



Actualités sur la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*

Dr T Galpérine
CHUV Lausanne-CHRU Lille



Intervenant : GALPERINE TATIANA

Titre : Infections à *Clostridium difficile* : prévention, diagnostic et traitement



L'orateur ne souhaite pas répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique :
MSD, Astellas



OUI

NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents :
Astellas, MSD



OUI

NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Astellas, MSD , Pfizer, Gilead



OUI

NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique
Astellas, Actelion, MSD



OUI

NON

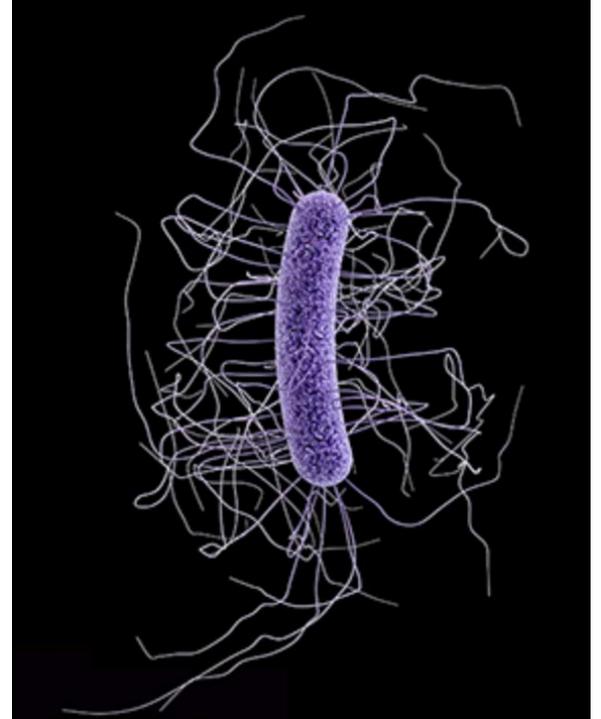
Introduction

✓ Traitement curatif

- ✓ Etude EXTEND: Fidaxomicine pulsée
- ✓ Actualité métronidazole

✓ Traitement préventif

- ✓ Etude MODIFY I/II Bezlotoxumab
- ✓ Actualité TMF



Introduction

✓ Traitement curatif

- ✓ Etude EXTEND: Fidaxomicine pulsée
- ✓ Actualité métronidazole

✓ Traitement préventif

- ✓ Etude MODIFY I/II Bezlotoxumab
- ✓ Actualité TMF



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

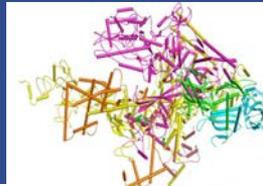
Promoteur Astellas Pharma Europe Ltd

Prescription hors AMM



- 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

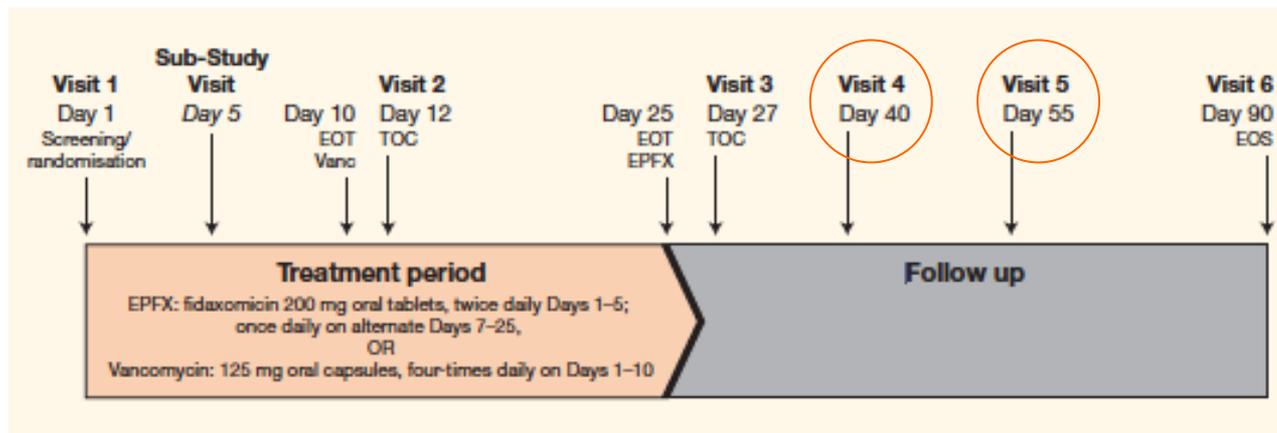
	J7										J25												
Vanc	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V													
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V													
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V													
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V													
Fidax	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F
	F	F	F	F	F																		

F = fidaxomicin 200mg oral tablets

V = vancomycin 125mg oral capsules

Objectifs

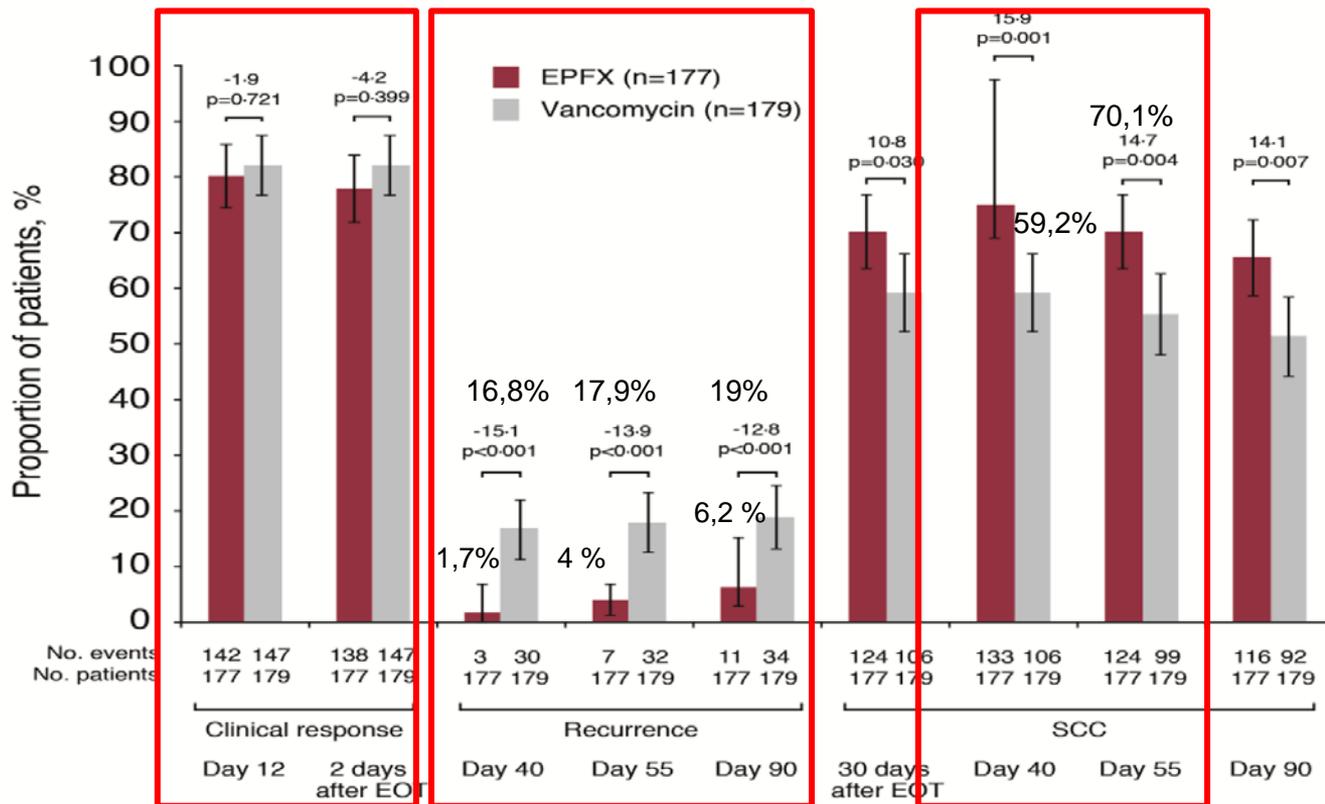
- **Objectif principal:** Guérison clinique soutenue (SCC) à J30 de la fin du traitement soit J55 pour FDX et J 40 pour Vanco.



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)
Severité 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

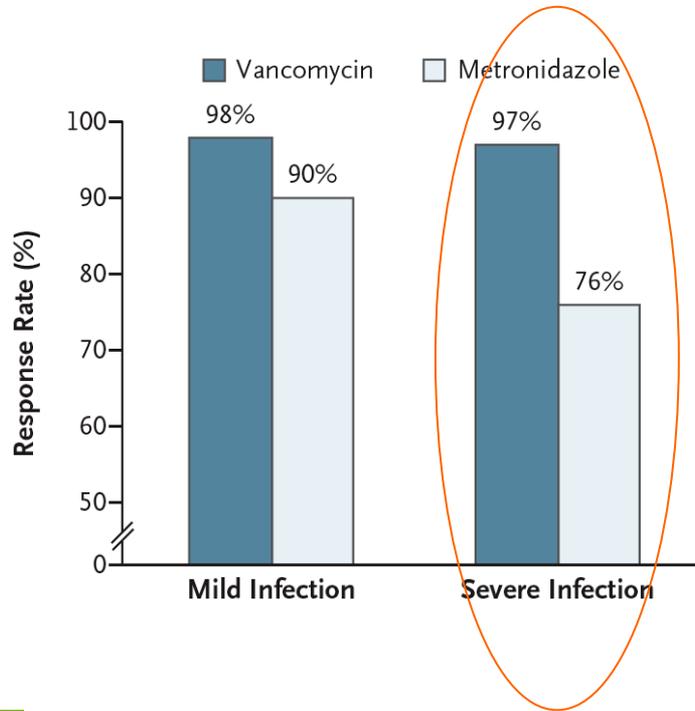
Conclusions EXTEND

- FDX en régime pulsé > Vancomycine en terme de guérison persistante à J30 et 12 semaines.
- Réduction significative du nb de récurrence 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
 - 1^{er} épisode population avec FDR récidive (gériatrie, ATB, onco..)
 - 1^{er} récidive
- Limites :
 - Observance ? aide à développer
 - Attention si patient n'a pas de mutuel (idem régime standard)
 - Place pour multi récidives non démontrée dans cette étude
 - Bras comparateur

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 : récidive 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

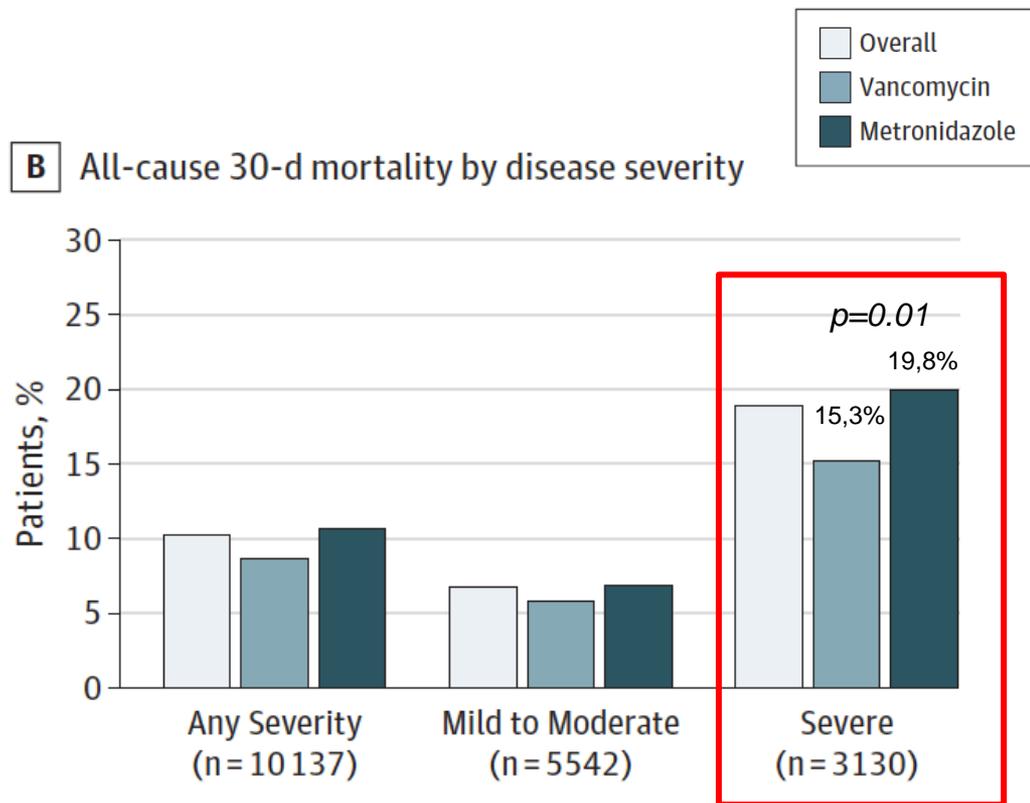
Characteristic	Any Severity Cohort		Mild to Moderate Cohort		Severe Cohort	
	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole
Patient Characteristics						
No. of patients	2068 (20.4)	8069 (79.6)	1111 (20.4)	4341 (79.6)	629 (20.1)	2501 (79.9)

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 en chez les patients ayant une forme sévère
- **Définition sévérité IDSA** : ≥ 15 000/mm³, créatinine x1,5 ou plus (dans les 4 jours ICD) /baseline (90 jours avant l'ICD)

B All-cause 30-d mortality by disease severity



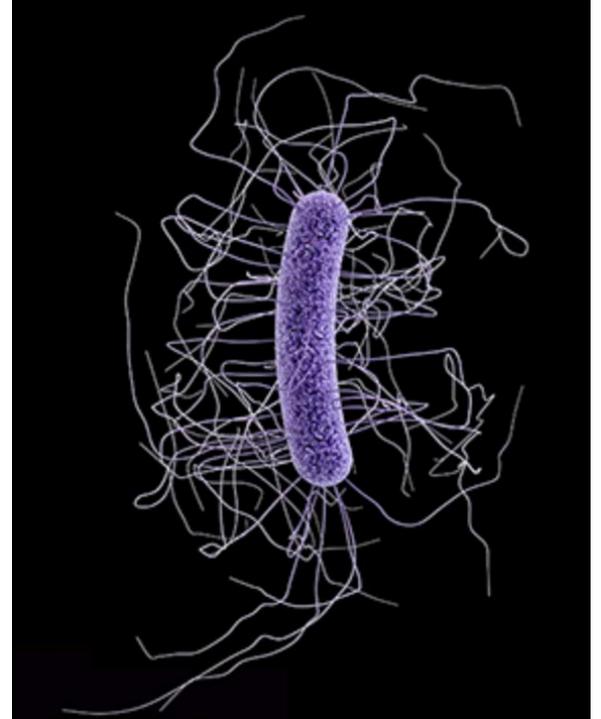
Introduction

✓ Traitement curatif

- ✓ Etude EXTEND: Fidaxomicine pulsée
- ✓ Place du métronidazole

✓ Traitement préventif

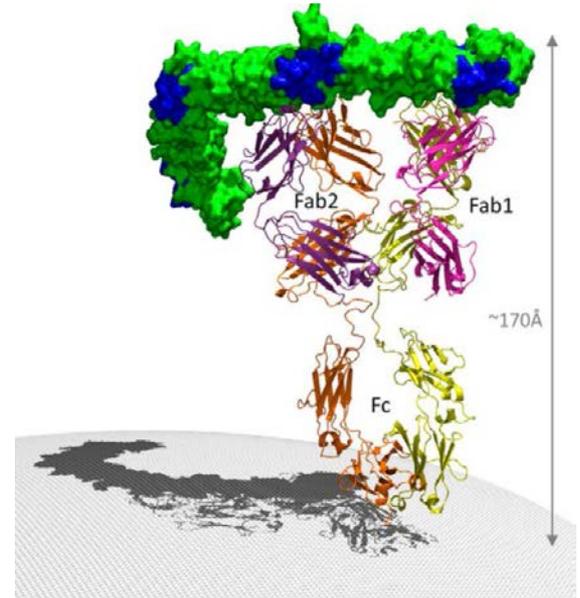
- ✓ Bezlotoxumab
- ✓ TMF



Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*

- Réponse immunitaire dirigée contre les toxines A/B est corrélée à une réduction des récurrences des ICD .
- 2 essais multicentriques internationaux randomisés, double aveugle contre placebo, phase III (MODIFY I et MODIFY II), analyse poolée des patients
- AMM = prévention des récurrences + traitement anti CDI

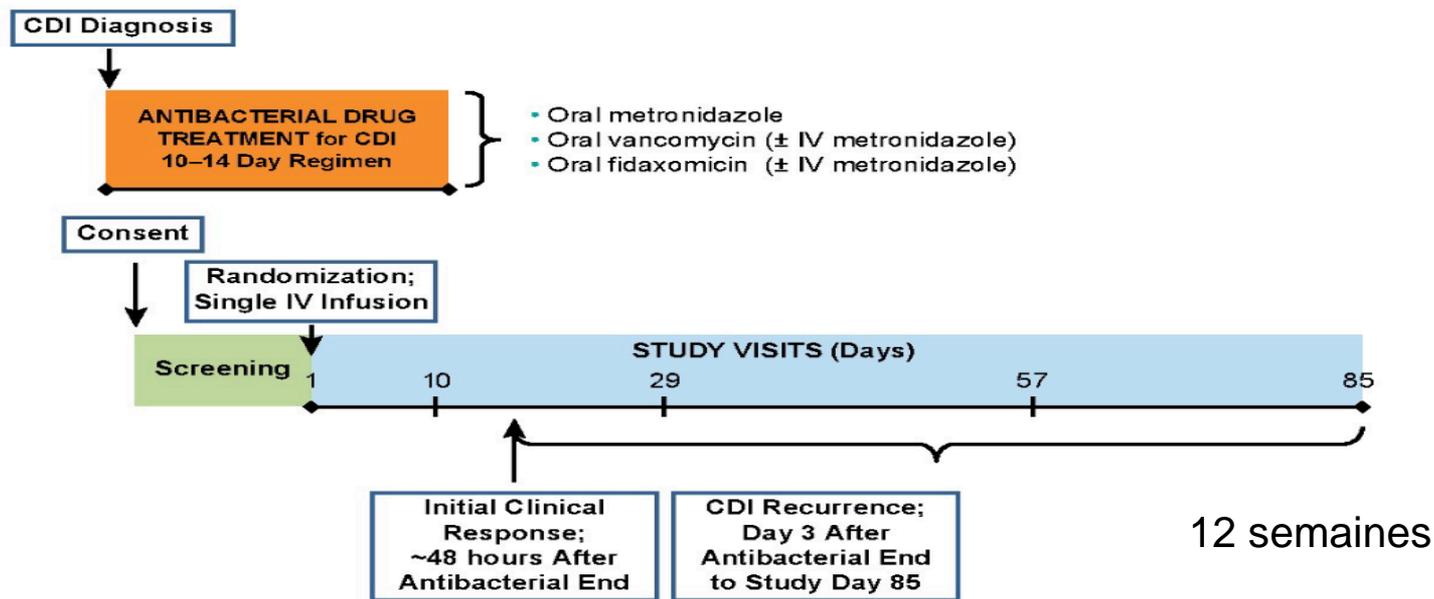


MÉTHODE

- Etude phase III, randomisée, double aveugle, contre placebo. 322 centres. 30 pays.
- 4 groupes de patients
 - ~~Actoxumab 10mg/kg (Modify I seulement)~~
 - **Bezlotoxumab 10mg/kg**
 - ~~Acto+Bezlo 10 mg/kg~~
 - Placebo (NaCl 9%)



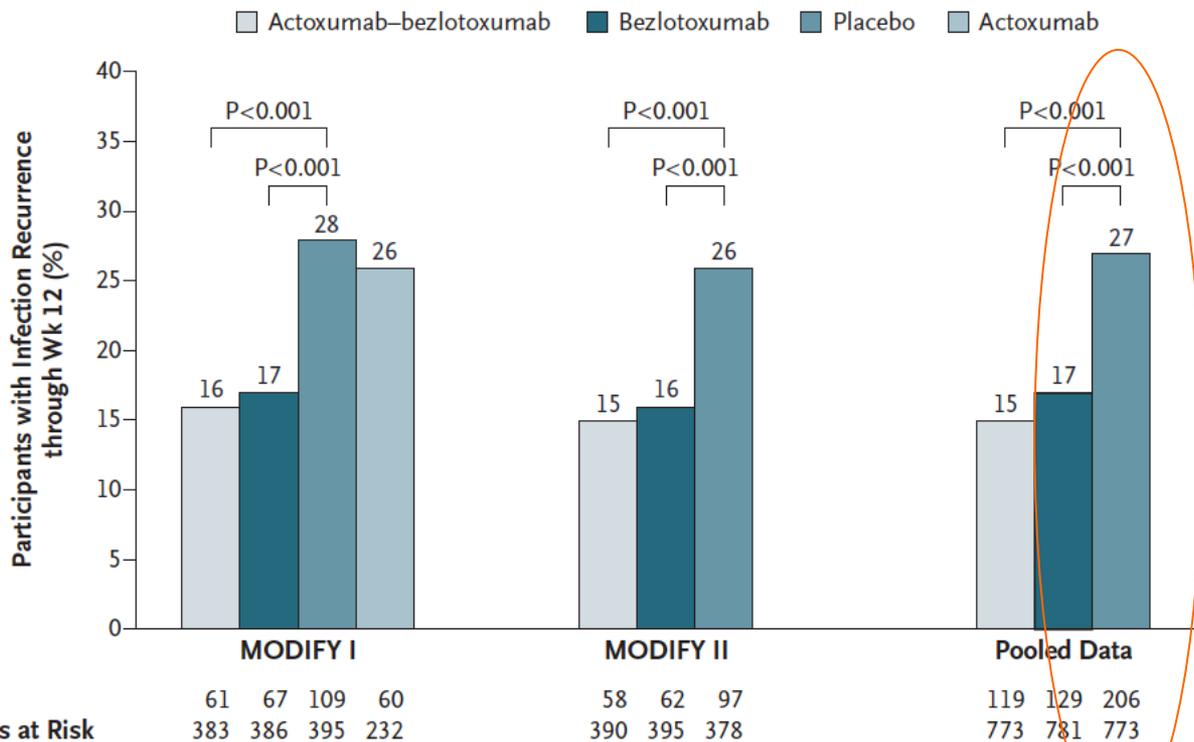
Schéma de l'étude



Objectifs

Objectif principal: % de récurrence ICD dans les 12 semaines de suivi

Pourcentage de récurrence d'ICD pendant les 12 semaines de suivi



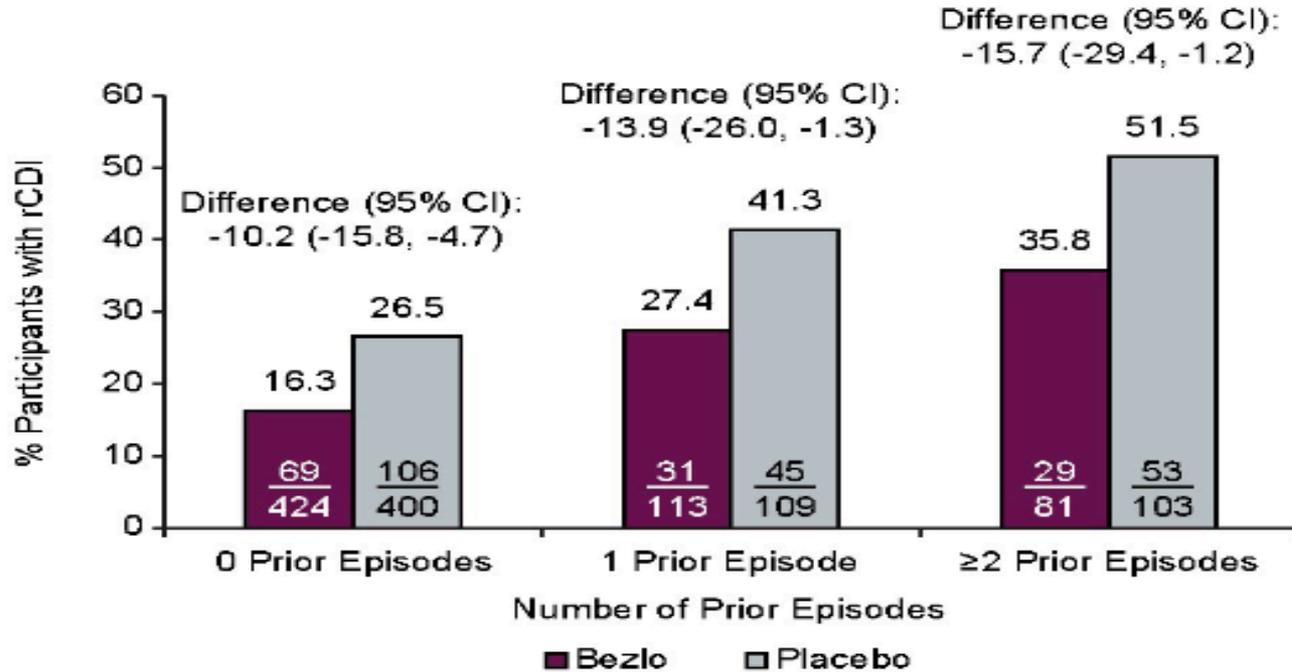
No. of Events
No. of Participants at Risk

61 67 109 60
383 386 395 232

58 62 97
390 395 378

119 129 206
773 781 773

Nombre de récurrences en fonction du Nb d'épisodes antérieures



Conclusions

- Réduction des récurrences avec Bezlotoximab (17%) vs groupe placebo (26 %)
 - Personne 65 ans
 - Immunodéprimé
 - Forme sévère
 - Ribotype 027
- **Limites** : Efficacité moindre dans les ICD récurrentes
- **Place ? Niche**
 - Indication chez le patient très immunodéprimé (onco-hématologie) lors du 1^{er} épisode ou 1^{ère} récurrence ?
 - Multi récurrence si impossibilité ou échec de la TMF malgré un TT ATB bien conduit, FDX tapering + AC ?

FMT depuis les recommandations ESCMID 2014

- Groupe Européens :
 - European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Cammarota G, et al. Gut 2017;0:1–12.
- En France :
 - Groupe Français Transplantation Fécale (SPILF, SNFGE, Pharmaciens,) :
Recommandations 2016 (*Hepato gastro 2015; 22:278-290*)

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.

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} Valerie Sales,^{1,2} George Tomlinson,^{1,2} Mary Jane Salpeter,^{1,2} Allison McGee,^{1,2} Bryan Coburn,^{1,2} David S. Guttman,^{1,2} Donald E. Low,^{1,2} and Susan M. Prodenier^{1,2}

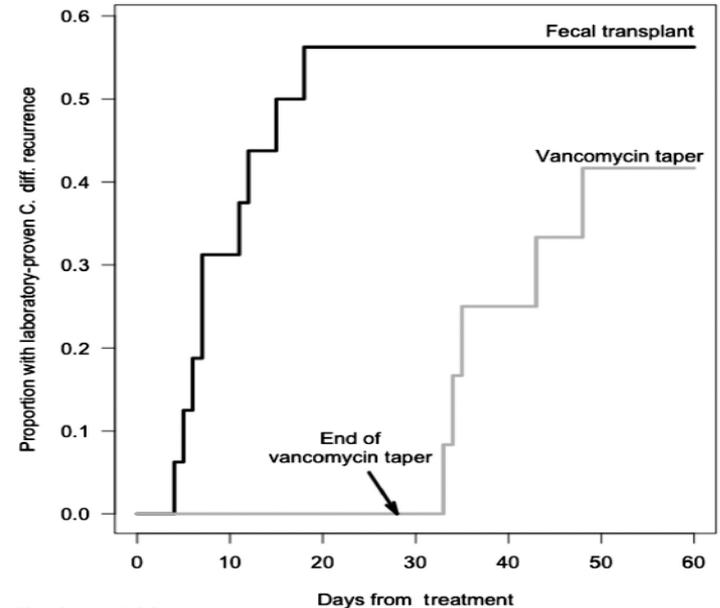
- Étude ouverte, randomisée, monocentrique (Toronto, Canada) compare 14 J vancomycine PO + TMF **par lavement** vs 6 semaines vancomycine taper chez des adultes ayant une ICD récidivantes en cours
- Objectif principal : % récidive confirmée dans les 120 jours de suivi
- Critères d'inclusion :
 - Adultes
 - Au moins 2 épisodes antérieures d'ICD prouvés (EIA/PCR) dont au moins un traité par vancomycine
- Critères exclusion :
 - Immunodépression
 - ICD Compliquées
 - Pathologie digestive chronique
- Analyse du microbiote intestinal (19 donneurs et 3 receveurs en succès).

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)

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



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



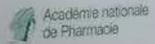
1ère Journée du Groupe Français de Transplantation Fécale Vendredi 16 Juin 2017 - Hôpital COCHIN - 9h - 18h

ACTUALISATION DE LA TRANSPLANTATION FÉCALE EN FRANCE :
ÉTAT DES LIEUX, DERNIÈRES RECOMMANDATIONS ET
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Hôpital COCHIN,
Amphithéâtre JEAN DAUSSET
27 rue du Faubourg St-Jacques
75014 PARIS



Accès :
Métro ligne 6 - Station Saint-Jacques
RER B station Port Royal



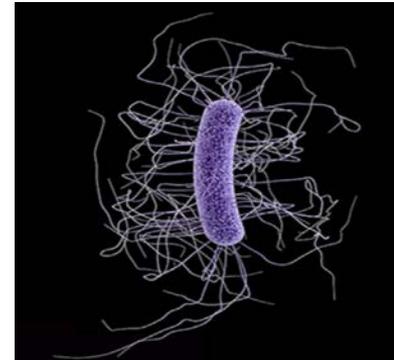


TMF pour la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*

Résultats préliminaires de la première enquête de pratique en France

**Première journée GFTF
16 JUIN 2017**

**Dr Tatiana Galpérine
Maladies Infectieuses
CHUV Lausanne-CHRU Lille**



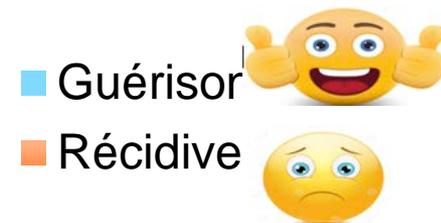
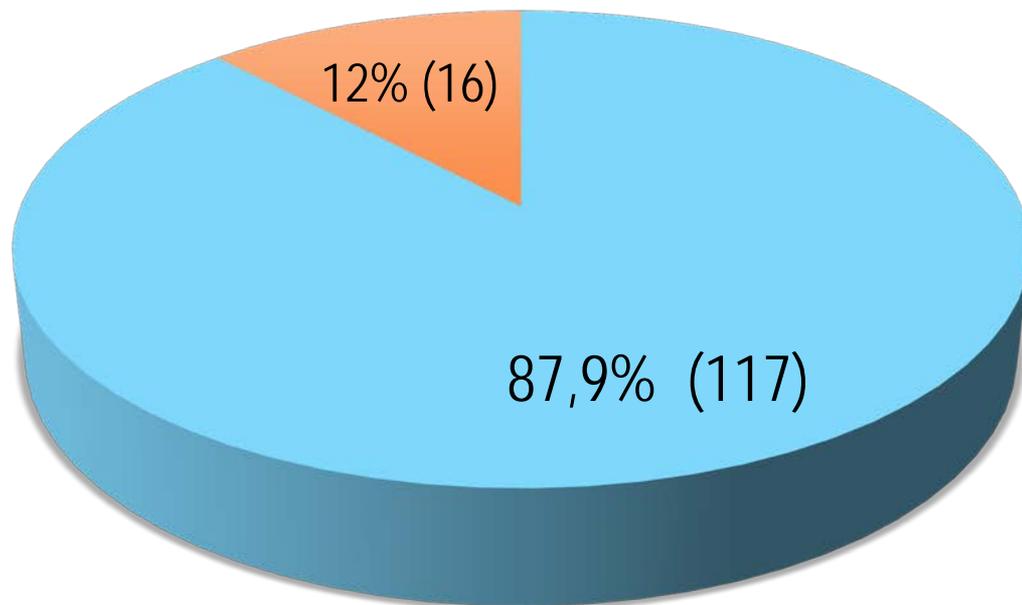
Enquête rétrospective multicentrique en France : Etablissements recrutés par le réseau du GFTF

- **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
 - Anonymisé à partir des dossiers patients

Succès de la TMF S8



Dont 3 échecs par Extériorisation immédiate par lavement



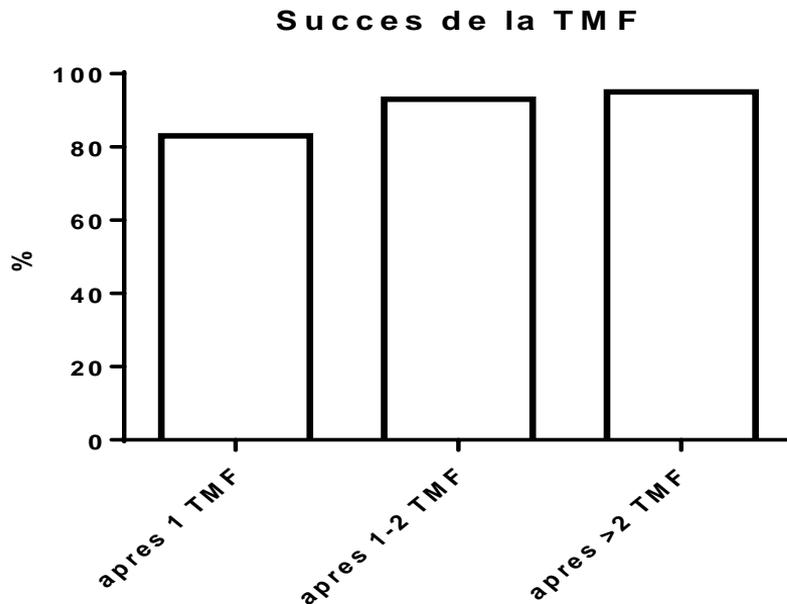
Après la première TMF

Nombre de TMF par patient et efficacité

Nombre de TMF par patient au cours du suivi

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

SUCCES 94,7%



Conclusion



✓ Traitement curatif

- Etude EXTEND: FDX en régime pulsé > vancomycine en terme de guérison persistante à J30 et 12 semaines (<8% récurrence).
- Mortalité > dans le groupe métronidazole vs vancomycine forme grave.
- Avenir proche : Cadazolide, Phase III terminée

✓ Traitement préventif

- Bezlotoxumab: AMM en prévention des récurrences. Efficacité prouvée vs placebo. Place à déterminer.
- TMF reste le traitement de référence des multi récurrences.
 - Intérêt dans les formes compliquées en situation de sauvetage en concertation multidisciplinaire.
 - Nouvelle Recommandation GFTF.
 - Groupe de travail sur les donneurs avec la SFM.