



# 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

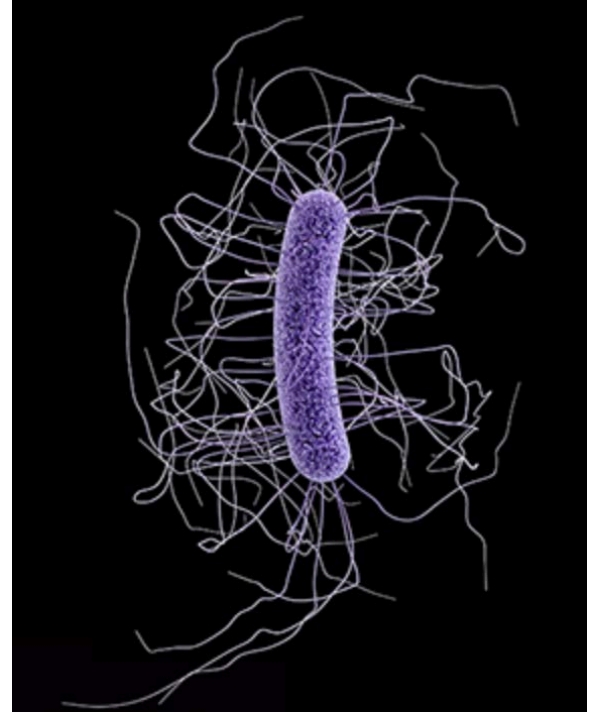
# Introduction

## ✓ 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

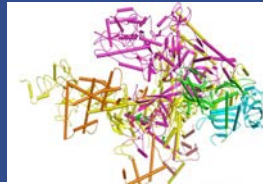
Promoteur Astellas Pharma Europe Ltd

**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 :  $\geq 60$  ans,
  - ICD confirmée (diarrhée + par présence de toxine A ou B dans les selles
  - 1<sup>er</sup> épisode, 1-2 récidives.

# Traitement de l'étude



## Traitement (allocation 1:1)

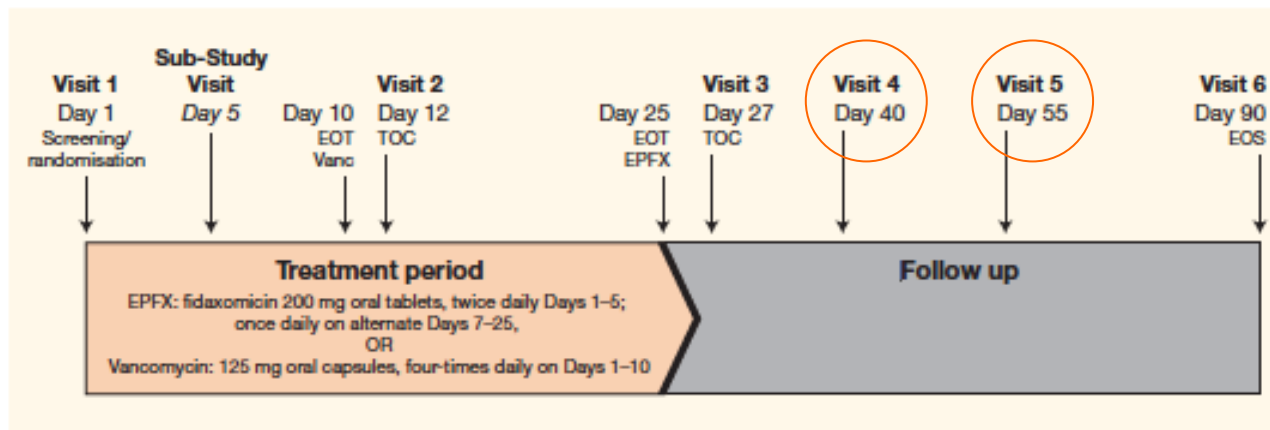
- EPFX: Fidaxomicine 200 mg/12h de J1 à J5 puis 200 mg/24h un jour sur deux de J7 à J25
- Vancomycine 125 mg/6h de J1 à J10
- Suivi 12 semaines

	J7										J25												
<b>Vanc</b>	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													
<b>Fidax</b>	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.



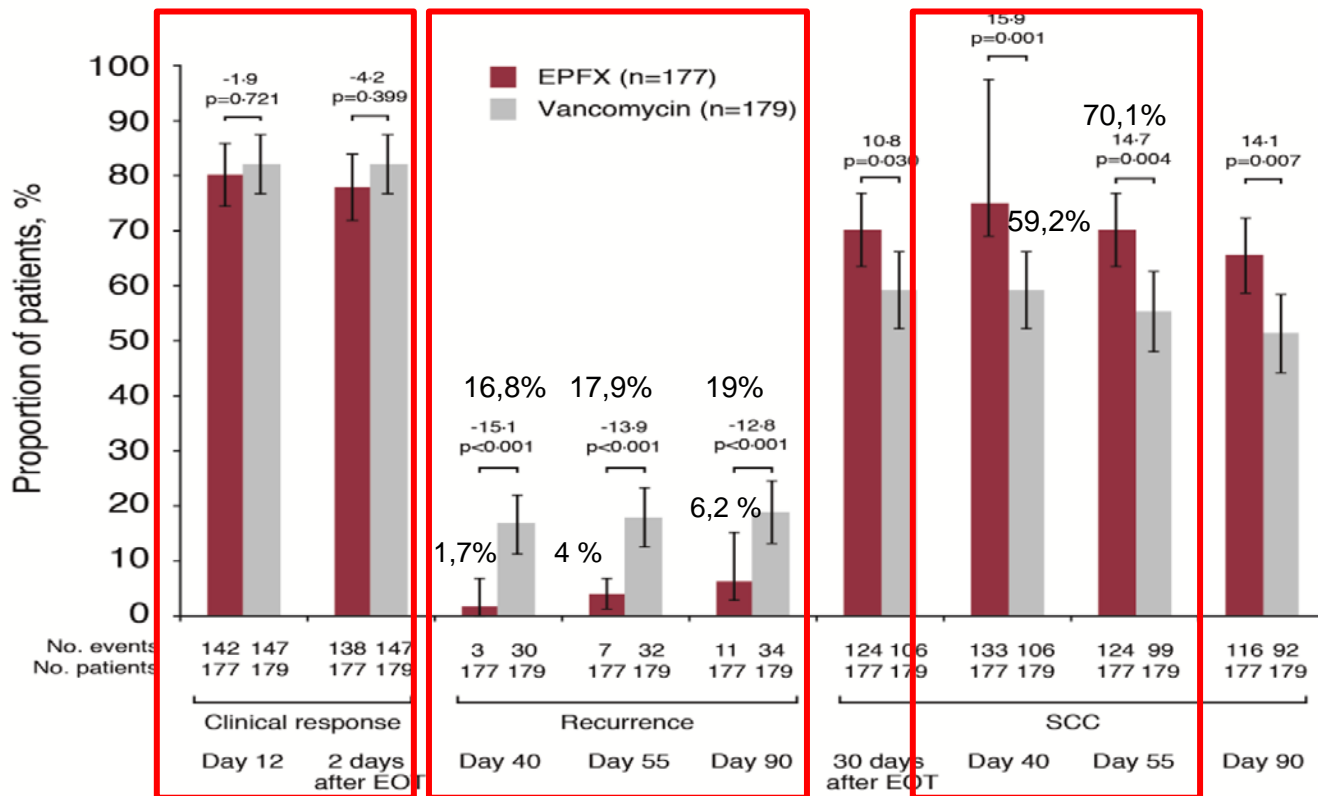




# Démographie

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 (%) <sup>†</sup>			
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

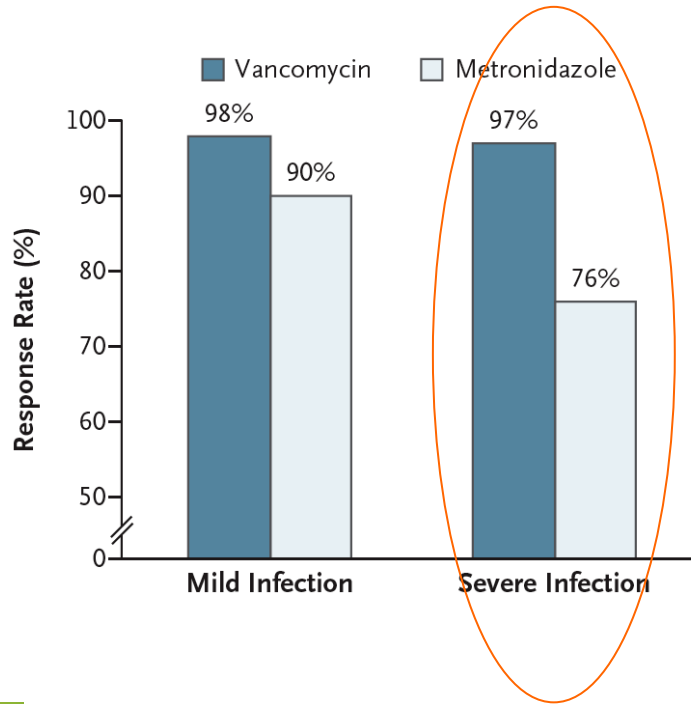
# Conclusions EXTEND

- 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<sup>er</sup> épisode population avec FDR récidive (gériatrie, ATB, onco..)
  - 1<sup>er</sup> 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<sup>1,2</sup>,**
- **Vancomycine > métronidazole (niveau de preuve modéré)<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Zar Fa. Clin Infect Dis 2007, 45:302-307

<sup>2</sup> Johnson S, Clin infect Dis 2014;59:345-54

<sup>3</sup> 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<sup>a</sup>**

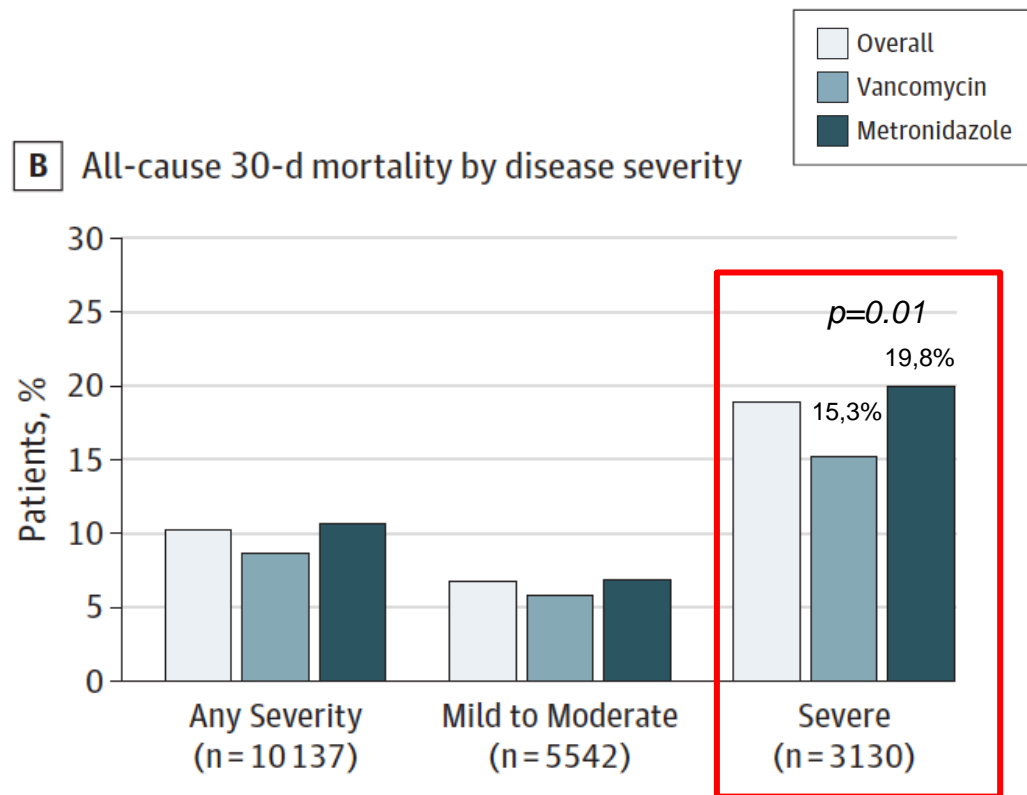
Characteristic	Any Severity Cohort		Mild to Moderate Cohort		Severe Cohort	
	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole	Vancomycin	Metronidazole
<b>Patient Characteristics</b>						
No. of patients	2068 (20.4)	8069 (79.6)	1111 (20.4)	4341 (79.6)	629 (20.1)	2501 (79.9)

# 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** :  $\geq 15$  000/mm<sup>3</sup>, 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

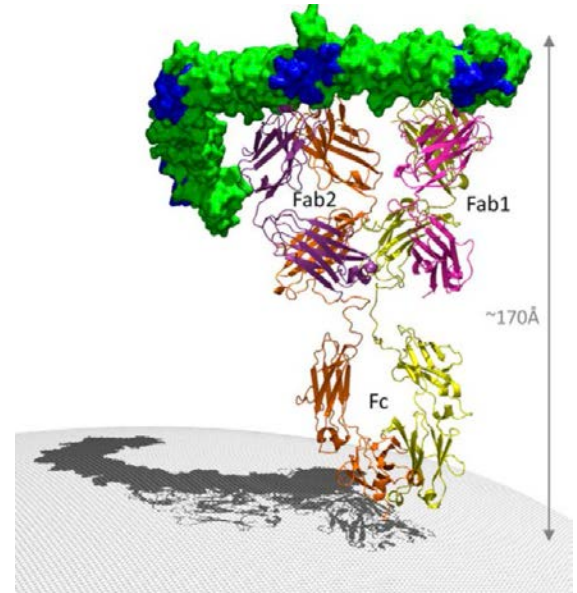
- ✓ Bezlotoxumab
- ✓ TMF



# 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

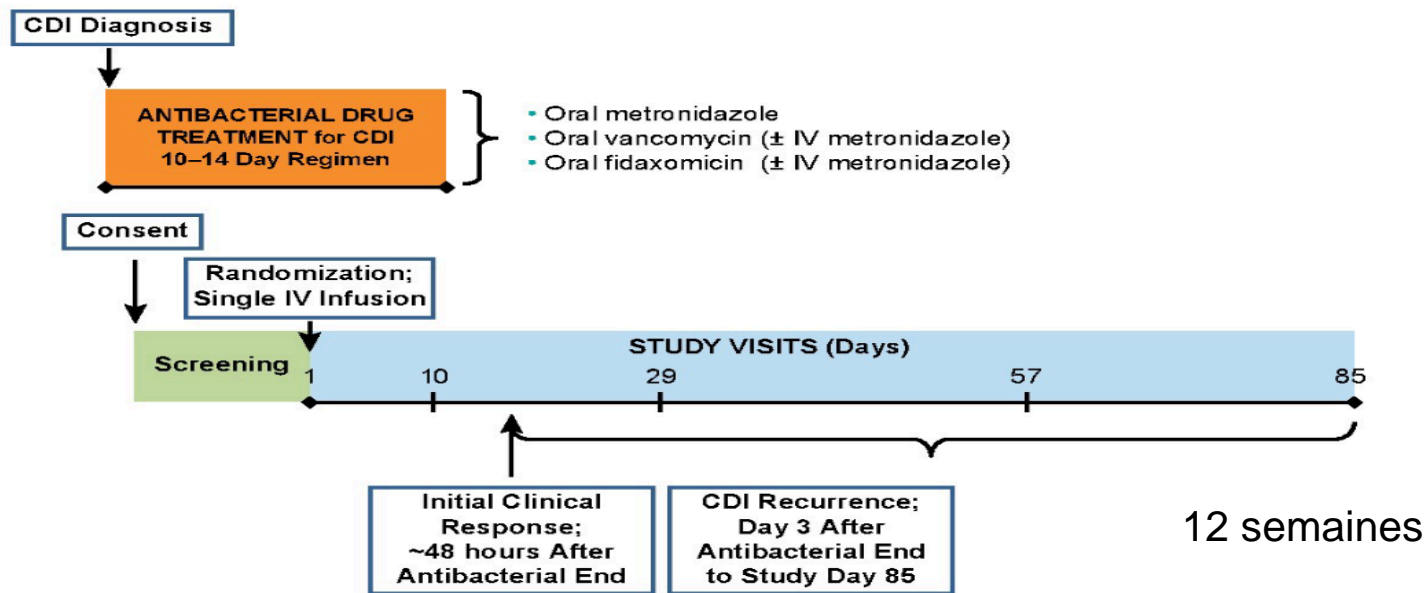


# MÉTHODE

- 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%)



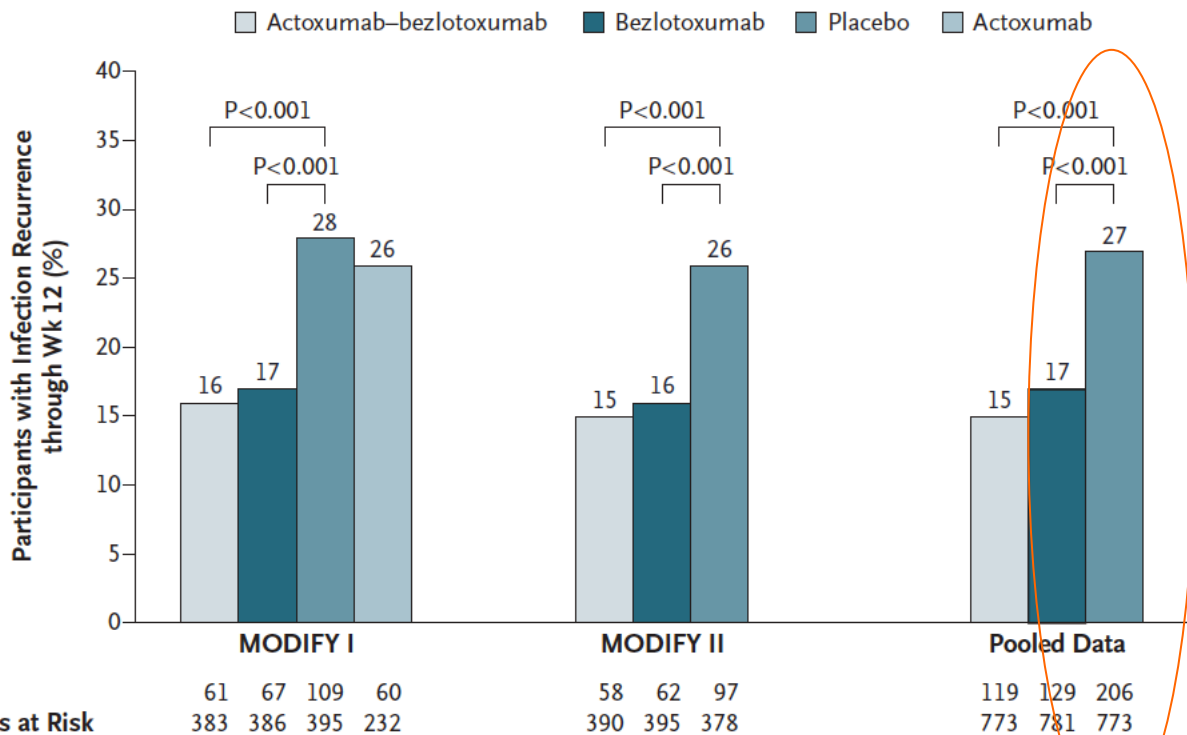
# Schéma de l'étude



# Objectifs

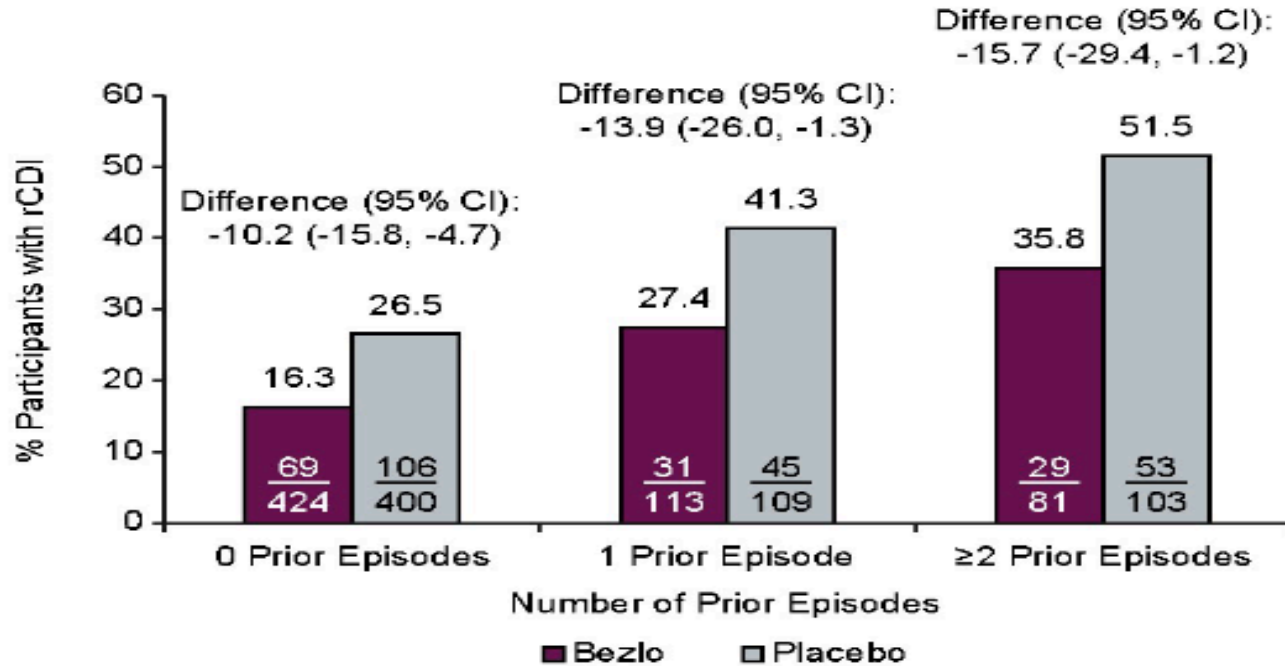
**Objectif principal:** % de récurrence ICD dans les 12 semaines de suivi

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





# Nombre de récurrences en fonction du Nb d'épisodes antérieures



# Conclusions

- Réduction des récurrences avec Bezlotoxumab (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<sup>er</sup> épisode ou 1<sup>ère</sup> 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,<sup>1,2</sup> Valerie Sales,<sup>1,2</sup> George Tomlinson,<sup>1,2</sup> Mary Jane Salpeter,<sup>1,2</sup> Allison McGee,<sup>1,2</sup> Bryan Coburn,<sup>1,2</sup> David S. Guttman,<sup>1,2</sup> Donald E. Low,<sup>1,2,3</sup> and Susan M. Prodenier<sup>1,2</sup>

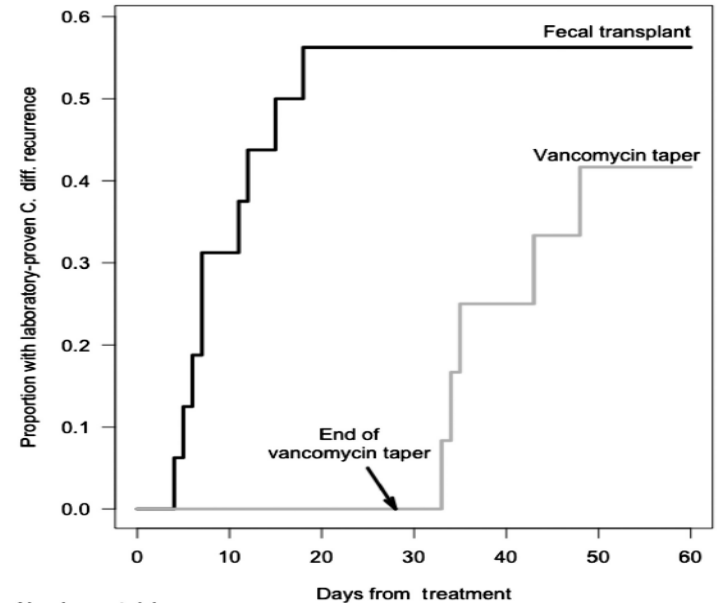
- Étude ouverte, randomisée, monocentrique (Toronto, Canada) compare 14 J vancomycine PO + TMF **par lavement** vs 6 semaines vancomycine taper chez des adultes ayant une ICD récidivantes en cours
- Objectif principal : % récidive confirmée dans les 120 jours de suivi
- Critères d'inclusion :
  - Adultes
  - 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



Académie nationale  
de Pharmacie





**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**



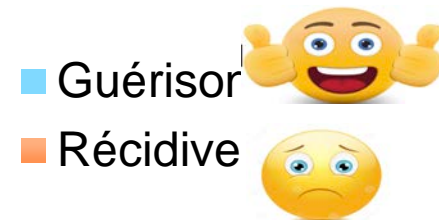
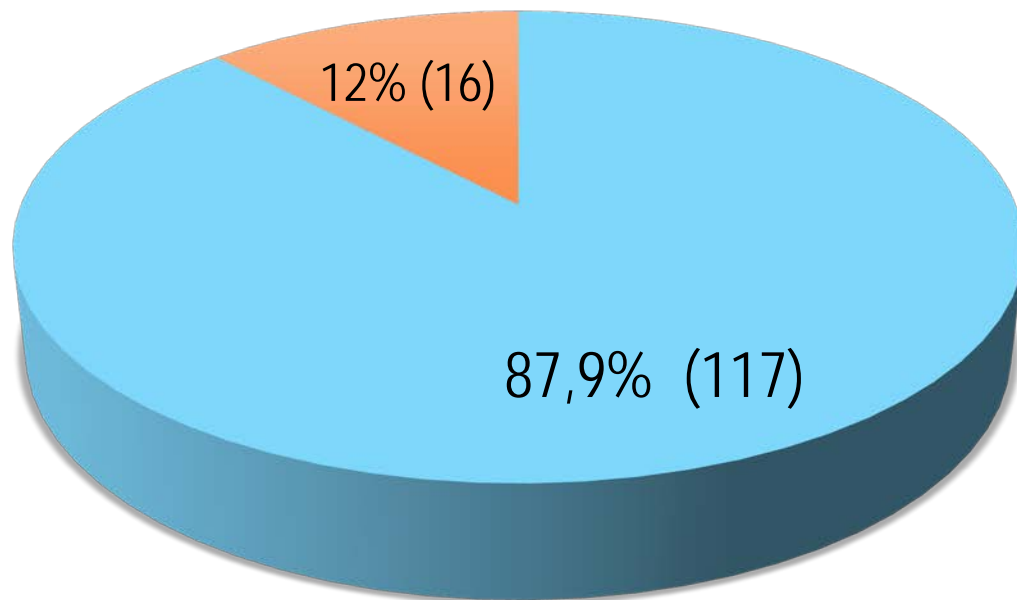
## Enquête rétrospective multicentrique en France : Etablissements recrutés par le réseau du GFTF

- **Critères d'inclusion :**
  - Patients ayant eu, une ou plusieurs TMF pour ICD (définition ESCMID<sup>1</sup>) 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

GETE

## 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%**

