patients achieving sustained clinical response (vancomycin versus fidaxomicin).

K. Mullane *et al.* Infect Drug Resistance 2013

# Traitement des formes à risque de récurrence ou de la 1<sup>ère</sup> récurrence

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	B I
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Metronidazole 500 mg X 3/j, 10 j	C I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	C III



# Lorsque la voie orale n'est pas utilisable

	Traitement recommandé	Grade
Infection non sévère	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, 10 j	A II
Infection sévère	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, + <b>lavements vancomycine</b> (500 mg /100 ml) X 4/j 10 j	A B III
	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, + <b>vancomycine par sonde</b> nasogastrique X 4/j 10 j	A II B III
	Tigécycline IV 50 mg X 2/j IV, 14 j	C III

# Place et timing de la chirurgie

## Indications :

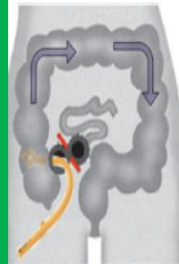
- Détérioration malgré AB maximale
- Mégacôlon toxique
- Péritonite
- Iléus sévère

Le plus tôt possible  
Avant que le lactate sérique  
soit > 5 mmol/l

## Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage

*An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease*

- 42 patients, comparés à une cohorte historique de 42 colectomies



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.

**TABLE 2.** Demographics and Outcomes in Patients with Severe, Complicated CDAD Treated with Ileostomy or Colonic Lavage Versus Colectomy

	Ileostomy/Lavage	Colectomy	P
Age, y	65.3 ± 13	62.1 ± 14	0.28
Sex	45% women	45% women	1.0
APACHE-II (mean ± SD)	29.7 ± 5.5	28.5 ± 7.1	0.39
White blood cell count (mean ± SD)	25.4 ± 12.1	27.1 ± 13.2	0.54
Band count (mean ± SD)	21.4 ± 12.2	21.3 ± 12.9	0.97
Albumin (mean ± SD)	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.26
Intensive care unit	38/42 (90%)	38/42 (90%)	0.64
Intubated	27/42 (64%)	26/42 (62%)	0.82
Vasopressors	31/42 (74%)	32/42 (76%)	0.81
Immunosuppression	19/42 (45%)	17/42 (40%)	0.66
Postoperative death	8/42 (19%)	21/42 (50%)	0.006*

\*Odds ratio = 0.24 (0.09–0.63).

Neal MD et al. *Ann Surg* 2011

**Mortalité de la colectomie en urgence : 19- 71 %**

# Cas clinique 3

Mme C., 65 ans

Rectosigmoïdite ulcéreuse

« inclassée »

Oct 2007 : AB sur geste dentaire

**Nov 2007 : colite pseudo-membraneuse**

**4 récidives**, la dernière traitée par Vancomycine 30 j

**Mai 2012 : nouvel épisode**

Ttt 1 : vancomycine 125 mg X 4, 3 sem

Ttt 2 : Vancomycine 5 sem

Ttt 3 : Rifaximine 14 j puis vancomycine 14 j

Ttt 4 : Fidaxomicine 10 j

Ttt 5 : Rifaximine 2 mois...

Greffe fécale le  
10/09/2013

Donneur : son époux

Va bien depuis....

# Récidives multiples

## Stratégie antibiotique

Vancomycine 125 mg X 4/j, 10 j  
Puis 125-500 mg ts les 3 j, pdt  $\geq$  3 sem

B II

Vancomycine 125 mg X 4/j, 10 j  
Puis décroissance progressive jusqu'à 125 mg/j

B II

Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j

B II

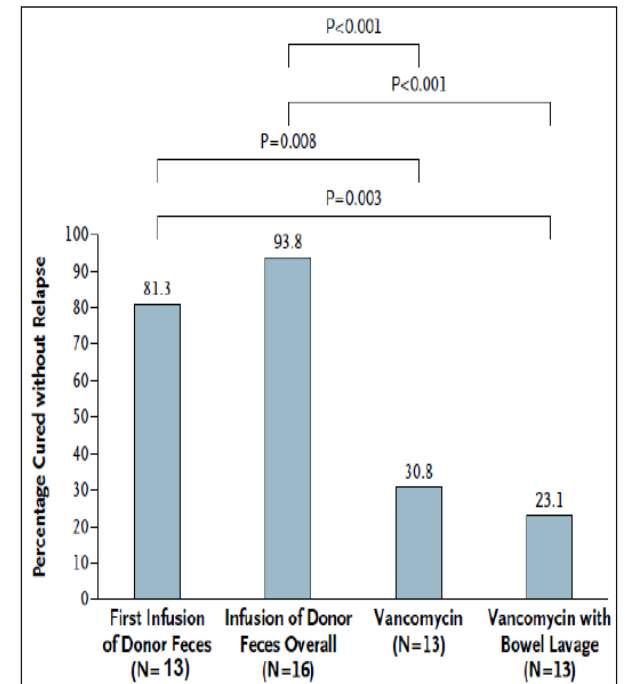
## Stratégie non-antibiotique

Greffe fécale

A I

### Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

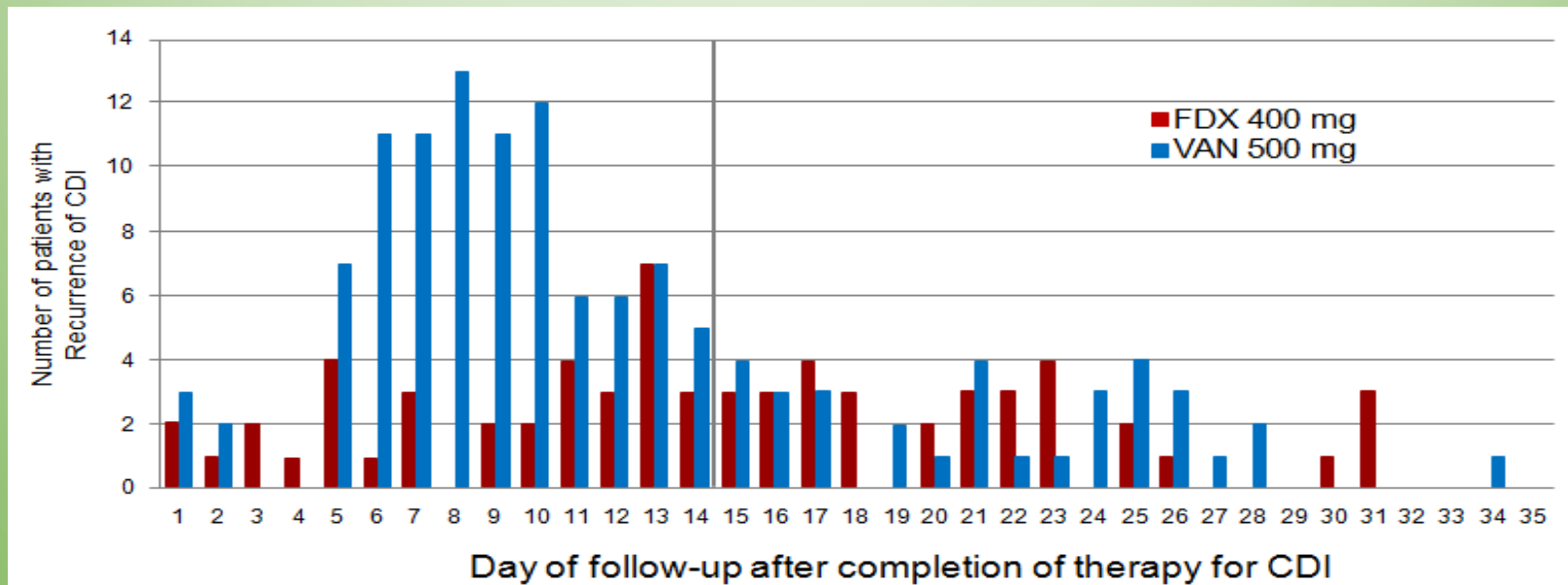
Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Barteldsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



E. Van Nood *et al.* NEJM 2013

# Perspectives de recherche

## 1. Extension de la durée d'exposition à la fidaxomicine



## 2. Anticorps anti-toxines de CD ?

# Fidaxomicine (Dificlir\*)

Positionnement  
au CHU de  
Nantes.

CAI 27/02/2013



## Indications de première intention

### Au moins 1 des critères suivants :

- Patient institutionnalisé (moyen ou long séjour).
- Nécessité absolue de poursuivre un traitement antibiotique autre que métronidazole ou vancomycine.
- Rechute de la diarrhée à *Clostridium difficile* dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par métronidazole ou vancomycine.

### Ou au moins 2 des critères suivants :

- Age > 70 ans.
- Albuminémie < 25 g/dl.
- > 15 000 GB/mm<sup>3</sup> à la prise en charge de l'infection à *Clostridium difficile*.

## Indications de deuxième intention

- Persistance des symptômes à J10 d'un traitement bien mené par métronidazole ou vancomycine.
- > 1 rechute en 3 mois.

## Indications ne relevant pas de la fidaxomicine (absence d'étude clinique)

- Formes chirurgicales et/ou réanimatoires.
- Récidives multiples
- Terrain de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

**Merci pour votre attention !**