



Infections à Clostridium difficile

Tatiana Galperine/Rémy Gauzit

**Service des maladies Infectieuses CHRU de Lille
Réanimation St Charles- Hôtel Dieu de Paris**

Tatiana Galpérine

Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2012

Rémy Gauzit

Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2012

- **Intervenant au titre d'orateur**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer

- **Participation à des groupes de travail**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis

- **Invitation congrès/journées scientifiques**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer

Mme R....

- 84 ans
- Antécédents médicaux
 - Insuffisance respiratoire chronique sur BPCO
 - Fibrillation auriculaire réduite sous AMIODARONE, sous anticoagulation au long court.
 - Angor.
 - HTA.
 - Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire en 2009.
 - Anémie ferriprive sur oesophagite ulcérée d'allure mycotique en juillet 2009.
 - Hernie hiatale.
 - Escarre du pied droit

Mme R....

- Sur le plan chirurgical :
 - Exérèse d'un kyste du poignet gauche.
 - Cataracte de l'oeil droit.
- Sur le plan familial :
 - Diabète chez la fille
- Sur le plan gynéco-obstétrical :
 - G4P4.
- Pas d'allergie connue

Histoire

- Hospitalisée le 15 Février 2010
 - Décompensation respiratoire aigue sur une bronchite
 - Mise sous amoxicilline/Acide clavulanique
 - Présente un diarrhée majeure (8-10 épisodes/jour) 4 jours après le début de l'antibiothérapie

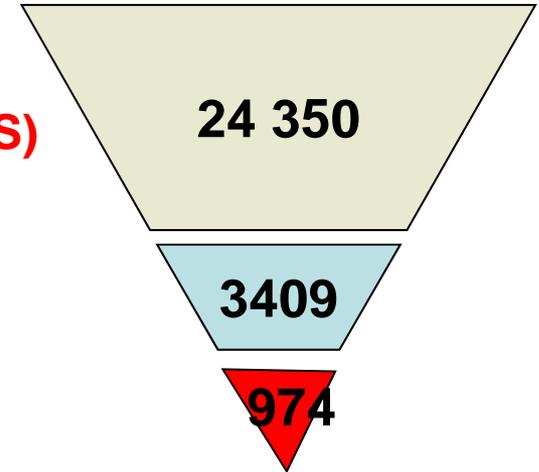
Question 1

Que proposez vous comme test
diagnostique?

LES INFECTIONS A *C. DIFFICILE* (ICD) en FRANCE

- **Milieu hospitalier** (*ICD RAISIN 2009*)

- Incidence : **2,2 ICD/10 000 patient-jours (CS)**
- 24 350 cas d'ICD / an
- 3409 cas sévères /an
- 974 décès liés à l'ICD /an
- 2000-5000 € par épisode (*Dubberke, ICHE 2007*)



- **Milieu communautaire** (*Beaugerie et al., Alim Pharmacol. Therap., 2005, 17, 905-912*)

- Taux d'ICD communautaire post-ATB = 1.5%
- Estimation de 1 620 000 cas d'ICD/an
- Bénignes, spontanément résolutive



Qu'est ce qui a changé en 15 ans ?

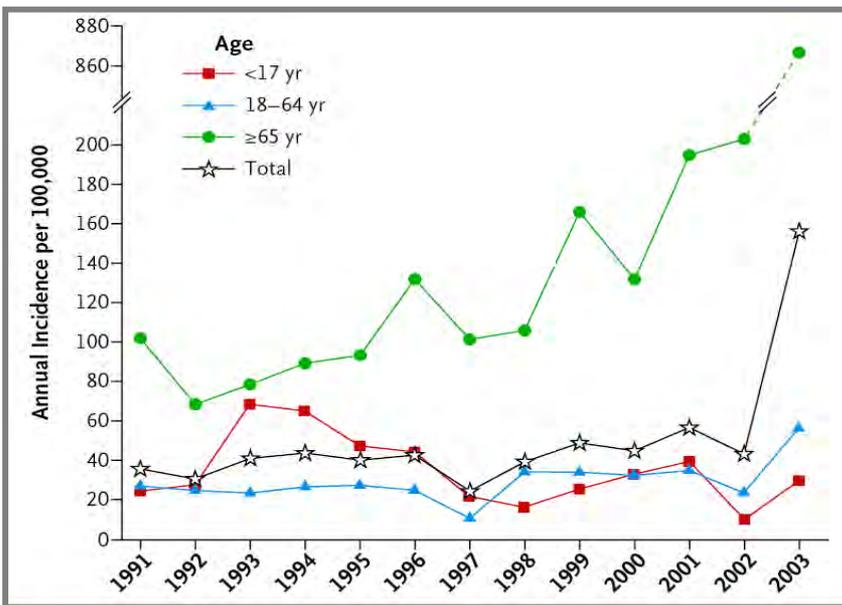
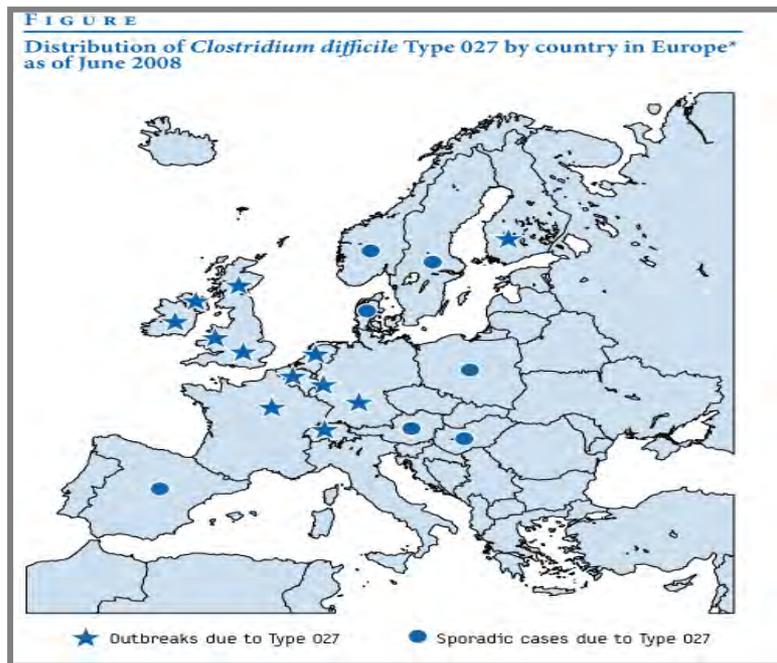
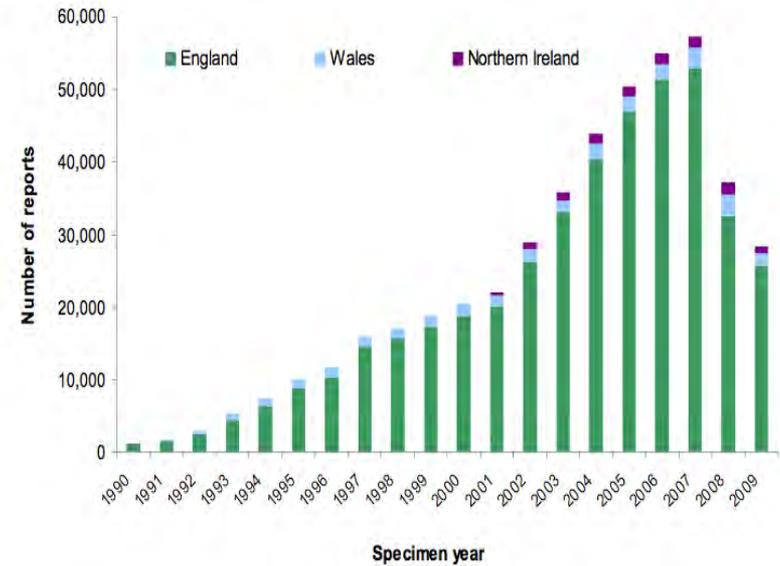


Figure 1. Annual Incidence (per 100,000 Population) of *C. difficile* Infection in Sherbrooke, Quebec, 1991-2003.

Figure 1. Voluntary laboratory reports of *C. difficile* positive faecal specimens: England, Wales and Northern Ireland** 1990 - 2009*

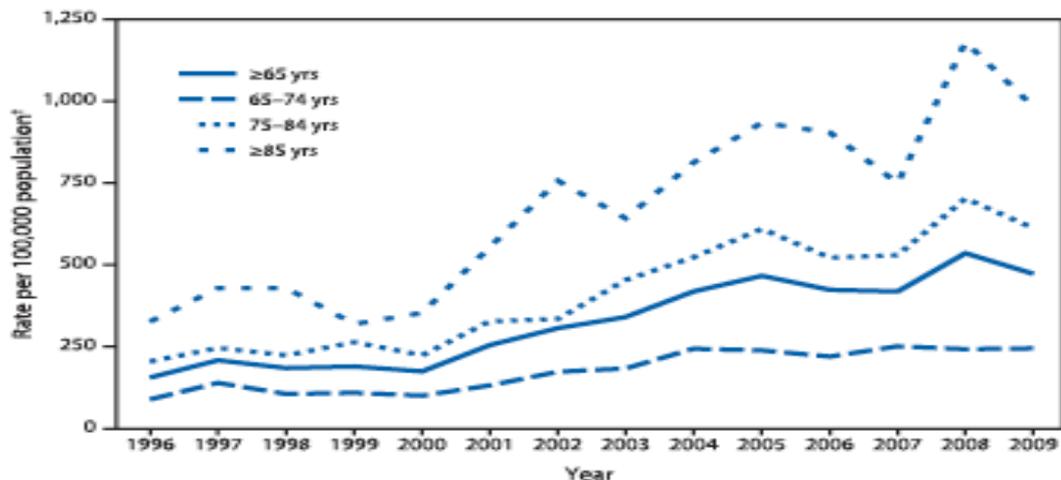


Pepin J CMAJ 2004
www.eurosurveillance.org
www.hpa.org.uk

QuickStats

FROM THE NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS

Rates of *Clostridium difficile* Infection Among Hospitalized Patients Aged ≥ 65 Years,* by Age Group — National Hospital Discharge Survey, United States, 1996–2009



* Includes patients aged ≥ 65 years who were either hospitalized with *Clostridium difficile* infections or who acquired *C. difficile* during the hospital stay. All of these patients had a discharge diagnosis coded 008.45, based on the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*, either as a first-listed diagnosis or as one of up to six secondary diagnosis codes collected in the survey.

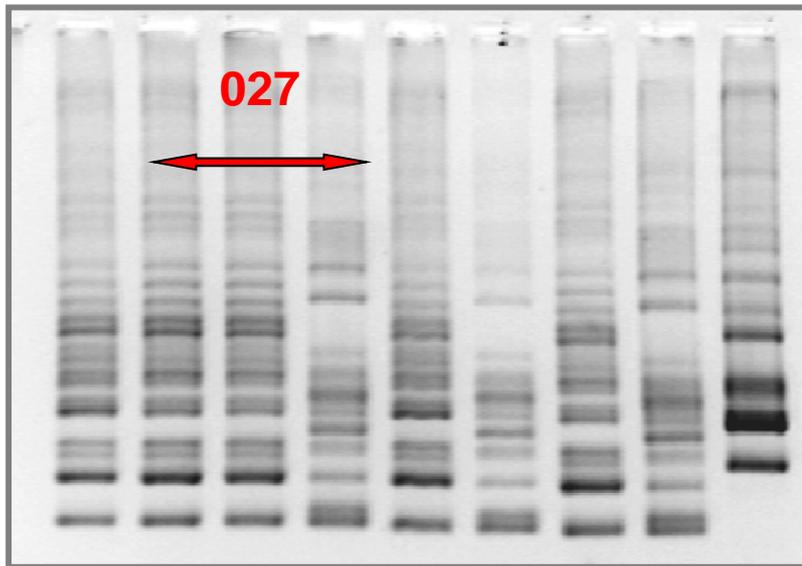
† Rates for 1996–1999 were based on U.S. Census Bureau civilian population estimates adjusted for the net underenumeration in the 1990 census. Rates for 2000–2009 were calculated using U.S. Census Bureau 2000-based postcensal civilian population estimates.

Clostridium difficile infections can lead to diarrhea, sepsis, and even death. The majority of infections with *C. difficile* occur among persons aged ≥ 65 years and among patients in health-care facilities, such as hospitals and nursing homes. From 1996 to 2009, *C. difficile* rates for hospitalized persons aged ≥ 65 years increased 200%, with increases of 175% for those aged 65–74 years, 198% for those aged 75–84 years, and 201% for those aged ≥ 85 years. *C. difficile* rates among patients aged ≥ 85 years were notably higher than those for the other age groups.

SOURCE: National Hospital Discharge Survey, Annual Files, 1996–2009. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/nhds.htm>.

Emergence du clone 027

- Dissémination rapide aux USA et au Canada
- Hypervirulent
- Hyper producteur de toxines A et B
Role de la toxine binaire ?
- “Sporule” mieux
- Résistant aux FQ (facteur de risque)



Loo V NEJM, 2005
McDonald LC NEJM 2005
Barbut F CMI 2007

Augmentation de la sévérité clinique

- ↗ de la mortalité (x3 entre 1990 et 2003)
- ↗ choc septique, perforation, colectomie

Table 1: Patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in the Estrie region of Quebec who died within 30 days after diagnosis or who had complicated CDAD, 1991–2003

Period	No. of patients with CDAD*	No. (%) who died within 30 days after diagnosis	Adjusted OR (95% CI)†	No. (%) who had complicated CDAD‡	Adjusted OR (95% CI)†
1991–1992	169	8 (4.7)	1.0	12 (7.1)	1.0
1993–1994	217	11 (5.1)	1.7 (0.5–5.3)	14 (6.5)	1.0 (0.4–2.7)
1995–1996	215	13 (6.0)	1.6 (0.5–5.0)	17 (7.9)	0.9 (0.3–2.2)
1997–1998	192	11 (5.7)	1.1 (0.4–3.7)	13 (6.8)	0.6 (0.3–1.7)
1999–2000	248	19 (7.7)	1.5 (0.5–4.6)	28 (11.3)	1.2 (0.5–2.9)
2001–2002	244	21 (8.6)	1.6 (0.5–4.7)	28 (11.5)	1.1 (0.5–2.5)
2003	390	54 (13.8)	3.0 (1.1–8.4)	71 (18.2)	2.2 (1.0–4.9)
<i>p</i> value		< 0.001§	< 0.001¶	< 0.001§	0.001¶

Note: OR = odds ratio, CI = confidence interval.

*Includes only patients for whom enough information was available to assess these outcomes.

†Adjusted for age, sex, initial treatment, immune status, and tube feeding and surgery in the 2 months preceding diagnosis; 1991–1992 was used as the baseline period.

‡Presence of one or more of the following: megacolon, perforation, colectomy, shock requiring vasopressor therapy, death within 30 days after diagnosis.

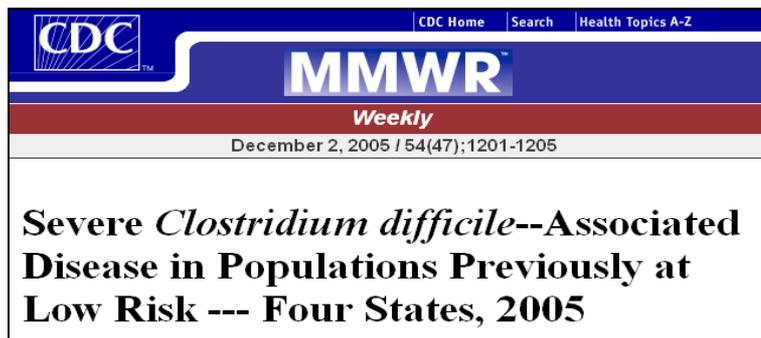
§ χ^2 test for trend.

¶ χ^2 test, comparing 2003 with all other years.





Dernières préoccupations...



Emergence dans populations à faible risque

- cas sévères communautaires (peri partum)
- patients jeunes sains
- 24% sans ATCD ATB !

- ***C. difficile* et pathologie animale**

- diarrhées et colites : veau, porc, porcelets, cheval...
- recouvrement des souches (y compris 027)
- transmission animal-homme documentée

Keel K JCM 2007, Gould LH CID 2010

- ***C. difficile* et risque alimentaire**

10-50% des lots de viandes destinées à la consommation humaine et animale contaminées

Rodrigues-Palacios EID 2007 Gould LH CID 2010

The Effect of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection on In-Hospital Mortality

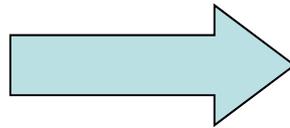
Natalie Oake, MSc; Monica Taljaard, PhD; Carl van Walraven, MD, FRCPC, MSc;
Kumanan Wilson, MD, FRCPC, MSc; Virginia Roth, MD, FRCPC; Alan J. Forster, MD, FRCPC, MSc

Conclusions: Hospital-acquired CDI was independently associated with an increased risk of in-hospital death. Across all baseline risk strata, for every 10 patients acquiring the infection, 1 person died.

Arch Intern Med. 2010;170(20):1804-1810

DIAGNOSTIC DES ICD

- Le diagnostic doit être rapide et fiable
 - Prise en charge du patient
 - Traiter rapidement les ICD
 - Éviter les traitements empiriques
 - Prévention de la transmission nosocomiale
 - Isolement contact
 - Précision des données épidémiologiques
- Critères de choix pour une méthode diagnostique:
 - Spécificité
 - Sensibilité
 - Rapide
 - Peu coûteux
 - Simple



**Aucune des méthodes actuelles
ne satisfait tous ces critères**

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE



- **C. difficile est sous-diagnostiqué**

- La recherche des toxines de CD se fait sur demande du clinicien
- « Règle des 3 jours » :
 - Tester toutes les selles après 3 jours d'hospitalisation (Crobach M., CMI 2009)
 - Peut améliorer le diagnostic de 24% (Van den berg, J Med Microbiol. 2007)

Stratégie diagnostique	CS (N=105)	MLS (N=95)
Sur demande du clinicien seulement	69%	67%
Systématique*	30%	29%
- sur toutes les selles	9%	7%
- pour certains services	1%	2%
- sur les selles diarrhéiques	19%	18%
- si traitement antibiotique	8%	8%
- si diarrhée nosocomiale	9%	9%
- pour certaines classes d'âge	2%	0%
- autre critères	4%	7%

* réponses multiples possibles

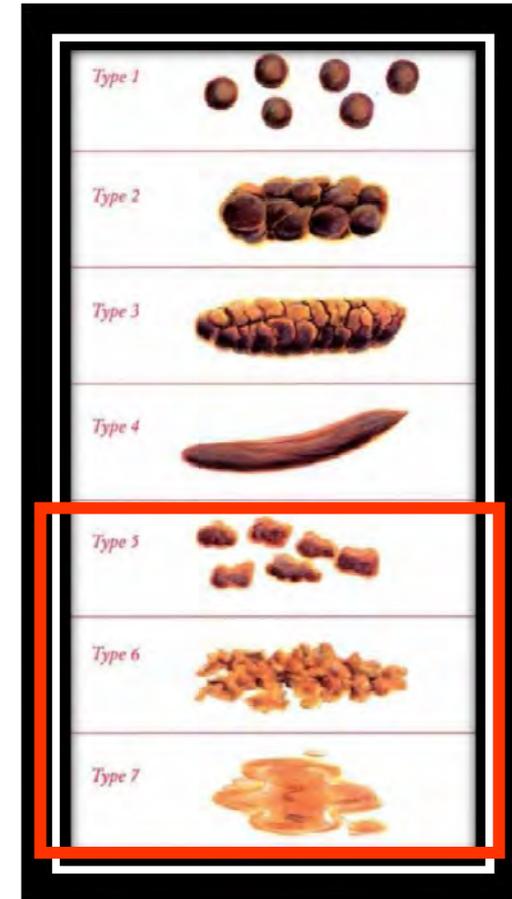
CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENTS

- **Prélèvement**

- Selles diarrhéiques
- Ecouvillons rectaux et biopsies non recommandées pour les toxines
- Conservation + 4° C (Freeman & Wilcox, 2003)

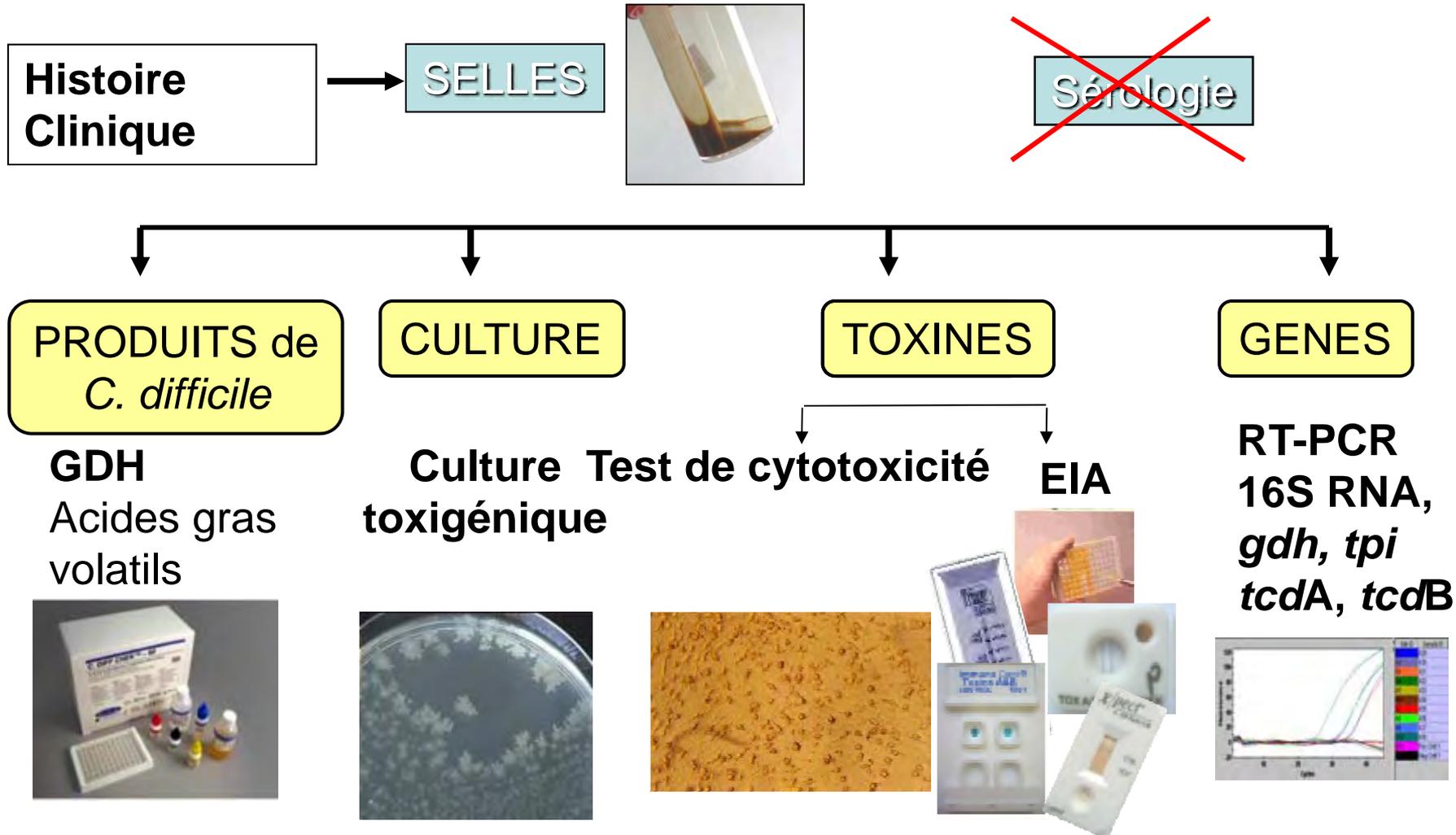
- **Examen microscopique**

- Leucocytes fécaux ou lactoferrin : 30-50%
(Marx, et al., 1993 , Miller, et al., 1994)
- Insuffisamment sensible ou spécifique pour être utilisé comme méthode de dépistage



Echelle de Bristol

OUTILS MICROBIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'ICD



DETECTION DE LA GLUTAMATE DEHYDROGENASE (GDH)

- Enzyme métabolique
- EIA (immuno-chromatographie ou ELISA 96 puits)
 - *C. diff* Quik Chek; *C. diff* chek60 (TechLab); Immunocard (Meridian)
- Rapide, facile
- Bonne corrélation avec la culture (Crobach et al., CMI 2009)

Type (no. studies)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Well-type EIA GDH (4)	0.89 (0.86, 0.91)	0.91 (0.90, 0.92)
Membrane-type EIA GDH (5)	0.88 (0.84, 0.91)	0.97 (0.96, 0.98)

- Méthode de screening : VPN > 99.5% (Ticehurst, et al., 2006; Barbut et al., 1994)
- Ne peut prédire si la souche est toxigène ou non
 - Faible PPV : les résultats positifs doivent être confirmés par un test de référence
 - Réactions croisées avec *C. bifermentans* et *C. sordellii*.

TESTS IMMUNO-ENZYMATIQUES (EIA)

- Tests de 1^{ère} génération : détection de TcdA uniquement
- Tests de 2^{ème} génération : TcdA et TcdB
 - Emergence de souches A-B⁺ (1,5% à 10%)
(Barbut et al, JCM 2002; Kato et al., JCM 1998)
- Format : immuno-chromatographie ou plaque 96 puits
- Performances (Crobach M. et al. , CMI 2009, Planche T. et al, Lancet Inf Dis 2008)



– vs. CTA

Type (no. studies)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Well-type EIA toxin A/B (22)	0.82 (0.79, 0.84)	0.97 (0.97, 0.98)
Membrane-type EIA toxin A/B (24)	0.72 (0.69, 0.74)	0.98 (0.97, 0.98)

– vs. CT

Type (no. studies)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Well-type EIA toxin A/B (7)	0.66 (0.61, 0.71)	0.98 (0.97, 0.99)
Membrane-type EIA toxin A/B (7)	0.52 (0.47, 0.57)	0.98 (0.97, 0.99)

TESTS IMMUNO-ENZYMATIQUES (EIA)

- La VPP est inacceptable quand la prévalence de CDI est faible (< 10%)

Index test (no. studies)	Sensitivity	Specificity	Prevalence 5%		Prevalence 10%		Prevalence 20%		Prevalence 50%	
			PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
<i>Clostridium difficile</i> tox A/B II (2)	0.81	0.96	0.52	0.99	0.69	0.98	0.84	0.95	0.95	0.83
Premier tox A (15)	0.81	0.98	0.68	0.99	0.82	0.98	0.91	0.95	0.98	0.84
Premier tox A/B (3)	0.92	0.96	0.55	1.00	0.72	0.99	0.85	0.98	0.96	0.92
ProSpecT A/B (1)	0.91	0.97	0.61	1.00	0.77	0.99	0.88	0.98	0.97	0.92
Ridascreen <i>C. difficile</i> tox A/B (1)	0.57	0.97	0.50	0.98	0.68	0.95	0.83	0.90	0.95	0.69
<i>C. difficile</i> tox A test (3)	0.61	0.95	0.39	0.98	0.58	0.96	0.75	0.91	0.92	0.71
Clearview tox A (4)	0.82	0.92	0.35	0.99	0.53	0.98	0.72	0.95	0.91	0.84
ColorPac toxin A(1)	0.89	0.89	0.30	0.99	0.47	0.99	0.67	0.97	0.89	0.89
Immunocard tox A/B (3)	0.94	0.98	0.71	1.00	0.84	0.99	0.92	0.98	0.98	0.94
Immunocard tox A (5)	0.61	0.99	0.76	0.98	0.87	0.96	0.94	0.91	0.98	0.72
Triage tox A (6)	0.65	0.99	0.77	0.98	0.88	0.96	0.94	0.92	0.98	0.74

METHODES MOLECULAIRES :

Tests commercialisés

Essai	Cible	Extraction	PCR	Durée (incl. extrac. ADN)
C. diff Gene Ohm (BD)  	<i>tcdB</i>	Manuelle (actions chimiques et physiques)	Molecular beacon (FAM, TET)	2-3 h
Xpert C. diff (Cepheid) 	<i>tcdB</i>, Toxine binaire, <i>tcdC</i> (dél 117)	Préparation automatisée de l'ADN (cartouche)	TaqMan	1 h
(ProCue C. diff), Prodesse 	<i>tcdB</i>	Easy MAG Nuclisens (BioMérieux)	TaqMan	3-4 h
Illumigene C. diff (Meridian) 	<i>tcdA</i>	Manuelle (chaleur)	Loop- mediated Isothermal Amplification (Lamp)	1h

METHODES MOLECULAIRES :

Tests commercialisés



Auteurs	Essais	Nb échantillons	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Gold standard	Preval. (%)
Barbut F. (2009)	BD geneOhm	300	93.9	97.7	CT	11%
Stamper P.(2009)		401	83.6	98.2	CT	15,2%
Kvach E. (2010)		400	91.4	100	CT	26,2%
Terhes G. (2009)		600	96.4	99.1	CTA (+ CT pour les résultats discordants)	9.2%
Huang H (2009)	Cepheid	220	97.1	93	CTA (+ CT pour les résultats discordants)	9.2%
Novak Weekley (2010)		432	94.4	96.3	CT	19.6%
Stamper P. (2009)	Prodesse	285	77.3	99.2	CT	15.7%
Lalande V. (2010)	<i>Illumigene</i>	472	91.8	99.1	CT	7.2%

METHODES MOLECULAIRES

- Avantages

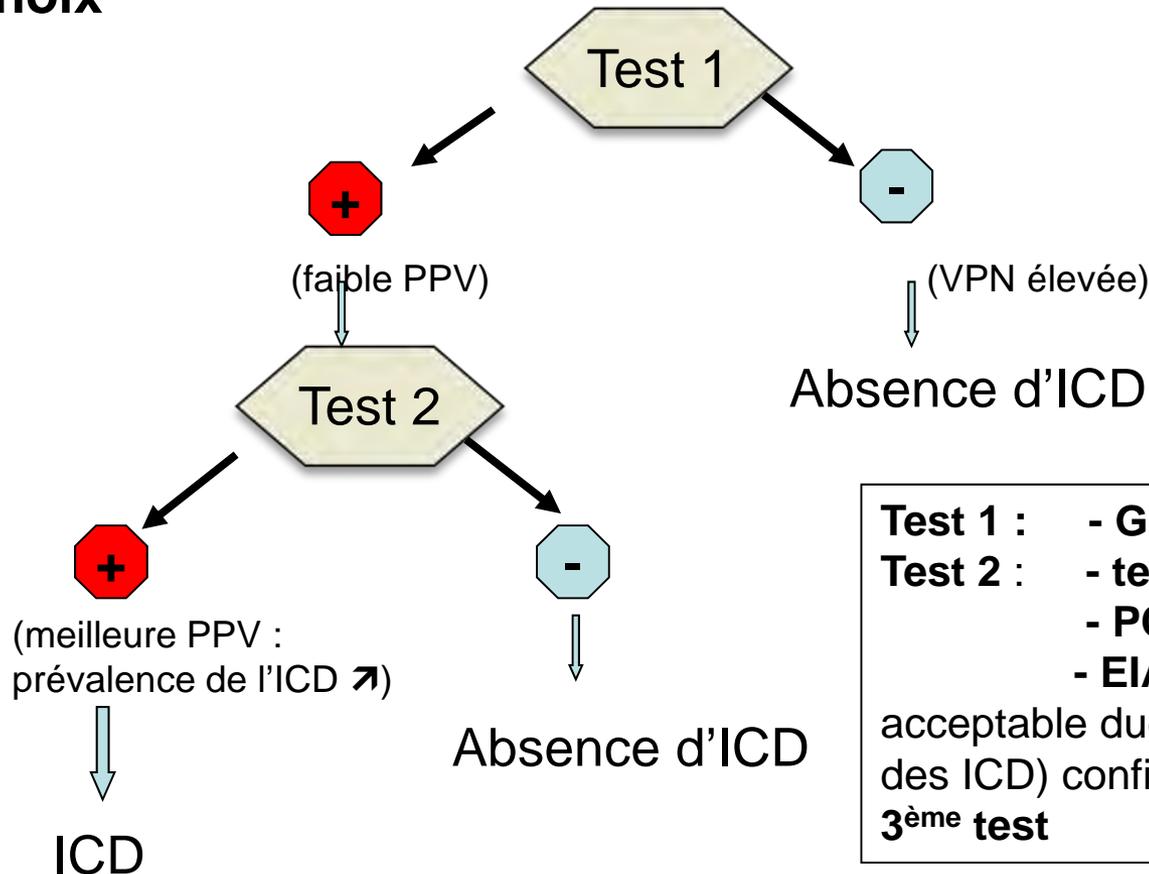
- Résultats dans la journée
- Très sensible : la PCR en temps réel est significativement plus sensible que l'EIA (*Peterson et al. , 2007, Novak-Weekley, JCM 2010, Tenover JCM 2010*)
- Détection de la toxine binaire et de la délétion en 117 dans *tcdC* (indication pour 027) (*Huang H. , JCM 2009*)
 - 100% sensibilité
 - 98,1% spécificité

- Limites

- Coût unitaire élevé
- Spécificité clinique : le gène est détecté mais pas la toxine elle-même
- Possibles mutations *tcdB* ou *tcdA*
- De nouveaux clones hypervirulents émergent (126/078)

QUELLE STRATEGIE UTILISER ? (Crobach et al. CMI 2009)

- ❑ Objectif : combiner sensibilité, rapidité et faible coût
- ❑ Un algorithme en 2 ou 3 étapes est probablement le meilleur choix



Test 1 : - GDH
Test 2 : - test de référence
- PCR
- EIA (mais la VPN est moins acceptable due à la forte prévalence des ICD) confirmer les résultats par un 3^{ème} test

RECOMMANDATIONS



	ECDC (2009)	IDSA, SHEA (2010)
Selles diarrhéiques	+ (I)	+ (BII)
Règle des 3 jours	+ (I)	?
Pas de répétition de test	+ (endémique) (II)	+ (BII)
Pas de contrôle après traitement	implicite	+ (BIII)
Gold standard	CT et CTA (implicite)	CT (BIII)
EIA A+B	Peu sensible (I) ne doivent pas être utilisée seule	Méthode « suboptimale » car peu sensible (BII)
Algorithme en 2 étapes	+ (pas de recommandation sur le screening) (II)	+ (BII) avec GDH comme screening
PCR	« Méthode la plus sensible comparée à la CT » (I)	À évaluer (BII)

Quel est votre traitement de 1^{ère} ligne?

SHEA-IDS A GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*
Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare
Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases
Society of America (IDSA)

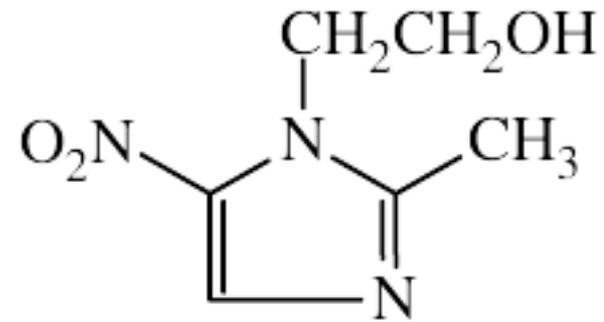
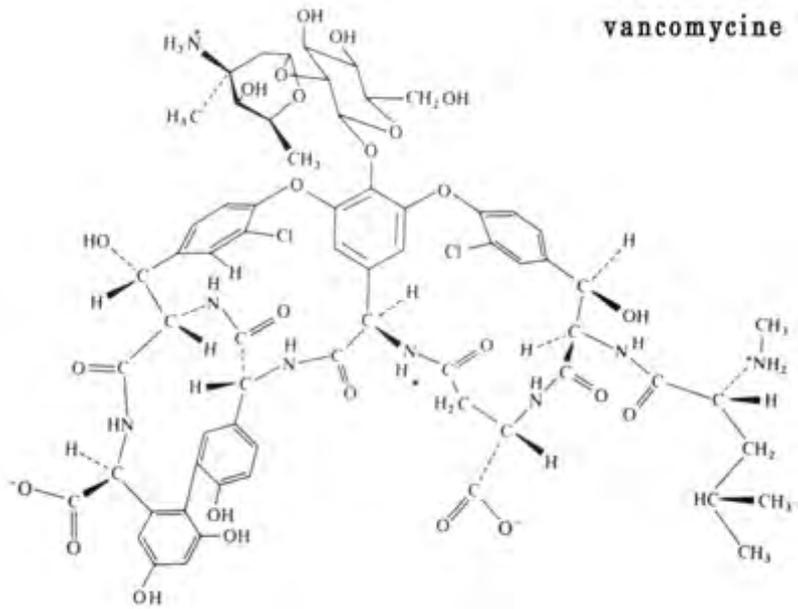
Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD;
L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
(ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile*
infection (CDI)**

M. P. Bauer¹, E. J. Kuijper² and J. T. van Dissel¹

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden,
The Netherlands

vancomycine



METRONIDAZOLE

***C. difficile* et résistance ?**

Métronidazole

- **CMI 90 [0,2-2,0 µg/ml]**
- **Etude rétrospective 93-2000**
→ **6.3% souches CMI > 16 mg/l**
Pelaez AAC2002
- **20 souches équines R**
- **Mécanismes non clarifiés**
- **Pas de réalité clinique**

Vancomycine

- **CMI 90 [0,75-2,0 µg/ml]**
- **3% des souches espagnoles**
CMI = 4-16 µg/ml
- **Mécanismes non clarifiés**
- **Pas de réalité clinique**



Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*

R P BOLTON AND M A CULSHAW

n=10

- Métronidazole
 - 6-15% d'excrétion dans les selles
 - Concentration proportionnelle à la lésion
 - Arrêt au delà du 14^{ème} jour ou si les selles sont formées

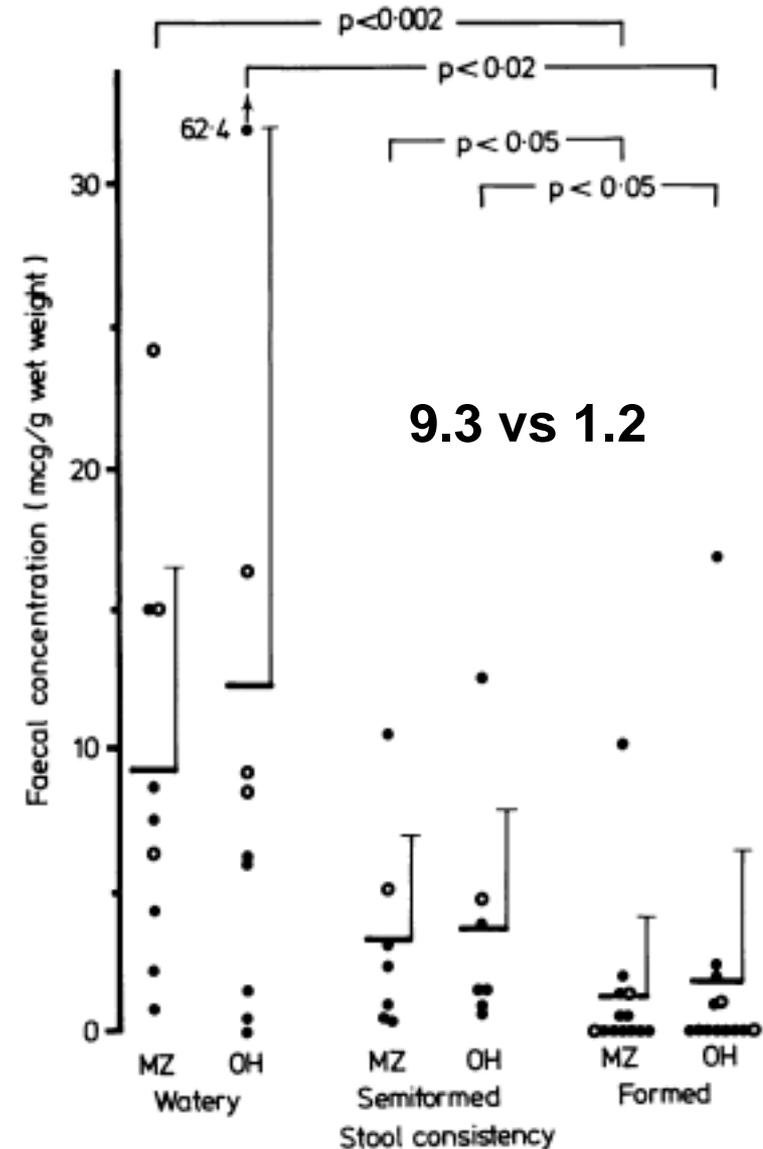


Figure Faecal concentrations of metronidazole (MZ) and hydroxymetronidazole (OH) [$\mu\text{g/g}$ wet weight] during oral (●) and intravenous (○) metronidazole therapy.

Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea

M R B KEIGHLEY, D W BURDON, Y ARABI, J ALEXANDER-WILLIAMS, H THOMPSON,
 DENISE YOUNGS, MARGARET JOHNSON, SANDRA BENTLEY, R H GEORGE, G A G MOGG

TABLE V—*Diarrhoea grades in the three groups at end of five days' treatment with vancomycin and placebo*

Diarrhoea grade	Group 1		Group 2		Group 2	
	Vancomycin	Placebo	Vancomycin	Placebo	Vancomycin	Placebo
Normal stool ..	7*	1*	2	0	6	6
Improved	1	1	1	0	2	2
Same	1	4	0	2	2	5
Worse	0	1	0	0	0	0

* $P < 0.02$.

- Vancomycine
 - Faible absorption
 - Haute concentration
 - 64-760 mcg/g J2 (125x4)
 - 152-880 mcg/g J4 (125x4)
 - Pas de toxicité systémique

Antimicrobial Susceptibility Pattern of *Clostridium difficile* and Its Relation to PCR Ribotypes in a Swedish University Hospital

Olle Aspevall,^{1,2*} Annika Lundberg,¹ Lars G. Burman,³ Thomas Åkerlund,³ and Bo Svenungsson^{4,5}

TABLE 1. Antibiotic susceptibility of *C. difficile* isolates^a

Vancomycin (n = 236)		Metronidazole (n = 238)		Clindamycin (n = 238)		Fusidic acid (n = 238)	
MIC (mg/ liter)	n (%)	MIC (mg/ liter)	n (%)	MIC (mg/ liter)	n (%)	MIC (mg/ liter)	n (%)
0.5	78 (33.1)	0.032	5 (2.1)	1	5 (2.1)	0.032	2 (0.8)
1	154 (65.3)	0.064	40 (16.8)	2	32 (13.4)	0.064	7 (2.9)
2	4 (1.7)	0.125	111 (46.6)	4	97 (40.8)	0.125	81 (34.0)
4	0 (0.0)	0.25	64 (26.9)	8	74 (31.1)	0.25	117 (49.2)
8	0 (0.0)	0.5	15 (6.3)	16	4 (1.7)	0.5	28 (11.8)
		1	3 (1.3)	32	0 (0.0)	1	3 (1.3)
		2	0 (0.0)	64	0 (0.0)		
		4	0 (0.0)	128	0 (0.0)		
		8	0 (0.0)	>256	26 (10.9)		

Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*

Simon D. Baines¹, Rachael O'Connor¹, Jane Freeman², Warren N. Fawley², Celine Harmanus³,
 Paola Mastrantonio⁴, Ed J. Kuijper³ and Mark H. Wilcox^{1,2*}

Table 1. SGE metronidazole MICs (mg/L) for *C. difficile* isolated at the Leeds General Infirmary in 2005–06

MIC	Ribotype 001 (n = 86)	Ribotype 106 (n = 81)	Ribotype 027 (n = 48)	10 most prevalent other ribotypes (n = 57)
MIC ₅₀	4.16	1.03	0.80	0.21
MIC ₉₀	15.89	1.82	1.40	2.09
Range	0.27–15.90	0.36–2.57	<0.15–4	<0.15–14.50
Geometric mean	3.51*	1.11	0.90	0.32

* $P < 0.001$.

Thérapeutique

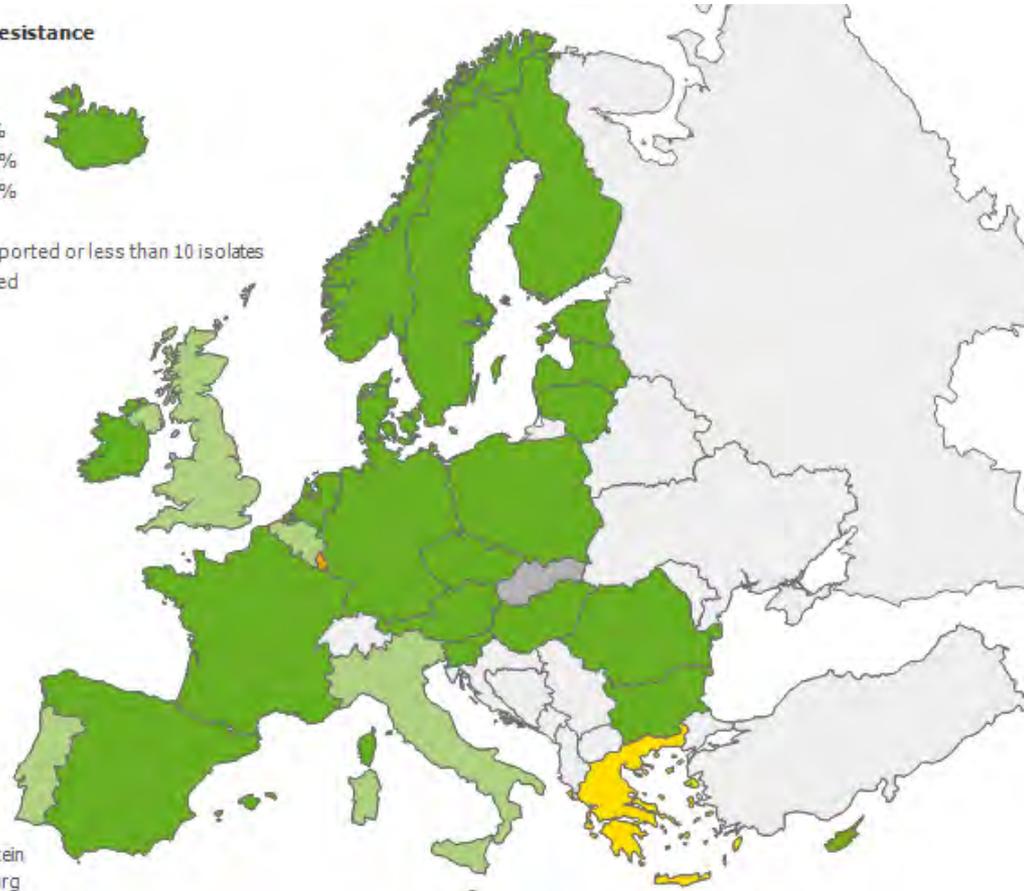
- **1^{er} épisode**
- Episode sévère ou compliqué
- Récurrences

Proportion of Vancomycin (R) resistant *Enterococcus faecalis* isolates in participating countries in 2009

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Dundas/TESSy

Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Jacques Pépin, Louis Valiquette, Marie-Eve Alary, Philippe Villemure, Anick Pelletier, Karine Forget, Karine Pépin, Daniel Chouinard

days after diagnosis. After adjustment for age and other confounding factors, patients initially given oral vancomycin therapy had a risk of progression to complicated CDAD that was 79% lower than the risk among patients initially treated with metronidazole (adjusted odds ratio 0.2, 95% confidence interval 0.06–0.8, $p = 0.02$).

1^{er} épisode



TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
Initial episode, mild or moderate	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level less than 1.5 times the premorbid level	Metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10–14 days	A-I

1^{er} épisode



- « Modéré » induite par les antibiotiques:
 - Moins de 4 selles par jour
 - Pas de signes de colite sévère
 - Possibilité d'une surveillance clinique



Arrêt des antibiotiques et surveillance

1^{er} épisode



- Non sévère
 - Métronidazole 500mgx3/j PO, pendant 10j (A1)

Mme R...

- L'évolution est favorable sous métronidazole
- L'association amoxicilline-clavulanate a pu être arrêtée au 5^{ème} jour avec une évolution favorable de la symptomatologie respiratoire
- Le laboratoire vous prévient au 4^{ème} jour de traitement que le *Clostridium difficile* est de sérotype 027
- Pour quelle durée poursuivez vous le traitement par métronidazole?

Durée de traitement



- 10 jours dans la plupart des cas



- 10-14 jours

Mme R...

- Mme R... est transférée dans le SSR de Seclin en convalescence
- 5 jours après l'arrêt du métronidazole, elle présente
 - fièvre à 39° 5C
 - douleurs abdominales intenses
 - diarrhées majeures à environ 20 épisodes par jour

Mme R...

- Biologie
 - Leucocytes 15.000/mm³
 - CRP 34 mg/L
 - Urée 1,02 mg/L,
 - Créat 20 mg/L
 - Lactate artériel: 3 mmol/L
- Le Laboratoire vous confirme la positivité des selles pour *Clostridium difficile*

Quelle prise en charge proposez-vous?



Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Jacques Pépin, Louis Valiquette, Marie-Eve Alary, Philippe Villemure, Anick Pelletier, Karine Forget, Karine Pépin, Daniel Chouinard

Table 2: Factors associated with complicated CDAD*

Characteristic	% (no.) of patients with complicated CDAD†	Unadjusted OR (95 %CI)	Adjusted OR (95%CI)‡
Peak leukocyte count, × 10⁹/L			
< 10.0	5.4 (23/423)	1.0	1.0
10.0–19.9	9.8 (62/633)	1.9 (1.2–3.1)¶	1.3 (0.8–2.3)
≥ 20.0	33.4 (96/287)	8.7 (5.4–14.2)**	4.8 (2.8–8.4)**
Peak creatinine level, µmol/L			
< 100	6.8 (54/797)	1.0	1.0
100–199	24.1 (78/324)	4.4 (3.0–6.4)**	2.2 (1.4–3.5)**
≥ 200	32.2 (46/143)	6.5 (4.2–10.2)**	3.1 (1.8–5.2)**

A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity

Fred A. Zar,¹ Srinivasa R. Bakkanagari,² K. M. L. S. T. Moorthi,² and Melinda B. Davis¹

Table 2. Rate of cure of *Clostridium difficile*-associated diarrhea by disease severity and treatment.

Disease severity	No. of patients cured/ no. of patients treated (%)			P ^a
	Mtz group	Vm group	Total	
Mild	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	.36
Severe	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	.02
All	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	

From October 1994 through June 2002,

- 172 patients
- oral metronidazole (250 mg 4 times per day)
- oral vancomycin (125 mg 4 times per day) for 10 days

Table 3. Rates of relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea by disease severity and treatment.

Disease severity	No. of patients who experienced relapse/no. of patients who were cured (%)			P ^a
	Mtz group	Vm group	Total	
Mild	3/37 (8)	2/39 (5)	5/76 (7)	.67
Severe	6/29 (21)	3/30 (10)	9/59 (15)	.30
All	9/66 (14)	5/69 (7)	14/135 (10)	.27

Thérapeutique

- 1^{er} épisode
- **Episode sévère ou compliqué**
- Récurrences

Sévérité



- Severe CDI :
 - CDI without signs of severe colitis in patients with advanced age (>65), serious comorbidity, ICU admission, or immunodeficiency may be regarded as severe.
 - An episode of CDI with one or more signs of severe colitis.

Sévérité



- Signs of severe colitis:
 - fever (core body temperature > 38.5C)
 - rigors (uncontrollable shaking and a feeling of cold followed by a rise in body temperature)
 - hemodynamic instability including signs of septic shock
 - signs of peritonitis, including decreased bowel sounds, abdominal tenderness, rebound tenderness and guarding
 - signs of ileus, including vomiting and absent passage of stool
 - marked leukocytosis (leukocyte count > 15 · 10⁹/L)
 - marked left shift (band neutrophils > 20% of leukocytes)
 - rise in serum creatinine (>50% above the baseline)
 - elevated serum lactate
 - pseudomembranous colitis (endoscopy)
 - distension of large intestine (imaging)
 - colonic wall thickening including low-attenuation mural thickening (imaging)
 - pericolonic fat stranding (imaging)
 - ascites not explained by other causes (imaging)

Genotypes



left to the judgment of the treating physician. There is no evidence that various genotypes of *C. difficile* should be treated differently if disease severity does not differ.



the United States. A more recent study conducted since the emergence of the NAP1/BI/027 strain, reported in abstract form, confirms the superiority of vancomycin over metronidazole for treatment of severe CDI.²¹² There is no evidence

A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity

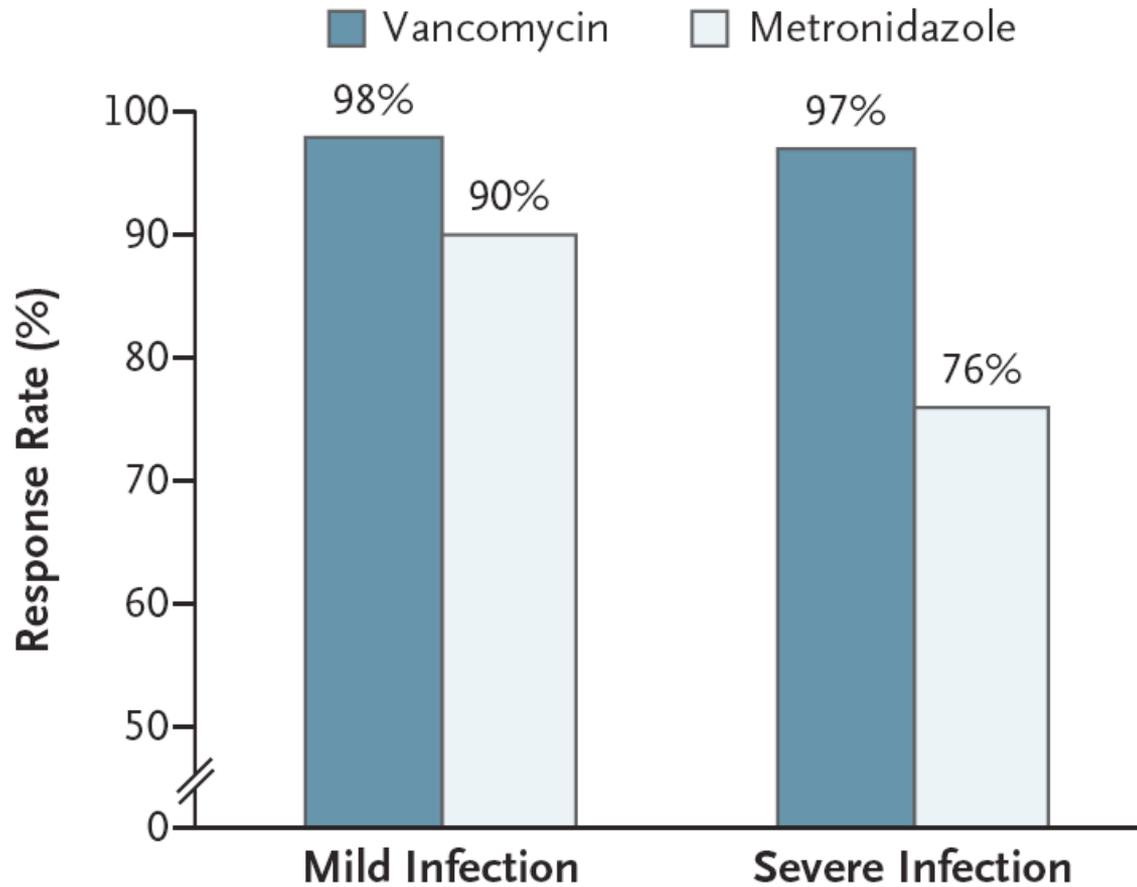
Fred A. Zar,¹ Srinivasa R. Bakkanagari,² K. M. L. S. T. Moorthi,² and Melinda B. Davis¹

Table 4. Characteristics of patients with severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) with respect to response to metronidazole therapy.

Characteristic	No. (%) of patients who responded successfully to Mtz therapy (n = 29)	No. (%) of patients who failed to respond to Mtz therapy (n = 9)	Relative risk for treatment failure (95% CI)	P ^a
Albumin level <2.5 mg/dL	7 (24)	8 (89)	12.70 (1.70–88.40)	.001
Presence of pseudomembranous colitis	1 (3)	5 (56)	6.67 (2.49–17.84)	.001
Hospitalized in the intensive care unit	0	3 (33)	5.83 (2.81–12.090)	.01
WBC count >15,000 cells/mm ³	9 (31)	6 (67)	3.07 (0.90–10.43)	.12
Temperature >38.3° C	16 (55)	7 (78)	2.28 (0.55–9.55)	.27
Male sex	12 (41)	6 (67)	2.22 (0.65–7.61)	.26
Received antibiotics within 8 weeks prior to onset of CDAD	29 (100)	9 (100)	...	1.00
Received antibiotics within 14 days prior to onset of CDAD	28 (97)	9 (100)	1.00	1.00
Underlying disease				
Diabetes mellitus	4 (14)	3 (33)	2.21 (0.72–6.77)	.32
Malignancy	6 (21)	2 (22)	1.07 (0.27–4.19)	1.00
Chronic respiratory disease	8 (28)	2 (22)	0.80 (0.20–3.23)	1.00
Renal failure	9 (31)	2 (22)	0.70 (0.17–2.86)	1.00
Coronary artery disease and/or hypertension	23 (79)	6 (67)	0.62 (0.19–1.99)	.66

A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity

Fred A. Zar,¹ Srinivasa R. Bakkanagari,² K. M. L. S. T. Moorthi,² and Melinda B. Davis¹



Episode sévère ou compliqué



TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
Initial episode, severe*	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or higher or a serum creatinine level greater than or equal to 1.5 times the premorbid level	Vancomycin, 125 mg 4 times per day by mouth for 10–14 days	B-I
Initial episode, severe, complicated	Hypotension or shock, ileus, megacolon	Vancomycin, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube, plus metronidazole, 500 mg every 8 hours intravenously. If complete ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin	C-III

Episode sévère ou compliqué



- Sévère
 - Vancomycine 125mgx4/j PO, pendant 10j (A1)

Voie orale impossible



When oral therapy is impossible, we recommend the following antibiotics, according to disease severity (implementation category between brackets):

- non-severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III)
- severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III) + intracolonic vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III)

Traitement chirurgical

- Retrospective observational cohort study
 - 165 cases of CDAD that required ICU admission or prolongation of ICU stay
 - between January 2003 and June 2005 in 2 tertiary care hospitals of Quebec
- Eighty-seven (53%) cases resulted in death within 30 days of ICU admission
- Colectomy seemed more beneficial in patients
 - aged 65 years or more
 - immunocompetent
 - leukocytosis $\geq 20 \times 10^9/L$ or lactate between 2.2 and 4.9 mmol/L

Traitement chirurgical



- Colectomy performed for patients with
 - Megacolon,
 - colonic perforation, or an acute abdomen,
 - Septic shock
- If lactate level of 5 mmol/L or greater
 - Postoperative mortality is 75% or higher,
 - colectomy should be performed earlier



Traitement chirurgical



5. Colectomy should be performed to treat CDI in any of the following situations:
- perforation of the colon
 - systemic inflammation and deteriorating clinical condition not responding to antibiotic therapy; this includes the clinical diagnoses of toxic megacolon and severe ileus. Colectomy should preferably be performed before colitis is very severe. Serum lactate may, inter alia, serve as a marker for severity (operate before lactate exceeds 5.0 mmol/L).

Mme R...

- L'évolution est favorable sous Vancomycine 125 mgx4/j per os avec au 3^{ème} jour:
 - Leucocytose à 9.000/mm³
 - Amendement de syndrome fébrile
 - Créatinine 12 mg/L
 - Le nombre de selles est diminué à 6 par jour
- Au 8^{ème} jour de traitement, Mme R présente une selle par jour moulée
- Elle est transférée en SSR au 10^{ème} jour

Mme R...

- 7 jours après son transfert en SSR, Mme R va présenter un nouveau tableau clinique associant douleurs abdominales et diarrhées profuses sans signes de gravité clinique ou biologique
- Le Laboratoire vous confirme la positivité des selles pour *Clostridium difficile*
- Que proposez vous sur le plan thérapeutique?

Traitement des récurrences (>1)

- 6-25% des patients vont présenter une récurrence
- Correspond soit à une rechute, soit à une ré-infection

Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada

Jacques Pépin, Sophie Routhier, Sandra Gagnon, and Isabel Brazeau



Table 1. Risk factors for a second recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD).

Characteristic	No. of second recurrences/total no. of patients (%)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Treatment administered for first recurrence of CDAD			
Metronidazole only	42/115 (36.5)	1.00	NS
Vancomycin only	68/171 (39.8)	0.97 (0.66–1.43)	...
Metronidazole and vancomycin sequentially	8/20 (40.0)	0.98 (0.46–2.09)	...
Metronidazole plus vancomycin at once	4/16 (25.0)	0.80 (0.29–2.23)	...
Other treatment	3/8 (37.5)	0.96 (0.30–3.09)	...

Traitement des récurrences



TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
First recurrence	...	Same as for initial episode	A-II
Second recurrence	...	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen	B-III

Traitement des récurrences (>1)



If oral therapy is possible:

- vancomycin 125 mg qid orally for at least 10 days (B-II)
- consider a taper (for example, decreasing daily dose with 125 mg every 3 days)/pulse (for example, a dose of 125 mg every 3 days for 3 weeks) strategy (B-II)

If oral therapy is impossible:

- metronidazole 500 mg tid intravenously for 10–14 days (A-III) plus retention enema of vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III)

Mme R...

- Entre Juin et Septembre, Mme R va présenter de multiples récurrences, la plupart d'entre elles sont liées à des antibiothérapies itératives en raison de décompensations respiratoires d'origine infectieuse de sa BPCO.
- Les prescriptions de vancomycine s'enchaînent de façon quasi continue
- Y a t-il une indication à réaliser une prophylaxie?

Prophylaxis



- No prophylaxis but preventive measures (isolation, hand hygiene, antibiotic control...)



- Prolong the treatment until the antimicrobial regimen stops
- Oral vancomycin preferred (no colitis... no MTz)

Mme R...

- Devant ces épisodes itératifs Mme R va bénéficier de plusieurs coloscopie qui évoquent:
 - Novembre 2010: aspect de colite membraneuse
 - Février 2011: aspect de muco colite à *Clostridium*
- Echographie en Janvier 2011: aspect de pancolite inflammatoire



Mme R...

- En Aout 2011
 - La patiente est après un essai de tapering en nouvelle récidence
- Que proposez vous?

Dans les tuyaux de l' AMM

- **Phase III**

- Fidaxomicine
- Rifaximine
- Nitazoxanide
- Toxin-binding polymer

- **Phase II**

- CB-138 315 (lipopetdide)
- NVB 302
- Ac monoclonal anti toxine A et B

Anecdotique

- **Oritavancine ?**
Baines CID 2007
- **Tigécycline ?**
Herpes CID 2010

Fidaxomicine

- Nouvelle classe ATB : les macrocycliques

Inhibiteur de la synthèse de l'ADN

- Absorption

- Spectre

- C.
- C.
- CC
- ac

- Activité

- Fréquence

- Action sur la sporulation vs MTZ et vanco ?

- Tolérance : RAS de significatif

Avantages

- Peu d'impact sur la flore digestive

Pas d'activité : *Bacteroides spp*

BGN

- Absence de sélection de VRE

Fidaxomicine

- **Deux études pivots**
- **Fidaxomicine (200 mg/12 h) vs vanco (125 mg/6 h)**
Traitement de 10 j
- **Sujets > 16 ans**
Prétraitement par vanco ou MTZ possible < 24 h
- **Exclusion : pronostic vital engagé**
 - **leucocytes > 30 000/mm³**
 - **T > 40° C, choc septique, déshydratation +++**
 - **mégacolon toxique**
- **Critères d'évaluation :**
 - **principal : guérison en fin de traitement**
 - **secondaire : récurrence et taux global de guérison à 25 j post traitement**

Fidaxomicine

Table 1: Summary of Efficacy Results from two Phase 3 Clinical Studies

Efficacy assessment	<u>Dificin</u> 200mg q12h	<u>Vancomycin</u> 125mg q6h	CI
Cure rate	442/481 (91.9%)	467/518 (90.2%)	-1.84, 5.28 ^{a,*}
Recurrence	67/474 (14.1%)	127/488 (26.0%)	-16.8, -6.8 ^{b,*}
Global Cure Rate [^]	407/539 (75.5%)	361/566 (63.8%)	6.3, 17.0 ^{b,*}

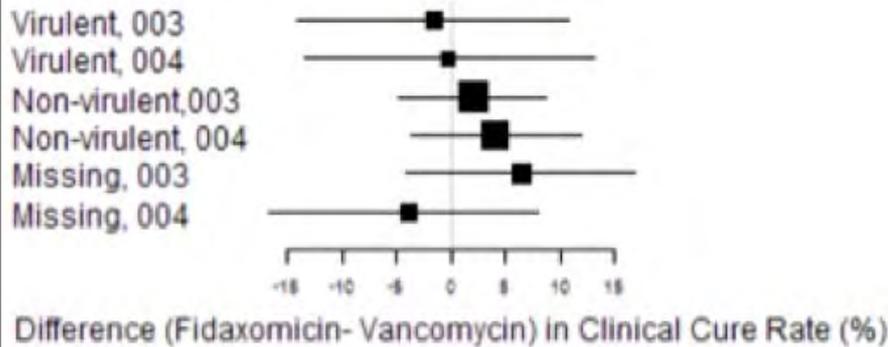
* Dificin was shown to be non-inferior to vancomycin for cure rate and superior to vancomycin ($p < 0.001$) in recurrence and global cure

[^] Global Cure is defined as cure without recurrence

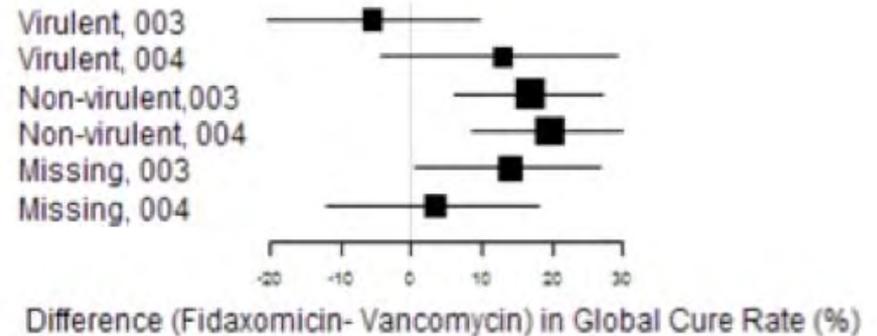
- Guérison à J10 : non-infériorité de la fidaxomicine
- Dans les formes sévères : récurrences 14% vs 30%
- Délai de récurrence : 20 j vs 8 j
(réinfections plus que rechutes ?)

Fidaxomicine

Souche virulente vs non virulente Guérison EOT



Souche virulente vs non virulente Guérison globale



Favors Vancomycin

Favors Fidaxomicin

25

Favors Vancomycin

Favors Fidaxomicin

Sous groupe souches virulentes : pas de différence



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2011
EMA/CHMP/757738/2011
Press Office

Press release

European Medicines Agency recommends authorisation of novel antibiotic agent

First medicine in new class recommended for treatment of *Clostridium difficile* infection

Mise sur le marché début 2012

Rifamixine

- **ICD chez le hamster vs vancomycine**

- efficacité identique à la vancomycine
- récurrences : selon la souche soit identique soit moins fréquentes qu'avec la vancomycine

Kokkotou F AAC 2008

- **Existence de données montrant des taux de résistances élevés**

- apparition sous traitement
- après exposition aux rifamycines

Curry SR CID 2009; 48: 425

11/14 guérisons (suivi 4 à 29 mois)

Johnson S Anaerobes 2009

- **monothérapies**

rifamixicine 400 mg x 3 pdt 2 sem, puis 200 mg x 3 pdt 2 sem

5/6 guérisons

Garey KW J Clin Gastroenterol 2009

Nitazoxanide versus Vancomycin in *Clostridium difficile* Infection: A Randomized, Double-Blind Study

Daniel M. Musher,^{1,2} Nancy Logan,¹ Adam M. Bressler,^{3,4} David P. Johnson,⁵ and Jean-François Rossignol^{6,7}

- Nitazoxanide (n = 23) :
500 mg/12 h
- Vancomycine (n = 27)
125 mg/6 h
- Traitement de 10 jours

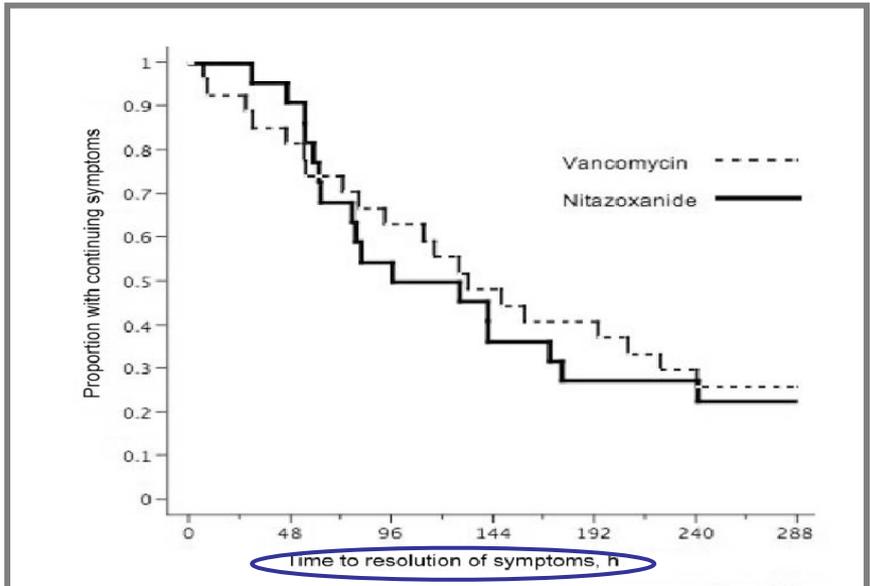


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of time to resolution of symptoms of *Clostridium difficile* infection. $P = .55$, by Prentice-modified Wilcoxon test.

Table 3. Responses to therapy in patients by severity of *Clostridium difficile* infection.

Therapy result	Severe disease		Not severe disease	
	Vancomycin group (n = 10)	Nitazoxanide group (n = 10)	Vancomycin group (n = 17)	Nitazoxanide group (n = 12)
End-of-treatment response ^a	7 (70)	8 (80)	13 (76)	9 (75)
Relapse	1 (10)	1 (10)	1 (6)	0 (0)
Sustained response	6 (60)	7 (70)	12 (71)	9 (75)

Au delà des ATB...

Phase 1 Evaluation of an Oral Suspension of VP 20621, Spores of a Non-Toxigenic *C. difficile* Strain (NTCD), in Healthy Older Subjects Pretreated With Oral Vancomycin

S. A. VILLANO¹, W. TATAROWICZ¹, M. SEIBERLING², D. N. GERDING³, A. GOMEZ¹, E. MONNOT-CHASE¹;
¹ViroPharma Inc., Exton, PA, ²Covance Clinical Res. Unit AG, Basel, Switzerland, ³Hines VA Hosp., Hines, IL.

- **Volontaires sains < 65 ans prétraités par 5 j vanco orale**
 - réalisation environnement favorable à la colonisation
 - «mimant» la situation où récurrences surviennent)
- **VP 20621 (10⁴, 10⁶ ou 10⁸ spores) pdt 14 j**
- **Pas de problème de tolérance**
- **En fin traitement , à J21 et J28**
 - aucune souche toxine + détectée dans les selles
 - coproculture : VP 2061 chez tous les pts à J14
inconstant à J21 et J28

Thuricin CD

- **Constitué de 2 peptides produit par *Bacillus thuringiensis***
- **Activité antimicrobienne sur *C. difficile* (y compris 027)**
- **Pas d'effet sur autres commensales digestifs**

Rea MC Proc Nativ Acad Sci USA 2010

Tolevamer

- **Adsorbant de toxines : Toxin binding polymer**
- **Phase III arrêtée**
 - ITT non-infériorté/vancomycine et MTZ non démontrée
 - 50 % des pts sortis de l' étude par les investigateurs
 - ↗ échecs avec ↗ de la gravité

MAIS, chez les pts avec succès en fin de traitement moins de récurrences dans le groupe tolevamer
tolevamer 6%, Vanco 18% ($p = 0,009$), MTZ 19% ($p=0.006$)

- **Depuis : inefficacité dans modèle humain d' ICD**

Immunoglobulines

- 5 études rétrospectives + 10 cases report
- 2 séries rétrospectives ICAAC 2010



191 patients

- Posologies variables de 200 à 1250 mg/kg
- 1 injection → 5 jours

Immunoglobulines

- 5 études rétrospectives + 10 cases report
- 2 séries rétrospectives ICAAC 2010



191 patients

- Posologies variables de 200 à 1250 mg/kg
- 1 injection → 5 jours

Aucun bénéfice démontré (data insuffisant)

Posologie

Rythme et durée d'administration

Indications : gravité

échec au traitement standard

récidives

Efficacité si mauvaise tolérance systémique (?)



Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

Etude de phase II

**Ac anti toxine A/B (n=101) vs placebo (n=99)
+ ATB : vanco ou MTZ**

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

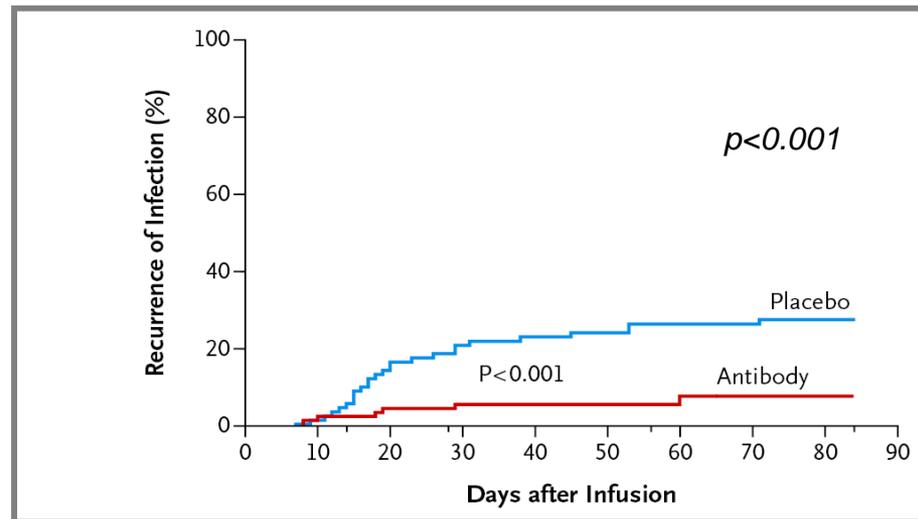
Characteristic	Monoclonal Antibody (N=101)	Placebo (N=99)	P Value
Mean age — yr	63	64	0.62
Female sex — no. (%)	61 (60)	71 (72)	0.10
Antibiotic treatment for CDI — no. (%)			
Metronidazole	71 (70)	77 (78)	0.26
Vancomycin†	30 (30)	22 (22)	0.26
CDI severity			
Severe disease at enrollment — no. (%)¶	44 (44)	36 (36)	0.32
Mean no. of unformed stools per day			
At screening	8.2	6.5	0.008
At infusion	7.9	6.3	0.01
More than one previous episode of CDI — no. (%)‡	29 (29)	32 (33)	0.64
Presence of BI/NAP1/027 strain — no. (%)**	25 (32)	19 (26)	0.38

Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

Etude de phase II

Ac anti toxine A/B (n=101) vs placebo (n=99)



- **Récidives**
 - souche 027 : 8 vs 32% ($p=0.06$)
 - antécédent > 1 épisode ICD : 7 vs 38% ($p=0.006$)
- **Peu/pas d'effet sur évolution de l'infection en cours**

Probiotiques

- **Esthétique...mais probablement pas d'efficacité**
 - ni pour le traitement
 - ni pour la prévention des récives

Pillai A Revue Cochrane 2008

Saccharomyces. boulardii et *C.difficile*

- **4 randomized, placebo-controlled studies**
- **Two for prevention of recurrences**
 - One reduction of relapses (RR=0.53; p<0.05)
 - One with trend in pts with high doses of vanco only (RR=0.33; p=0.05)
- **Two for prevention after ATB Rx**
 - Lack of power for significance
 - Increased risk of thirst and constipation

Bactériophages : données récentes

- **Modèles expérimentaux, données vétérinaires**
- **Données cliniques (certaines de phase I/II dans une procédure d'enregistrement)**
 - ✓ Otites chroniques à *P. aeruginosa*
 - ✓ Ulcères veineux de jambe
 - ✓ Surinfections des brûlures
 - ✓ Diarrhée à *C. difficile*
 - ✓ Prostatite chronique (par voie rectale)
 - ✓ Mucoviscidose
 - ✓ Colonisation nasale à SARM
 - ✓ Septicémie...

E. coli
P. aeruginosa
SARM
E. faecium
VRE
C. difficile
K. Pneumoniae

L'ensemble de ces données montre une efficacité et une bonne tolérance

Bactériophages

Nombreuses questions et challenges en suspend

• **Identification germe nécessaire (protection flore de barrière)**

• **Ev** • **Probablement pas une alternative à ATB**
Plus probablement traitement complémentaire

• **Ph** • **Réglementation actuelle pas adaptée au futur**
• **Ut** **développement des phages**

- phages lytiques et libération d'endotoxines

• **Immunisation anti-phage: utilisation prolongée/réutilisation ?**

• **Fabrication : stérilisation inactive les phages**
stabilité de la formulation

Vaccin

sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Study of a Clostridium Difficile Toxoid Vaccine (ACAM-CDIFF™) in Subjects With Clostridium Difficile Infection

- **Phase II - USA/UK**
- **Etude randomisée en double aveugle vs placebo**
- **Critères d'inclusion :**
 - **1er épisode d'infection à CD traité de façon standard**

Transplantation de flore fécale

Pas esthétique du tout, MAIS

- ... probablement efficace
- Colites à multi-récidivantes ou réfractaires
- Cas cliniques → 1 série de 84 pts - 90 % succès
- Efficacité > si voie orale vs implantation par coloscopie

Aas J Am J Gastroenterol 2000

Yoon SS J Clin Gastroenterol 2010

Silverman MS Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Khoruts A J Clin Gastroenterol 2010

Kassam Z Arch Intern Med 2012

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Ethan Gough,¹ Henna Shaikh,² and Ameer R. Manges^{1,3}

Procedure characteristics	Studies, no.	Patients with outcome/patients in sample (%)			
		Resolution ^a	Relapse ^b	Deaths due to treated condition	Deaths due to any cause
All procedures	28	284/317 (89.0)	11/284 (3.9)	4/317 (1.3)	13/317 (4.1)
Infusions, no.					
1	12	147/168 (87.5)	7/147 (4.8)	3/168 (1.8)	8/168 (4.8)
≤3	5	67/70 (95.7)	3/67 (4.5)	0/70 (0.0)	0/70 (0.0)
>3	5	36/40 (90.0)	1/36 (2.8)	1/40 (2.5)	5/40 (12.5)
NR	6	34/39 (87.2)	0/34 (0.0)	0/39 (0.0)	0/39 (0.0)
Instillation method ^c					
Colonoscopy	9	55/62 (88.7)	3/55 (5.4)	0/62 (0.0)	0/62 (0.0)
Enema	11	105/110 (95.4)	5/105 (4.8)	1/110 (0.9)	5/110 (4.5)
Gastroscope or NJ tube	4	55/72 (76.4)	2/55 (3.6)	3/72 (4.2)	7/72 (9.7)
Rectal catheter	2	44/46 (95.6)	0/44 (0.0)	0/46 (0.0)	1/46 (2.2)
>1 method	2	19/21 (90.5)	1/19 (5.3)	0/21 (0.0)	0/21 (0.0)
NR	1	6/6 (100.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Donor ^c					
Related	19	195/209 (93.3)	7/195 (3.6)	0/209 (0.0)	3/209 (1.4)
Unrelated	4	21/25 (84.0)	0/21 (0.0)	0/25 (0.0)	1/25 (4.0)
Mixed ^d	3	57/72 (79.2)	4/57 (7.0)	4/72 (5.6)	9/72 (12.5)
NR	3	11/11 (100.0)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Ethan Gough,¹ Henna Shaikh,² and Amee R. Manges^{1,3}

Patients with outcome/patients in sample (%)

Procedure characteristics	Studies, no.	Resolution ^a	Relapse ^b	Deaths due to treated condition	Deaths due to any cause
IMT suspension volume, mL					
<200	5	32/40 (80.0)	2/32 (6.2)	0/40 (0.0)	3/40 (7.5)
200–500	13	98/114 (86.0)	4/98 (4.1)	3/114 (2.6)	5/114 (4.4)
>500	2	107/110 (97.3)	5/107 (4.7)	0/110 (0.0)	1/110 (0.9)
NR	8	47/53 (88.7)	0/47 (0.0)	1/53 (1.9)	4/53 (7.5)
Stool weight, g					
<50	9	53/64 (82.8)	2/53 (3.8)	0/64 (0.0)	2/64 (3.1)
≥50	7	100/116 (86.2)	1/100 (1.0)	3/116 (2.6)	6/116 (5.2)
NR	12	131/137 (95.6)	8/131 (6.1)	1/137 (0.7)	5/137 (3.6)

Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Matthew J. Hamilton, PhD¹, Alexa R. Weingarden¹, Michael J. Sadowsky, PhD^{1,3} and Alexander Khoruts, MD^{2,3}

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Institution of standard volunteer donor program for fecal microbiota transplantation allows for cost-effective rigorous donor screening.
- ✓ Standard volunteer donor material is easily accepted by patients.
- ✓ Standardized frozen donor fecal bacterial preparations are effective in treating recurrent *C. difficile* infection.

Réponse au traitement



CDI treatment response :

1. stool frequency as perceived by the patient decreases or stool consistency improves after 3 days and
2. no new signs of severe colitis develop

CDI treatment failure :

absence of CDI treatment response

Réponse clinique aux traitements

- **Contrôle diarrhée** **1 - 4 jours**
 - **Guérison clinique** **2 semaines**
 - **Rechutes** **12 - 24% après 1^{er} épisode**
 50 - 65% si > 2 épisodes
- dans 10 à 50% des rechutes : nouvelle souche**

**Retour à une flore N semble être une
des clefs du succès**

+

Emergence des VRE



Nécessité de nouveaux traitement

Conclusions

- **Nouveaux ATB ne révolutionneront sans doute pas la prise en charge des ICD**
- **Nouvelles approches prometteuses pour « casser » le cycle de *C. difficile***
 - **Ac monoclonal**
 - **vaccin anti-toxine**
 - **transplantation de flore fécale**
- **Immunoglobulines : besoin urgent étude contrôlée randomisée en X2 aveugle**
- **Peptide antimicrobien ?**



A confirmer