

Lien entre microbiote et ICD Comment mieux le préserver

Dr Alexandre Bleibtreu

PH Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière et Charles Foix



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

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

Intervenant : Bleibtreu/Alexandre

Titre : Lien entre microbiote et ICD Comment mieux le préserver

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **Intérêts financiers : Astellas**
- **Intérêts indirects : Astellas, Eumedica, Pfizer, MSD, Correvio**

Plan

- 1. Définitions
- 2. Impact du microbiote sur l'ICD
- 3. Impact de l'ICD sur le microbiote
 - Impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
- 4. Recommandations de prise en charge - focus traitements :
 - Place de la fidaxomicine dans les recommandations
 - TMF
 - Anticorps
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

Définitions

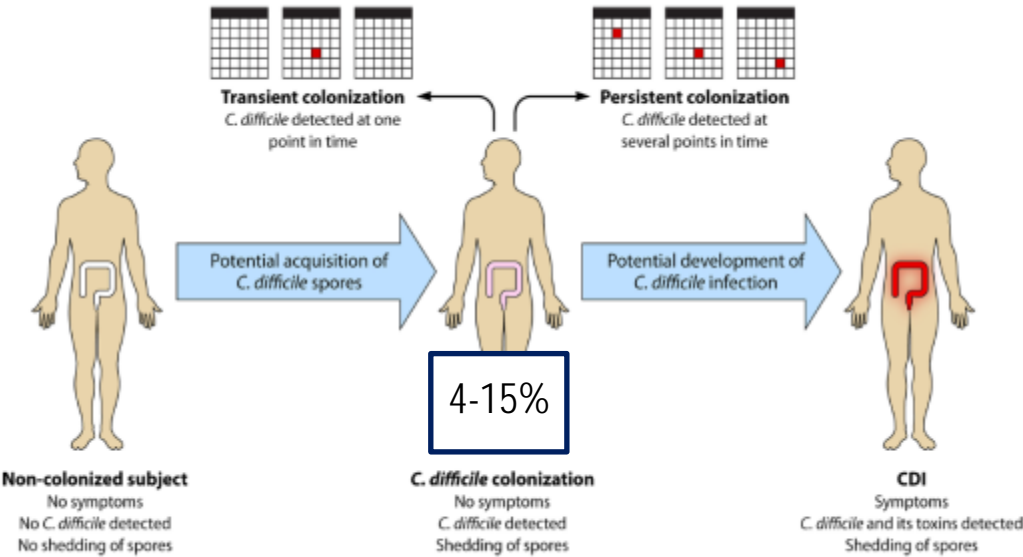


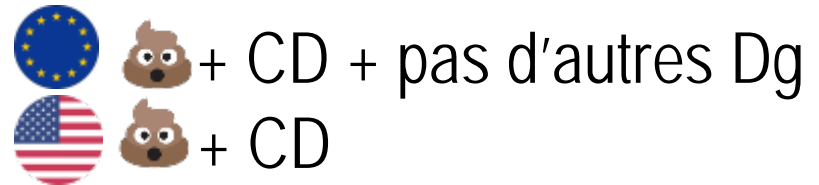
FIG 1 *C. difficile* colonization versus *C. difficile* infection. CDI, *Clostridium difficile* infection.

Crobach MJT. Clin Microbiol Rev. 2018 Mar 14;31(2).

Colonisation à *C. difficile* (CD)

- présence de *C. difficile* toxinogène ou toxines sans symptômes
- 1 fois ou multiples ?

ICD



Définitions

- Réponse clinique au traitement

- ↓ fréquence des selles, amélioration de la consistance des selles, absence d'apparition de critères de gravité à 72h

- Récidives

- Réapparition d'une ICD < 8 semaines
- Rechute (même souche) vs ré-infection (nouvelle souche)

- Récidives multiples

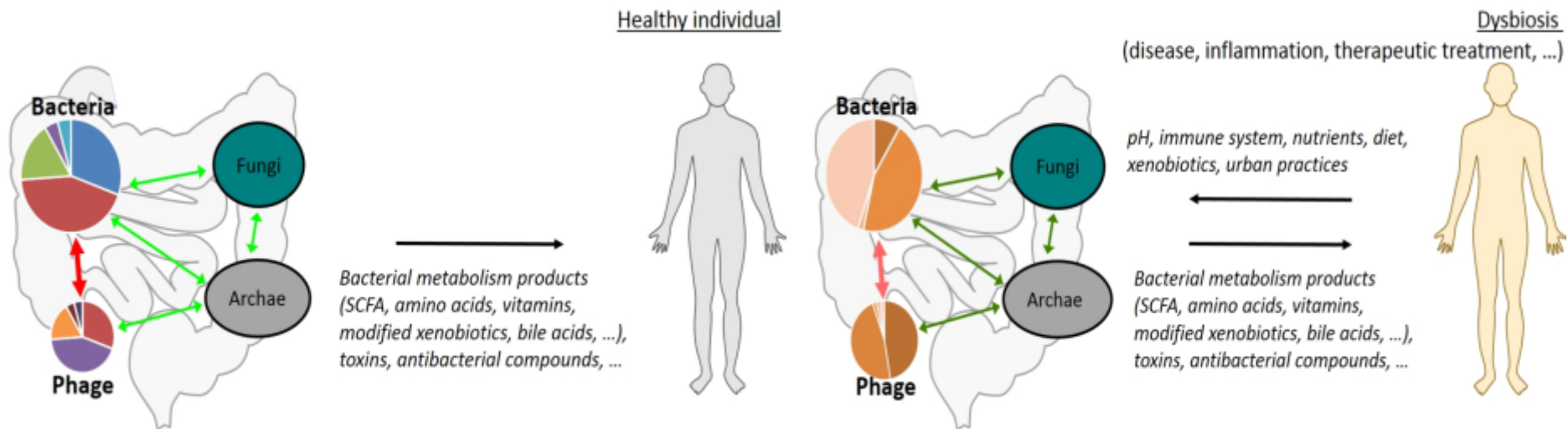
- >1 récurrence



Plan

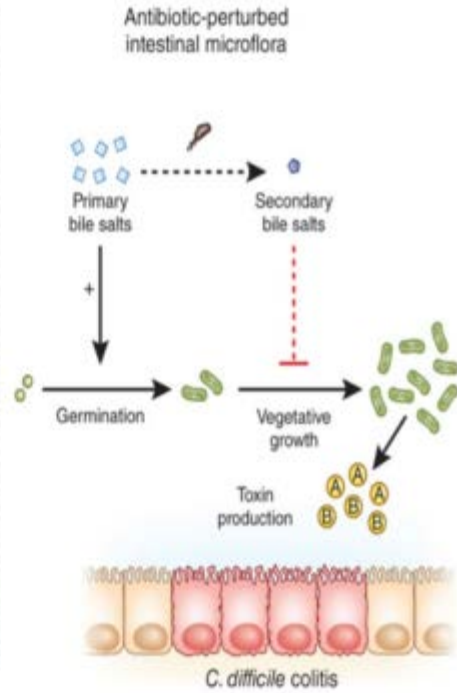
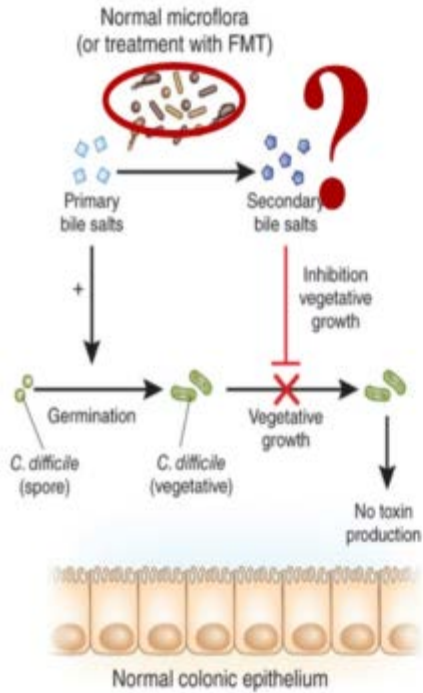
- 1. Définitions
- 2. **Impact du microbiote sur l'ICD**
- 3. Impact de l'ICD sur le microbiote
 - Impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
- 4. **Recommandations de prise en charge - focus traitements :**
 - Place de la fidaxomicine dans les recommandations
 - TMF
 - Anticorps
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

Impact du microbiote sur l'ICD

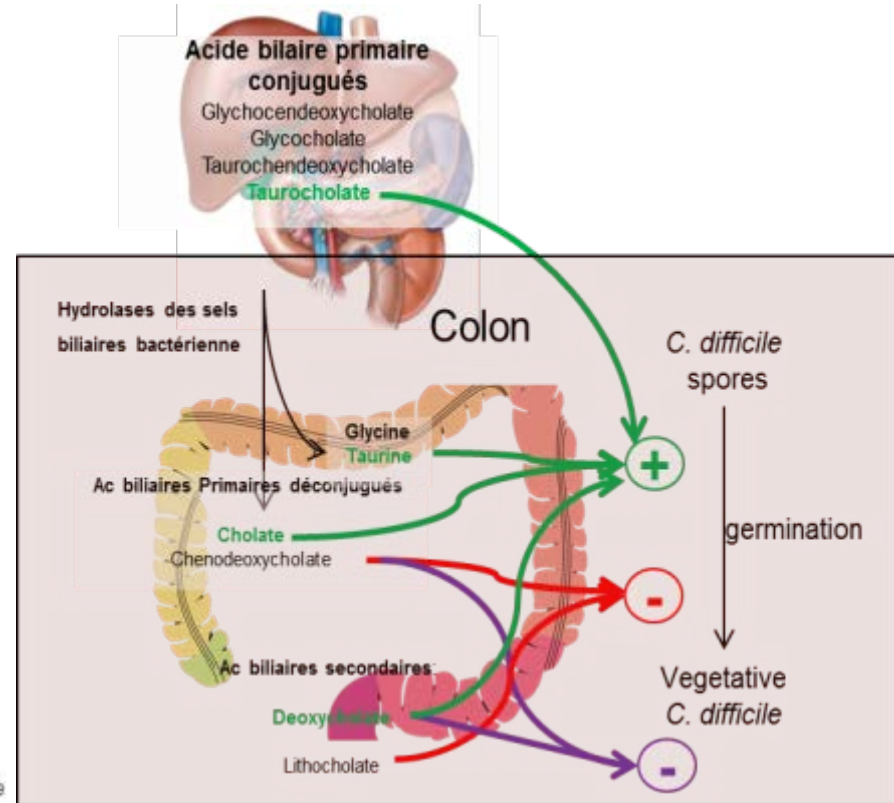


Gardez à l'esprit que l'ICD survient sur un microbiote intestinal « dysbiotique »

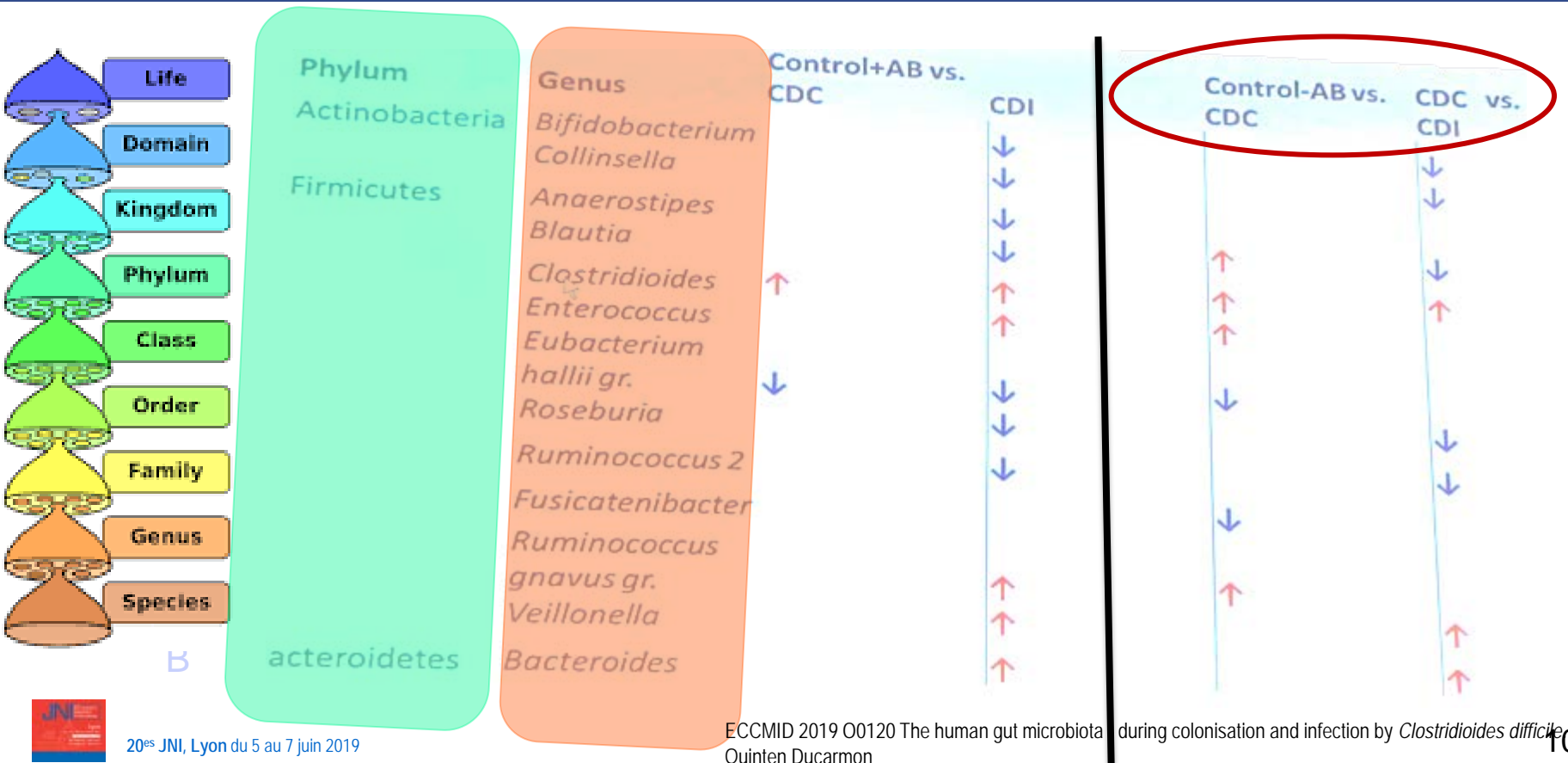
C. difficile et sels biliaires



Taur et al. Nature Medicine

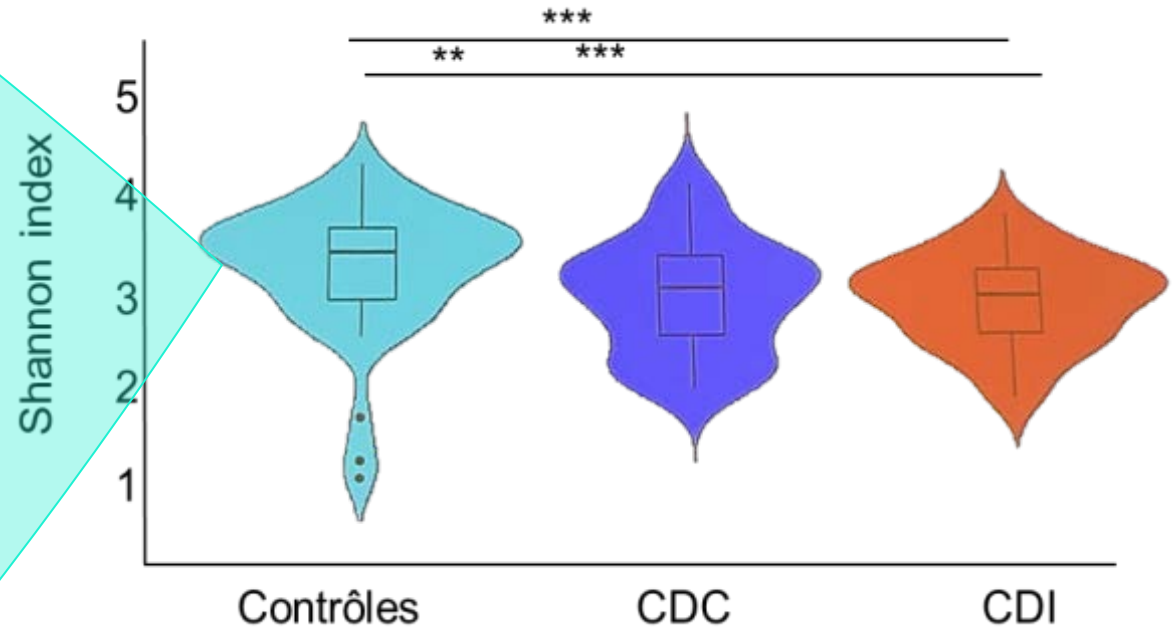


Impact de la colonisation à *C. difficile*



Microbiote selon la colonisation par CD

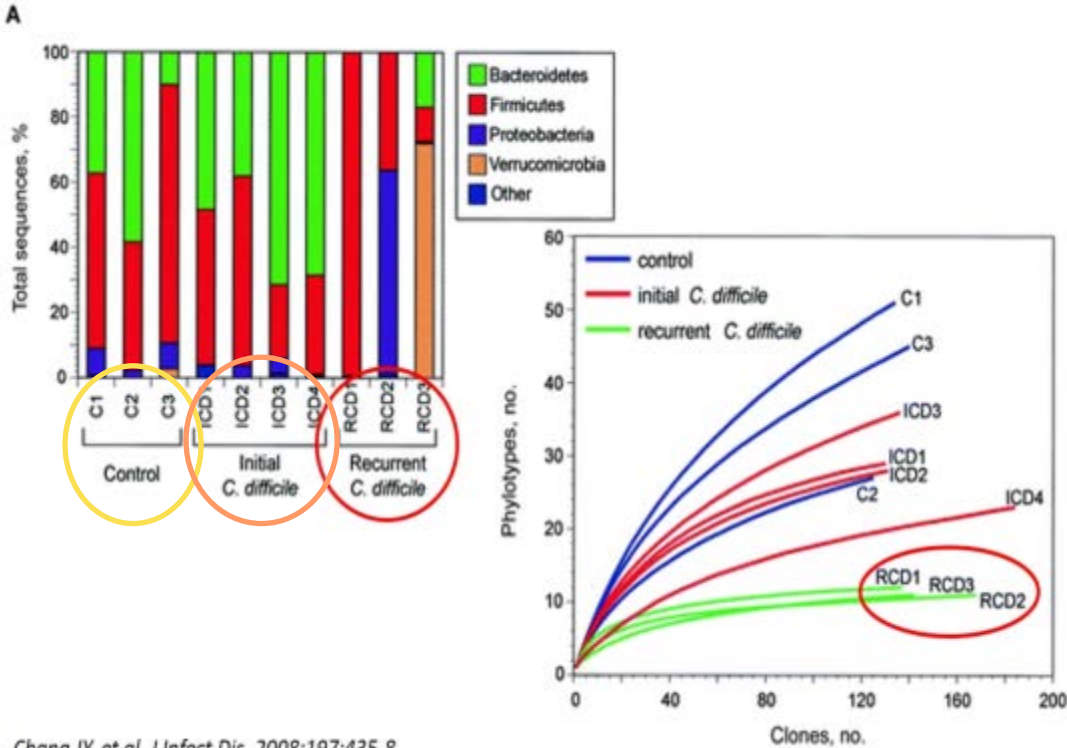
Chez les contrôles la prise d'ATB a un impact suffisant permettant de séparer des sous-groupes en termes de composition globale du microbiote ($p=0.035$)



Plan

- 1. Définitions
- 2. Impact du microbiote sur l'ICD
- **3. Impact de l'ICD sur le microbiote**
 - Impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
- 4. Recommandations de prise en charge - focus traitements :
 - Place de la fidaxomicine dans les recommandations
 - TMF
 - Anticorps
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

Microbiote des ICD



Sujets sains

2 phyla majoritaires

- Bacteroidetes
- Firmicutes

ICD

- ↳ de la richesse en espèces
- ↳ diversité
- ↳ Bacteroidetes
- ↳ de la diversité des Firmicutes
- ↗ Proteobacteria

rICD

- Aggravation de la ↳ des phyla
- Enrichissement en Proteobacteria

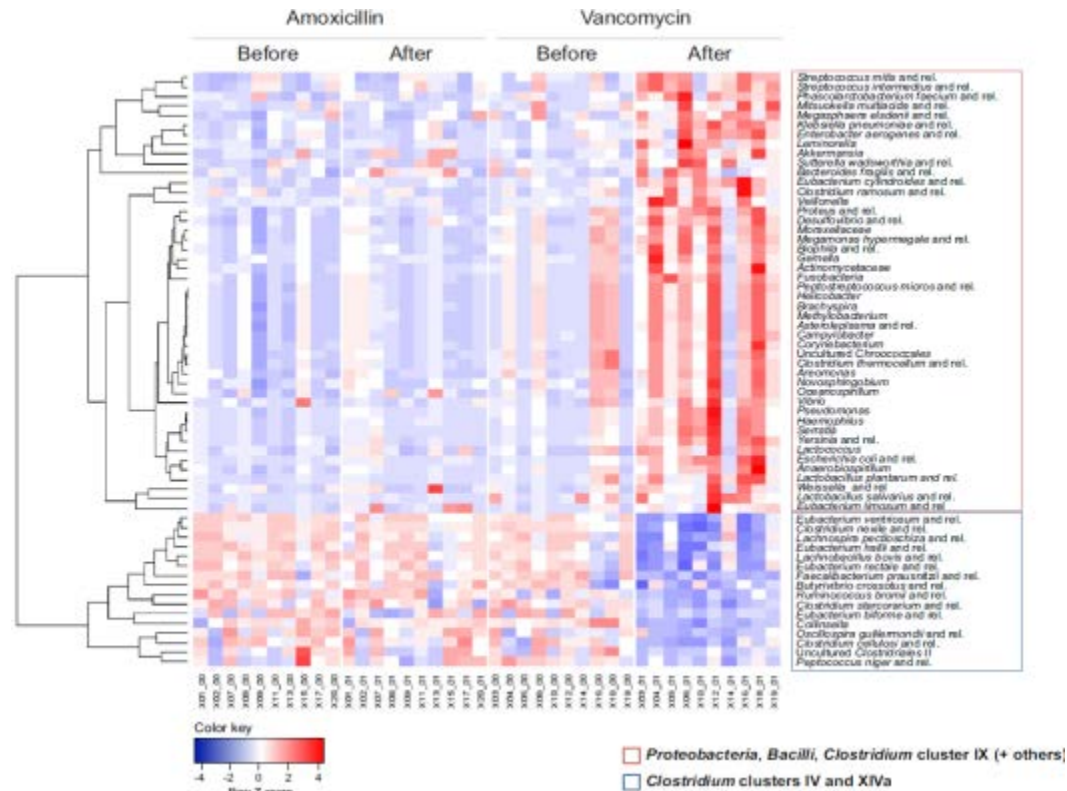
Chang JY, et al. J Infect Dis. 2008;197:435-8



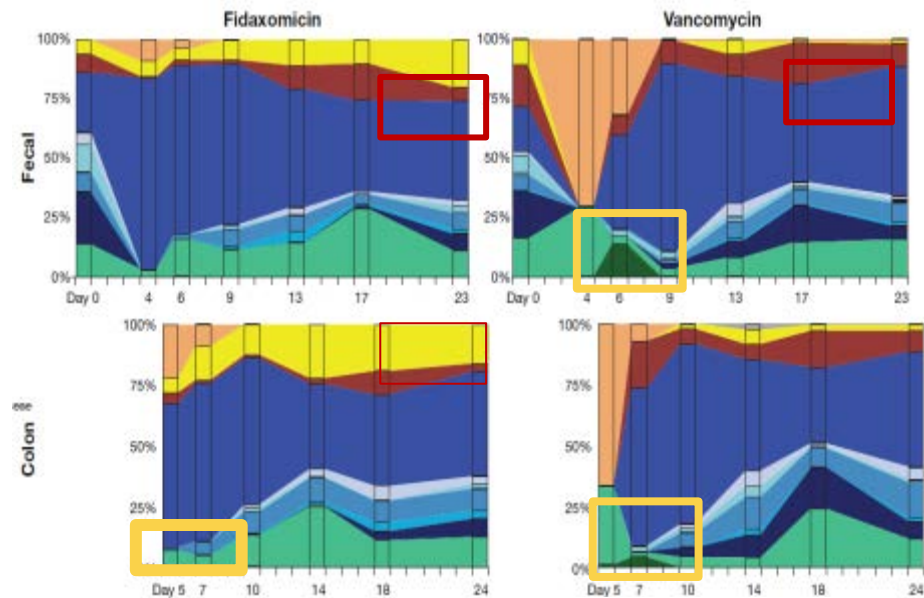
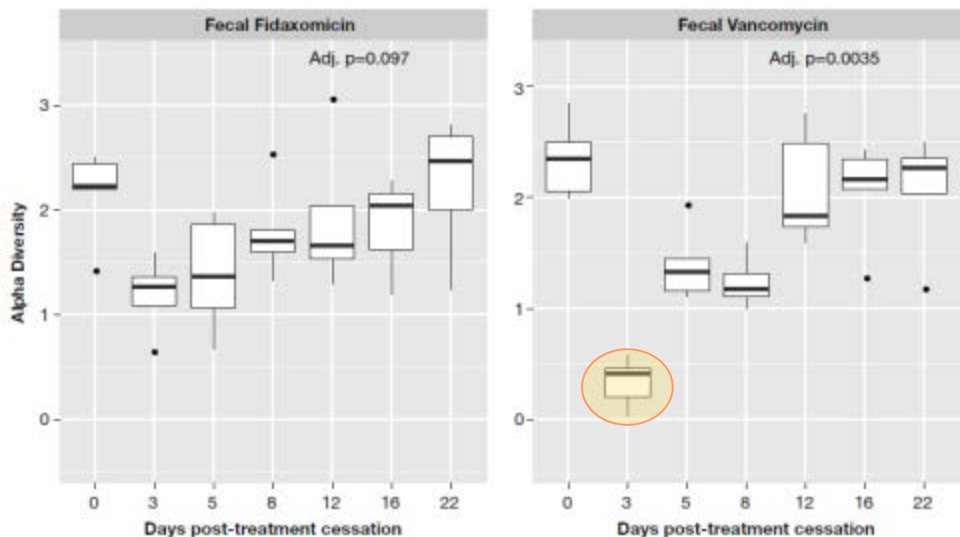
Impact de la vancomycine sur le microbiote

- **Chez l'obèse non ICD :**

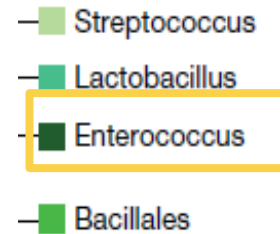
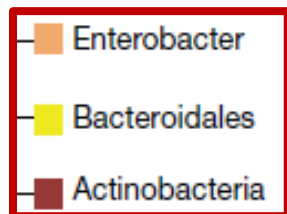
- Réduit la diversité
- \searrow du nb de Firmicutes
- \nearrow Proteobacteria
- \searrow Ac biliaire I^r
- \nearrow Ac biliaires II^r



Fidaxo vs. Vanco modèle murin

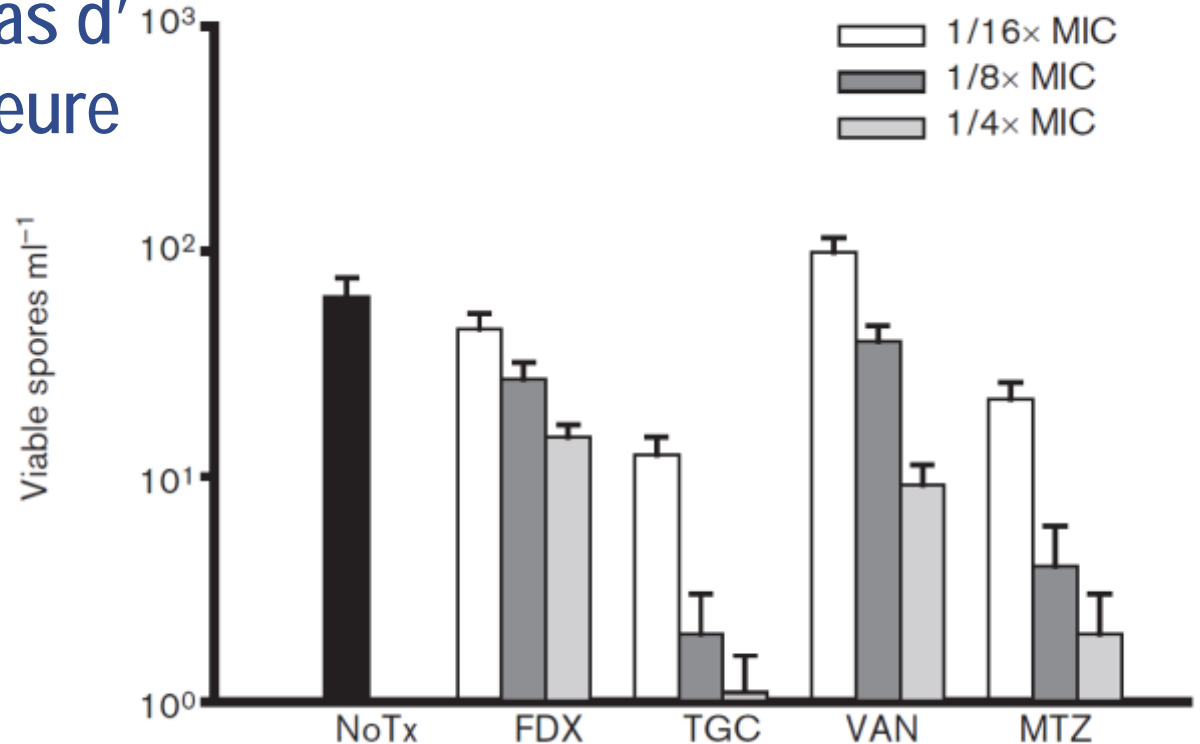


Ajami NJ *et al.* 2018 Apr 26;62(5). AAC

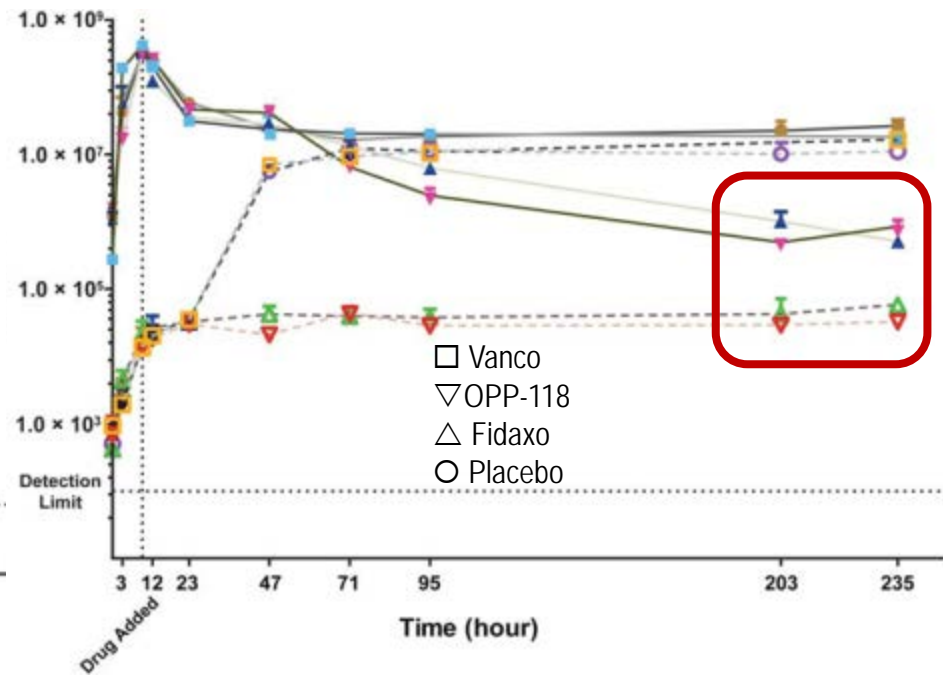
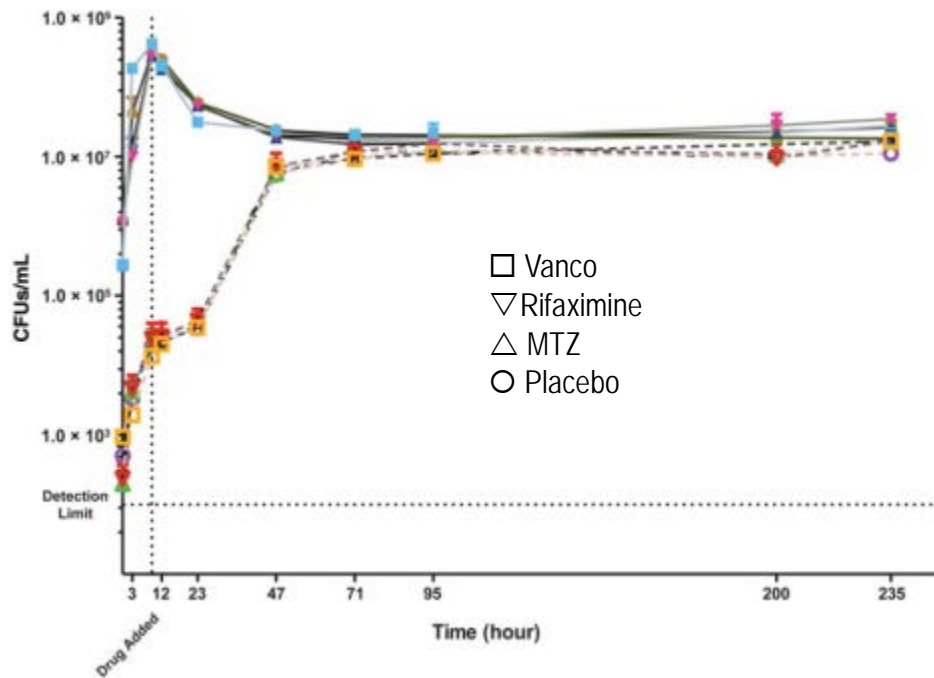


Activité sporicide *in vitro* des ttt

La fidaxomicine n'a pas d'activité sporicide majeure

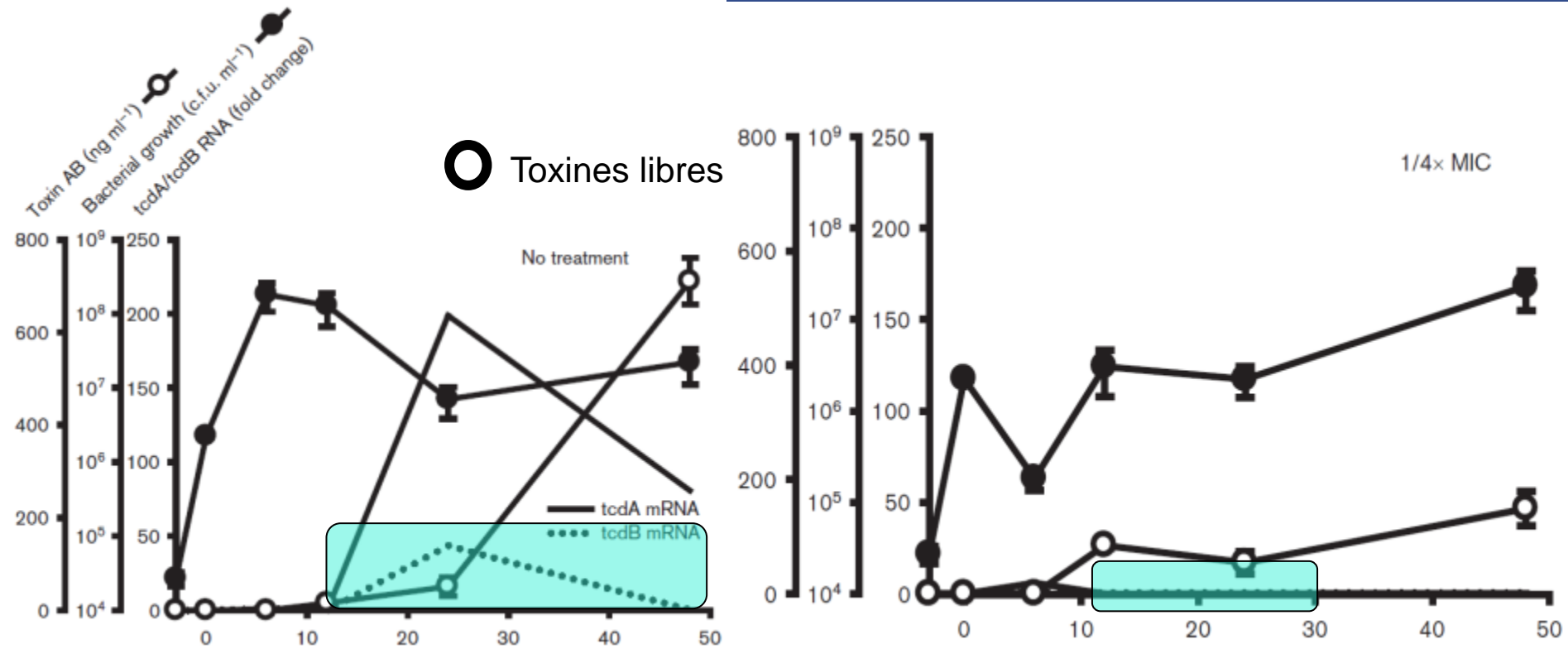


Fidaxomicine inhibe la production de spores



CID 2012:55 (Suppl 2) • Babakhani et al

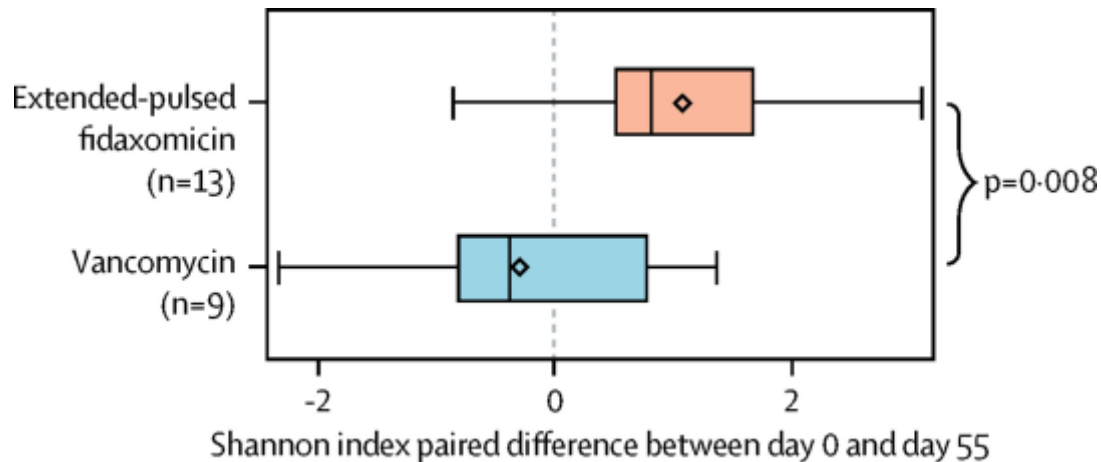
Effet antitoxinique de la fidaxomicine



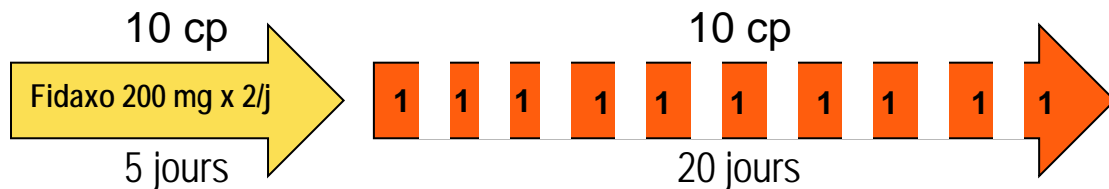
Vanco vs. fidaxo humains

Tap and pulsed
est hors
AMM

- Essai randomisé contrôlé
- Vanco vs. Fidaxo tap and pulsed
- Europe
- >60 ans



Guery B. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):296-307



Plan

- 1. Définitions
- 2. Impact du microbiote sur l'ICD
- 3. Impact de l'ICD sur le microbiote
 - Impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
- 4. **Recommandations de prise en charge - focus traitements :**
 - Place de la fidaxomicine dans les recommandations
 - TMF
 - Anticorps monoclonaux
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

Recommandations ESCMID



- 2009
- Révisée en 2014
- Mise au point d'un membre de l'ESCMID Jan 2018

	Treatment of first choice	Treatment of second choice	Treatment of third choice	Non-antibiotic treatment
First episode of non-severe CDI	Metronidazole orally 500mg TID, 10 days	*Vancomycin orally 125mg QID, 10 days	*Fidaxomicin orally 200mg BID, 10 days	For mild cases; stop inducing antibiotic and observe clinical response 48 hours.
Severe episode of CDI	Vancomycin orally 125mg QID, 10 days	Fidaxomicin orally 200mg BID, 10 days		In case of colon perforation or severe systemic inflammation surgery is indicated.
Severe episode when oral treatment is not possible	Metronidazole 500 mg TID 10 day and oral vancomycin 500 mg QID, 10 days			In case of colon perforation or severe systemic inflammation abdominal surgery is indicated
First recurrence of CDI	** Vancomycin orally 125mg QID, 10 days	**Fidaxomicin orally 200mg BID, 10 days		
Multiple recurrences of CDI	***Fidaxomicin orally 200mg BID, 10 days	***Vancomycin orally 125mg QID, 10 days, followed by vancomycin pulse strategy or taper strategy		FMT added to antibiotic treatment.

Implications. Metronidazole is mentioned in the ESCMID guideline as first line therapy, but we propose that vancomycin orally will become the first choice when antibiotic treatment for CDI is necessary and the severity of the disease difficult to assess. Fidaxomicin is an good alternative, especially in patients at risk to develop a relapse. Vancomycin combined with FMT remains the primary therapy for multiple recurrent CDI. We anticipate that new medication that protects the gut microbiota will be further developed and tested to prevent CDI during antibiotic therapy.

Recommandations IDSA

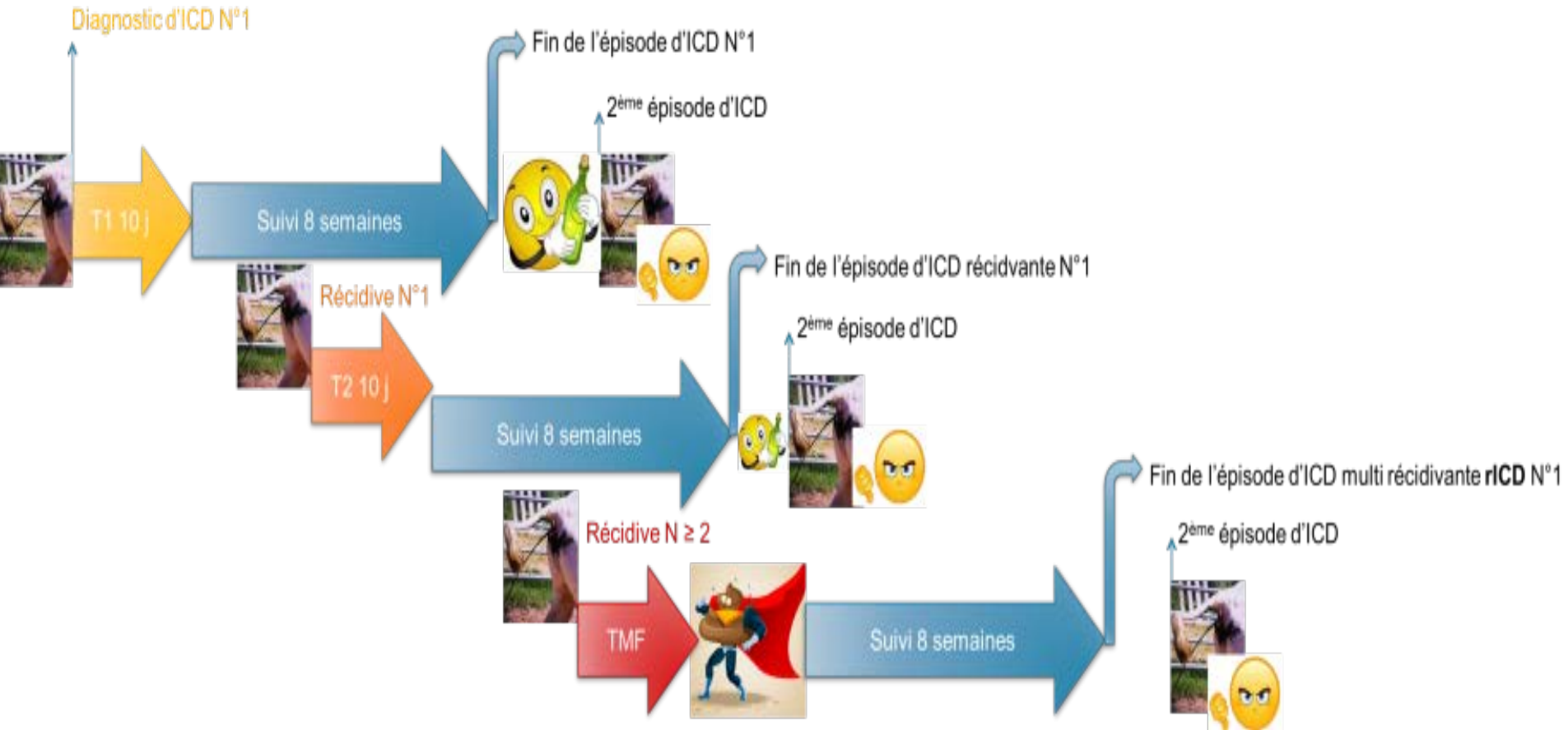


Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of $\leq 15,000$ cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days • Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days 	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of $\geq 15,000$ cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days 	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present. 	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR • Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode 	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN in a tapered and pulsed regimen, OR • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR • Fecal microbiota transplantation^c 	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

Plan

- 1. Définitions
- 2. Impact du microbiote sur l'ICD
- 3. Impact de l'ICD sur le microbiote
 - Lien antibiotiques et ICD : les impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
 - Focus sur le microbiote des patients en multi-récidives
- 4. **Recommandations de prise en charge - focus traitements :**
 - Place de la fidaxomicine dans la stratégie thérapeutique
 - TMF
 - Anticorps monoclonaux
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

TMF = Dès la 2ème récurrence (rICD) GFTF 2015



TMF = Succès 80-95% sur rICD

- Soins courants si >1 récursive
- Donneurs anonymes = familles
- Congelées = fraîches
- Suspension = capsules
- Grammage de selles
- Si FDR d'échecs nécessité de >1 TMF ?

Valeur prédictive du succès de TMF



Dosage fécal de l'ac lithocholique

Prédicteur de la réponse

VPP 95.2%

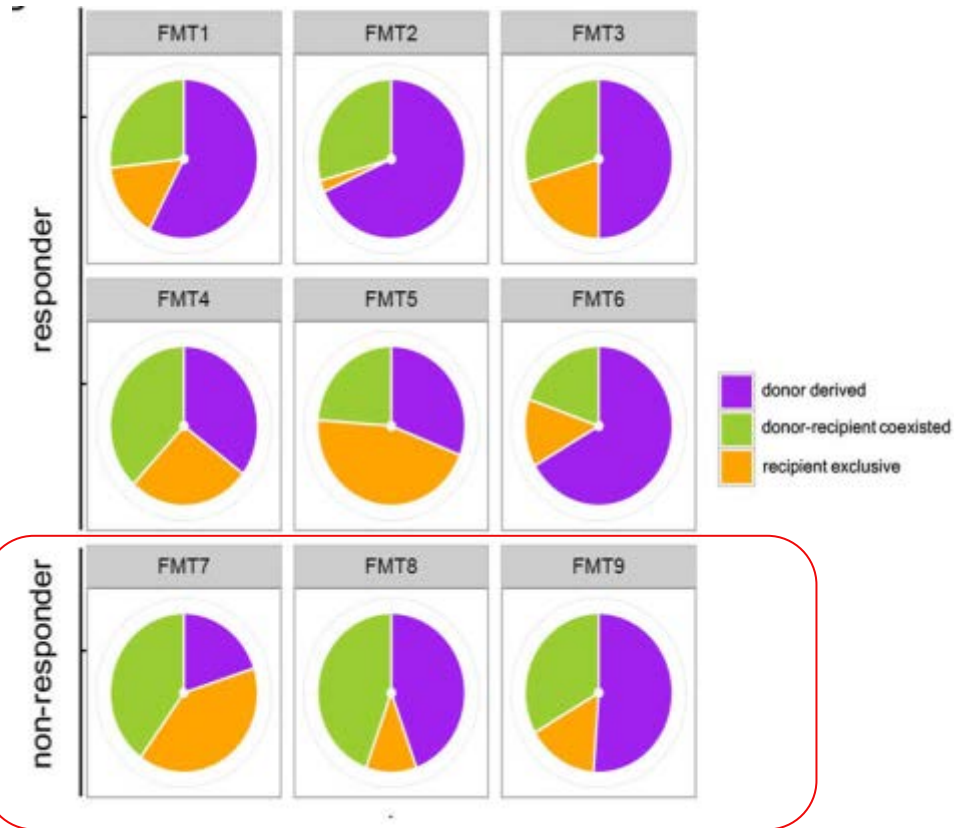
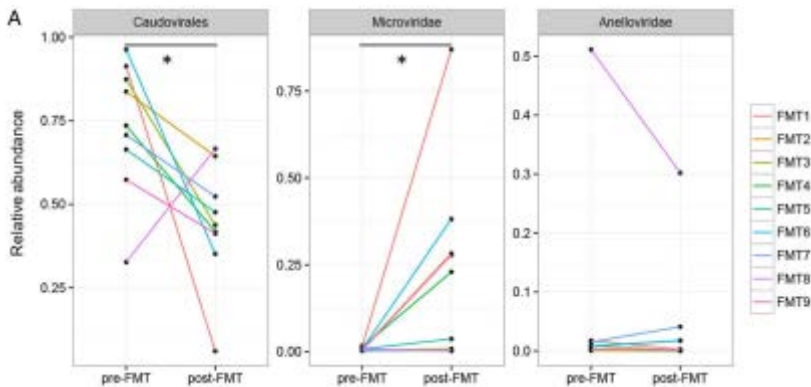
Sensibilité 100%

Spécificité 90.9%

ECCMID 2019 O0121 F. Farowski

Phagobionte intestinal

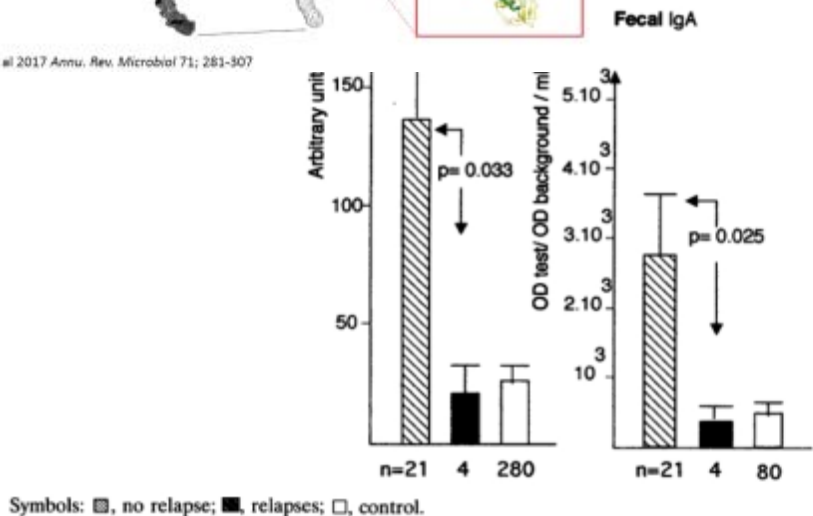
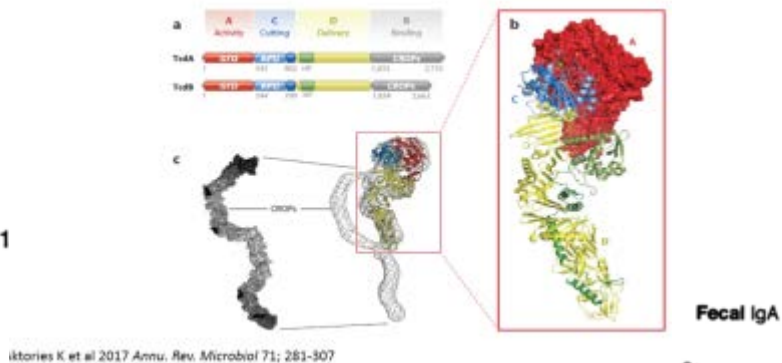
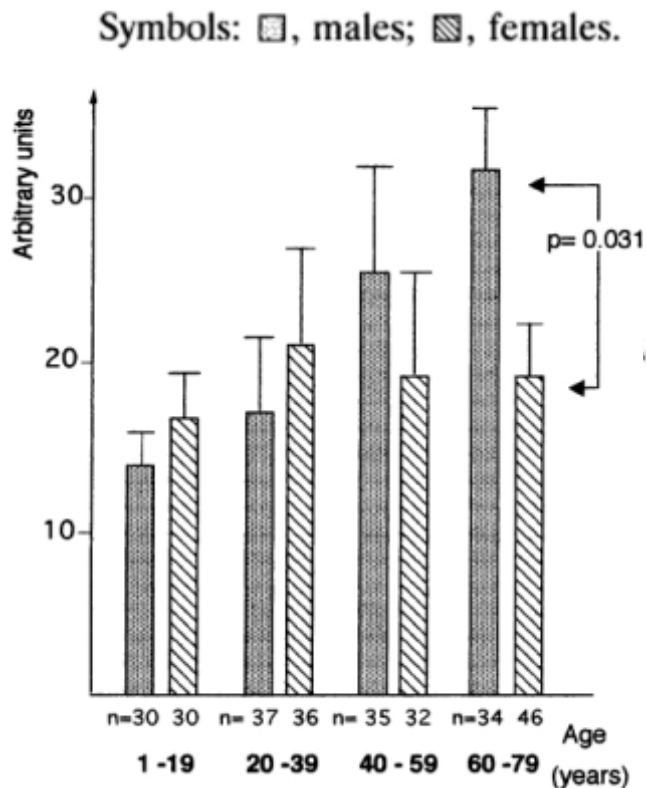
- Le Tx de réponse à la TMF est associé à un haut niveau de colonisation du receveur par des Caudovirales Φ du donneur
- Surtout si la richesse en Caudovirales $D > R$



Plan

- 1. Définitions
- 2. Impact du microbiote sur l'ICD
- 3. Impact de l'ICD sur le microbiote
 - Lien antibiotiques et ICD : les impacts des antibiothérapies des ICD sur le microbiote
 - Focus sur le microbiote des patients en multi-récidives
- 4. **Recommandations de prise en charge - focus traitements :**
 - Place de la fidaxomicine dans la stratégie thérapeutique
 - TMF
 - Anticorps
 - Autres thérapeutiques
 - Comment limiter le nombre d'ICD

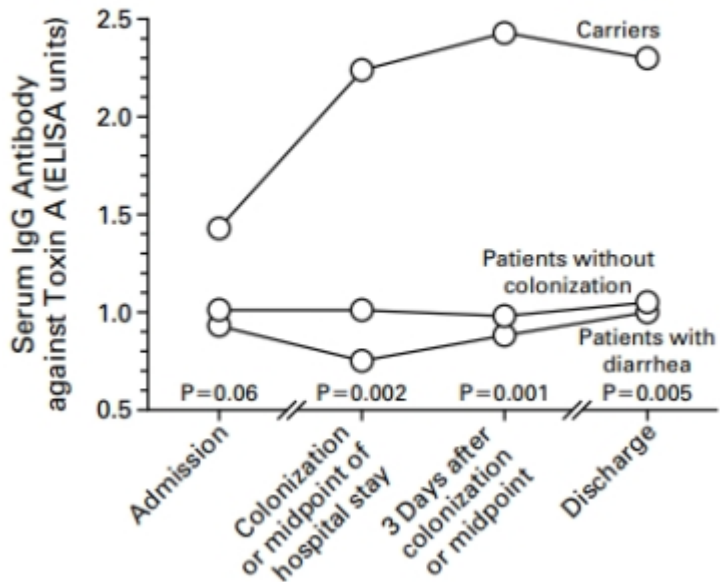
Toxines et immunité humorale



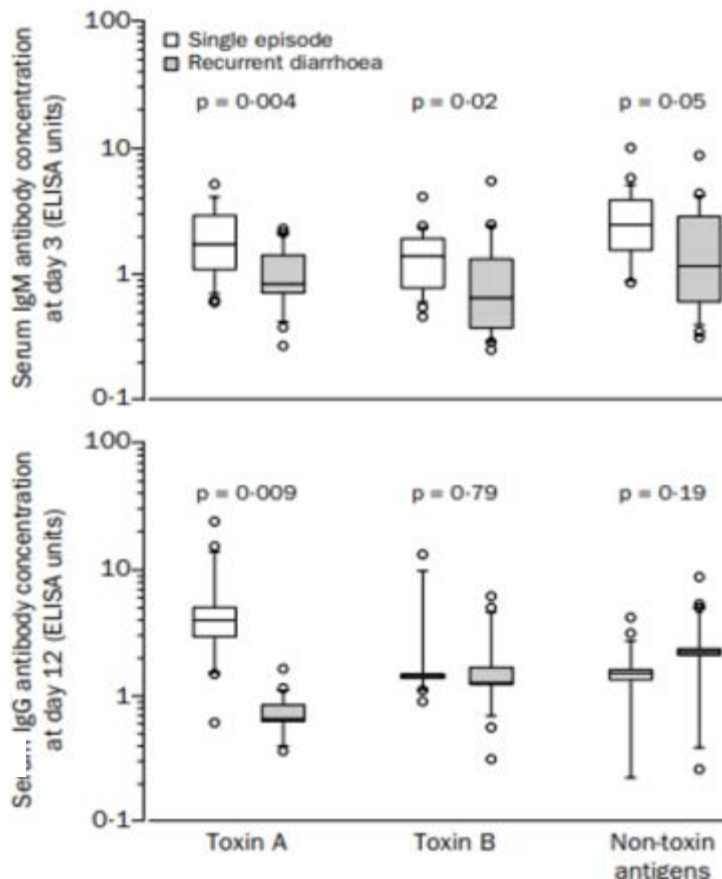
Warny M et al 1994 *Infect Immun*; 62: 384-389

L'immunité de l'hôte impacte la clinique

OR ICD 48 si IgG <3



Kyne L et al *NEJM* 2000; 342: 390-7 and *Lancet* 2001; 357: 189-93



Recurrent CDI associates with:

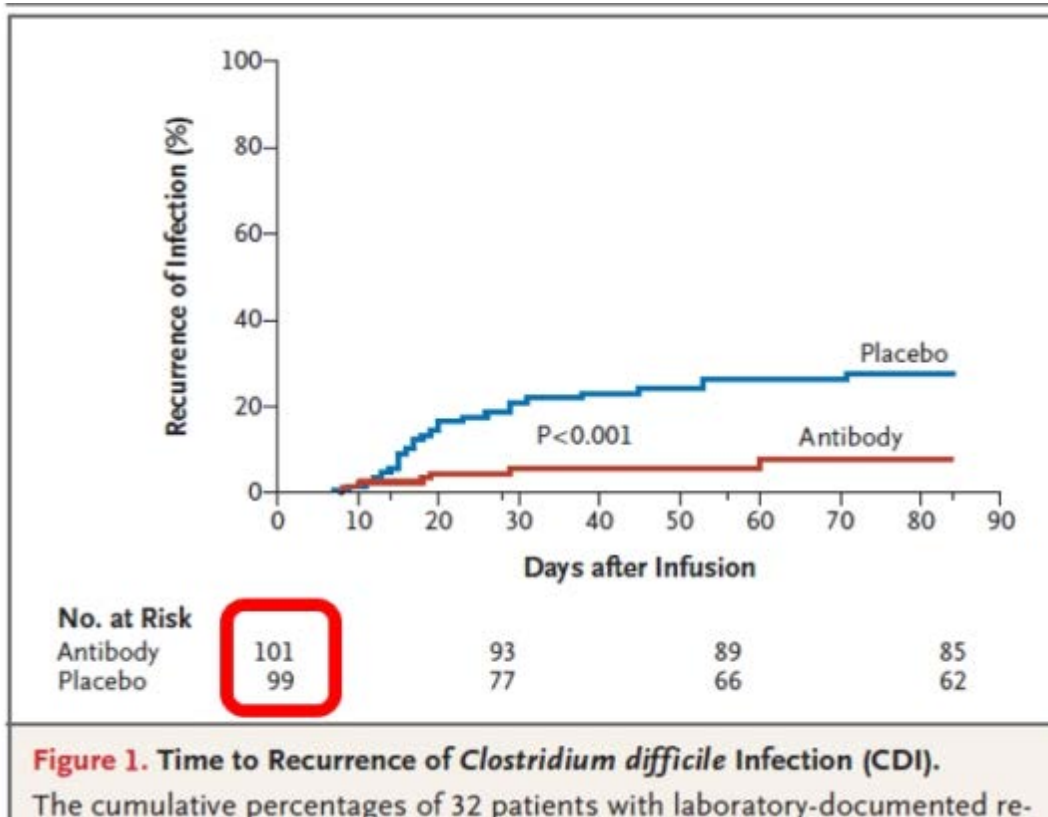
- Low day 3 IgM anti-toxin A; **OR 9** (95% CI 1.6-49.4)
- Low serum IgG antitoxin A (<1.29 EU) at day 12; **OR 48** (95% CI 3.5-663)

Bezlotoxumab : Ac anti-TcdB

Efficacy

rCDI in 32/200 patients:
7% antibody group; 25%
placebo group (95% CI, 7-29;
P<0.001)

RR of rCDI significantly lower
in antibody group, 0.23 (95%
CI, 0.08 to 0.54; P<0.01)



Nouvelles approches

- TMF précoce
- *C. difficile* non toxinogènes
- Acides biliaires
- Phagothérapie
- Immunothérapie orale passive

JAMA. 2015;313(17):1719-1727. doi:10.1001/jama.2015.3725

Original Investigation

Administration of Spores of Nontoxigenic *Clostridium difficile* Strain M3 for Prevention of Recurrent *C difficile* Infection
A Randomized Clinical Trial

Passive immunotherapies

- Systemic:
 - Humanised antitoxin mAbs
 - Polyclonal IVIg
- Oral
 - IgAbulin
 - Hyperimmune bovine Ig concentrate
 - Mucomilk (polyclonal-antibody enriched whey protein concentrate)

Comment limiter le nombre d'ICD

- Le meilleur moyen d'épargner le microbiote est d'éviter de le dégrader
- Pas d'Atb inutile
- Chélateurs digestifs des ATB
- TMF précoce
- PhagoTransplantation

Merci

GFTF

Groupe Français de Transplantation Féciale

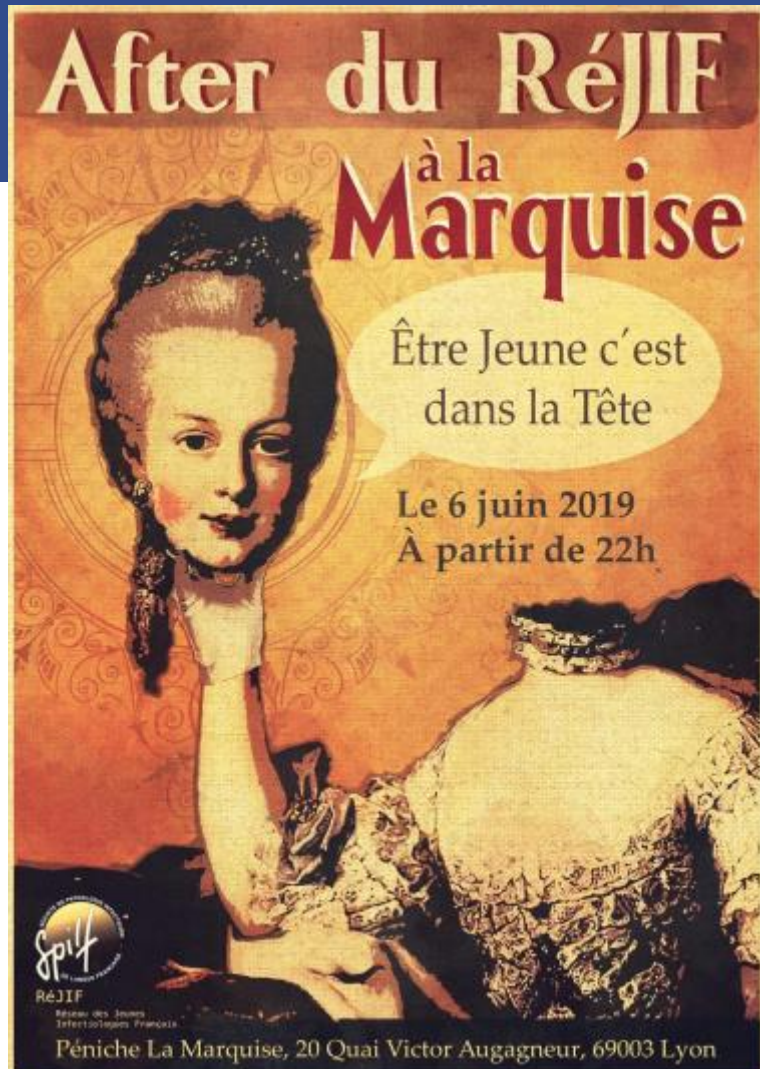


HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

Dr Agnès Bellanger
Pr Nathalie Kapel
Dr Pascaline Choinier

Besoin de TMF : alexandre.bleibtreu@aphp.fr

20^{es} JN1, Lyon du 5 au 7 juin 2019



After du RÉJIF
à la Marquise

Être Jeune c'est
dans la Tête

Le 6 juin 2019
À partir de 22h

Sp4
RÉJIF
Réseau des Jeunes
Intérologues Français

Péniche La Marquise, 20 Quai Victor Augagneur, 69003 Lyon