



# Prise en charge curative et préventive des récurrences de l'infection à *Clostridium difficile*

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes



## Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Comités scientifiques : Astellas, MSD**
- **Invitations congrès : Astellas, Basilea, Gilead, MSD, ViiV**
- **Interventions ponctuelles : Astellas, Basilea, Gilead, MSD, ViiV**
- **Grants : Basilea**

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

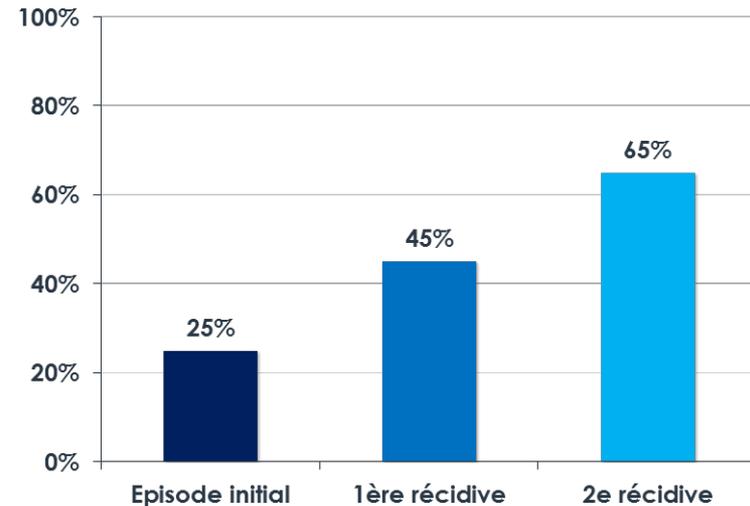
Intervenant : Boutoille David

Titre : Prise en charge curative et préventive des récidives de l'infection à *Clostridium difficile*

-  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  OUI  NON

# Le problème des récives

- **Altération persistante de la flore digestive**  
(aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- **Réponse immunitaire inadéquate**  
(absence de synthèse d'anticorps anti-toxines)
- **Persistance des spores**  
(absence d'éradication par métronidazole ou vancomycine)



# 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

ESCMID : recommandations 2014

# Que disent les recos...

**Traitement des formes à risque de récurrence.  
Traitement des premières récurrences.**

## 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

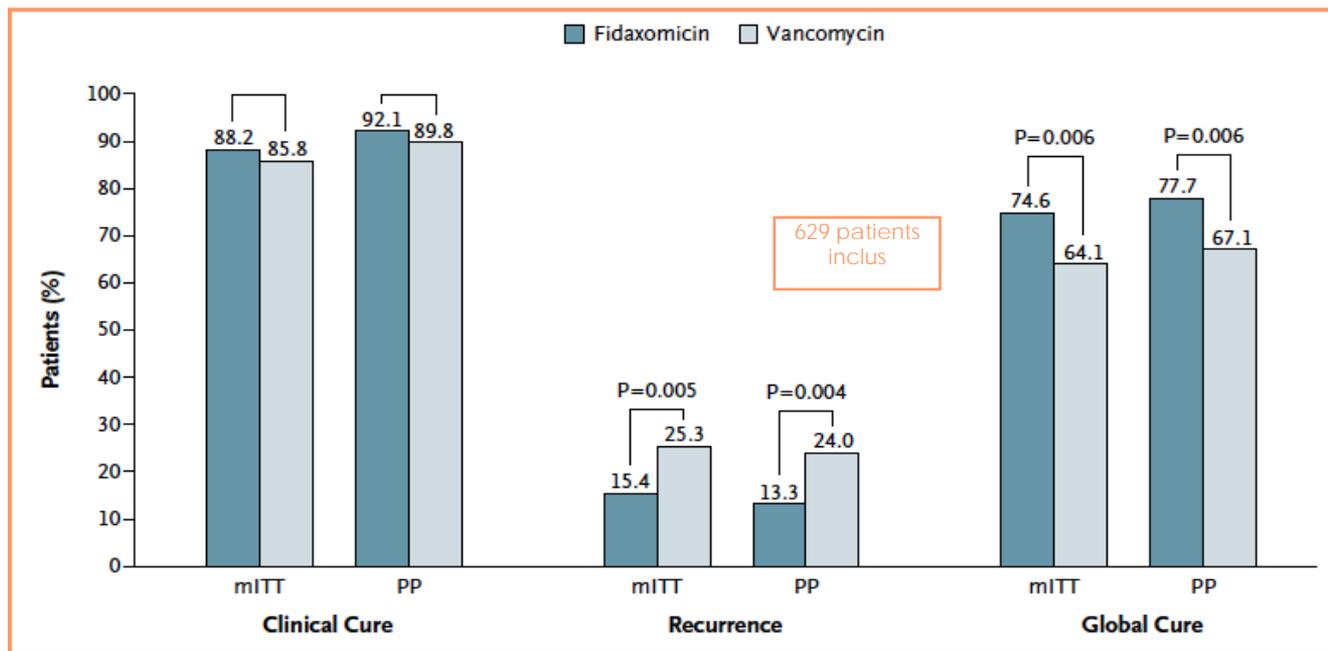
C I

Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j

---

C III

# Fidaxomicine ou Vancomycine ?

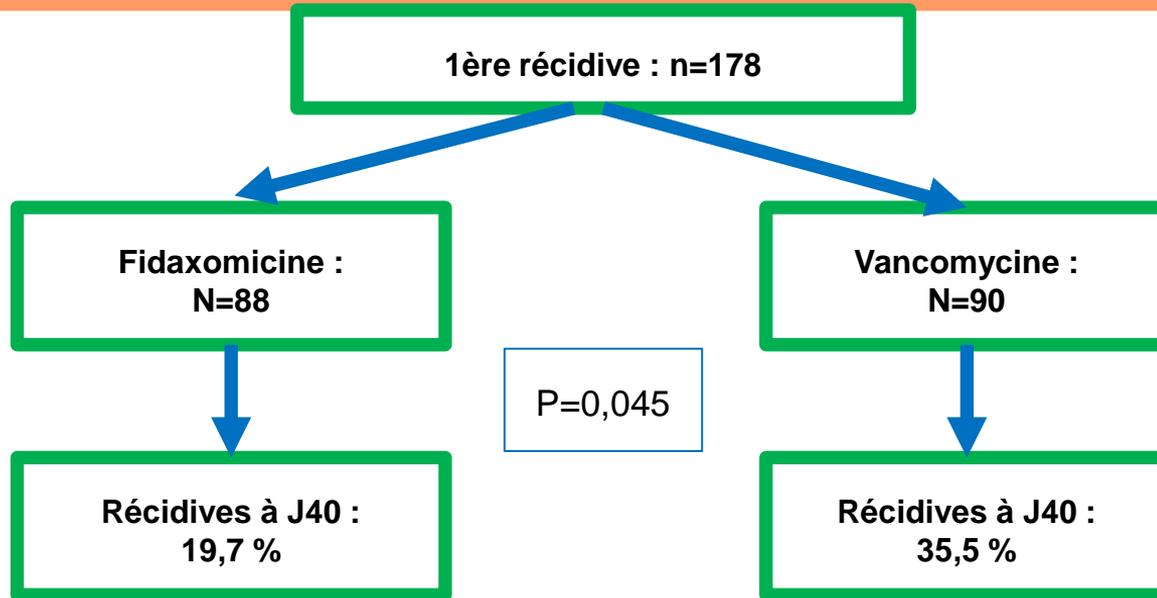


- 1<sup>er</sup> épisode :
- 2 fois moins de récurrence avec la fidaxomicine

TJ Louie et al. *N Engl J Med* 2011

# Fidaxomicine vs Vancomycine sur les récidives

- Deux essais pivots internationaux Fidaxomicine vs Vancomycine.
- Sous-groupe des patients qui en étaient à leur 1ère récurrence.



OA Cornely *et al.* Clin Infect Dis 2012

Etude prospective, monocentrique, française.

99 patients traités par Fidaxomicine

- 42 ICD sévères
- 16 ICD compliquées
- 41 ICD récidivantes
- PCR Ribotype 027 et Toxine binaire (Xpert C. difficile/Epi;Cepheid)

	Clinical form			Recurrence		
	Mild	Severe/complicated	<i>p</i> value	Yes	No	<i>p</i> value
<b>Binary toxin</b>						
Positive	5 (20%)	20 (80%)	<i>p</i> < 0.01	7 (32%)	15 (68%)	<i>p</i> < 0.01
Negative	32 (50%)	32 (50%)		4 (7%)	52 (93%)	
<b>PCR-ribotype 027</b>						
Positive	0	9 (100%)	<i>p</i> < 0.01	2 (29%)	5 (71%)	NS
Negative	37 (46%)	43 (54%)		9 (13%)	62 (87%)	

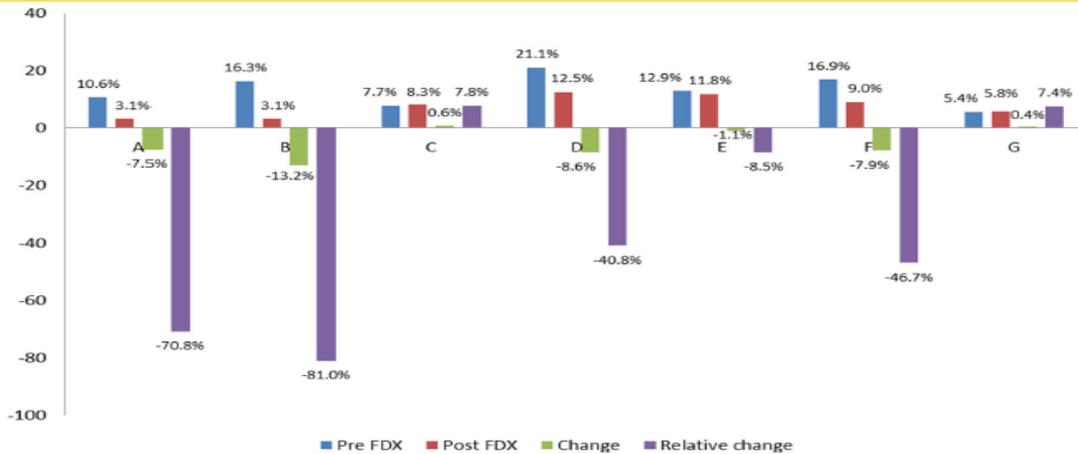
- **8 % récidives si la Fidaxomicine est utilisée sur un premier épisode.**
- **26 % récidives si la Fidaxomicine est utilisée sur une forme déjà récidivante.**

# Stratégie Fidaxomicine en 1ère intention ?

7 hôpitaux anglais.

2 stratégies :

- A et B : Fidaxomicine pour toutes les ICD
- Les autres hôpitaux : fidaxomicine uniquement pour les récidives



● Clostridium difficile infection (CDI) recurrence rates in the pre- and post-FDX observation periods at participating hospitals

**Réduction des récidives :**

- **Significative pour A et B**
- A : 10,6 % à 3,1 %
- B : 16,3 % à 3,1 %
- NS pour les autres

**Réduction de la mortalité à J28 :**

- **Significative pour A et B**
- A : 18,2 % à 3,1 %
- B : 17,3 % à 6,3 %
- NS pour les autres

Goldenberg SD et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016

# Sur le terrain : traitement effectif des ICD en France

## • Réseau national Diftec :

- 17 hôpitaux français
- 287 épisodes
  - 242 1<sup>er</sup> épisodes
  - 31 1<sup>ère</sup> récurrences
  - 14 multirécurrences

- **Métronidazole PO dans 61 % des cas, que l'ICD soit sévère ou pas.**  
(prescrit dans 37 % des récurrences)
- Vancomycine : 30 %
- Fidaxomicine : 14 %

# 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

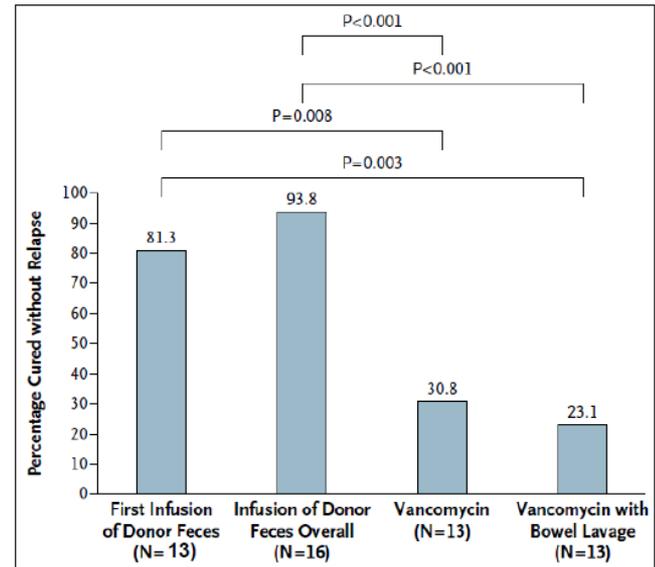
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j B II

## 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. Bartelsman, 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

ESCMID : recommandations 2014

# Indications de la transplantation fécale

- **Colite récidivante à *Clostridium difficile* :**
  - 2<sup>e</sup> récurrence, 3<sup>e</sup> épisode
  - Délai entre 2 épisodes de moins de 8 semaines
  - Malgré un traitement préalable par VANCOMYCINE ou FIDAXOMICINE bien conduit
  - Confirmation de la récurrence avec présence de toxine de *Clostridium difficile* positive
- **Pas de contre indication absolue à la TMF**

# Transplantation fécale : difficultés

- Voie d'administration
- Transplantation de selles fraîches : organisation +++
- Sélection et screening microbiologique du donneur : long et coûteux
- Cotation des actes actuellement non référencée (préparation, transplantation)

# Selles fraîches vs selles congelées

- Etude randomisée
- Double aveugle
- Au moins 2 récurrences
- Administration par lavement

**Table 2. Number of Fecal Microbiota Transplantations and the Proportion With Clinical Resolution at 13 Weeks After Last Transplantation**

No. of FMTs	No. (%) With Clinical Resolution			
	mITT Population		Per-Protocol Population	
	Frozen (n = 108)	Fresh (n = 111)	Frozen (n = 91)	Fresh (n = 87)
1	57 (52.8)	56 (50.5)	57 (62.7)	54 (62.1)
2	24 (75.0)	22 (70.3)	19 (83.5)	20 (85.1)
3-5	13 (87.0)	12 (81.1)	9 (93.4)	9 (95.4)
>5	4 (90.7)	5 (85.6)	2 (95.6)	1 (96.6)
<b>Total</b>	<b>98/108 (90.7)</b>	<b>95/111 (85.6)</b>	<b>87/91 (95.6)</b>	<b>84/87 (96.6)</b>

Abbreviations: FMT, fecal microbiota transplantation; mITT, modified intention-to-treat.

Non-infériorité entre les 2 procédures

CH Lee et al. JAMA 2016

# Modalités futures et perspectives de la TMF

- Banque de selles congelées « EFS like »
- Crapsule, Openbiome<sup>©</sup> : « craps (excréments)- capsule »
- Donneur universel ?
  - Microbiote riche : meilleure réponse ?
- Probable amélioration des conditions de la TMF grâce à la congélation et la mise en capsule

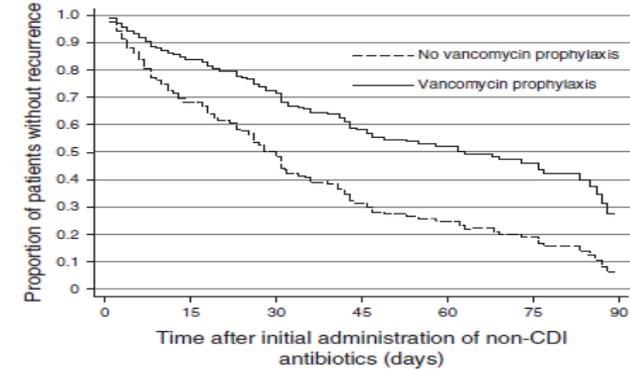
# Y-a-t-il une prophylaxie des récurrences, en cas d'antécédent d'ICD et de nouveau traitement antibiotique ?

**Table 3. Multivariate analysis for *Clostridium difficile* infection recurrence after a *C. difficile* infection with subsequent antibiotic exposure (CDI-AE)**

Characteristics	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Age, years <sup>a</sup>	1.01 (1.00–1.03)	0.02
<i>Number of CDI episodes prior to CDI-AE</i>		
None	1.00	
One	3.59 (2.52–5.13)	<0.0001
≥2	4.88 (3.38–7.06)	<0.0001
<i>Vancomycin prophylaxis</i>		
No	1.00	
Yes	0.59 (0.43–0.80)	0.007

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup>For each 1-year increase in age.



**Figure 3.** Age-adjusted probability of *Clostridium difficile* infection (CDI) recurrence according to vancomycin prophylaxis status, when the CDI with subsequent antibiotic exposure was at least the first recurrence ( $n=172$ ).

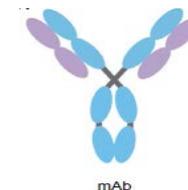
- En cas de nouvelle administration d'antibiotiques, la vancomycine (125 mg X 4 /j) diminue de 40 % les récurrences, uniquement s'il y a déjà eu une récurrence, mais pas après un 1er épisode.
- Le Métronidazole en prophylaxie ne fonctionne pas (absorption trop rapide).

# Place de l'immunothérapie

**Rationnel** : les individus qui synthétisent rapidement des anticorps anti-toxines sont ceux qui font les formes les moins sévères et qui récidivent moins.

## Anticorps monoclonaux

- Actoxumab (MK-3415) : anticorps anti-toxine A
- **Bezlotoxumab (MK-6072) : anticorps anti-toxine B**



Essais internationaux de phase 3 (Modify 1 et 2) : > 2400 patients.

- Evaluation : Actoxumab + Bezlotoxumab vs Bezlotoxumab seul vs PCB
- Objectif principal : étudier l'efficacité sur la prévention des récurrences
- Traitement curatif de l'épisode en cours à la discrétion du clinicien.

## Main Baseline Characteristics

(Full Analysis Set)

	Acto+Bezlo (N = 773)	Bezlo (N = 781)	Placebo (N = 773)
Inpatient	68%	68%	67%
Metronidazole	49%	49%	48%
Vancomycin	48%	48%	48%
Fidaxomicin	3%	4%	3%
Age ≥65 years	57%	50%	52%
CDI in past 6 months	26%	28%	28%
≥2 previous CDI episodes	13%	13%	16%
Severe CDI (Zar score ≥2)	18%	16%	16%
027 ribotype <sup>†</sup>	16%	18%	21%
Immunocompromised <sup>‡</sup>	20%	18%	21%

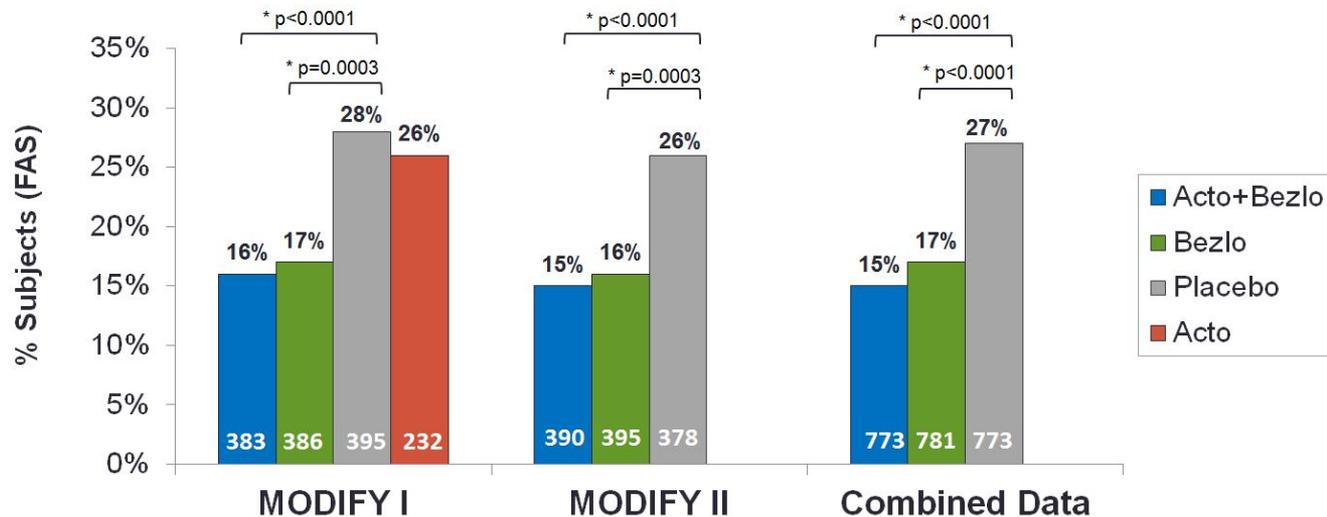
<sup>†</sup> Among FAS subjects with baseline organism isolated

<sup>‡</sup> Based on medical conditions or medications received that would result in immunosuppression

# Essais Modify 1 et 2 : résultats

## Primary Endpoint: CDI Recurrence

*Both acto+bezlo and bezlotoxumab were superior to placebo in preventing CDI recurrence*

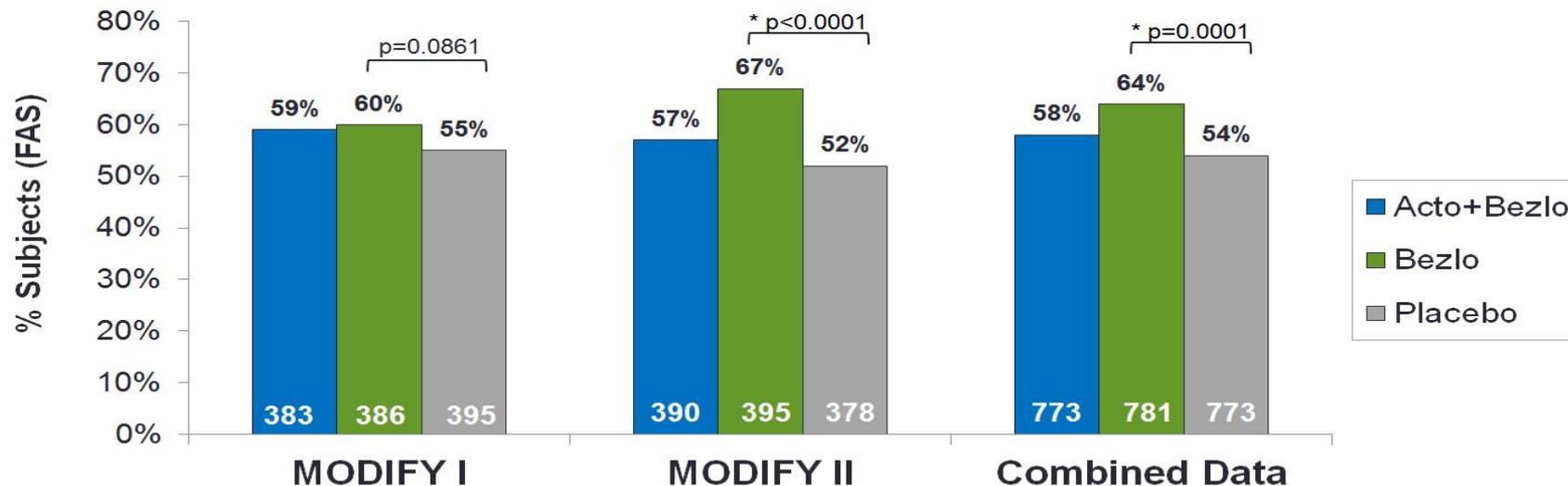


\* Significantly different from placebo, one-sided p-value

# Essais Modify 1 et 2 : résultats

## Secondary Endpoint: Global Cure

*Bezlotoxumab was superior to placebo for global cure in MODIFY II and combined data; acto+bezlo failed to demonstrate superiority*



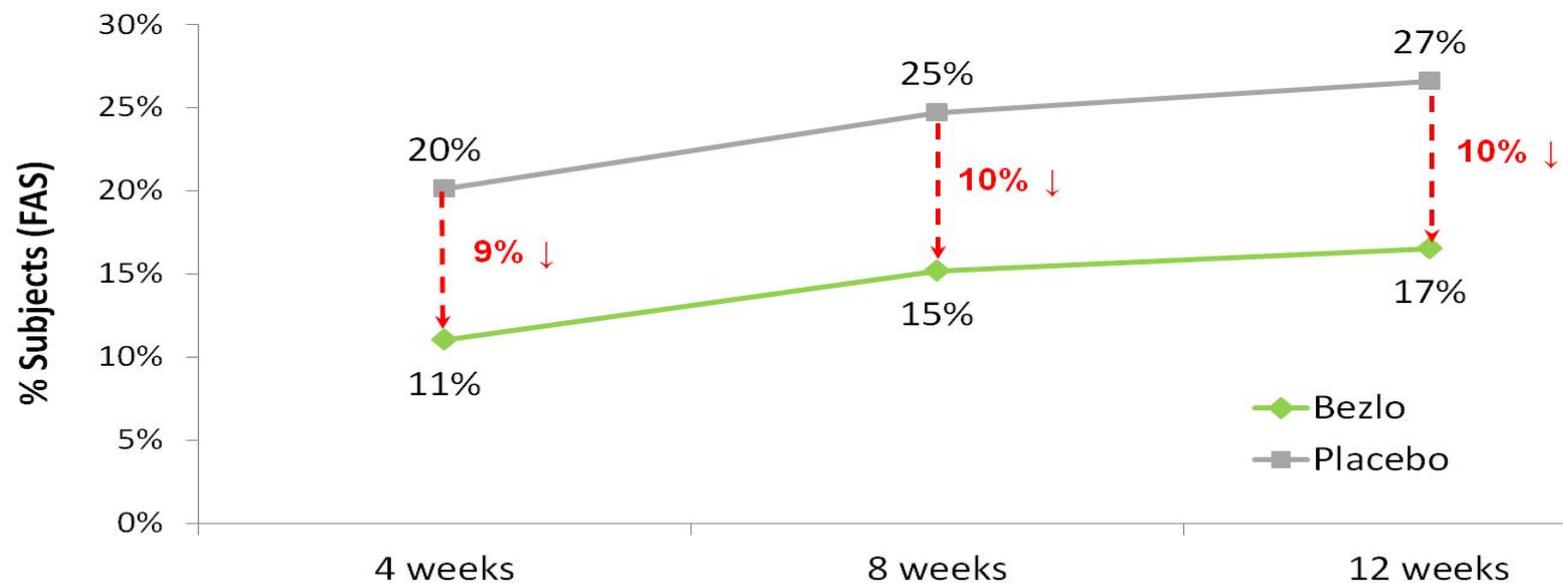
\* Significantly different from placebo, one-sided p-value

# Essais Modify 1 et 2 : résultats

## CDI Recurrence by Time Point

(Combined Data)

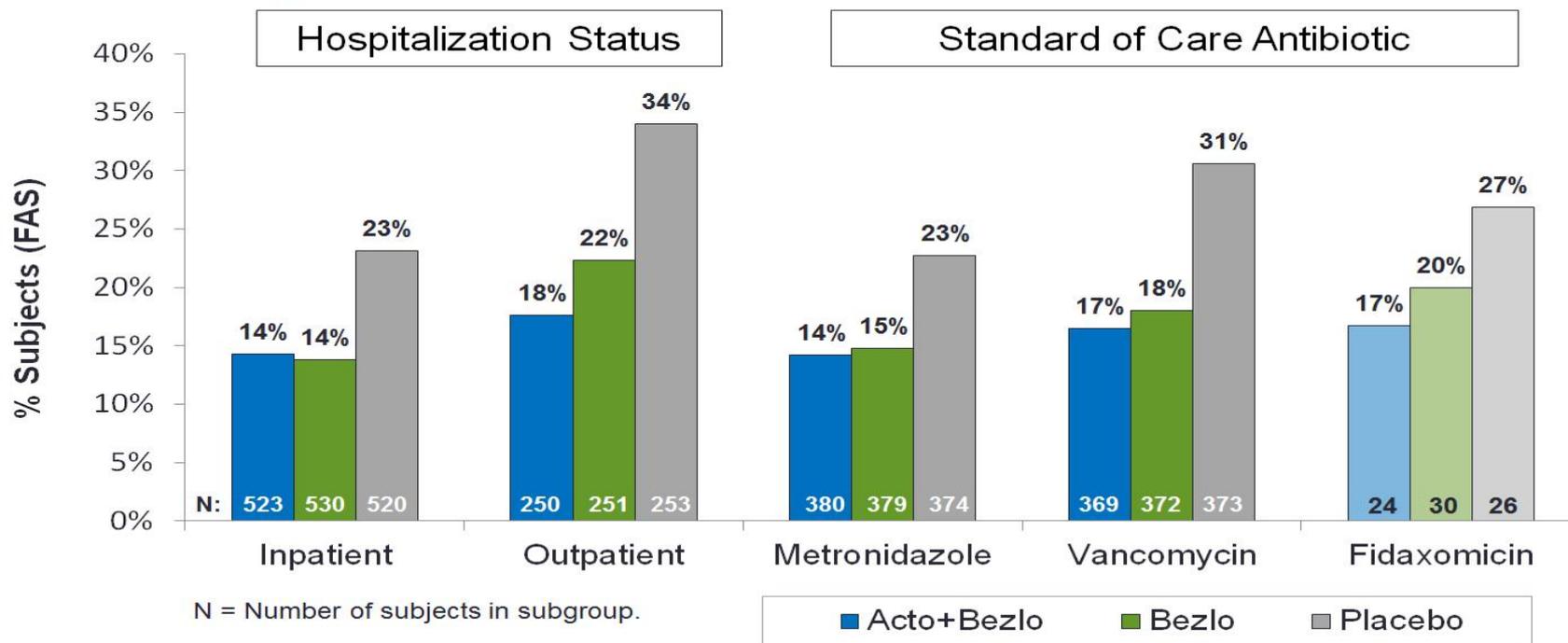
*Efficacy was sustained over 12 weeks of follow-up*



# Essais Modify 1 et 2 : résultats

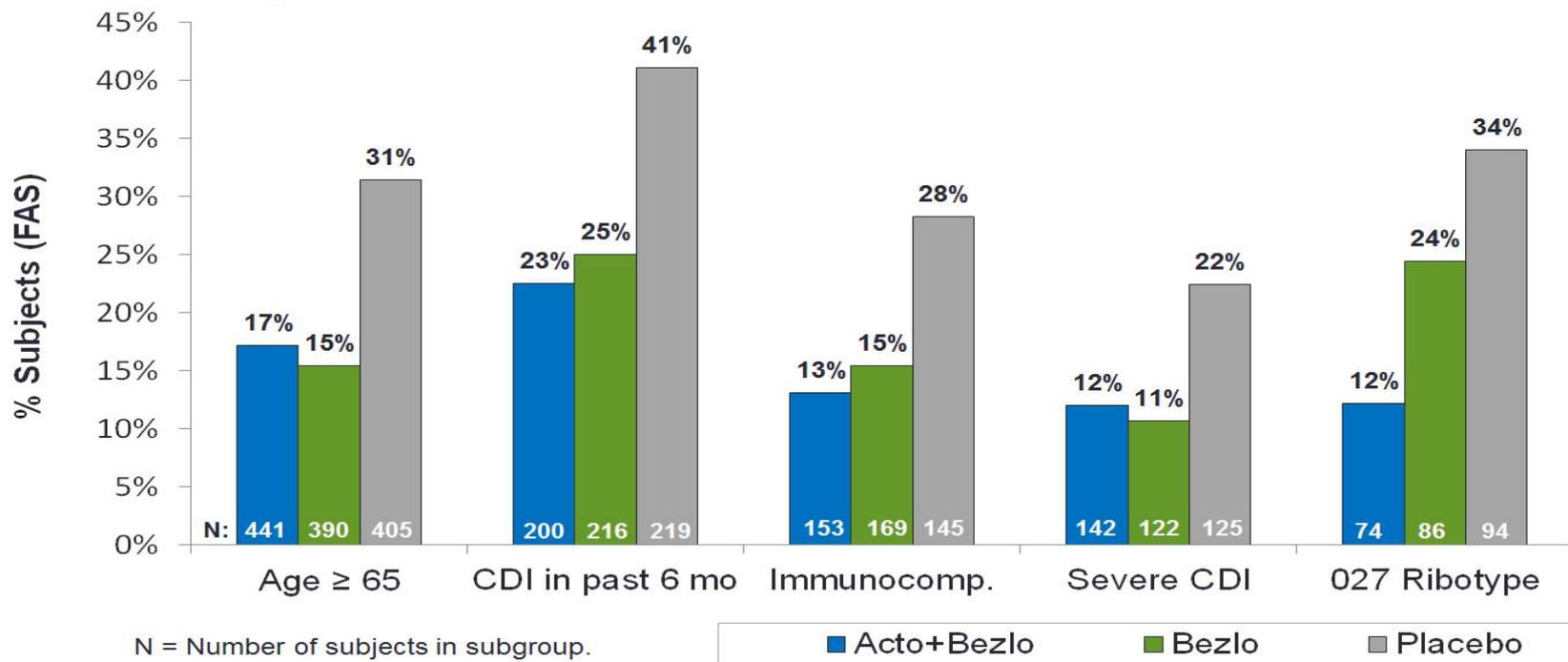
## CDI Recurrence by Subgroup: Stratification Variables

(Combined Data)



# Essais Modify 1 et 2 : résultats

## CDI Recurrence by Subgroup: Risk Factors for Recurrence (Combined Data)



# Take-home messages

- Populations à risques de récurrence bien identifiées.
- La fidaxomicine devrait être le traitement de 1<sup>ère</sup> intention des formes à risque de récurrence.
- Indication de la transplantation fécale dès la 2<sup>ème</sup> récurrence.
- Perspective proche : le Bezlotoxumab réduit le risque de récurrence chez les patients à risque, quel que soit le traitement antibiotique associé.

- Merci pour votre attention.