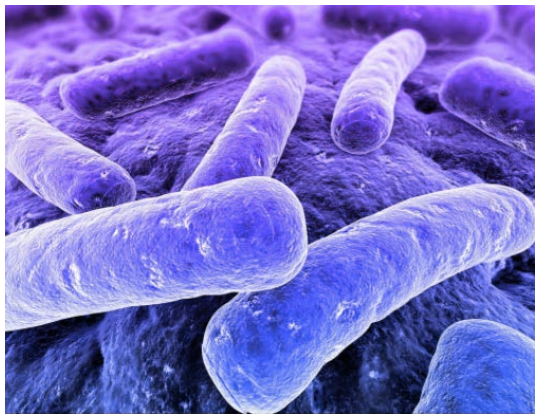




ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES INFECTIONS À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Introduction

✓ Traitement curatif

- ✓ Actualité Fidaxomicine: étude EXTEND

- ✓ Actualité Métronidazole

✓ Traitement préventif

- ✓ Actualité TMF



Introduction

✓ Traitement curatif

- ✓ Actualité Fidaxomicine: étude EXTEND

- ✓ Actualité Métronidazole

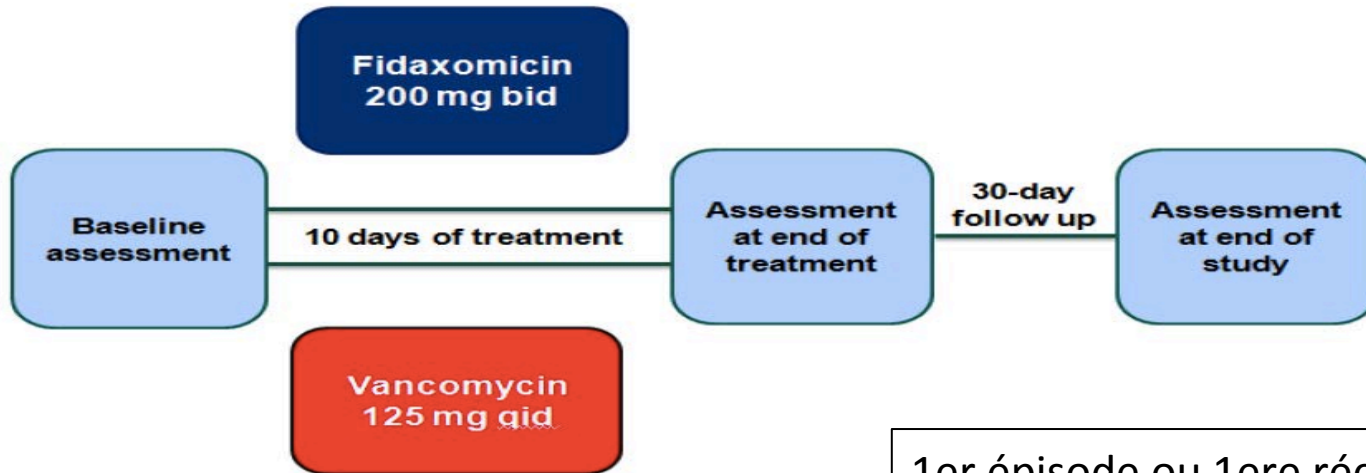
✓ Traitement préventif

- ✓ Actualité TMF



Schéma des essais 003 et 004

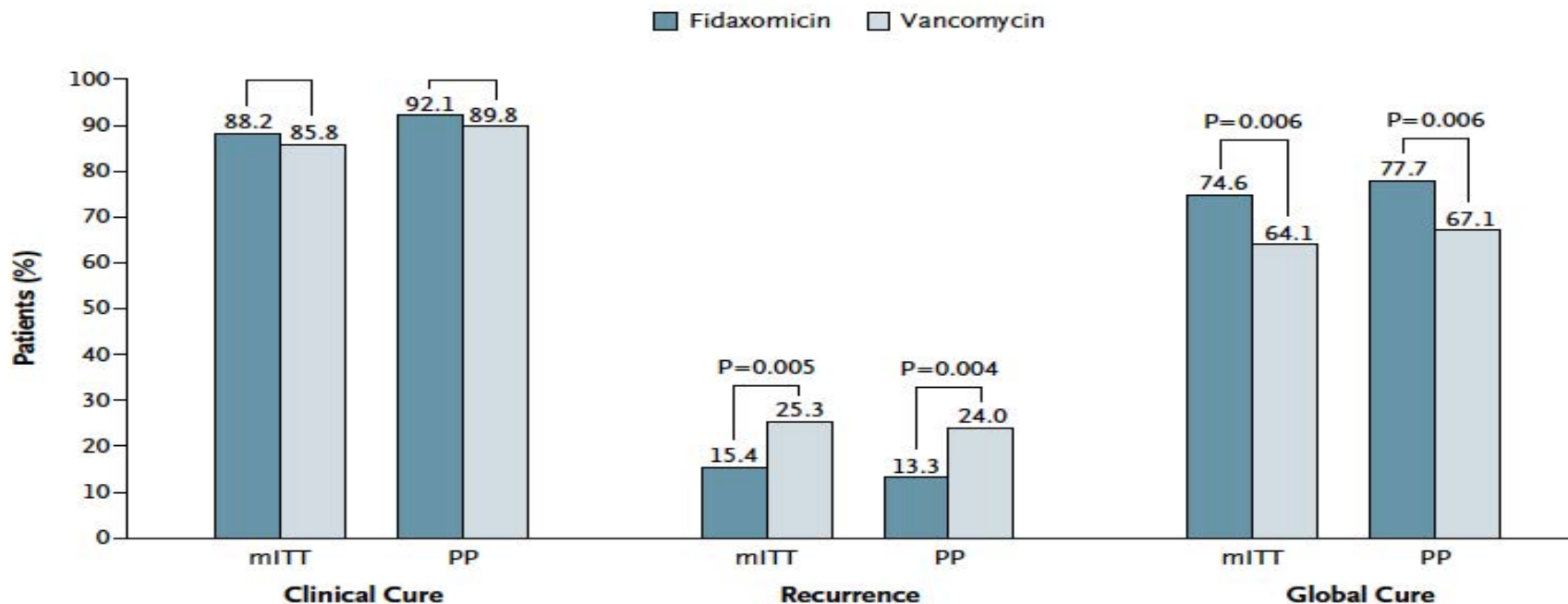
Comparer l'efficacité et la tolérance de fidaxomicine, 200mg x 2/j vs vancomycine *per os* 125 mg x 4/jour pendant 10 jours chez des patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile*.



1er épisode ou 1ere récive
Exclusion formes compliquées
Suivie 30 jours

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*



ETUDE EXTEND

Randomised, controlled, open-label study comparing the efficacy of extended-pulsed fidaxomicin (EPFX) with vancomycin therapy for sustained clinical cure of *Clostridium difficile* infection in an older population: the EXTEND study

Benoit Guery, Francesco Menichetti, Veli-Jukka Anttila, Nicholas Adomakoh, Jose Maria Aguado, Karen Bisnauthsing, Areti Georgopali, Simon D Goldenberg, Andreas Karas, Gbenga Kazeem, Chris Longshaw, Oliver A Cornely, Maria JGT Vehreschild,
for the EXTEND Clinical Study Group

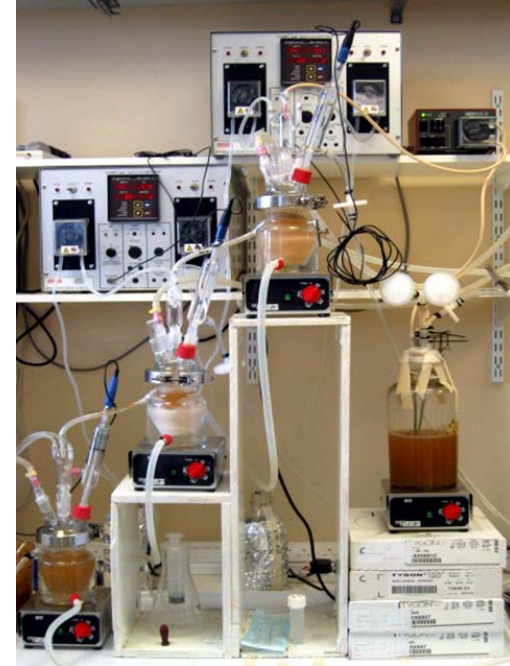
Promoteur Astellas Pharma Europe Ltd

Prescription hors AMM

ECCMID 2017

Rationnel de l'étude EXTEND

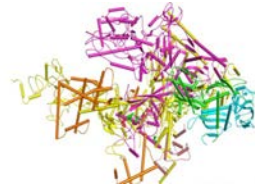
- ✓ Fidaxomicine (FDX) Activité bactéricide
- ✓ Spectre étroit → faible impact sur le microbiote intestinal < vanco¹.
- ✓ Bloque spécifiquement le mécanisme de sporulation
- ✓ Données in vitro sur modèle intestinal d'ICD : régime pulsé et étendu de FDX → conservation des concentrations efficaces sur *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

Méthodes



- ✓ 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)
 - 1^{er} épisode, 1-2 récidives.

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
- **Suivi 12 semaines** J25

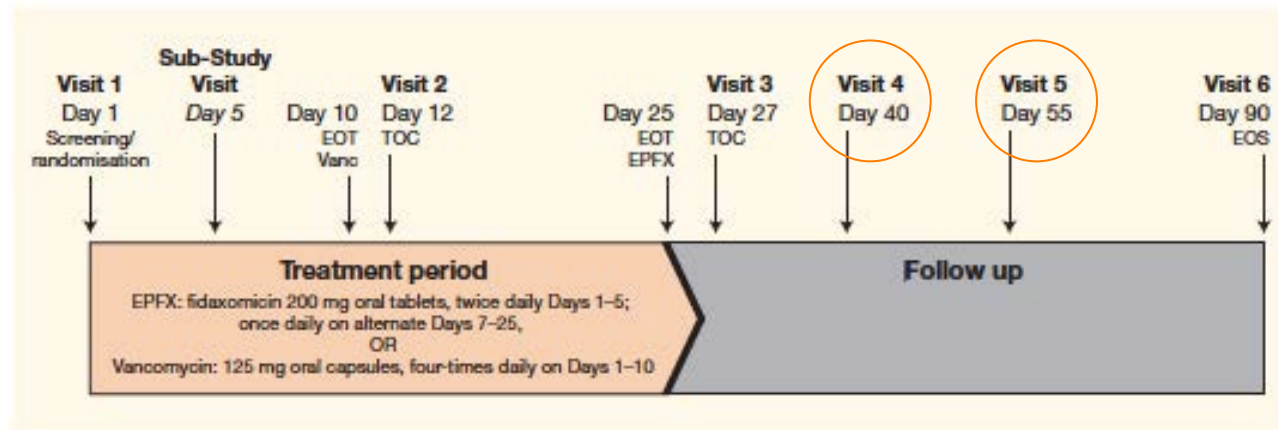
Vanc	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V																
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V																
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V																
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V																
Fidax	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F	
	F	F	F	F	F																					

F = fidaxomicin 200mg oral tablets

V = vancomycin 125mg oral capsules

Objectifs

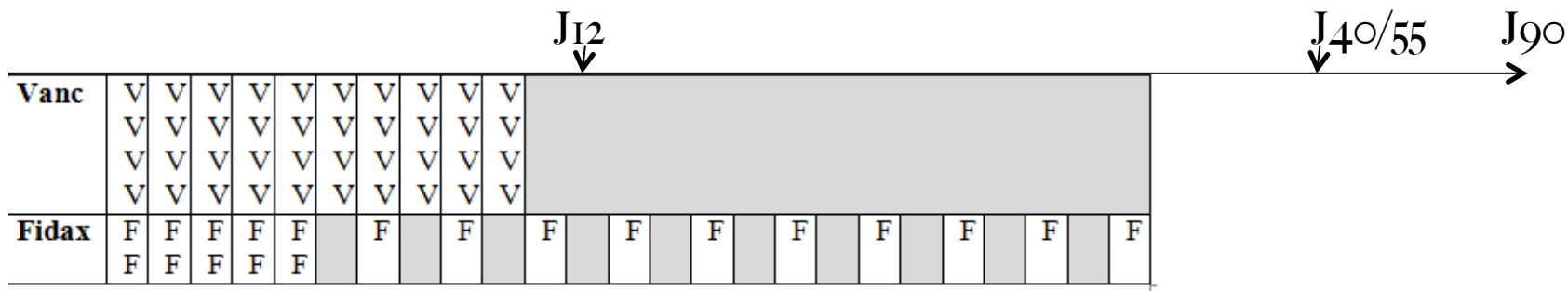
- ✓ **Objectif principal:** Guérison clinique soutenue (SCC) à J₃₀ de la fin du traitement soit J₅₅ pour FDX et J₄₀ pour Vanco.



Objectifs

✓ Objectifs secondaires :

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



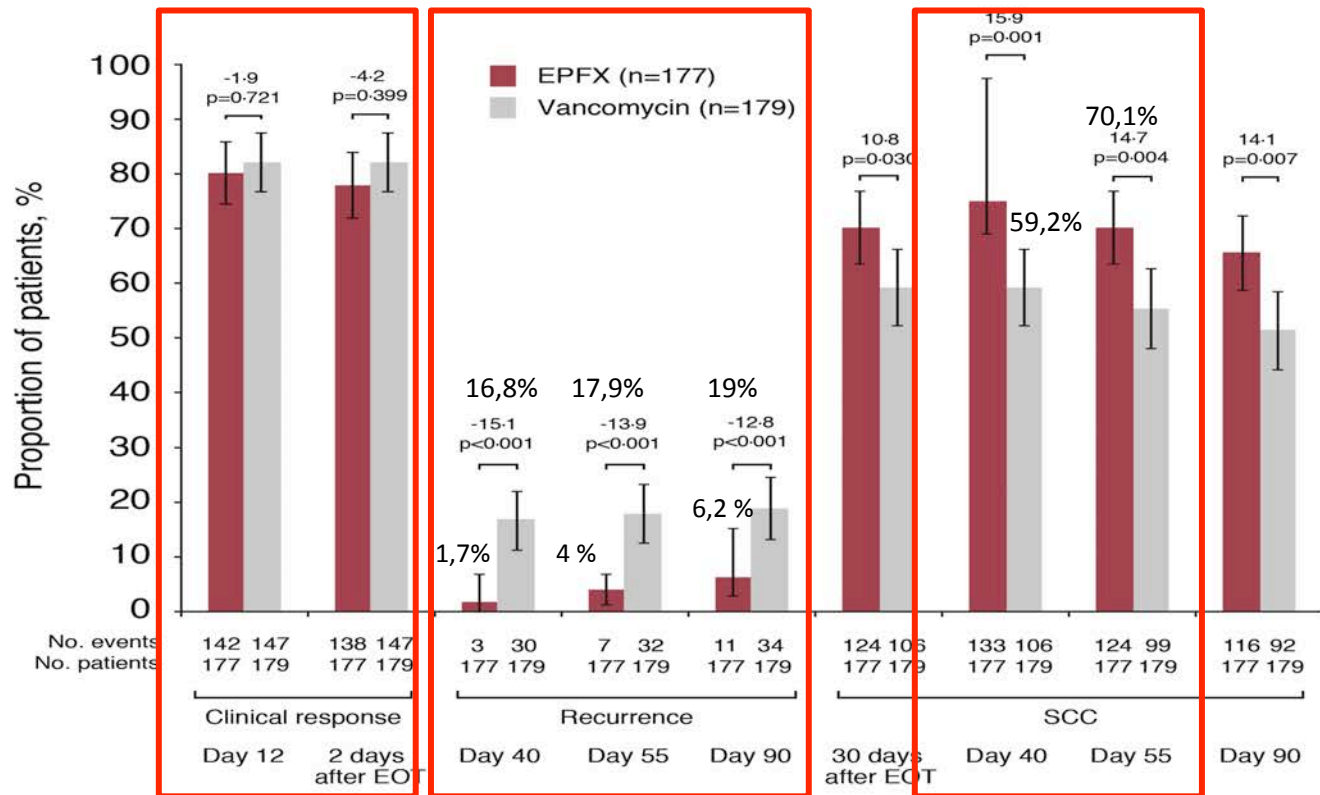
F = fidaxomicin 200mg oral tablets

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 (%) [†]			
0	141 (79,7)	140 (78,2)	281 (78,9)
1	26 (14,7)	29 (16,2)	55 (15,4)
2	10 (5,6)	10 (5,6)	20 (5,6)

Résultats



Tolérance

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

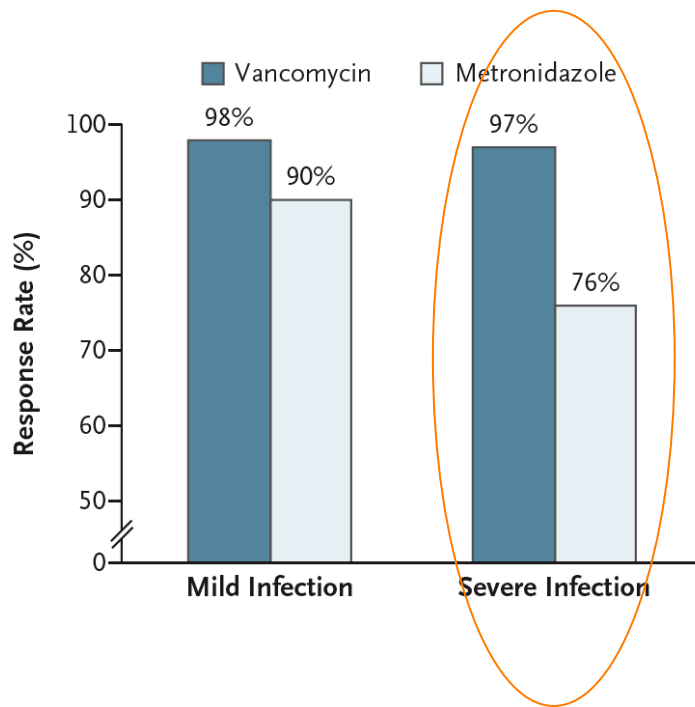
Conclusions EXTEND

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

En pratique ?

- ✓ Remplacement du régime standard y compris formes sévères
 - o 1^{er} épisode population avec FDR récidive (gériatrie, ATB, onco..)
 - o 1^{er} récidive
- ✓ Limites :
 - o Observance ? aide à développer
 - o Attention si patient n'a pas de mutuel (idem régime standard)
 - o Place pour multi récidives non démontrée dans cette étude

Place du métronidazole



- ✓ Vancomycine > métronidazole en terme d'efficacité pour le traitement des formes graves ^{1,2,}
- ✓ Vancomycine > métronidazole (niveau de preuve modéré) ³

1 Zar Fa. Clin Infect Dis 2007, 45:302-307

2 Johnson S, Clin infect Dis 2014;59:345-54

3 Cochrane 2017

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; Makoto M. Jones, MD; Kevin A. Brown, PhD; Tom Greene, PhD; Lindsay D. Croft, PhD; Melinda Neuhauser, PharmD; Peter Glassman, MBBS, MSc; Matthew Bidwell Goetz, MD; Matthew H. Samore, MD; Michael A. Rubin, MD, PhD

- Etude de cohorte rétrospective, USA 2005-2012 (7 ans), 47 471 patients
- 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

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; Makoto M. Jones, MD; Kevin A. Brown, PhD; Tom Greene, PhD; Lindsay D. Croft, PhD; Melinda Neuhauser, PharmD; Peter Glassman, MBBS, MSc; Matthew Bidwell Goetz, MD; Matthew H. Samore, MD; Michael A. Rubin, MD, 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

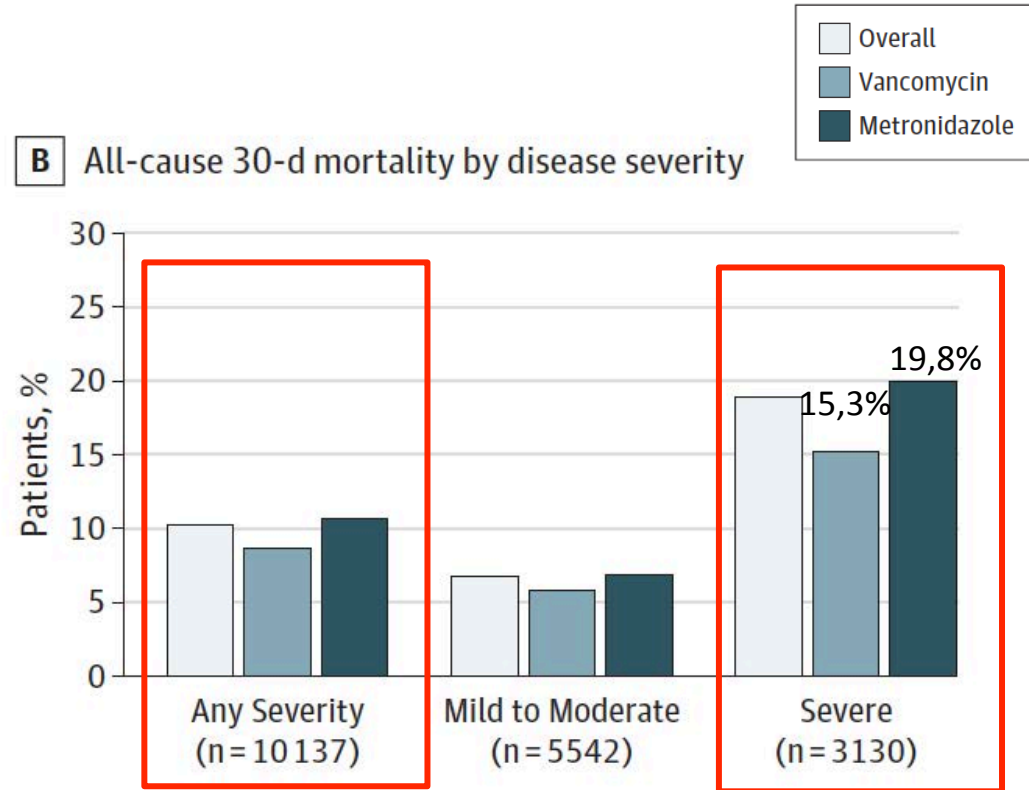
Characteristic	Any Severity Cohort		Mild to Moderate Cohort		Severe Cohort	
	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole
Patient Characteristics						
No. of patients	2068 (20.4)	8069 (79.6)	1111 (20.4)	4341 (79.6)	629 (20.1)	2501 (79.9)

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; Makoto M. Jones, MD; Kevin A. Brown, PhD; Tom Greene, PhD; Lindsay D. Croft, PhD; Melinda Neuhauser, PharmD; Peter Glassman, MBBS, MSc; Matthew Bidwell Goetz, MD; Matthew H. Samore, MD; Michael A. Rubin, MD, PhD

- ✓ Mortalité à 30 jours < groupe vancomycine vs métronidazole
- ✓ Définition sévérité IDSA : ≥ 15 000/mm³, créatinine $\geq 1,5$ ou plus (dans les 4 jours ICD) /baseline (90 jours avant l'ICD)

B All-cause 30-d mortality by disease severity



Introduction

- ✓ **Traitement curatif**
 - ✓ Etude EXTEND: Fidaxomicine pulsée
 - ✓ Place du métronidazole
- ✓ **Traitement préventif**
 - ✓ TMF



Actualités les recommandations spécifiques TMF

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

Actualisation en 2017

- 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.

FMT trials : 6 essais

Authors	Study Design	Arm	outcome	Patients	Results
Van nood N Engl J Med 2013	Open label randomized controlled trial	FMT vs vanco $\pm$ bowel	Cure 10 weeks	41 patients (16 FMT , 12 vanco, 12 vanco + Bowel) stopped interim analysis	94% FMT vs 31% vanco vs 23% vanco + bowel
Youngster CID 2014	Open label randomized controlled trial	FMT colonoscopy vs nasogastric tube	Cure 8 Weeks	20 patients (10/10)	First infusion 8/10 colonoscopy vs 6/10 NGT. Second infusion 100% vs 80% NGT
Cammarota G Aliment Pharmacol Ther 2015	Open label randomized controlled trial	FMT via colonoscopy vs Vanco	Cure 10 weeks	39 patients (20 FMT vs 19 vanco) stopped	First infusion 65% (13/20) multiple infusion 18/20 (90%) vs vanco (5/19) 26%
Kelly CR Ann Intern Med 2016	Randomized, controlled, double Blind	FMT with donor stool vs FMT patient's own stool (placebo) after vanco 10 days	Cure 8 weeks	46 patients (FMT 22 donor vs 24 FMT placebo)	20/22 (90%) FMT donor vs 15/24 (62.5%) autologous placebo
Lee CH Jama 2016	Randomized, controlled, double Blind	FMT via enema Frozen vs fresh	Cure 13 weeks	219 patients (108 FMT frozen vs 111 fresh)	98/108 (90.7%) frozen vs 95/111 (85.6%) multiple infusion
Hota Susy CID 2016	Open label randomized controlled trial, single site	FMT via enema + 14 days vanco vs vanco taper.	Cure 120 days	28 patients (16 FMT vs 12 vanco) stopped	9/16 (56%) vs 5/12 (41.7%)

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

Susy S. Hata,^{1,2,3,4} Valerie Sales,^{1,2,4} George Tundison,^{1,2} Mary Jane Salpetec,^{1,2} Allison McGee,^{1,2,3} Bryan Coburn,^{1,2,3} David S. Guttman,^{1,2,3}
Donald E. Low,^{1,2,3,4} and Susan M. Postema^{1,2}

Étude ouverte, randomisée, monocentrique (Toronto, Canada) compare 14 J vancomycine PO + TMF par lavement vs 6 semaines vancomycine taper chez des adultes ayant une ICD récidivantes en cours

Objectif principal : % récurrence confirmée dans les 120 jours de suivi

✓ Critères d'inclusion :

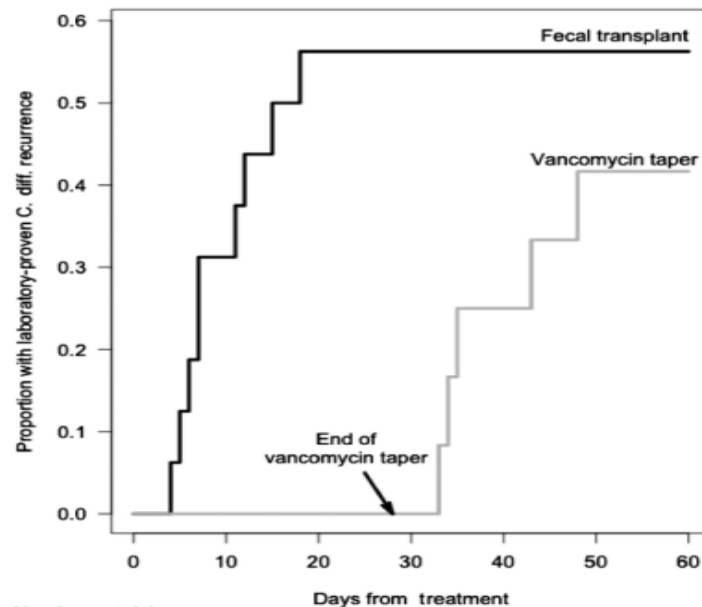
- Adultes
- Au moins 2 épisodes antérieures d'ICD prouvés (EIA/PCR) dont au moins un traité par vancomycine

✓ Critères exclusion :

- Immunodépression
- ICD Complicées
- Pathologie digestive chronique

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



Procédures TMF

- ✓ Donneurs apparentés : TMF issues d'un don dans les 48h, âge moyen 50 ans.
- ✓ Receveurs
 - Arrêt des ATB, 48 h avant TMF
 - Pas de préparation.
- ✓ TMF selles fraîches (<48H)
 - 50g dans 500mL sérum physiologique, filtration
 - 500 mL administrés dans les 10-30mn après préparation
 - 10/16 (62,5%) ont retenu 80% (400cc)

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
 - 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 May 1;64:1292

The Dutch Are Opening Europe's First Donor Bank ... for Poop



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* + *B. hominis*
- 5% *D. fragilis* + *C. jejuni*
- 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 3 months (GI infection)
- 1 donor withdrawal

2.4%

Suitable as donor

TMF

Pas de procédures standardisées

Questions non résolues :

- Choix du donneur apparenté non apparenté
- **Nature = CONGELATION, validité ? Données sur 12 mois.**
- **volume** (15 to 300 g) ; >50g.
- **Préparation des selles** (Nacl ...)
- **Conditions** (aerobic or anaerobic) peu important pour les ICD
- **Prétreatment** des patients (bowel lavage, vancomycine/ FDX avant FMT...)
- **Voie d'administration** (faecal suspension given via nasogastric and nasoduodenal tubes, through a colonoscope, or as a retention enema...), tendance en faveur coloscopie mais pas de preuve dans la littérature car il faudrait un essai randomisé.



Kump et al CMI 2014



Kleger et al Dtsch Arztebl Int 2013



Kump et al CMI 2014



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
GFTF. CHUV**





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

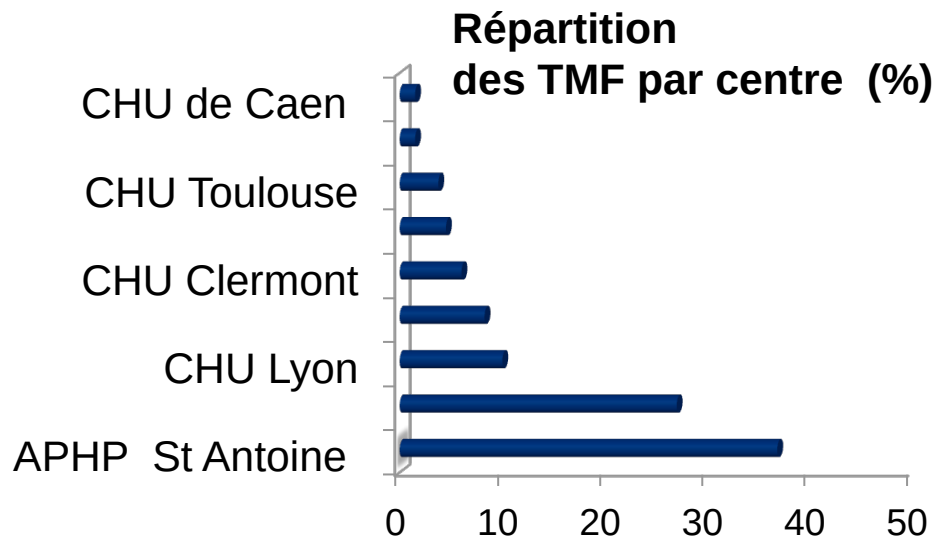
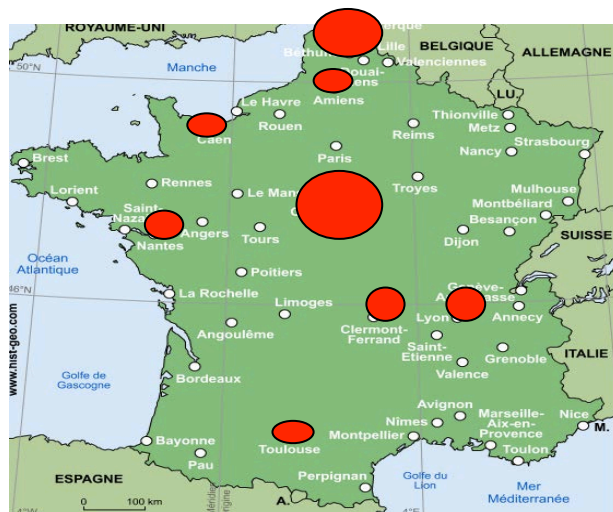
- ✓ Standardisé
- ✓ Anonymisées à partir des dossiers patients

Les centres

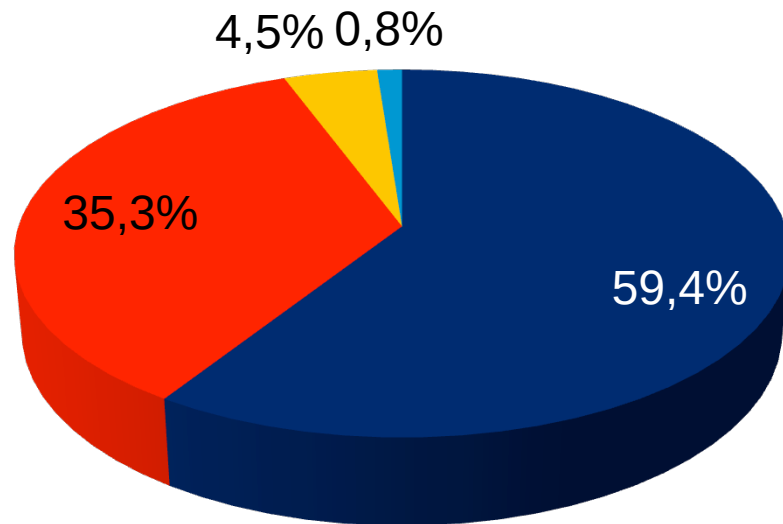


✓ Centres du GFTF : 9/20

✓ Nombre de TMF avec un suivi 8 semaines : 133



Les services



- Gastro entérologie
- Infectiologie
- Pédiatrie
- Réanimation

89,4% Hospitalisation

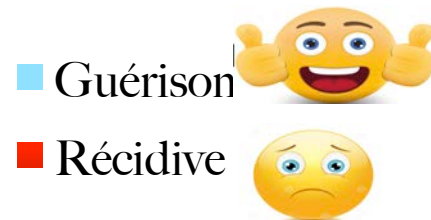
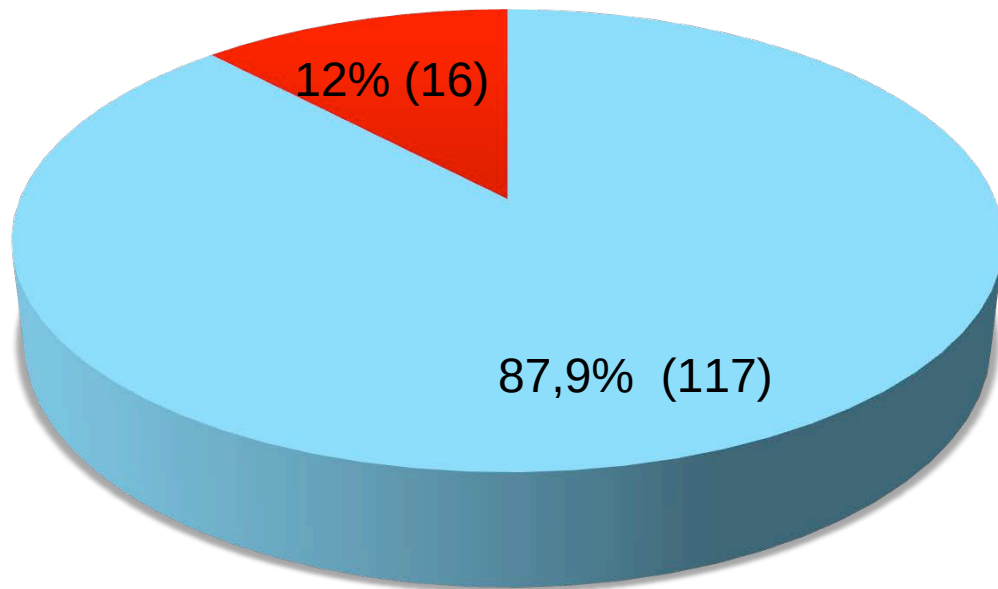


Modalités pratiques de la TMF

Variable	moyenne (extrêmes) ; n (%)
Préparation colique	133 (100%)
Types de selles	
Selles fraîches n (%)	92 (69,2%)
Congélation n (%)	41 (30,8%) ; 100% glycérol 10% Décongélation : 3 (T ambiante), 4 (bain marie 37), 28 (4 degrés C)
Poids des selles (g)	90,5 [25-247]
Diluant	NaCl 133 (100%)
Volumes (mL)	≥100 ml (94%) [30-600]; 6 TMF ≤50

Succès de la TMF S8

Dont 3 échecs par Extériorisation immédiate par lavement

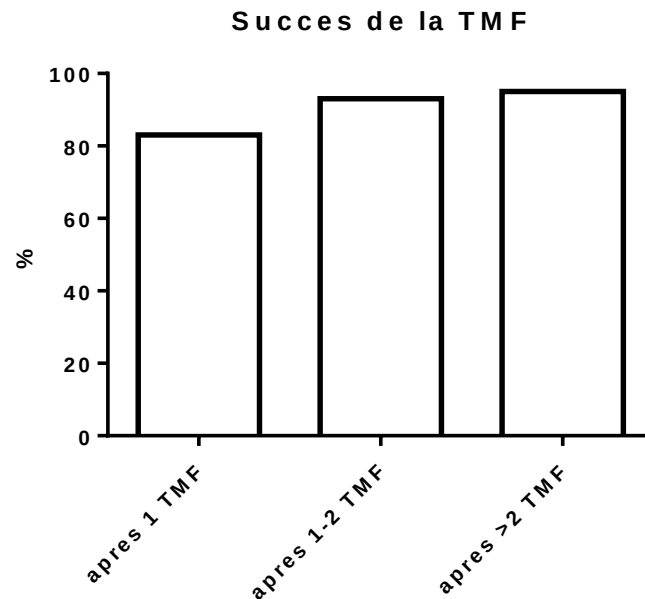


Après la première TMF

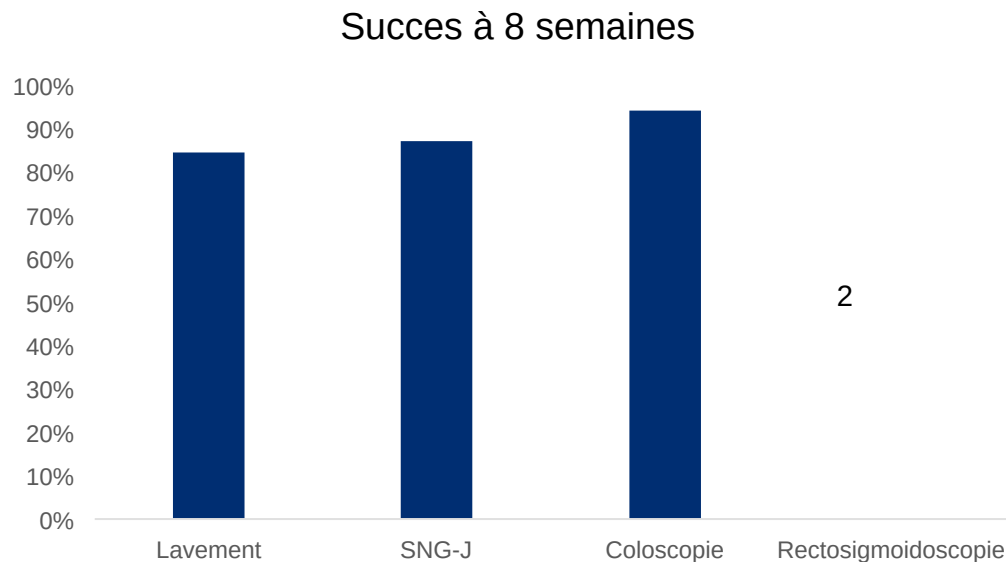
Nombre de TMF par patient au cours du suivi

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

SUCCES 94,7%

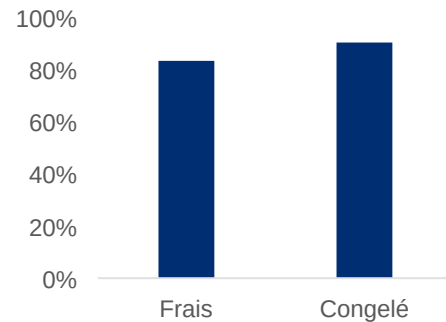


Différence selon sous groupes à 8 semaines

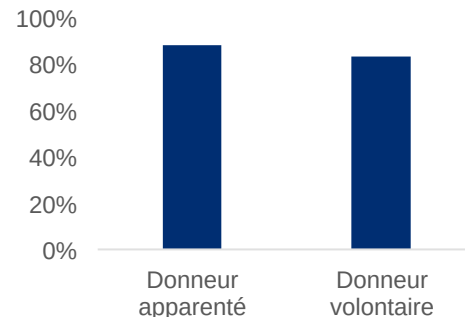


Pas de différence significative

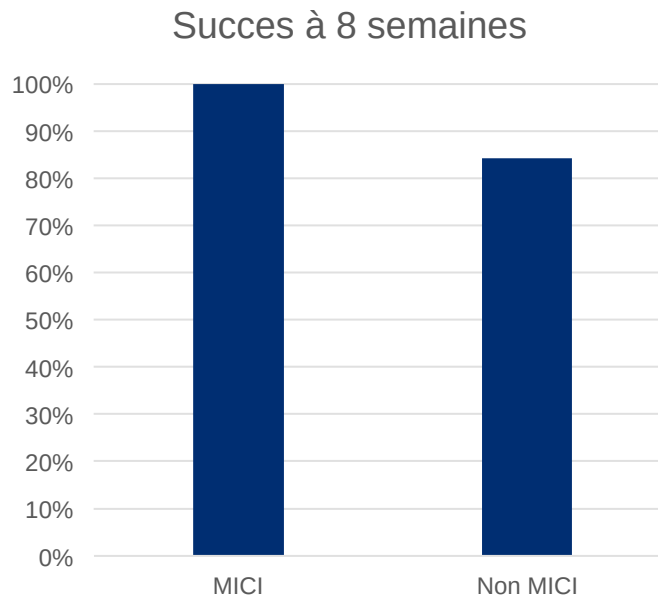
Succes à 8 semaines



Succes à 8 semaines



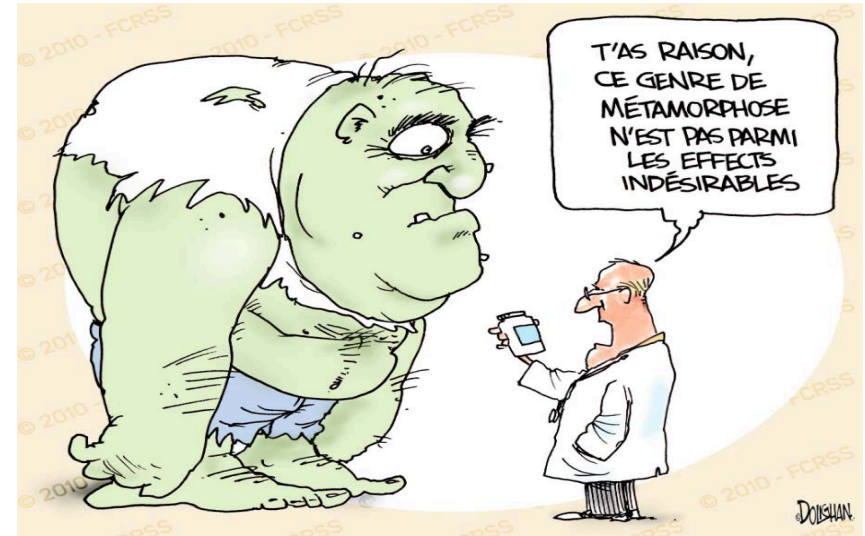
Différence selon sous groupes à 8 semaines



12 patients

Tolérance

- ✓ **EIG : coloscopie sous AG**
 - Hémorragie sur découverte adénocarcinome colique
 - Pneumonie post procédure par coloscopie sous AG
 - *Décès secondaire anesthésie*
- ✓ **EI : 4 Vomissements post TMF dont 3 voie haute et 1 voie basse sans conséquences**



Conclusions

- ✓ Efficacité spectaculaire de la fidaxomicine en traitement pulsé dans une population à haut risque de récurrence (Extend).
- ✓ Efficacité du Métronidazole < Vancomycine
- ✓ Mortalité Métronidazole > Vancomycine
 - ✓ Place du metronidazole dans les ICD.
- ✓ TMF reste le traitement de référence des ICD multiples
- ✓ Nouvelle indication GFTF dans les ICD compliquées.

Remerciements

- ✓ Harry Sokol, APHP Saint Antoine
- ✓ Tatiana Galpérine-Marie Charlotte Chopin, CHRU Lille
- ✓ Caroline Trang-Poisson, CHU Nantes
- ✓ Nicolas Benech, CHU Lyon
- ✓ Alexis Mosca, APHP Robert Debré
- ✓ Julien Scanzi, CHU Clermont Ferrand
- ✓ Jean Philippe Lemouel, CHU Amiens
- ✓ Laurent Alric, CHU Toulouse
- ✓ CHU Caen