Infections à *Clostridium difficile*

Mylène Maillet
Centre Hospitalier Annecy Genevois

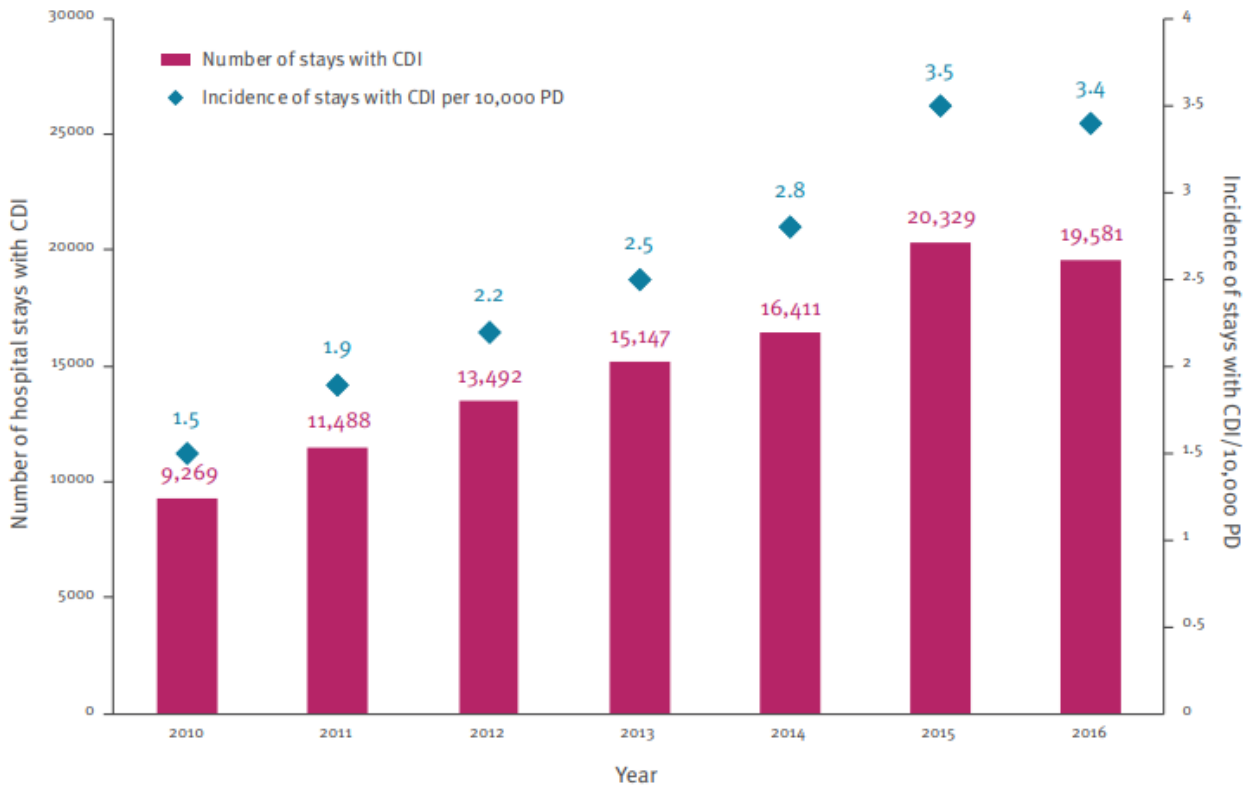
DU de thérapeutiques anti-infectieuses
Université Grenoble-Alpes
31 mars 2022

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



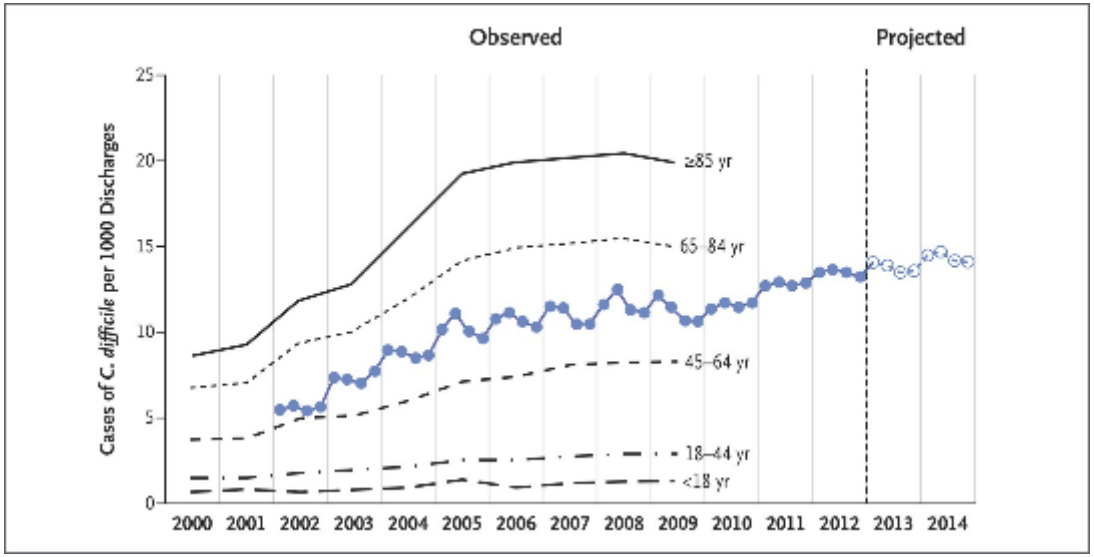
CDI: Clostridioides difficile infection; PD: patient days; PMSI: The French national uniform hospital discharge database.

SURVEILLANCE

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

Mélanie Colomb-Cotinat[1,2], Laetitia Assouvie[1,2], Julien Durand[3], Côme Daniau[1], Lucie Leon[1], Sylvie Maugat[1], Sophan Soing-Altrach[1], Cécile Gateau[4], Jeanne Couturier[5], Isabelle Arnaud[6], Pascal Astagneau[6], Anne Berger-Carbonne[1], Frédéric Barbut[1]

Epidémiologie



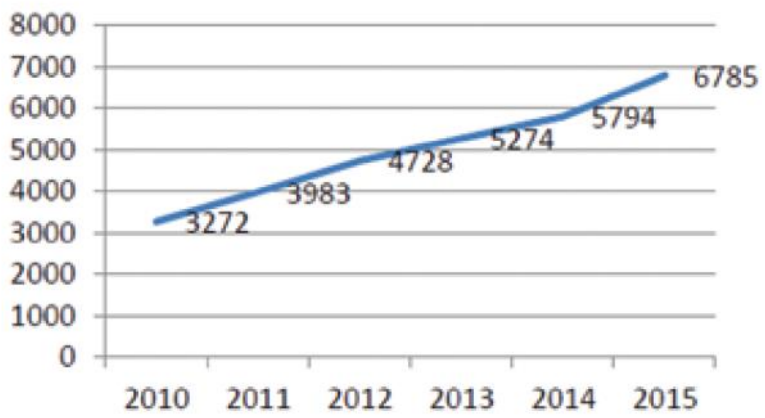
- Augmentation de l'incidence
- Infections communautaires et nosocomiales
- Surtout chez > 65 ans

Pépin, JAMC 2004
Heinlein, Am J Med Sci 2010
D.A. Leffler, NEJM 2015

Epidémiologie

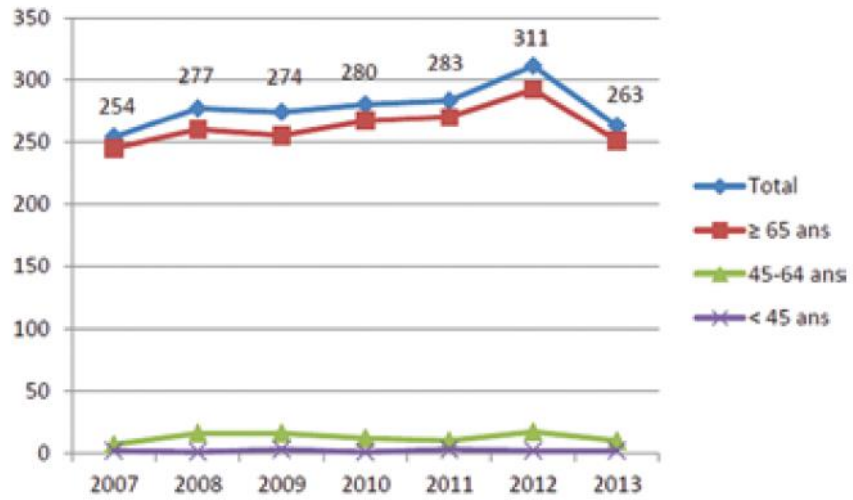
incidence et mortalité des infection à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé en France

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)

Epidémiologie

Table 1: Patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in the Estrie region of Quebec who died within 30 days after diagnosis or who had complicated CDAD, 1991–2003

Period	No. of patients with CDAD*	No. (%) who died within 30 days after diagnosis	Adjusted OR (95% CI)†	No. (%) who had complicated CDAD‡	Adjusted OR (95% CI)†
1991–1992	169	8 (4.7)	1.0	12 (7.1)	1.0
1993–1994	217	11 (5.1)	1.7 (0.5–5.3)	14 (6.5)	1.0 (0.4–2.7)
1995–1996	215	13 (6.0)	1.6 (0.5–5.0)	17 (7.9)	0.9 (0.3–2.2)
1997–1998	192	11 (5.7)	1.1 (0.4–3.7)	13 (6.8)	0.6 (0.3–1.7)
1999–2000	248	19 (7.7)	1.5 (0.5–4.6)	28 (11.3)	1.2 (0.5–2.9)
2001–2002	244	21 (8.6)	1.6 (0.5–4.7)	28 (11.5)	1.1 (0.5–2.5)
2003	390	54 (13.8)	3.0 (1.1–8.4)	71 (18.2)	2.2 (1.0–4.9)
p value		< 0.001§	< 0.001¶	< 0.001§	0.001¶

Augmentation de la **mortalité**

Augmentation de l'incidence des **complications**

Pépin, JAMC 2004

Epidémiologie

- Épidémies dues aux souches hypervirulentes

- Distribution des principaux ribotypes

Table 1. Distribution of Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes

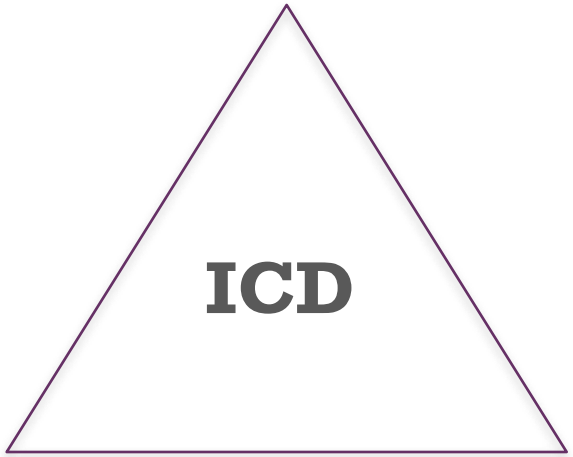
Strain	Distribution
027	United States, Canada, across Europe (Netherlands, Ireland, Germany), Chile, few reports from East Asia
078	Europe (Spain, Germany, France)
017	China, Korea, Northern Europe (Netherlands, Scotland), Japan
018	Japan, Korea
014	United States, Spain, France, Japan, China, Korea
001	China, Japan, Korea, Spain, Germany, Scotland
002	Japan, Hong Kong, Korea

Distribution of *Clostridium difficile* Type 027 by country in Europe* as of June 2008

Kuijper, Eurosurv 2008
Burke, Gut and Liver 2014

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

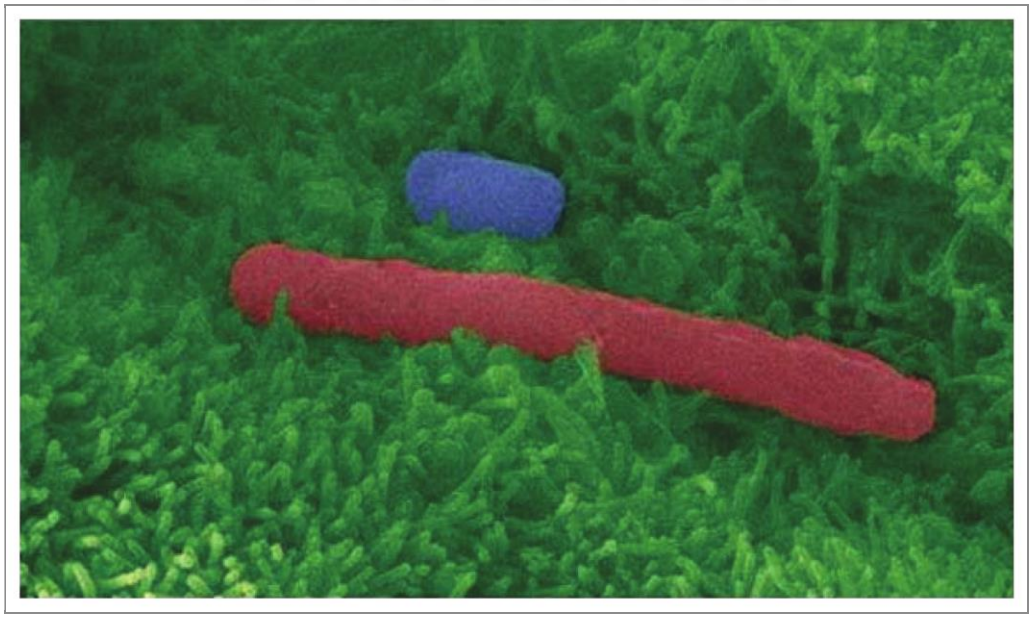


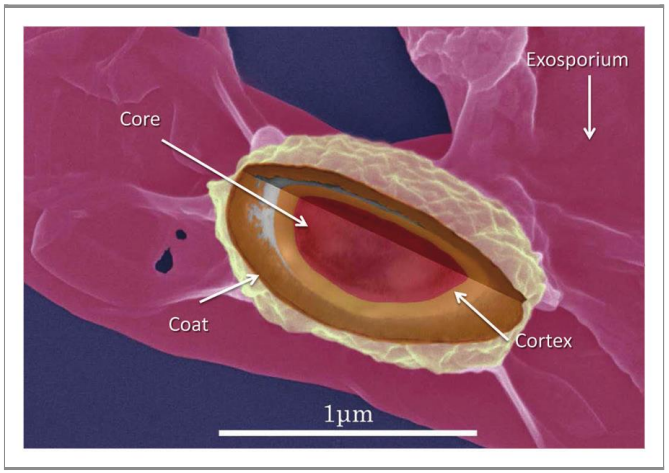
Figure 3. *C. difficile* spores and vegetative cells adhere to host intestinal epithelium. False-color, high resolution, scanning electron micrograph of *C. difficile* spore (blue) and vegetative cell (red) adhering to human intestinal epithelial cells (green) grown in culture. Microvilli are clearly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

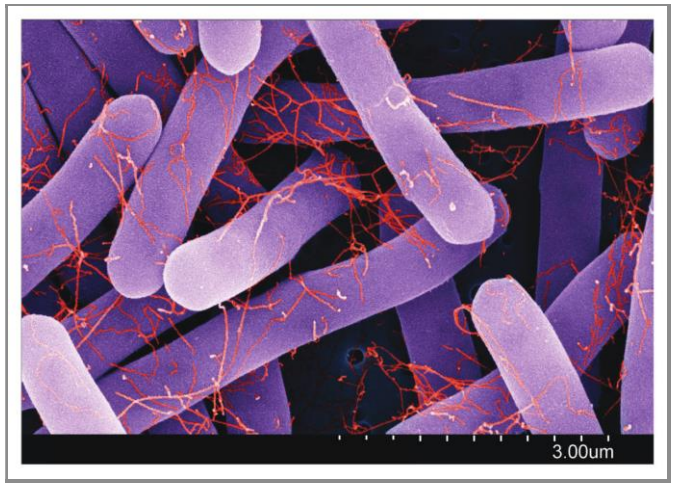
Vedantam, Gut Microbes 2012
Heinlen, Am J Med Sci 2010

Bactériologie

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

- **Forme végétative**
  - Production de toxines

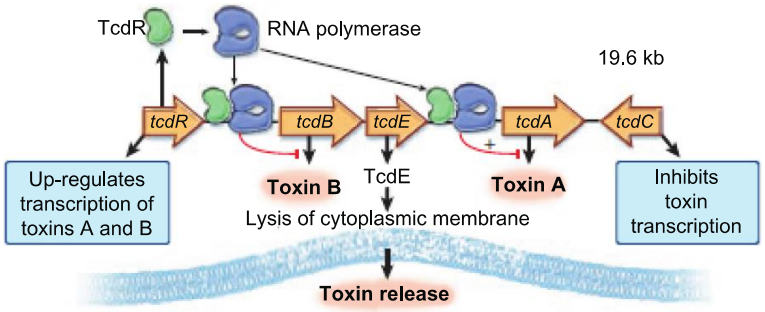




Vedantam, Gut Microbes 2012

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**

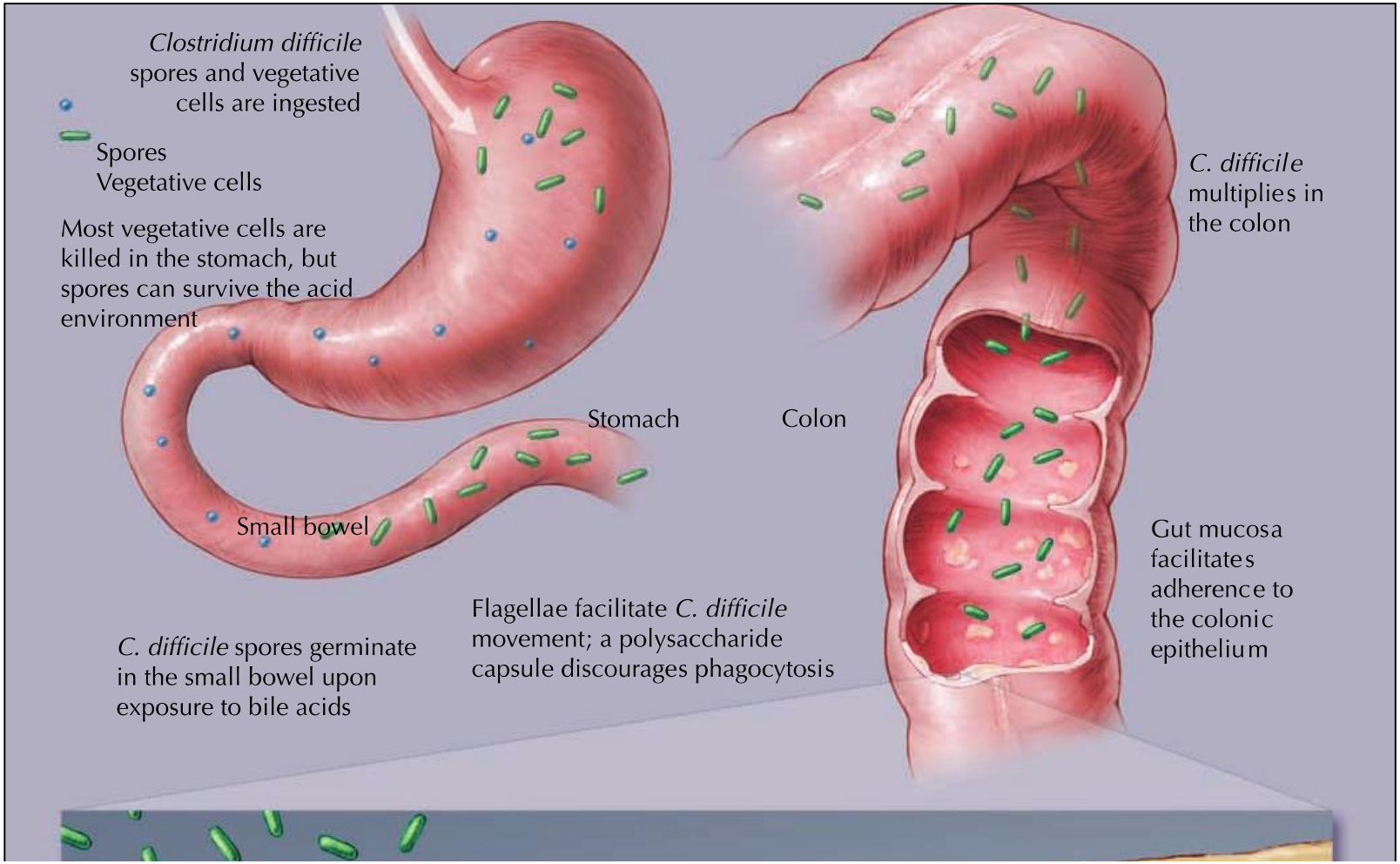
- Colonisation chez hospitalisés: 20 – 40%

- 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 ?

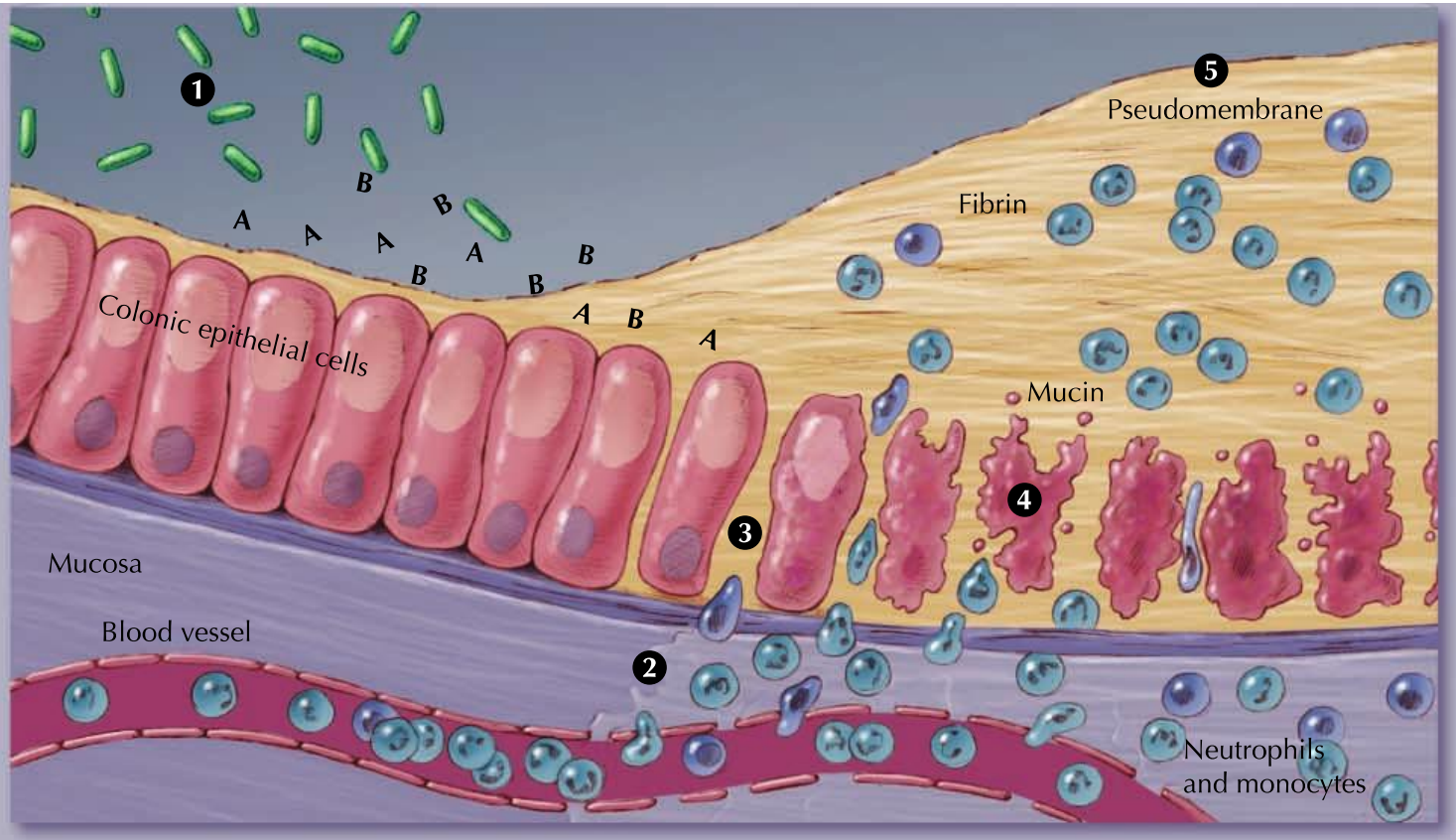
Martinez, RMHP 2012

Physiopathologie



Poutanen, CMAJ 2004

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-alpha 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.

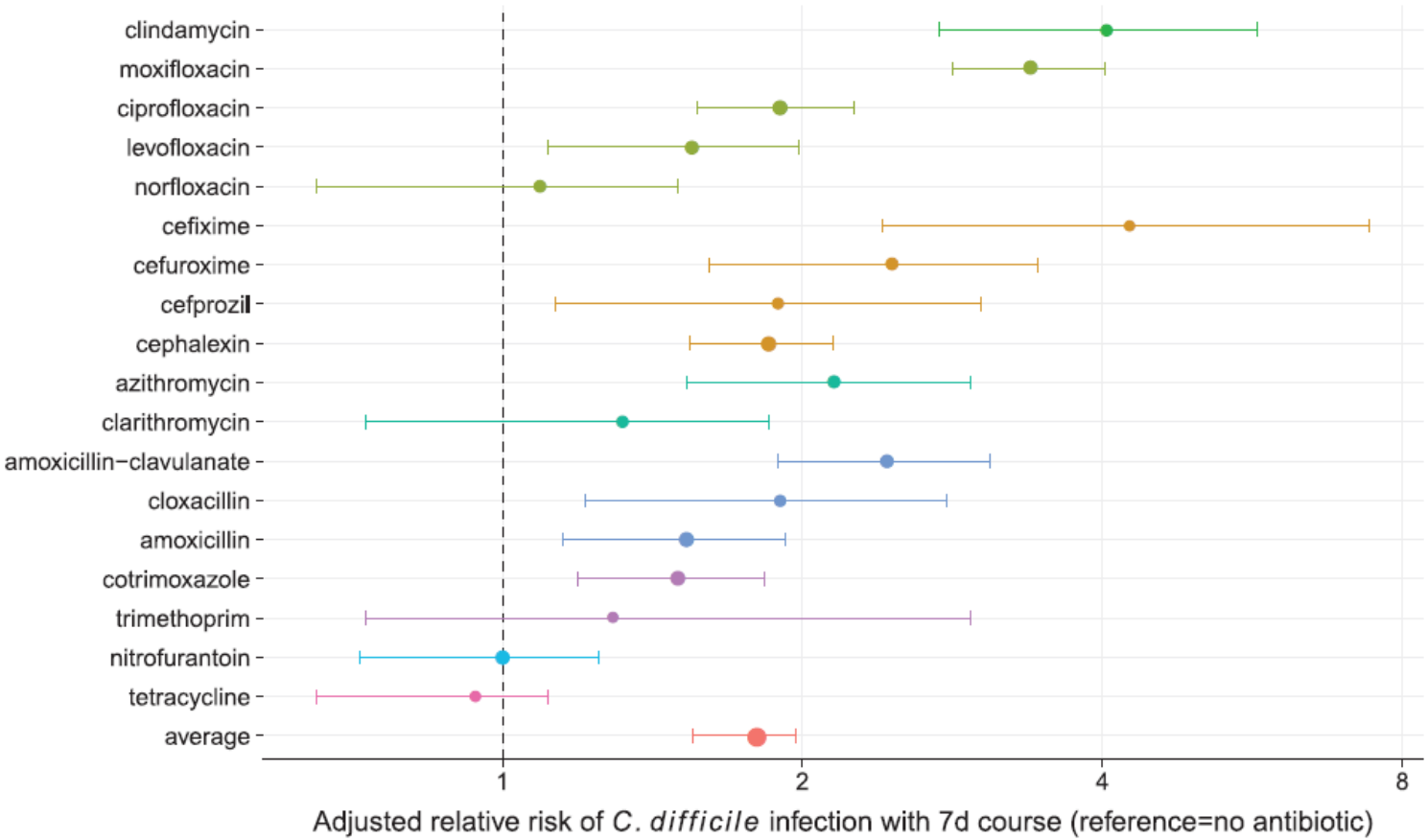
Poutanen, CMAJ 2004

Facteurs de risque d'ICD

- Exposition aux antibiotiques dans les 2-3 mois
- Hospitalisation ou soins de longue durée
- Unité de soins intensifs
- Âge > 65 ans
- Comorbidité

Bartlett, CID 2008

Facteurs de risque d'ICD



Brown, CID 2020

Clinique

- Diarrhées (aqueuses)
  - Prise d'antibiotiques (-> 8 semaines après la fin)
- Douleurs abdominales, nausées
- SG: fièvre, anorexie..
- Biologie: hyperleucocytose

Poutanen, CMAJ 2009

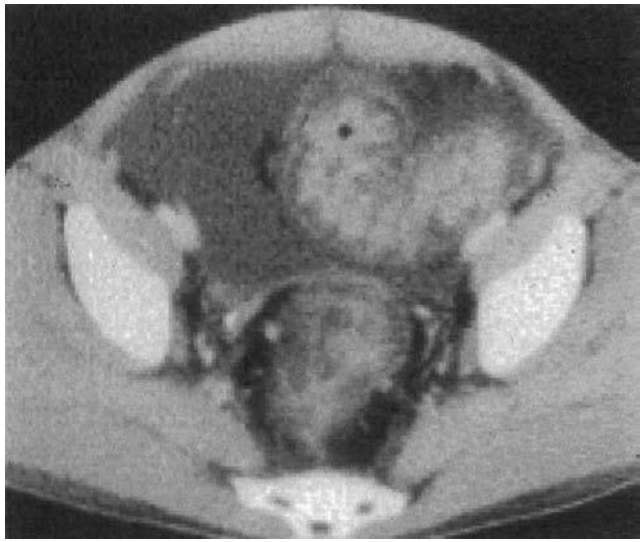
Clinique

Characteristic	Diarrhea due to CDI	AAD due to other causes
Symptoms	Diarrhea; often evidence of colitis (i.e., cramps, fever, and fecal leukocytes)	Diarrhea, usually mild-to-moderate in severity; no evidence of colitis
CT or endoscopy findings	Often evidence of colitis; no evidence of ileitis	Usually normal
Results of stool toxin assay	Positive	Negative
Epidemiologic pattern	May be epidemic or endemic	Sporadic
Treatment		
Withdrawal of implicated antibiotic	May resolve but often persists or progresses	Usually resolves
Oral metronidazole or vancomycin therapy	Often associated with a prompt response	Not indicated

Bartlett, CID 2008

Scanner abdominal

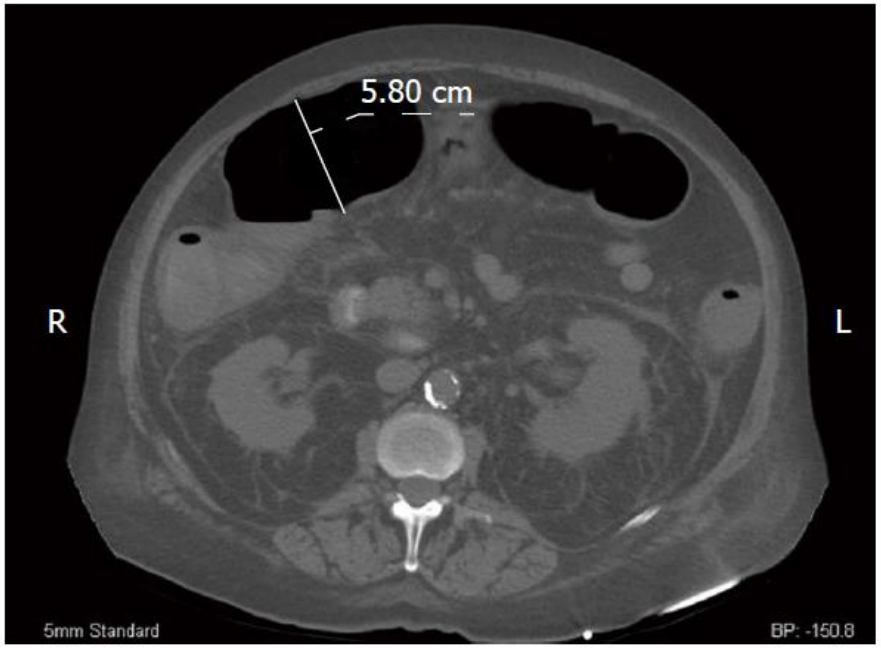
Signe de l'accordéon



Signe du double halo

Bartlett, CID 2008

Scanner abdominal

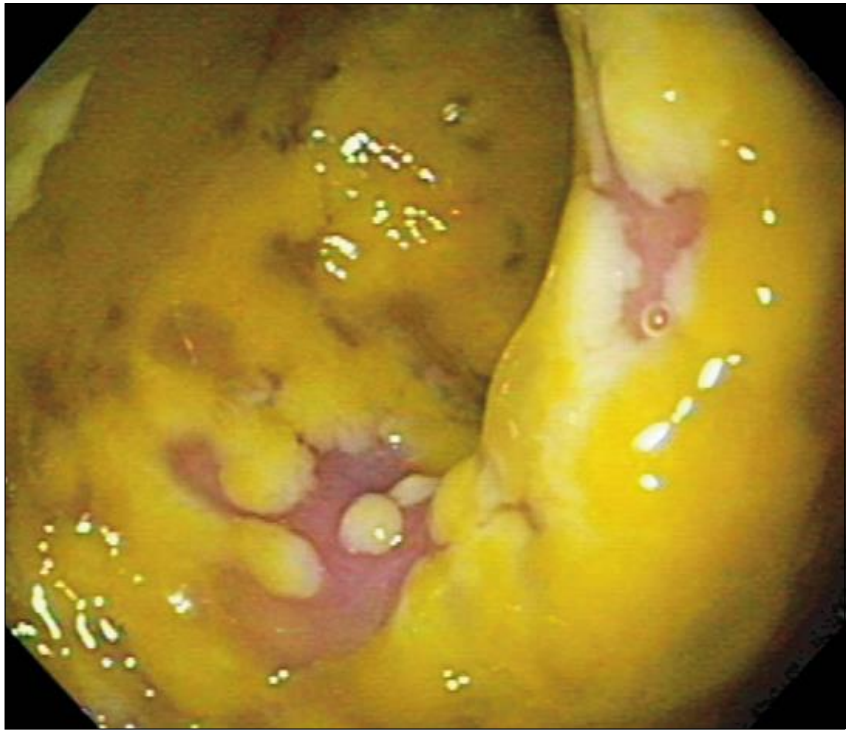


Mégacolon toxique

WJGE 2010 Sayedy

Endoscopie

- Colite
- **Colite pseudo-membraneuse**
  - Sensibilité 51%
  - Spécifique, équivaut au diagnostic d'ICD
- Risque de perforation



Burke, Gut and Liver 2014

Signes de gravité

Characteristics	SoR[a]
Age (≥65 years)	A
Marked leucocytosis (leucocyte count > 15 × 10^9/L)	A
Decreased blood albumin (<30 g/L)	A
Rise in serum creatinine level (≥133 μM or ≥1.5 times the premorbid level)	A
Comorbidity (severe underlying disease and/or immunodeficiency)	B

Prognostic markers that can be used to determine (increased risk of developing) severe *Clostridium difficile* infection

- Iléus paralytique
- Mégacolon toxique
- Perforation colique
- Critères d'hospitalisation en USI

Debast, CMI 2014
Bartlett, CID 2008

Facteurs associés aux complications

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

	Patients with:		Univariate analysis		Multivariate analysis	
Variable[a,b]	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		
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

Âge

Comorbidités

Poursuite d'une ATB après le diagnostic

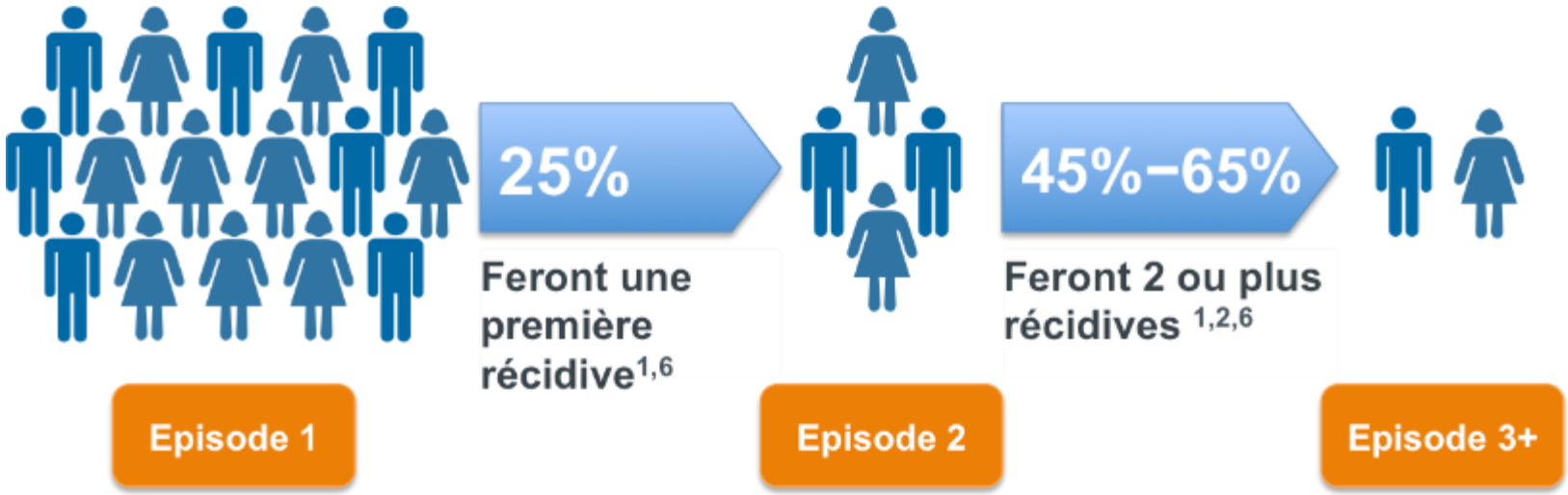
Rodriguez, JCM 2013

Récurrences

d'après JP Bru

1. McFarland LV, *JAMA*. 1994. **2.** McFarland LV. *Am J Gastroenterol*. 2002. **3.** Lessa FC, NEJM 2015. **4.** Huang AM, *Transpl Infect Dis.* 2014 **5.** Abou Chakra CN, Plos One 2014. **6**. Sheitoyan-Pesant, CID 2016

Récurrences



d'après JP Bru

1. McFarland LV, *JAMA*. 1994. **2.** McFarland LV. *Am J Gastroenterol*. 2002. **3.** Lessa FC, NEJM 2015. **4.** Huang AM, *Transpl Infect Dis.* 2014 **5.** Abou Chakra CN, Plos One 2014. **6**. Sheitoyan-Pesant, CID 2016

Récurrences

Environ 20-35 % de récurrences
- rechute
- réinfection

âge

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

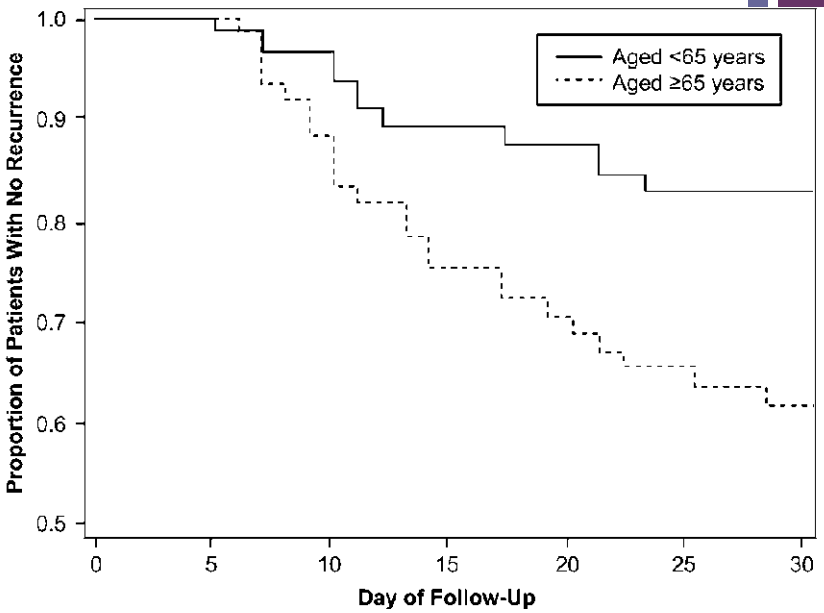


Figure 3. Time to recurrence by age group in patients with a prior episode of Clostridium difficile infection. Kaplan–Meier analysis of the probability of recurrence according to age group (per-protocol population). Day 0 is defined as the day the patient received the last dose of either fidaxomicin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

Cornely, CID 2012

Récurrences (ESCMID)

Characteristics	SoR[a]
Age (>65 years)	A
Continued use of (non-CDI) antibiotics after diagnosis of CDI and/or after CDI treatment	A
Comorbidity (severe underlying disease) and/or renal failure	A
A history of previous CDI (more than one recurrence)	A
Concomitant use of antacid medications (proton pump inhibitors)	B
Initial disease severity	B

Prognostic markers that can be used to determine (increased risk of) recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI)

Debast, CMI 2014

Diagnostic microbiologique

Diagnostic

- *Définition:*

tableau clinique compatible avec une ICD et preuve microbiologique de la présence d'une **souche de *C. difficile* productrice de toxines** dans les selles sans autre cause évidente de diarrhée, ou présence d'une **colite pseudo-membraneuse.**

- Le diagnostic doit être rapide et fiable
  - Prise en charge du patient
  - Prévention de la transmission nosocomiale
  - Précision des données épidémiologiques

Bauer, CMI 2009

BMJ

BMJ 2012;345:e7396 doi: 10.1136/bmj.e7396 (Published 13 December 2012)

CHRISTMAS 2012: RESEARCH

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

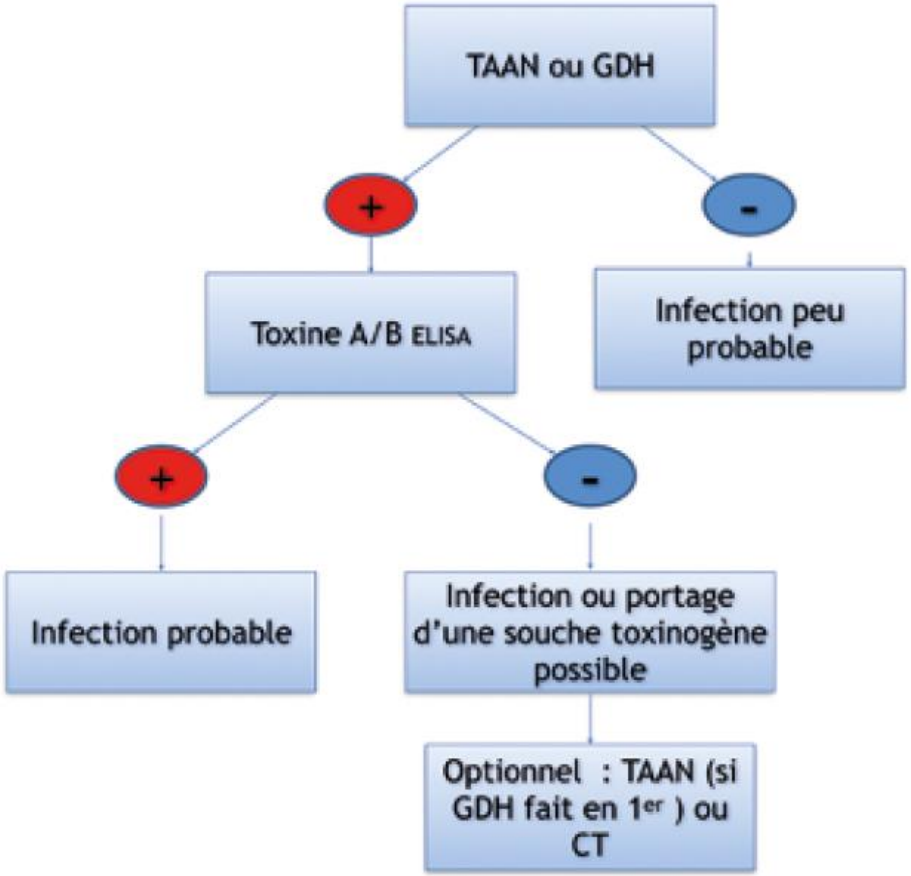
Results The dog's sensitivity and specificity for identifying *C difficile* in stool samples were both 100% (95% confidence interval 91% to 100%). During the detection rounds, the dog correctly identified 25 of the 30 cases (sensitivity 83%, 65% to 94%) and 265 of the 270 controls (specificity 98%, 95%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

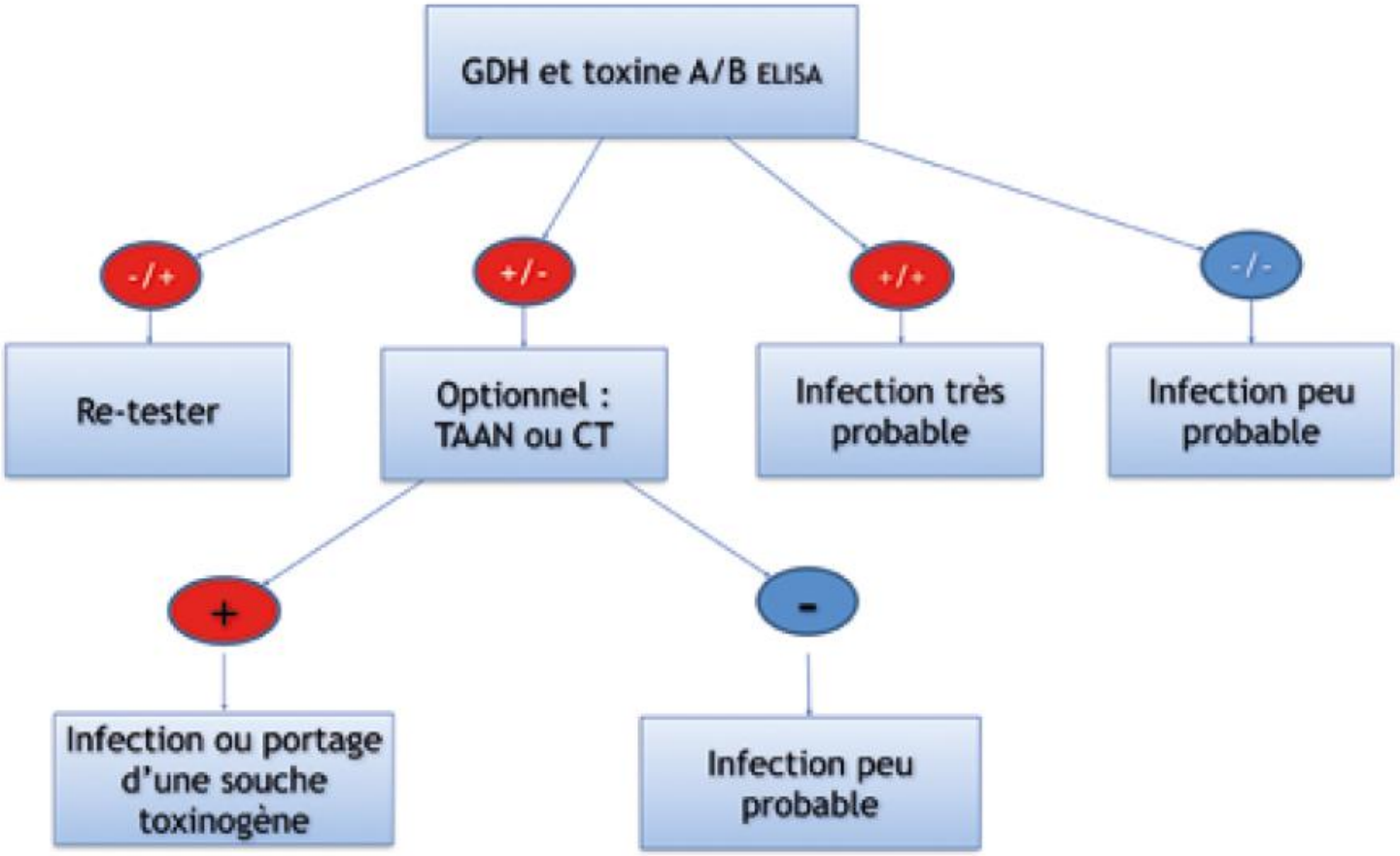
méthodes	cibles	interprétations
Test de cytotoxicité des selles EIA toxines A et B	Présence de toxines libres dans les selles	**ICD**
GDH culture	Présence d'une souche de *C.difficile*	**Souche toxinogène ou non toxinogène?**
Culture toxigénique Méthodes moléculaires	Présence d'une souche toxinogène de *C.difficile*	**ICD ou portage asymptomatique**

Algorithme diagnostique: 2 étapes



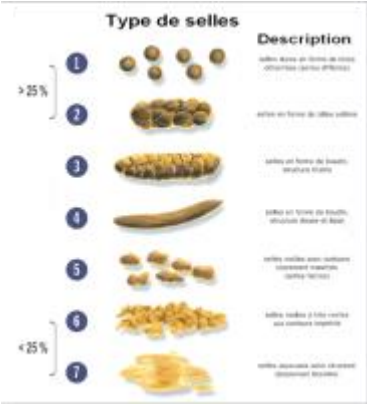
Seksik 2019

Algorithme diagnostique 1 étape



Seksik 2019

Recommandations



- Selles diarrhéiques (échelle de Bristol 5,6,7)
- Règles des 3 jours: tester toutes les selles après 3 jours d'H°
- Pas de répétition de tests
- Algorithme en 2 étapes
- Pas de contrôle après traitement

Crobach, CMI 2008

Traitements

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 (%)			
	Mtz group	Vm group	Total	P^a
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

Zar, CID 2007

Métronidazole et Vancomycine

Table 3. Rates of relapse of *Clostridium difficile*–associated diarrhea by disease severity and treatment.

Disease severity	No. of patients who experienced relapse/no. of patients who were cured (%)			P^a
	Mtz group	Vm group	Total	
Mild	3/37 (8)	2/39 (5)	5/76 (7)	.67
Severe	6/29 (21)	3/30 (10)	9/59 (15)	.30
All	9/66 (14)	5/69 (7)	14/135 (10)	.27

Pas de différence significative pour les récurrences

- Petits effectifs

Zar, CID 2007

Métronidazole

- Efficace pour induire une guérison clinique
- Coût faible
- Réduction du risque de sélection d'ERV ?
- Absorption +++ / faible concentration intra-luminale

Debast, CMI 2014

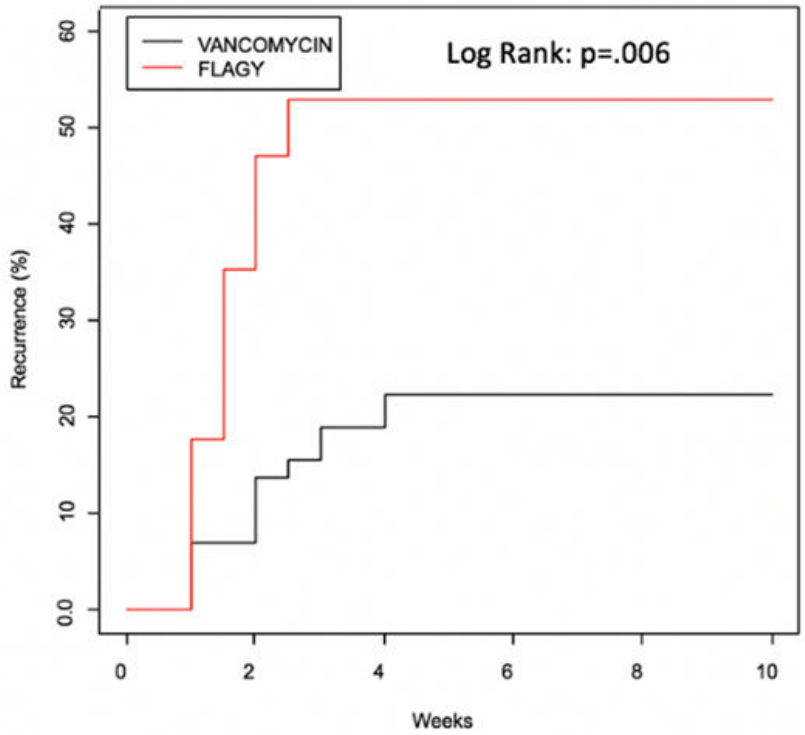
Vancomycine

- Bactériostatique
- Inhibition du passage de la forme sporulée à la forme végétative
- Administration orale
- Caractéristiques pharmacologiques intéressantes pour un pathogène intra-luminal
- Utilisation depuis les années 1960
- Augmentation du risque de sélection d'ERV ?

Bartlett, CID 2008

Métronidazole et Vancomycine

- Cohorte prospective
- 75 patients
- Métronidazole : facteur prédictif de récurrence

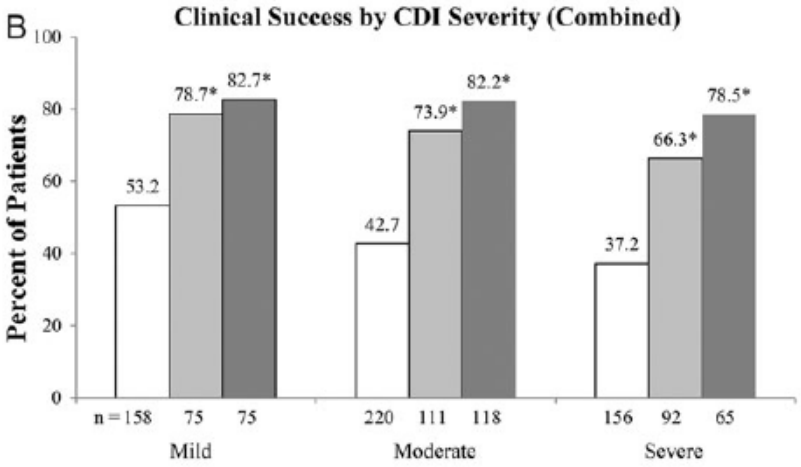


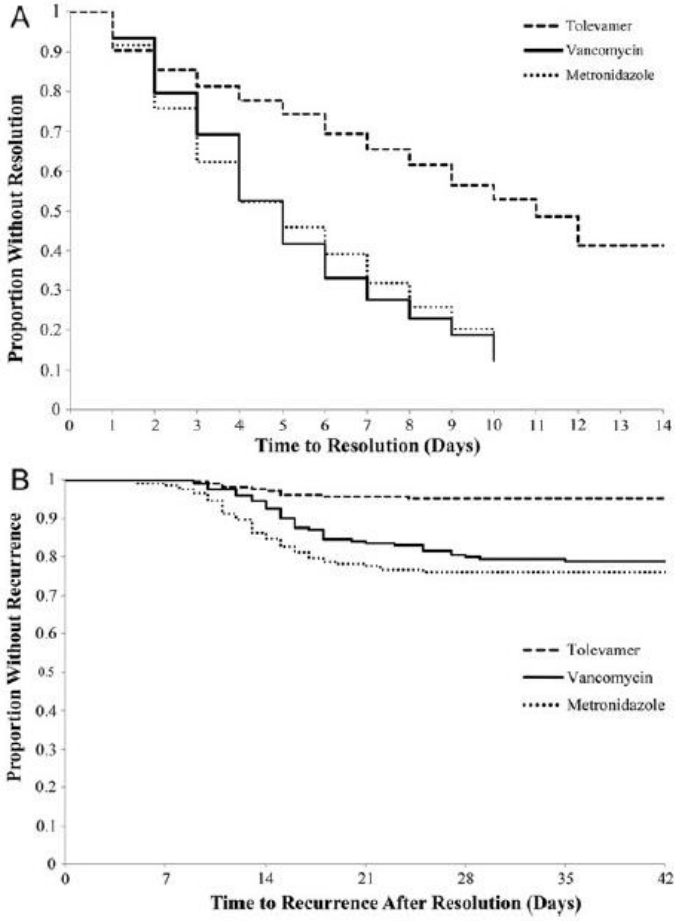
Kaplan Meier Curves for Recurrence of CDI A) Primary Antibiotic Use

Allegretti, Dig Dis Sci 2020

Métronidazole et Vancomycine

- Essai randomisé
- 555 patients
- Métronidazole < vancomycine
- 73% vs 81%
- Idem analyses sous

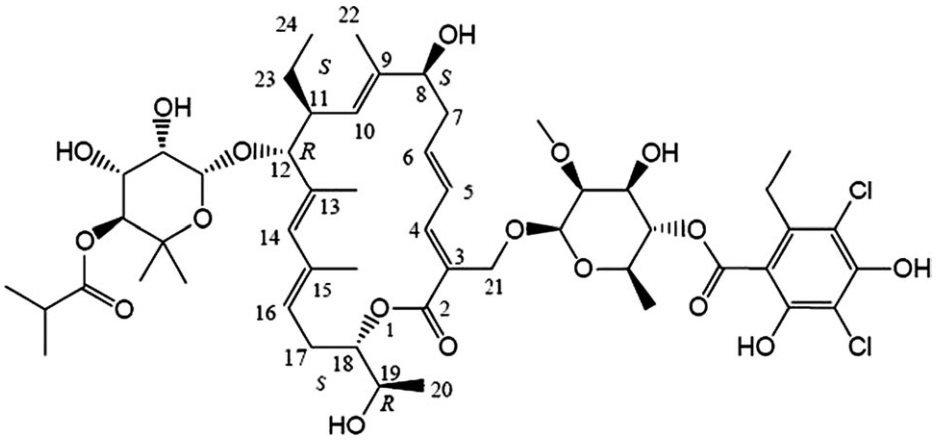




Johnson, CID 2014

Fidaxomicine

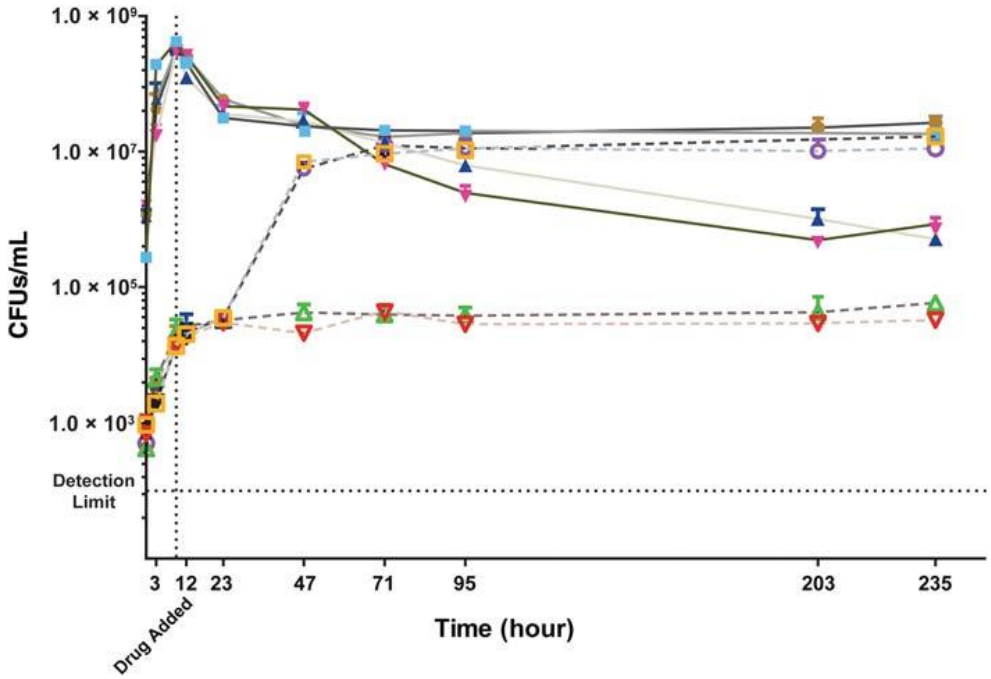
- Fidaxomicine : alternative pour le traitement des ICD
- Antibiotique macrocyclique
- bactéricide
- Cible: ARN polymérase
- Spectre étroit



Saravolatz, CID 2012

Fidaxomicine

- Inhibition de la formation de spores



pas d'ATB
Vanco / Flagyl / rifaximine

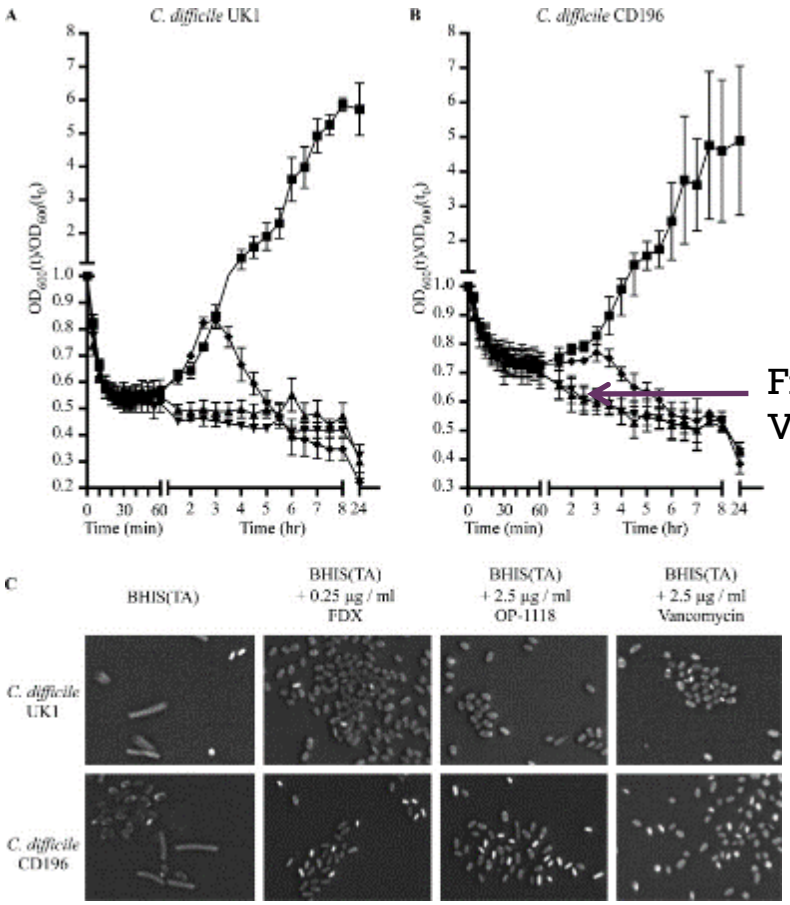
fidaxomicine

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.

Babakhani, CID 2012

Fidaxomicine

- Peu d'impact sur le microbiote colique protecteur
- Inhibition de la germination des spores de Cd
  - Prévention de la synthèse de toxines



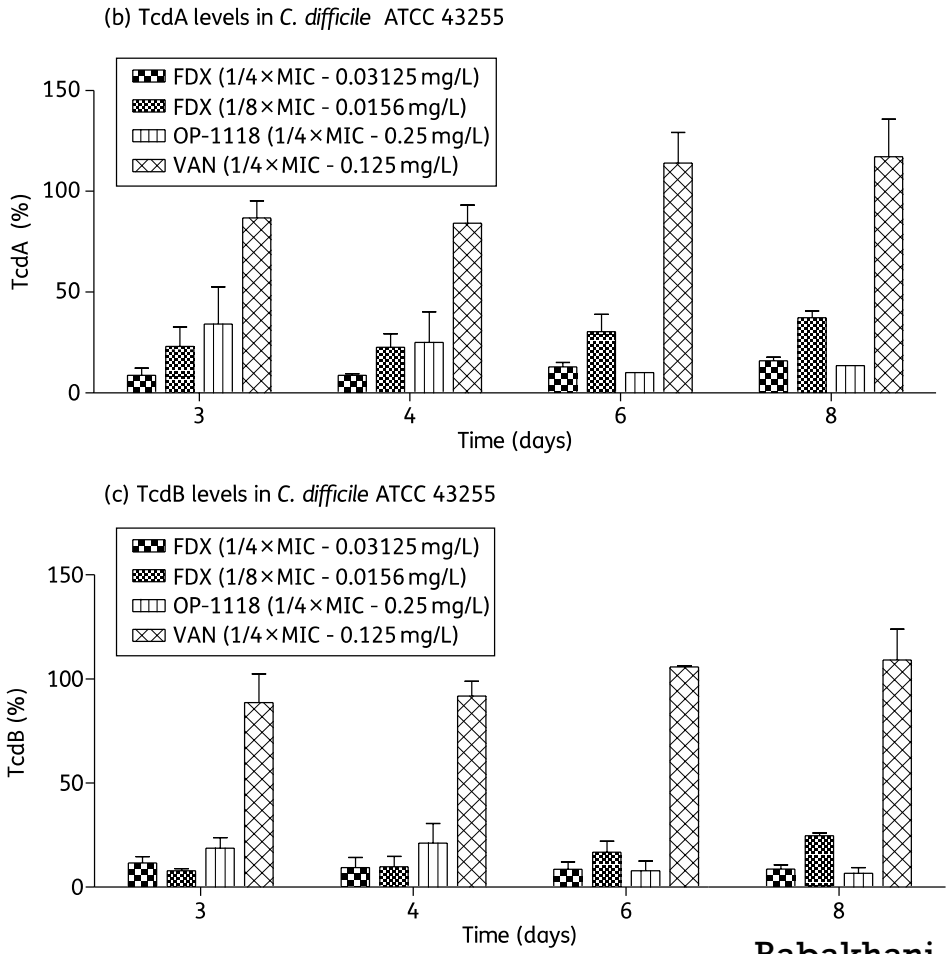
Fidaxomicine
Vanco

Allen, AAC 2013

CID 2012 Babakhani

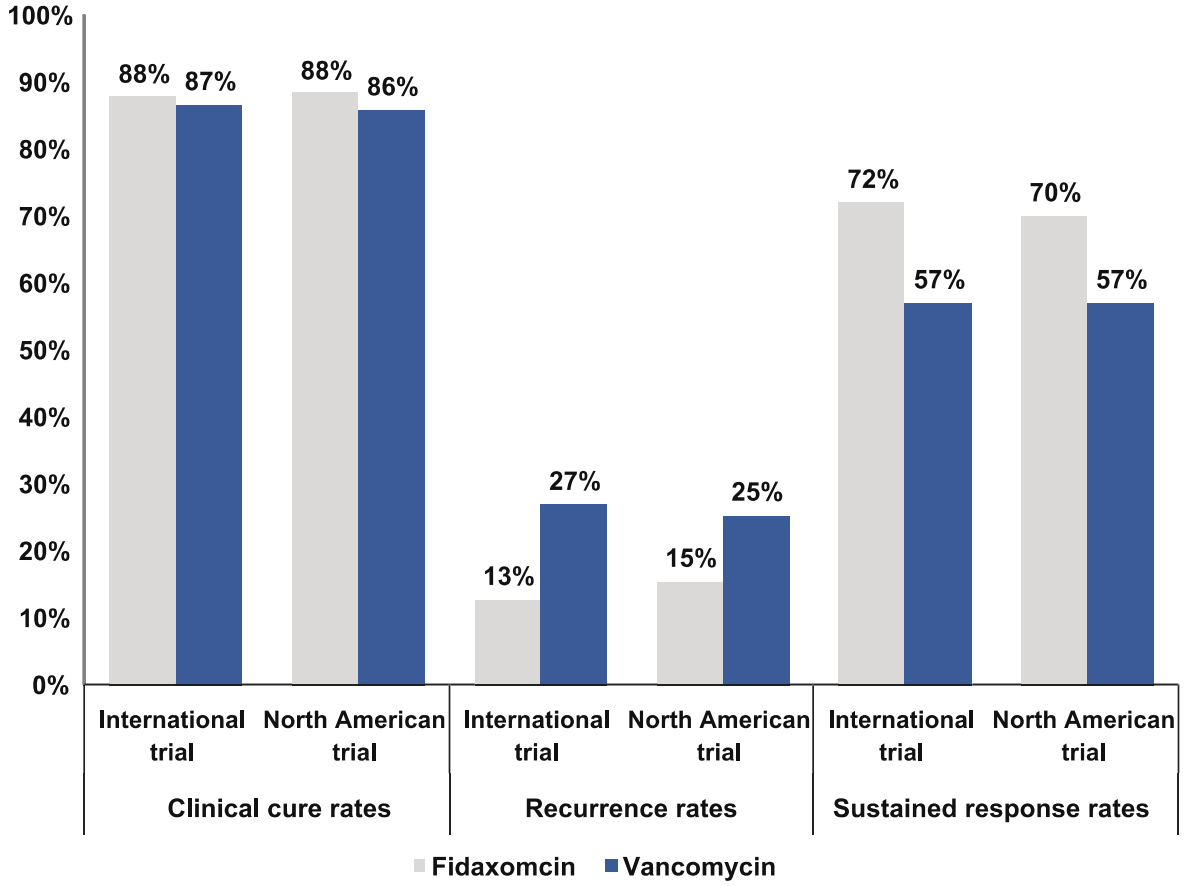
Fidaxomicine

- Inhibition de la production de toxines



Babakhani, J Antimicrob Chemother 2013

Fidaxomicine



Non infériorité pour la guérison clinique

Récurrences + faibles

Supériorité pour la réponse clinique soutenue

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: traitement des récurrences

Délai de récurrence

selon les groupes
fidaxomicine / vancomycine

pour le traitement de la 1ère
récurrence d'ICD

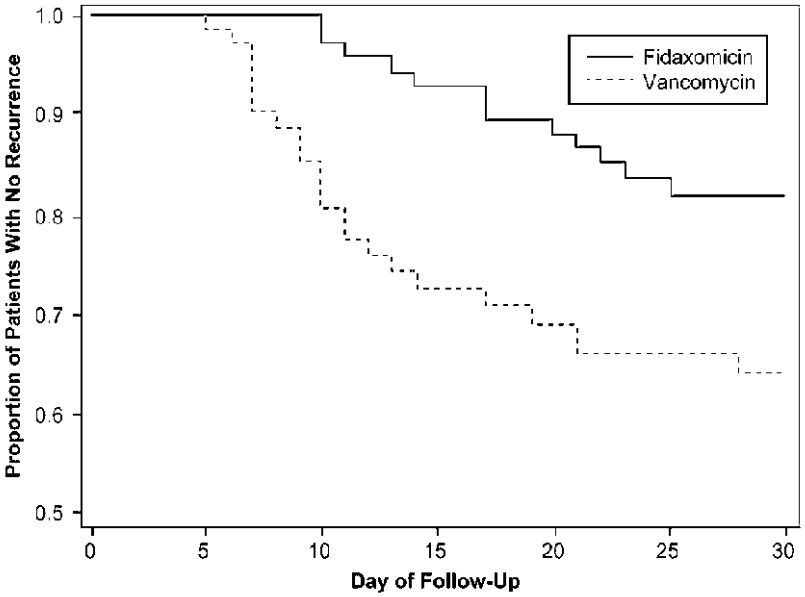


Figure 2. Time to recurrence by treatment group in patients with a prior episode of Clostridium difficile infection. Kaplan–Meier analysis of the probability of recurrence according to treatment group (per-protocol population). Day 0 is defined as the day the patient received the last dose of either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

Cornely, CID 2012

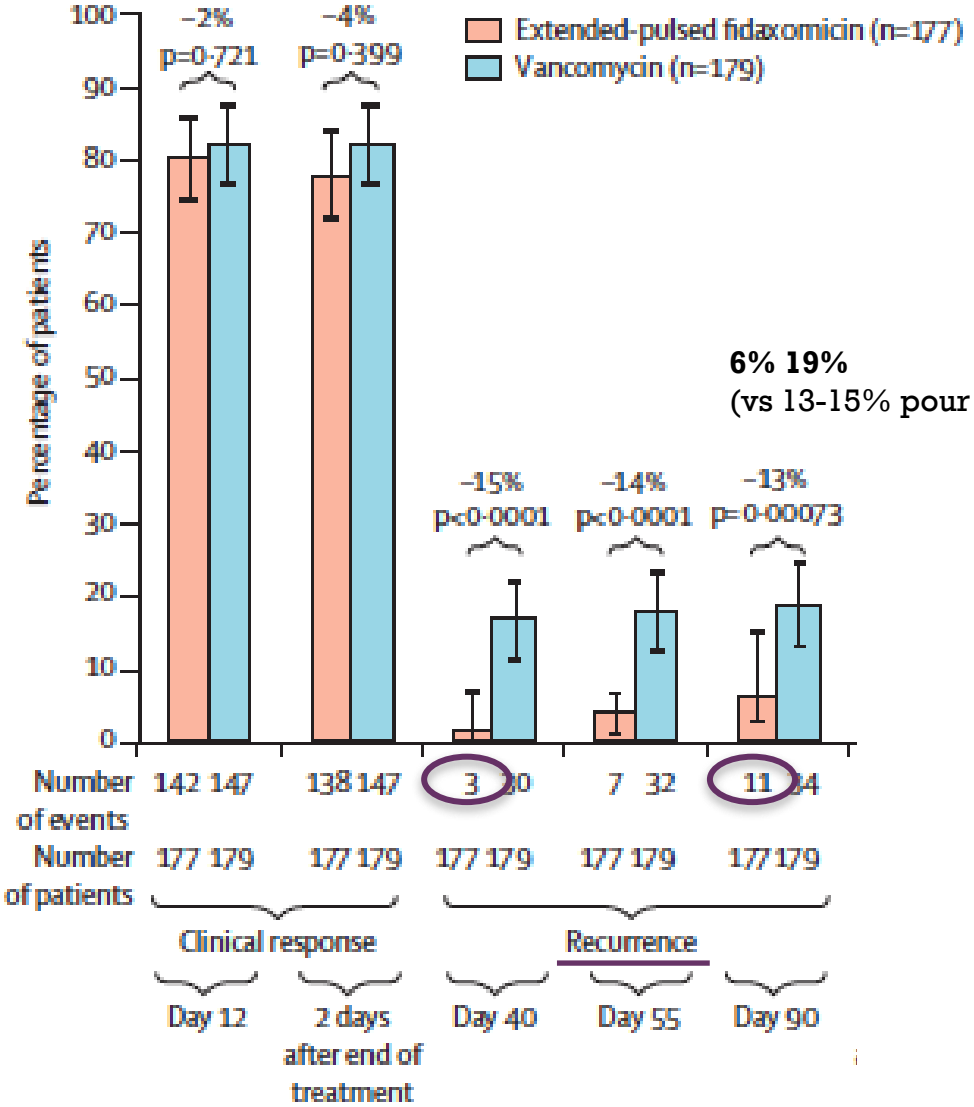
Fidaxomicine pulsée. Essai EXTEND

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 récurrence

- 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

Guery B, Lancet Inf Dis 2017



6% 19%
(vs 13-15% pour fidaxo)

Guery B, Lancet Inf Dis 2017

Fidaxomicine pulsée

- Estimation d'une réhospitalisation évitée tous les 7 patients traités

- Coût identique
- Limite de l'observance
- Bénéfice dès le 1er épisode, pour prévention du maximum de récidives

- Positionnement ?
  - en remplacement du régime standard
  - FDR de récidives
  - formes graves inclues

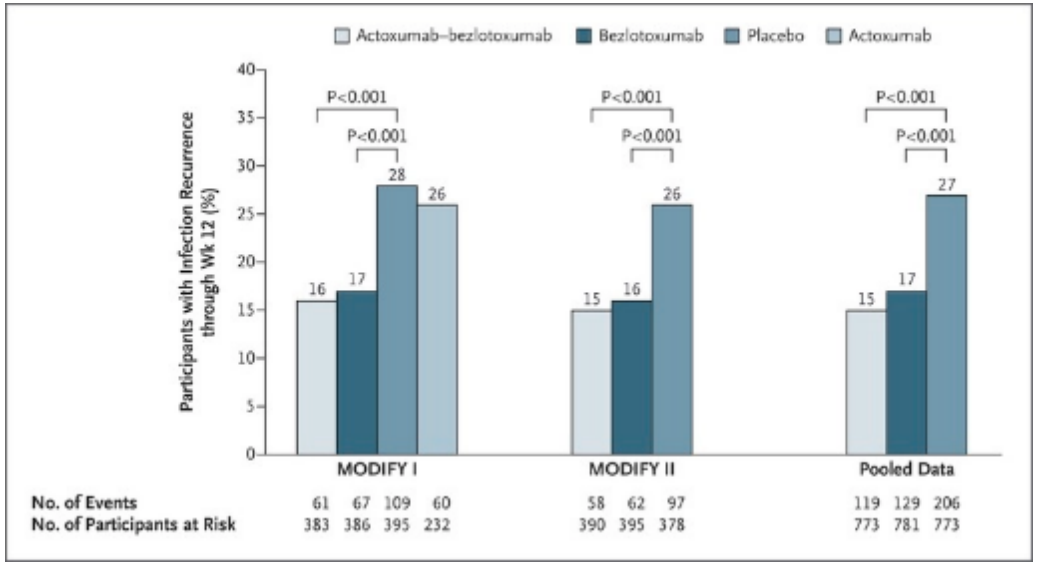
Guery B, Lancet Inf Dis 2017

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 récidives de 40%
- réduction significative des récidives (environ 50%) dans les sous groupes les plus à risque



Wilcox, NEJM 2017

Bezlotoxumab

- bezlotoxumab > placebo: réduction du risque de récidives de 40%
- réduction significative des récidives (environ 50%) dans les sous groupes :

Gerding, CID 2018

Bezlotoxumab

- Bonne tolérance
- Non ATB
- Pas d'induction de résistance
- Pas de déséquilibre du microbiote

- Positionnement ?
  - 1er épisode
  - FDR récurrences
  - Récurrences
  - gravité

Transplantation du microbiote intestinal

- 1ère 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 liquide de selles d'un donneur sain à un patient ayant une ICD, dans le tractus gastro-intestinal

Di Bella, Infectious Disease Reports 2013

Transplantation du microbiote intestinal

27 séries de cas
317 patients

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

Variabilité de l'efficacité selon les protocoles

EI 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)

Gough, CID 2011

Transplantation du microbiote intestinal

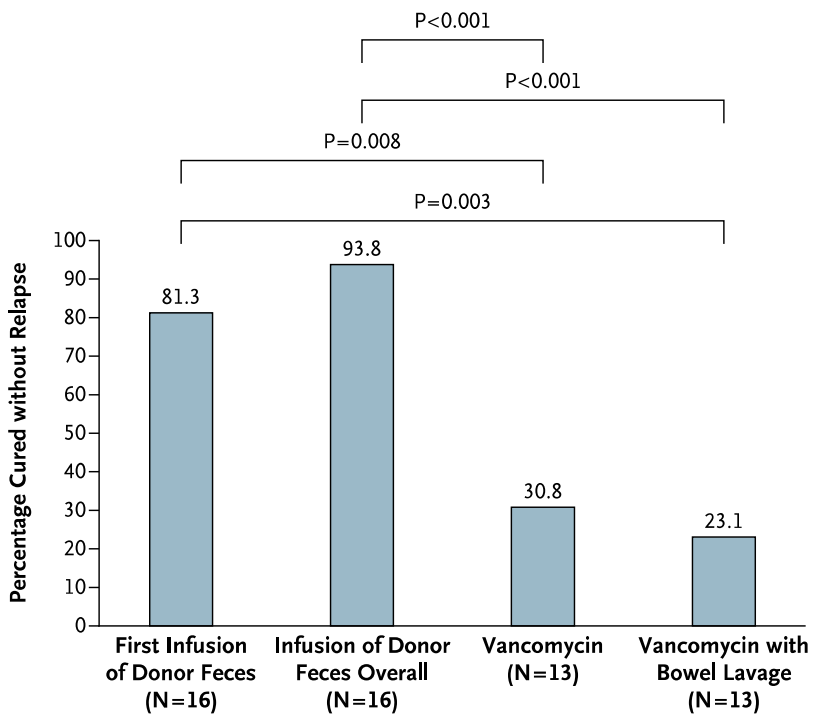


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

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

Van Nood, NEJM 2013

Transplantation du microbiote intestinal

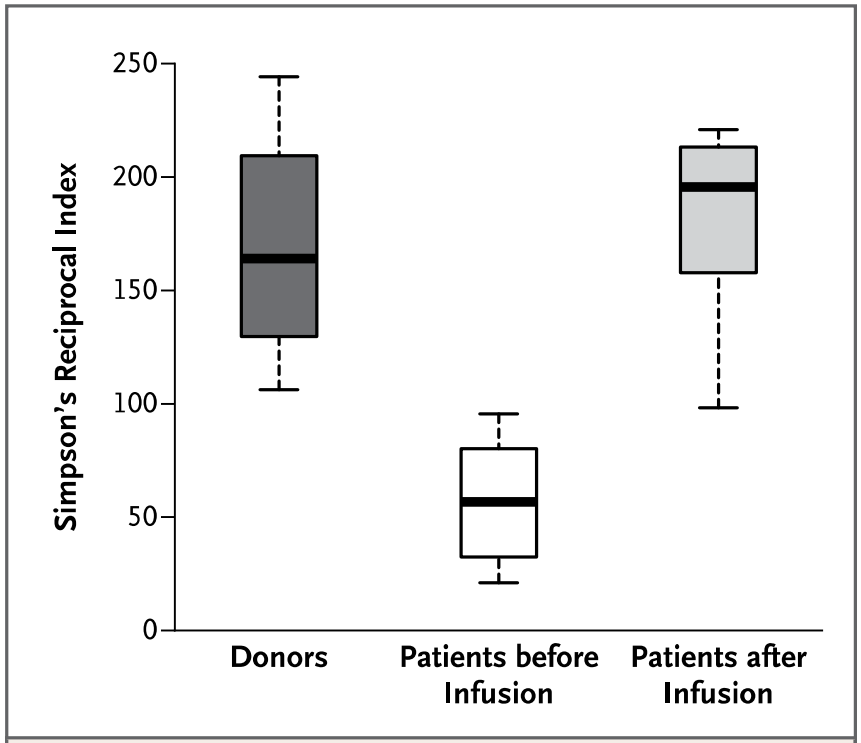


Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

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

Van Nood, NEJM 2013

Transplantation du microbiote intestinal

- 8 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 du microbiote intestinal

3. Quel est le cadre législatif et le contexte réglementaire applicable ?

En France

A ce jour, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal.

Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il doit être considéré comme un **médicament** conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, qui définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. *[…]* ».

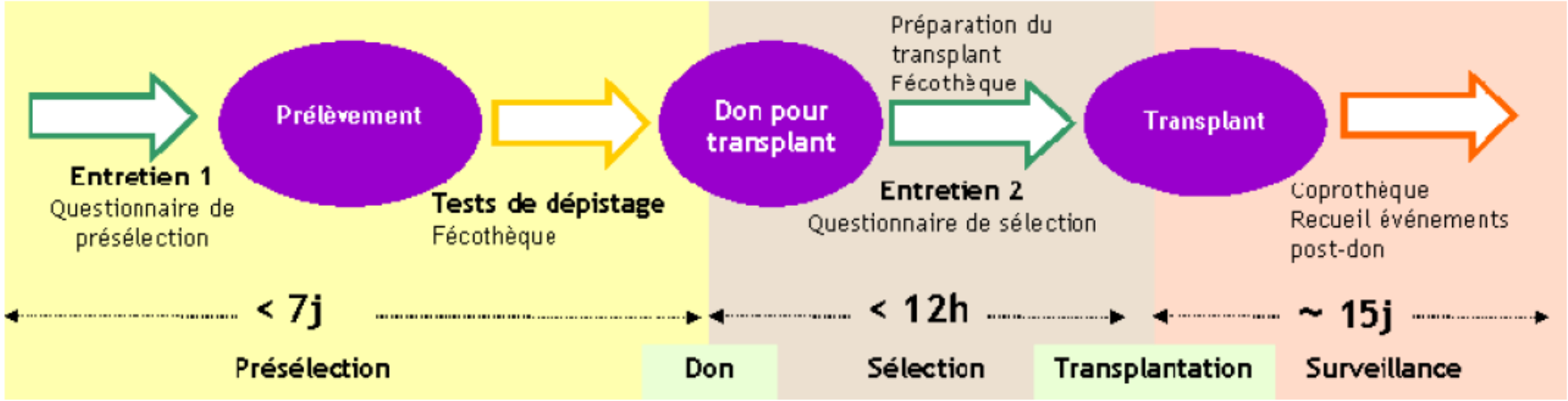
ANSM, 2014, la transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Donneur: questionnaire de présélection

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	▪ Donneur avec une **pathologie chronique connue** ▪ Antécédent de **fièvre typhoïde** ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don	Donneurs avec antécédents familiaux : - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un **traitement curatif au long cours**	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don[3]
Voyages	▪ **Séjour en zone intertropicale** au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ **Hospitalisations à l'étranger** de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)[1]	
Âge	Donneur mineur[2]	Donneur âgé (>65 ans)[4]
Statut pondéral	Non limitant mais	Donneur avec IMC>30[5]

ANSM, 2014, la transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Donneur: sélection



CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRÉCIATION INDIVIDUELLE
▪ **Episode de diarrhée** (>3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage ▪ Situations à **risque de contamination :** - **Voyage à l'étranger** - **Contact avec du sang humain** (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires…) - **Comportement sexuel à risque** - Présence de **lésions anales** (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès)	**Recherche des évènements suivants :** ▪ Consultation médicale (motif) ▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée) ▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)

ANSM, 2014, la transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Profil « idéal » du donneur

- Age : 18-65 ans
- IMC<30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aigüe ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux *(cf. liste proposée en annexe 1)*

ANSM, 2014, la transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Donneur: agents infectieux à dépister

	SANG	SELLES
Bactéries	▪ *Treponema pallidum*	Coproculture standard **et** orientée: ▪ *Clostridium difficile* ▪ *Listeria monocytogenes* ▪ *Vibrio cholerae / Vibrio parahemolyticus* ▪ *Salmonella* ▪ *Shigella* ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques
Virus[1]	▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)[2] ▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV) ▪ Virus des hépatites B et C (HVB[2] HVC[2]) ▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)[3]	▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	▪ *Strongyloïdes stercoralis* ▪ *Toxoplasma gondii*[3] ▪ *Trichinella sp.*	▪ *Strongyloïdes stercoralis* ▪ *Cryptosporidium sp.* ▪ *Cyclospora sp.* ▪ *Entamoeba histolytica* ▪ *Giardia intestinalis* ▪ *Isospora sp.* ▪ *Microsporidies*

ANSM, 2014, la transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Préparation

- Préparation des selles:
  - Collection
  - Filtration
  - Dilution
- Préparation du receveur
  - Prétraitement par Vancomycine orale ?
- Administration tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur
  - SNG / coloscopie / lavement: pas de différence
  - Dans les 24h ou décongélation

Di Bella, Infectious Diseases Reports 2013

Transplantation du microbiote intestinal

- Faible coût
- Relativement simple
- Efficacité et sécurité
- Prometteur pour la prise en charge des ICD difficiles

Recommandations ESCMID

- ICD non grave
- ICD grave
- 1ère récurrence ou risque de récurrence
- ICD récurrentes multiples
- Traitement quand l'administration orale n'est pas possible

Van Prehn, CMI 2021

Recommandations ESCMID

		Initial CDI	1st recurrence	≥2nd recurrence
Standard of Care (SoC)	1st	Fidaxomicin* 200 mg bid 10 days	SoC + Bezlotoxumab	FMT
	2nd	Vancomycin 125 mg qid 10 days	Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days	SoC + Bezlotoxumab
*High risk of recurrence***	1st	Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days		
	2nd	SoC + Bezlotoxumab		
Preferred options not available		Metronidazole 500mg tid 10 days	Vancomycin taper and pulse$	Vancomycin taper and pulse$
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		

Van Prehn, CMI 2021

Recommandations ESCMID

		Initial CDI
Standard of Care (SoC)	1st	Fidaxomicin* 200 mg bid 10 days
	2nd	Vancomycin 125 mg qid 10 days
*High risk of recurrence***	1st	Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days
	2nd	SoC + Bezlotoxumab
Preferred options not available		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.

Van Prehn, CMI 2021

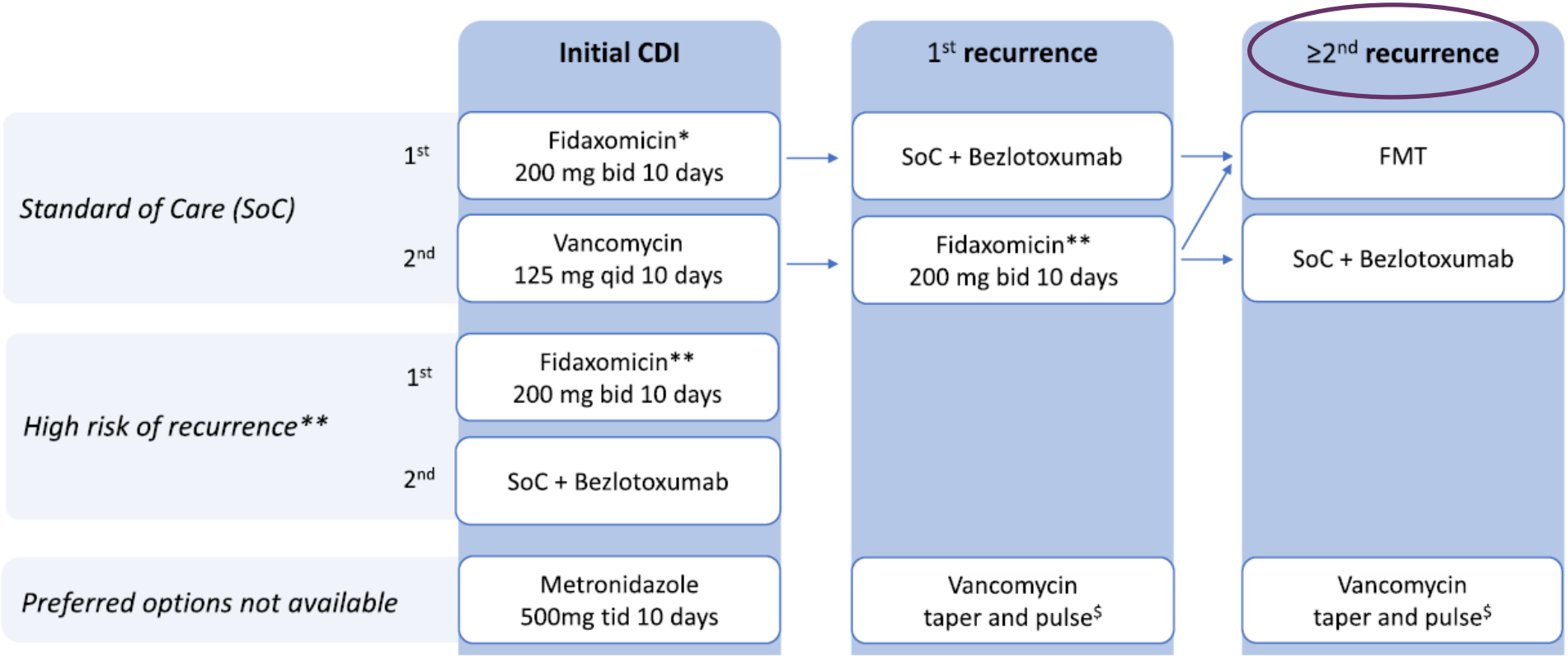
Recommandations ESCMID

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

$ 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.

Van Prehn, CMI 2021

Recommandations ESCMID



Van Prehn, CMI 2021

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

Van Prehn, CMI 2021

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

Van Prehn, CMI 2021

Recommandations 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*

Van Prehn, CMI 2021

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*

Debast, CMI 2014

Prévention

- Utilisation appropriée des antibiotiques
- Hygiène des mains (lavage +++ / SHA)
- Diagnostic rapide
- Précautions complémentaires d'hygiène
- Désinfection de l'environnement (hypochlorite..)
- Vaccination ?

Martinez, RMHP 2012