

Infections à *C. difficile*

Quelles spécificités chez les patients souffrant d'hémopathies?



Pr Catherine Cordonnier
Service d'Hématologie clinique
CHU Henri Mondor
Créteil

Liens d'intérêt

- Advisory Boards, speaker bureau: Astellas, Chimerix, Cidara, Clinigen, F2G, Gilead, Mundipharma, MSD, Octapharma, Pfizer, Shire, Takeda, Viropharma

Une histoire banale en hématologie

Patient de 57 ans, sans antécédent hormis reflux GO (omeprazole)
Asthénie amenant à la découverte d'une pancytopénie

Diagnostic de LAM1 établi le 3 janvier 2018:

- Leucocytes: 1.700/mm³
- pas de marqueur moléculaire
- caryotype: monosomie 7

⇒ Chimiothérapie d'induction:

- Cytarabine: 200 mg/m²/j de J1 à J7
- Idarubicine: 9 mg/m²/j de J1 à J5

Cathéter IV central, isolement en flux laminaire, fluconazole

Déroulement de la phase d'induction

Neutropénie profonde (PNN<100) à partir de J3

Fièvre non documentée => Céfépime de J4 à J10

J18: sepsis (hypoTA, oligurie, confusion) sans point d'appel clinique

Mis sous Imipenem, Amiklin (24h), Vanco et caspofungine

Hémocultures positives: *K pneumoniae* BLSE+

⇒ Arrêt Vanco et caspofungine, poursuite Imipenem

Amélioration clinique

Sortie d'aplasie à J28. Hémocultures négatives, pas de foyer, arrêt imipenem

Myélogramme: échec de la chimiothérapie

Nouvelle tentative de chimiothérapie (10/2/2018)

Cytarabine: 3g/m²/12h J1, J3, J5

Daunorubicine : 90mg/m²/j de J1 à J3

Conditions d'hospitalisation identiques

Fièvre non documentée:

- J5 => Imipenem 36h puis Pip-Tazo, fièvre persistante
- J10: ajout ampho B liposomale, sans effet

Sortie d'aplasie à J32

Rémission complète cytologique et cytogénétique

On cherche un donneur et on prévoit une consolidation

Une unique cure de consolidation

Cytarabine: 1.5g/m²/12h à J1, J3, J5

J3: fièvre, mucite, diarrhée => Imipenem 36h puis Pip-taz pendant 10 jours

Coproculture et recherche de C diff négatives

Apyrexie de J7 à J13.

J14: pneumopathie fébrile, galactomannane négatif

⇒ Imipenem, Vanco, amphi B liposomale

LBA non contributif

Sortie d'aplasie à J25

La greffe est programmée dans 4 semaines avec sa sœur HLA-identique

Le patient n'a toujours pas fait d'infection à C diff! Mais ...

Bilan du parcours de soins avant la greffe

Hospitalisation	Motif	Nb jours hospi	Nb jours antibiotiques
1	Induction	32	17
2	Ré-induction	34	27
3	Consolidation	29	18
4	Extraction dentaire	2	1
Total avant greffe		97	63

Le patient est greffé avec sa sœur HLA-id. le 3 mai 2018

Conditionnement séquentiel débutant à J-13 (fludarabine, cytarabine, amsacrine, busulfan, cyclophosphamide, SAL)

Neutropénie de J-9 à J24

Fièvre et diarrhée à J1, mis sous Pip-Tazo

Recherche de C difficile +, pas d'autre agent pathogène

Ajout de fidaxomicine 200 mg x2/j x 10j

Bonne réponse. Sortie d'aplasie.

GvH digestive de grade 2 à J25, 1mg/kg de prednisone, évolution favorable

Suites de la greffe...

J110: Infection à VRS

GvH chronique => reprise des corticoïdes + mycophenolate mofetil

J150: Pneumopathie à pneumocoque

⇒ 10 jours de cefotaxime

J165: 2° épisode de C diff : 2° cure de fidaxomyine

J200: prostatite aigue => 21 jours d'ofloxacine

J230: 3° épisode de C diff, 3° cure de fidaxomyine et organisation d'une transplantation de microbiote fécal qui sera faite à partir des selles de sa donneuse à J260

Pas de récurrence depuis 2 ans, il va bien

Bilan du parcours de soins avant le 3° épisode d'infection à C diff

Hospitalisation	Motif	Nb jours hospi	Nb jours antibiotiques
1	Induction	32	17
2	Ré-induction	34	27
3	Consolidation	29	18
4	Extraction dentaire	2	1
Total avant greffe		97	63
5	Allogreffe	44	15
6	VRS	5	0
7	Pneumopathie pneumocoque	12	10
8	Prostatite aigue	3	21
Total avant 3° épisode (J230)		161	109

Quels étaient les facteurs de risque CDI de ce patient?

D'acquisition

Leucémie aigue

Allogreffe

Multiples cures d'ATB

Multiples hospitalisations

Plusieurs épisodes de mucite

IPP

GvH

Stéroïdes

De rechute

Allogreffe

Multiples cures d'antibiotiques

Multiples hospitalisations

IPP

GvH

Stéroïdes

Justification du choix précoce de la fidaxomyline

- ✓ Le taux de rechute avec fidaxomyline est significativement moindre qu'avec la vanco, et la différence est plus importante chez les pts « cancer » (*Cornely, JCO 2013*)
- ✓ Le risque de modification du microbiote (dont la sélection d'ERV) est - sans doute - moindre qu'avec la vanco
- ✓ La fidaxomyline a une efficacité supérieure à la vanco chez les patients restant sous antibiotiques (*Mullane CID 2011*), cas le plus fréquent en hématologie

Efficacy of fidaxomicin vs vancomycin as therapy for <i>Clostridium difficile</i> infection in individuals taking concomitant antibiotics for other infections, Mullane KM Clin Infect Dis 2011 N = 1,164					
	No CA		CA		Significance
Clinical cure					
All	92.6%		84.4%		<0.01
Vancomycin	92.8%	NS	79.4%	P=0.04	
Fidaxomicin	92.3%		90.0%		
Recurrence rate					
All	17.6%		23.2%		0.08
Vancomycin	23.1%	P<0.01	29.2%	P=0.05	
Fidaxomicin	11.0%		16.9%		

Infection à C diff et hémopathies

Que nous apprend la littérature?



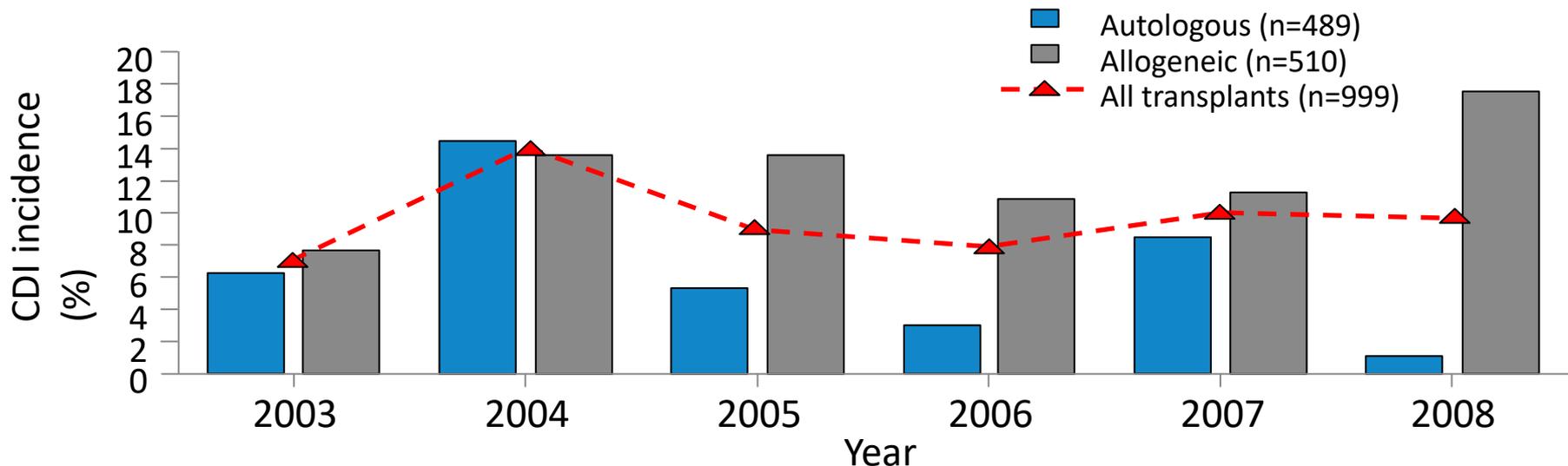
- ✓ Les patients d'hématologie ont un risque élevé d'infection à C diff (*Dubberke et al, CID 2007*) par cumulation de facteurs de risque: cures répétées d'antibiotiques (B-lactamines, quinolones), hospitalisations prolongées, mucite, immunodépression, etc.
Risque x 9
- ✓ Les infections ne sont pas nécessairement plus sévères que dans d'autres populations (peu de formes fulminantes)
- ✓ Les patients d'hématologie ont un risque élevé de récurrence
- ✓ Mortalité de l'infection: des données contradictoires en dehors des greffes (*Larrainzar-Coghen et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018*)

Les patients greffés sont soumis à de multiples causes de DIARRHÉE

- Diarrhées post-antibiotiques (*Klebsiella oxytoca*, *C perfringens*) dont diarrhées à *C difficile*
- Diarrhées bactériennes (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter sp.*), virales (CMV, rotavirus, adenovirus), parasitaires (*Giardia*, *cryptosporidies*, *microsporidies*)
- Mucite chimio-induite
- Médicaments (ex: posaconazole, mycophenolate mofetil)
- Réaction du greffon contre l'hôte avec atteinte digestive

Incidence à 1 an des infections à *C difficile* en fonction du type de greffe

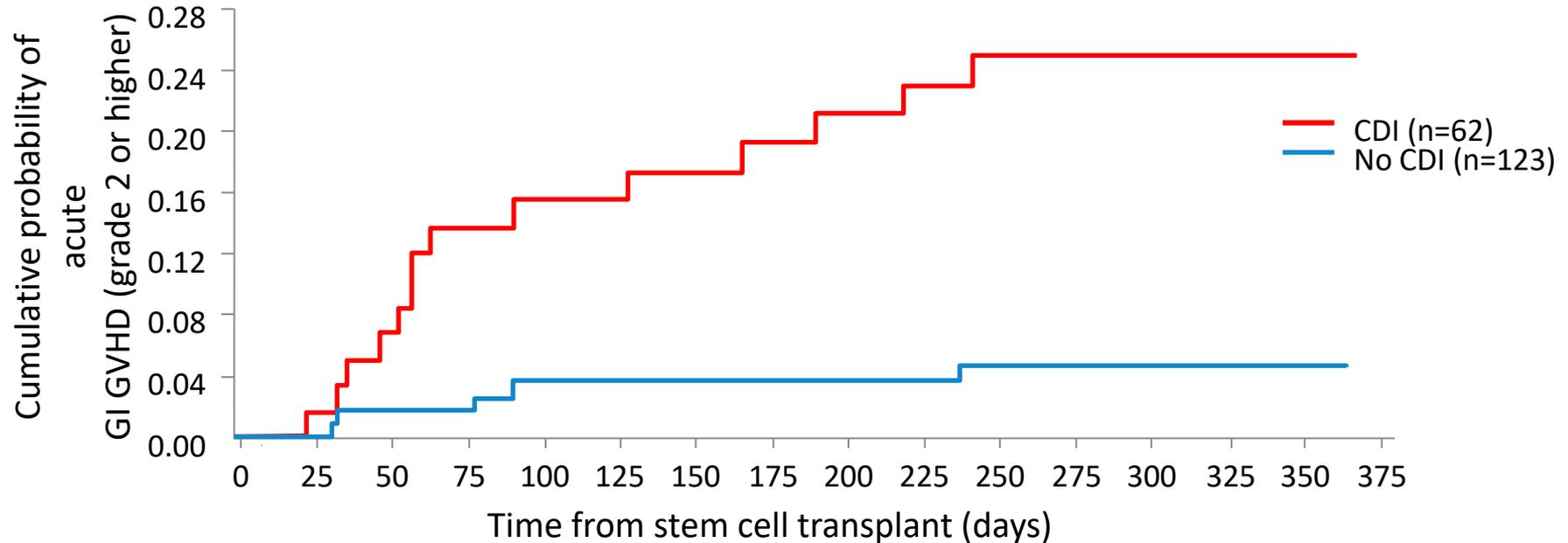
Baltimore, 2003–2008



- Date médiane du diagnostic:
 - Autogreffe : 6.5 jours
 - Allogreffe: 33 jours

L'infection à C diff augmente-t-elle le risque de GvH?

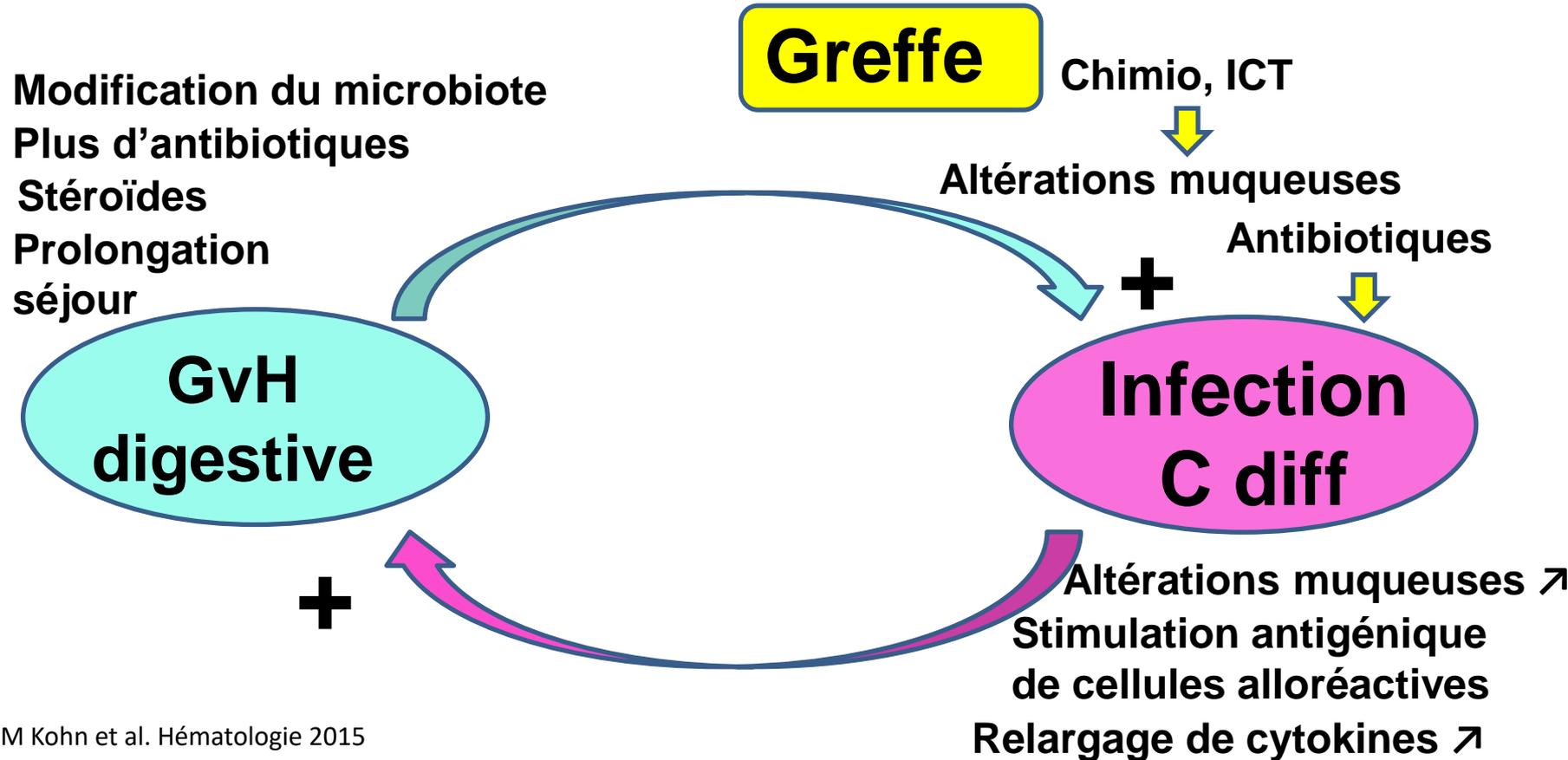
La probabilité à 1 an de développer une GvH digestive de grade ≥ 2 était de 25% si C diff vs 4.6% sans C diff (log-rank test; $p=0.0001$)



La GvH augmente-t-elle le risque d'infection à C diff?

Référence	Nb	aGvH facteur de risque de C diff (univariée)	Facteurs de risque (multivariée)
Alonso 2012	185	OUI	Chimio avant greffe, ATB haut risque, colonisation EVR
Willems 2012	407	OUI	Cordon, aGvH , ICT
Triffilio 2013	206	OUI	Age > 60 ans, colonisation EVR
Boyle 2015	1182	Non	Enfants: année de greffe Adultes: conditionnement myéloablatif
Pilcante 2015	250	Non	Aucun
Lavallée 2016	760	OUI	Mucite, réactivation CMV ou autre herpes virus
Agha 2016	147	Non	Infection C diff dans les 9 mois avant la greffe Greffe non HLA-identique
Dubberke 2017	187	OUI	Avant la prise: toute comorbidité Après la prise: ATB haut risque, rechute , aGVH

C diff et GVH: sans doute un cercle vicieux



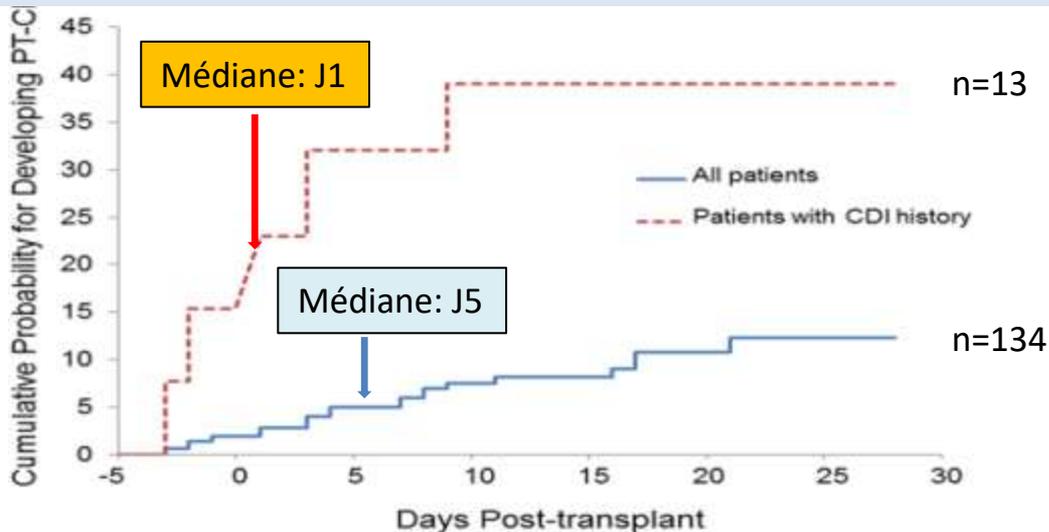
Aurions-nous pu mieux anticiper ?

- ✓ Dépistage de la colonisation avant greffe?
- ✓ Prophylaxie?

Un patient qui a déjà fait ≥ 1 épisode de C diff avant l'allogreffe a un risque accru de développer à nouveau l'infection dès le début du conditionnement

Peri-transplant Clostridium difficile infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant

Agha et al. AM J Transplant 2016; 91:291



La colonisation est fréquente avant allogreffe

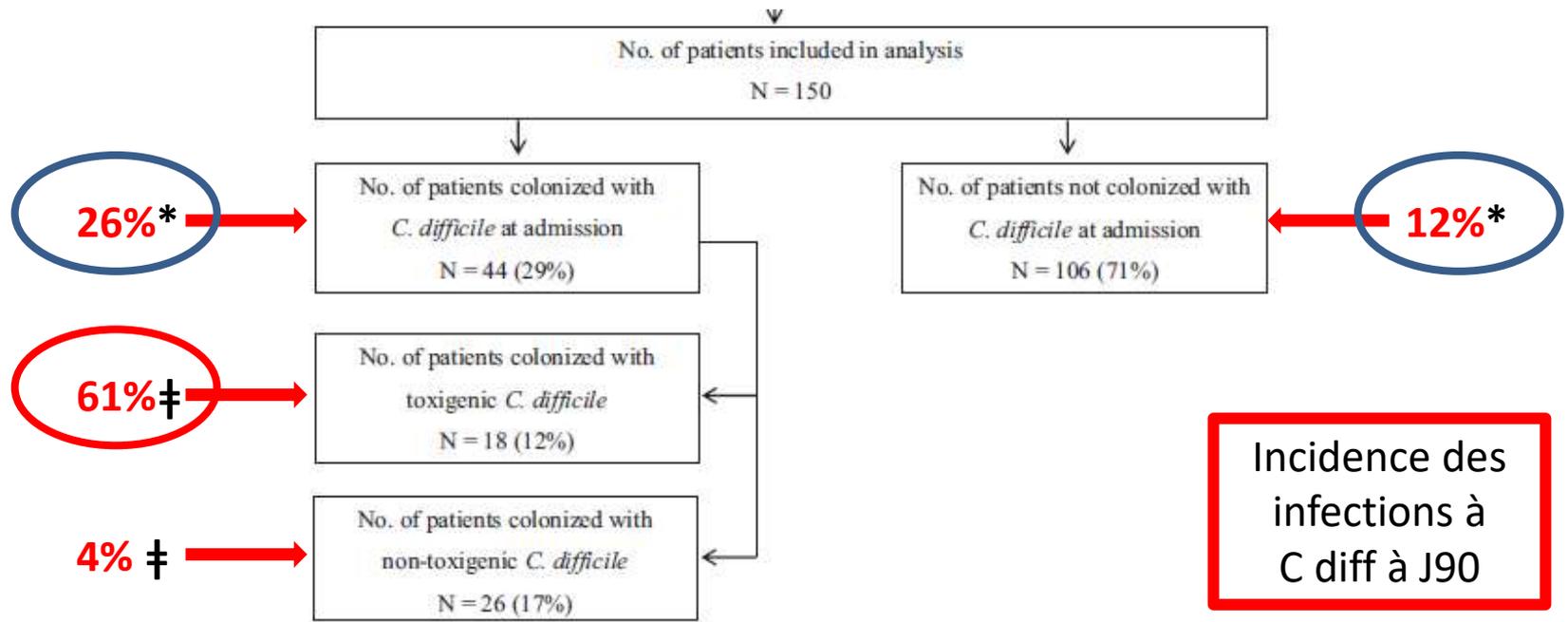


Figure 1. Study enrollment and colonization status at admission.

Réccurrence: 28%

*: p = 0.025 ‡: p < .001

Peut-on prévenir les infections à C diff dans l'allogreffe? Et si oui, réduit-on ainsi l'incidence de la GvH?

- ✓ **Ganetsky et al. CID 2018:** Rétrospectif, 90 pts reçoivent de la vancomycine orale (125 mg x2/j) de l'admission à la sortie et 55 n'en ont pas reçu. Comparaison des 2 périodes: « avant vanco» (CDI: 11/55, 20%) vs. « après vanco » (0/90, 0%) (p<.001).
Pas de \neq sur GvH ou survie à 1 an.
- ✓ **Mullane et al. CID 2019:** Prospectif, fidaxomycine* vs. placebo

* Indication hors AMM

A Randomized, Placebo-controlled Trial of Fidaxomicin for Prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Kathleen M. Mullane,¹ Drew J. Winston,² Ajay Nooka,³ Michele I. Morris,⁴ Patrick Stiff,⁵ Michael J. Dugan,⁶ Henry Holland,⁷ Kevin Gregg,⁸ Javier A. Adachi,⁹ Steven A. Pergam,¹⁰ Barbara D. Alexander,¹¹ Erik R. Dubberke,¹² Natalya Broyde,¹³ Sherwood L. Gorbach,¹⁴ and Pamela S. Sears¹³

Critères d'inclusion

- ≥ 18 ans
- auto- ou allogreffe, quelque soit le conditionnement
- prophylaxie par quinolones

Principaux critères d'exclusion

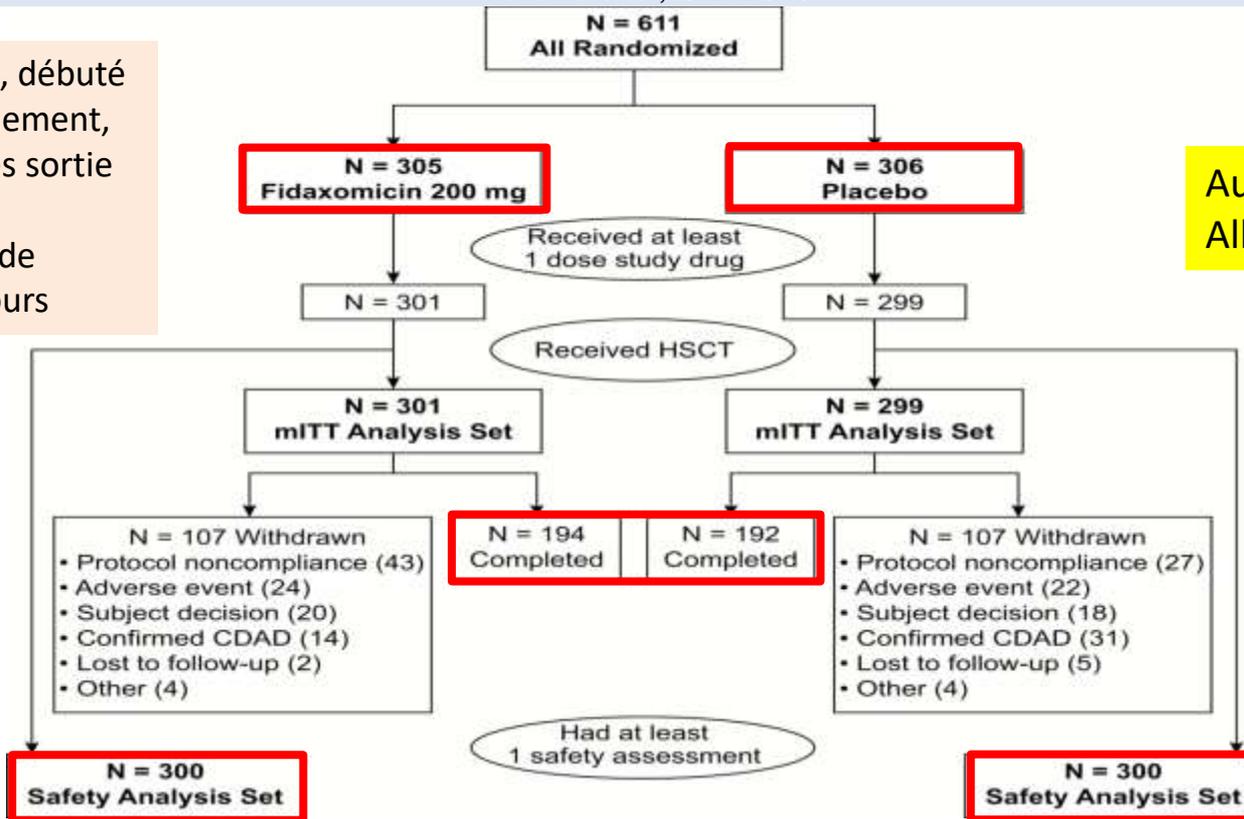
- infection active à *C difficile*, greffe de cordon, colite, maladie du grêle, tout antibiotique actif sur *C diff.*

A Randomized, Placebo-controlled Trial of Fidaxomicin for Prophylaxis of Clostridium difficile–associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Mullane et al, CID 2019

Fidaxo: 200 mg/j, débuté # 48h conditionnement, jusqu'à ≥ 7 j après sortie d'aplasie
Durée moyenne de traitement: 22 jours

Autogreffes: 58.7%
Allogreffes: 41.3%



* Indication hors AMM

A Randomized, Placebo-controlled Trial of Fidaxomicin for Prophylaxis of Clostridium difficile–associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Mullane et al, CID 2019

Principaux résultats

	Fidaxomicine	Placebo	P
Infection confirmée à C diff 30 j après la fin du traitement	13 (4.3%)	32 (10.7%)	.0014
Infection confirmée à C diff 60 j après la fin du traitement	14 (4.7%)	32 (10.7%)	.0026
Dans le groupe allogreffe (n=248): incidence de la GvH aigue	39.5%	41.9%	ns
Mortalité <i>Aucun décès lié à C diff</i>	4.3%	4.7%	ns

* Indication hors AMM

Impact des infections à C diff en hématologie

- ✓ Hors allogreffe:
 - prolongation d'hospitalisation
 - pas de report de chimiothérapie urgente
 - perte de chance non évaluée

- ✓ Après allogreffe:
 - lien avec la GvH
 - surmortalité rapportée dans certaines études
 - l'infection à C diff n'augmente probablement la mortalité que si elle est associée à une GvH Guddati et al, Int J Hematol 2014;99:758

Conclusion: spécificités des infections à C diff en hématologie



- ✓ Population à haut risque d'acquisition et de récurrence de C diff
- ✓ Lien bidirectionnel avec la GvH
- ✓ Difficultés diagnostiques des diarrhées: risque de sur- et de sous-estimation de C diff
- ✓ Critères de guérison difficiles à appliquer

- ✓ Facteurs de sévérité (leucocytose, albuminémie) pas forcément pertinents
- ✓ Difficultés thérapeutiques:
 - arrêt des antibiotiques au cours des neutropénies profondes
 - indications chirurgicales difficiles
 - population peu représentée dans les études prospectives

=>Nécessité d'une prise en charge optimale d'emblée

Merci pour votre attention