

Infections à *Clostridium difficile* : Quelles options thérapeutiques en 2014 ? Les nouvelles recommandations de l'ESCMID et la pratique



David Boutoille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques expérimentales et cliniques des infections »

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles :**
Astellas, Astra-Zeneca, MSD, Novartis, Pfizer
- **Intérêts indirects : Aucun**



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



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

Intervenant : Boutoille/David

Titre : Infections à Clostridium difficile : Quelles options thérapeutiques en 2014 ?



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

CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

VOLUME 20, SUPPLEMENT 2, MARCH 2014

**European Society of Clinical Microbiology and
Infectious Diseases: Update of the Treatment
Guidance Document for *Clostridium difficile*
Infection**

Définition

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Diarrhée :
 Bristol 5-7
 +
 ≥ 3 selles/j
 ou $>$ normale pour
 l'individu

OU Iléus

OU Mégacôlon toxique
 (colon transverse > 8 cm
 + sepsis sévère

Confirmation
 bactériologique

OU Endoscopique

OU Histologique



Cas clinique 1

Mme L., 80 ans

Vit à domicile

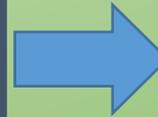
ATCD :

- Diabète type 2
- HTA
- Insuffisance coronarienne
- hypothyroïdie

Pyélonéphrite aiguë : Ceftriaxone

- Diarrhée, altération de l'état général
- Toxines *Clostridium Difficile* +
- Rectosigmoïdoscopie : colite pseudo-membraneuse

Arrêt Ceftriaxone.
Métronidazole 1500 mg/j PO 10 jours



Pas d'amélioration

Réponse au traitement

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

OU Diminution de la fréquence des selles

OU Amélioration de la consistance

OU Disparition des signes de sévérité

**Evaluation de la réponse : au moins
après 3 jours de traitement**

Réponse au Métronidazole :
habituellement pas avant J3-J5

Délai de plusieurs semaines avant retour
à un transit normal

Traitement des formes non sévères

Recommandation	Grade
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	A I
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	B I
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	C I
Arrêt des antibiotiques déclencheurs, et évaluation à 48 h	C II

Critères de sévérité (1 suffit)

Sepsis sévère

T°C > 38,5°C

Colite sévère :

- iléus, mégacôlon, ascite
- Colite pseudo-membraneuse

OU

Critères de mauvais pronostic

- Leucocytes > 15 000 / mm³
- Albumine < 30 g/L
- Créatininémie > 133 µmol/l ou augmentation/base > 50 %

- Age ≥ 65 ans
- Comorbidité sérieuse
- Patient de réanimation
- Déficit immunitaire

Critères prédictifs de réponse au traitement

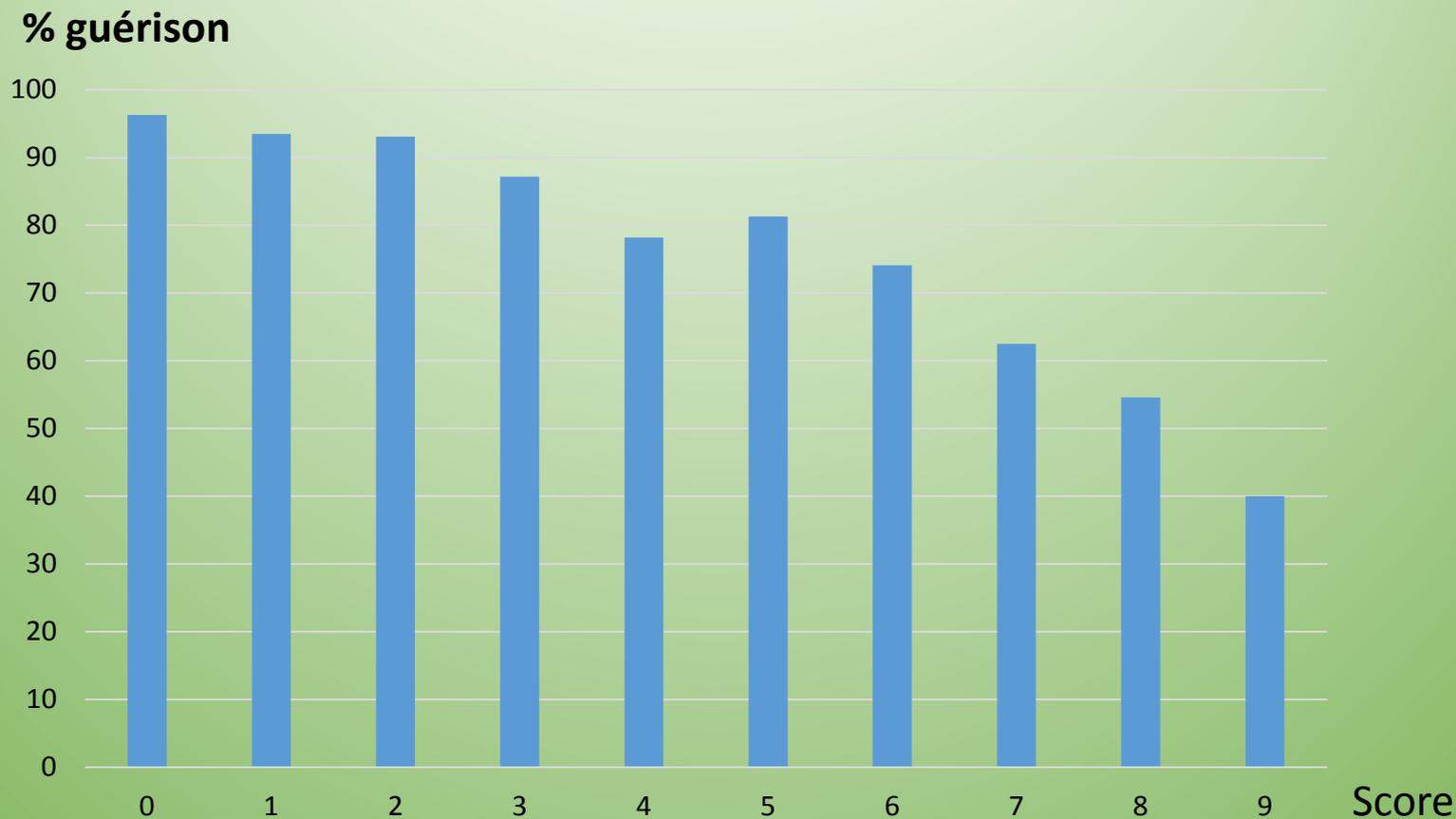
- **Score ATLAS** : établi à partir des deux essais pivots de phase III (Fidaxomicine vs Vancomycine).

Table 1 Clinical and laboratory variables, along with their respective values and points, for determining the optimal scoring system which correlates with cure after CDI therapy

Parameter	0 points	1 point	2 points
Age	< 60 years	60 – 79 years	≥ 80 years
Treatment with systemic antibiotics during CDI therapy (≥ 1 day)	No	—————	Yes
Temperature	≤ 37.5°C	37.6 – 38.5°C	≥ 38.6°C
Leukocyte count (total)	< 16,000	16,000 – 25,000	> 25,000
Albumin (serum)	> 35 g/L	26 – 35 g/L	≤ 25 g/L
Serum creatinine (as a measure of renal function)	≤ 120 µmol/L	121 – 179 µmol/L	≥ 180 µmol/L

MA Miller *et al.* BMC Infect Dis 2013

Score ATLAS et réponse à la vancomycine ou la fidaxomicine



D'après MA Miller *et al.* BMC Infect Dis 2013

Cas clinique 1: forme non sévère ?

Mme L., 80 ans

Vit à domicile

ATCD :

- Diabète type 2
- HTA
- Insuffisance coronarienne
- hypothyroïdie

Pyélonéphrite aiguë : Ceftriaxone

Diarrhée, altération de l'état général

Toxines CD +

Rectosigmoïdoscopie : **colite pseudo-membraneuse**

Albuminémie : 15 g/l

Traitement oral : formes avec critères de sévérité

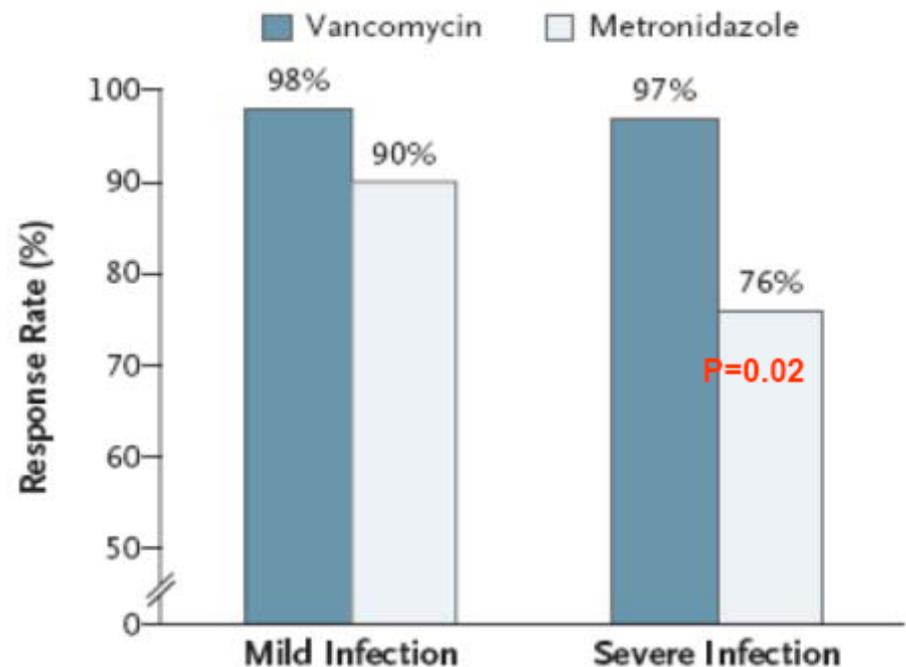


Recommandation	Grade
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	A I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	B III
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	D I

A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

(Zar et al., CID 2007, 45, 302-307)

- Prospective randomized, double blind, placebo-controlled study on 150 patients (1994-2002)
- Follow up for 21 days
- Cure : resolution of symptoms D6 and negative test for toxin A at D6 and D10
- Definition of severity: ≥ 2 points
 - Age > 60 ans : 1 pt
 - T > 38.3 : 1 pt
 - Alb. < 2.5 mg/dl 1 pt
 - WBC > 15000/mm³ 1pt
 - PMC : 2 pts
 - ICU 2 pts



F. Barbut. CNR Bactéries anaérobies 2011

Cas clinique 1 (suite)

Mme L., 80 ans

Arrêt Ceftriaxone.
Métronidazole 1500 mg/j PO 10 jours

Pas d'amélioration

Vancomycine 15 j
Puis Vancomycine + Métronidazole +
probiotiques 15 j

Pas d'amélioration

Fidaxomicine PO 200 mg X 2/j, 10 j

Guérison
Pas de rechute

- Réapparition de l'infection à *Clostridium difficile* dans les 8 semaines suivant un précédent épisode résolutif sous traitement.

Taux de récidives :

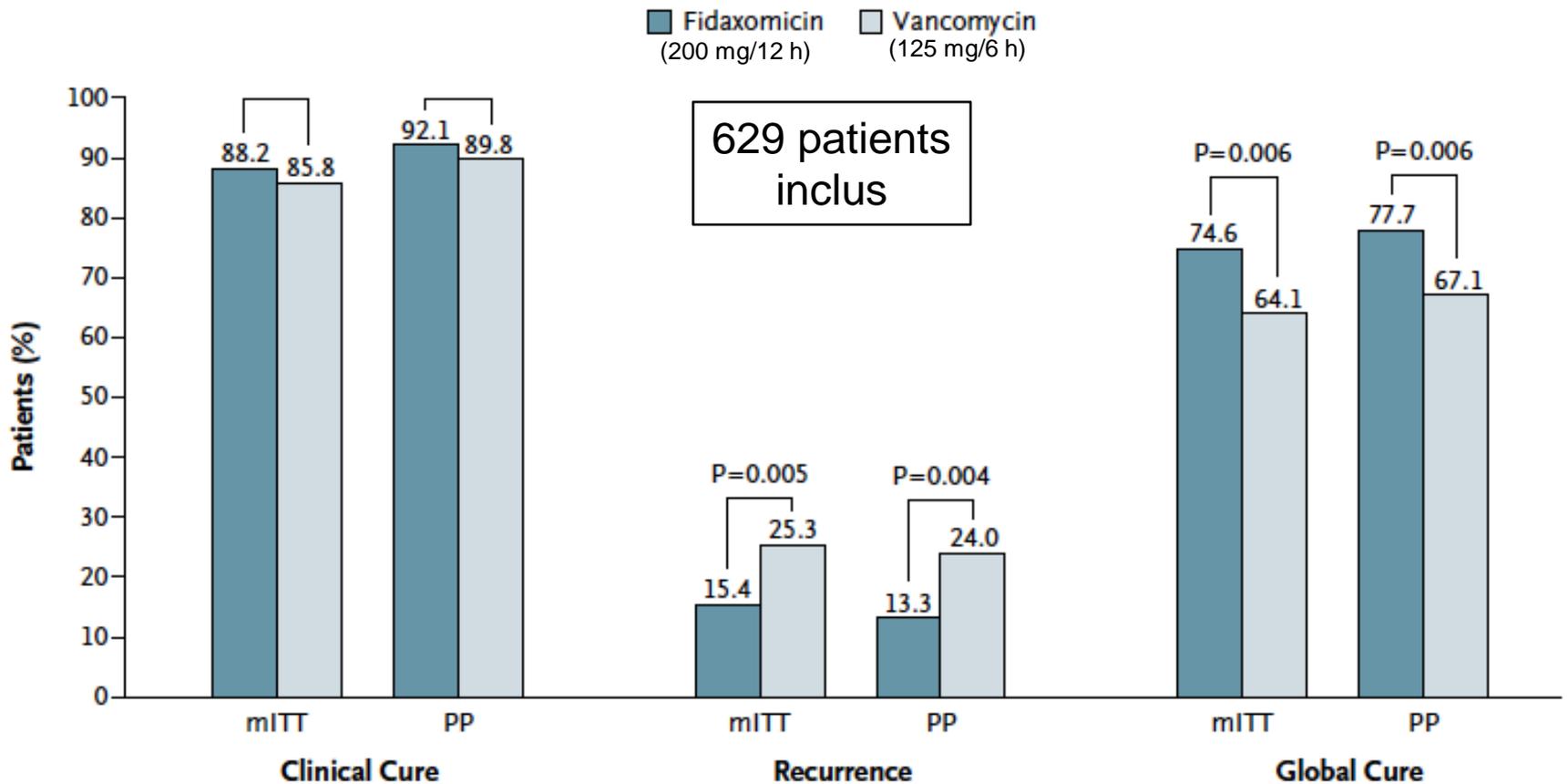
- 19-20 % après 1^{er} épisode (Laslam S. Lancet Infect Dis 2005)
- 45 % après ≥ 1 épisode (Mc Farland SV. Am J Gastroenterol 2002)

- 1. Altération persistante de la flore digestive**
(aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- 2. Réponse immune inadéquate**
- 3. Persistance des spores**

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

N Engl J Med 2011;364:422-31.



Fin de traitement
(2 jours après)

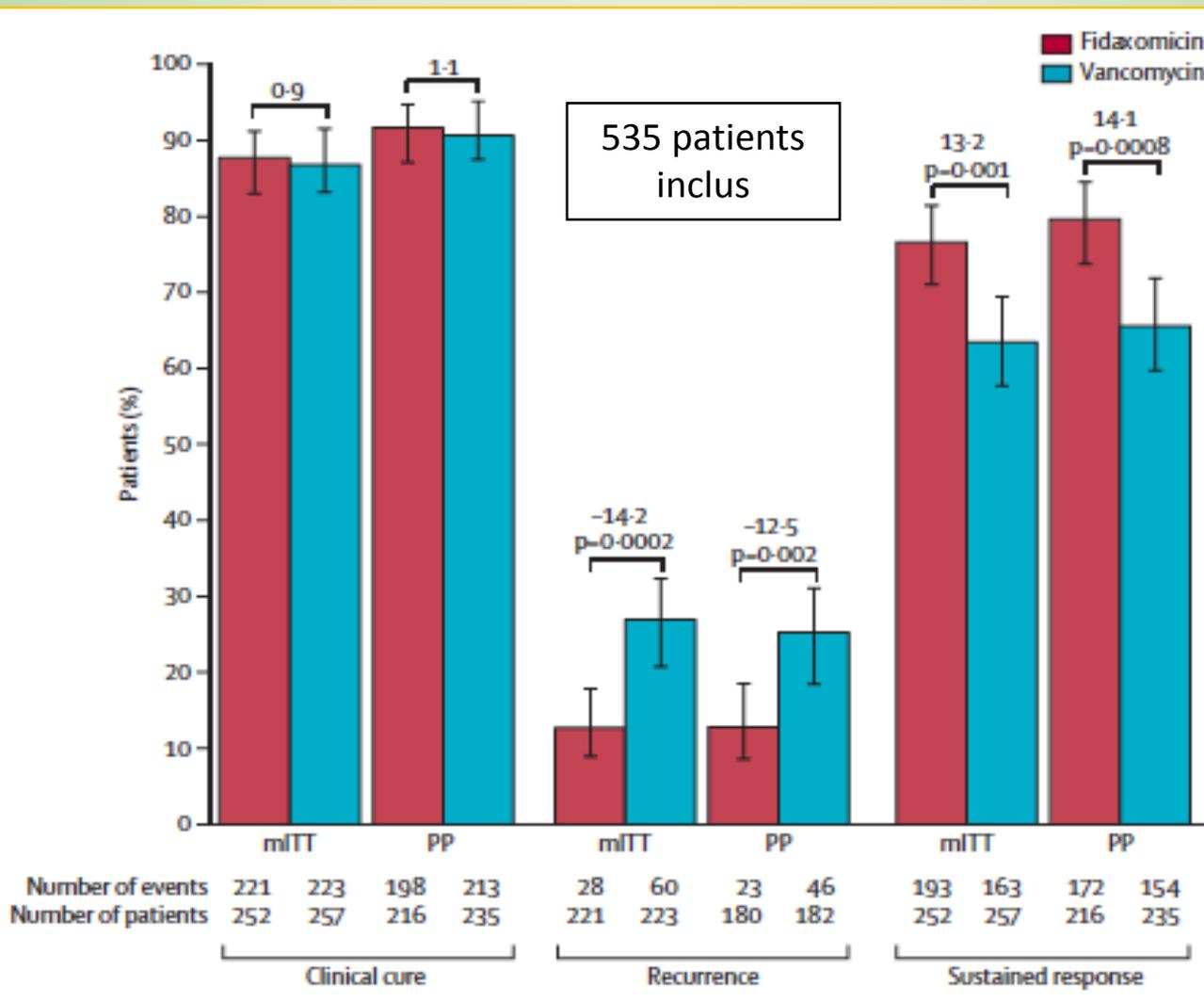
JNI 2014

A J28 post traitement

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

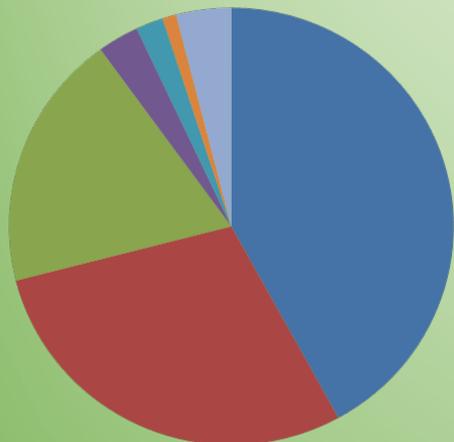
Lancet Infect Dis 2012;
12: 281-89

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

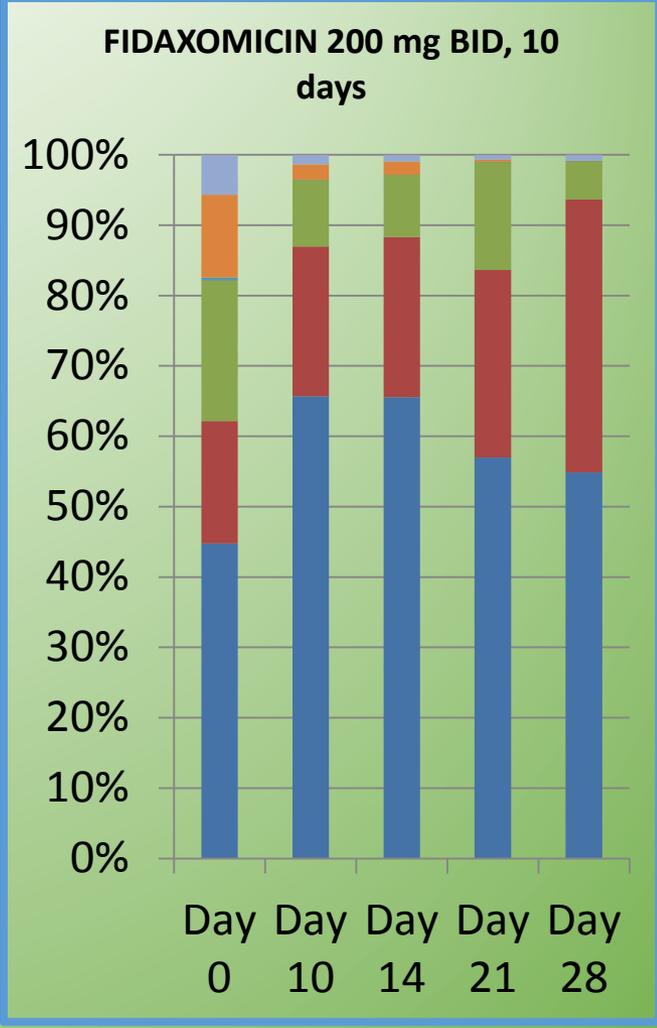
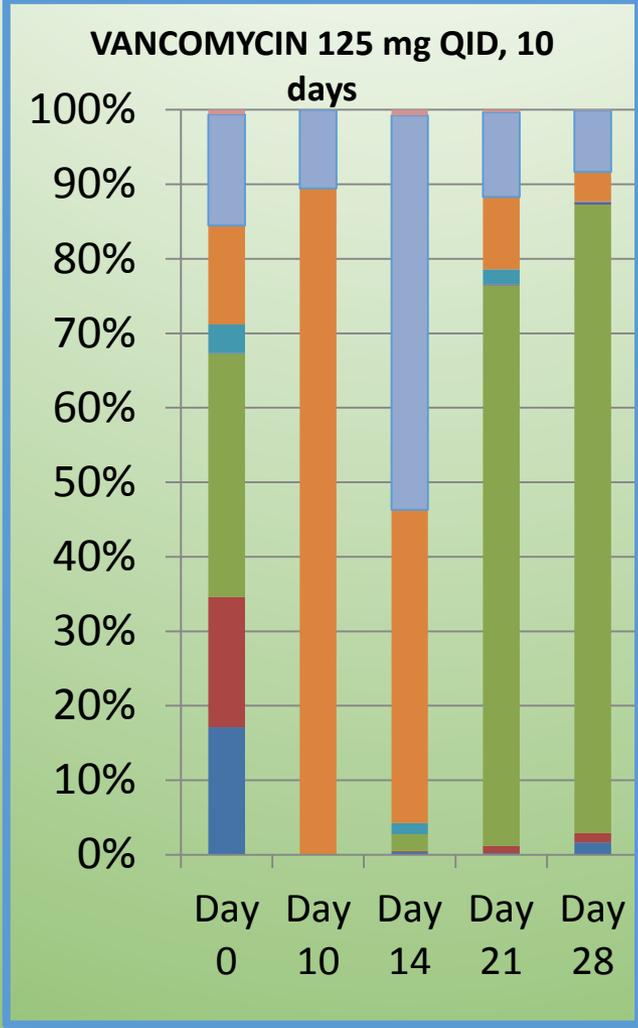


Impacts respectifs de la vancomycine et de la fidaxomicine sur le microbiote

Microbial composition of Healthy human colon (n=8)



- Clostridia grp XIVa
- Clostridia grp IV
- Bacteroides spp.
- Atopobium
- Bifidobacterium
- Enterobacteria
- others



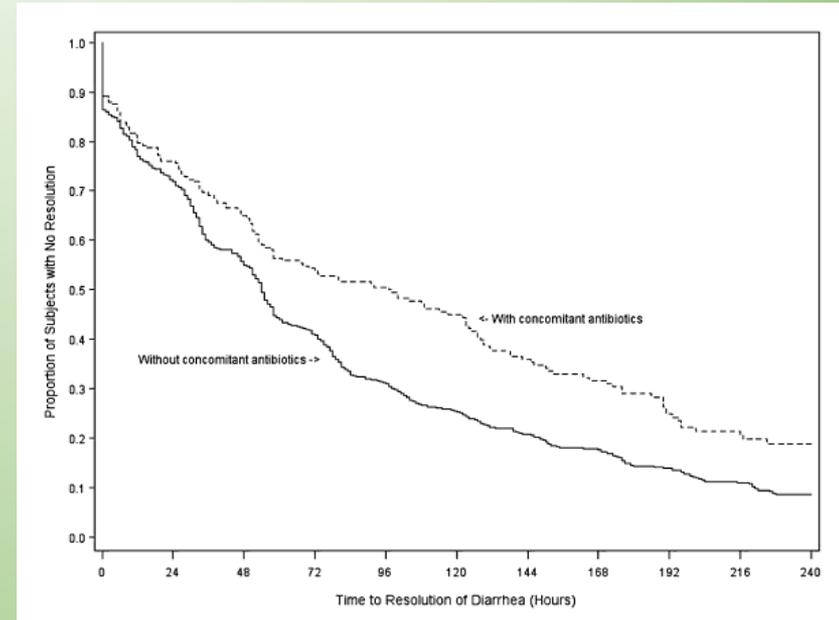
Adapted from Louie et al . Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42

Facteurs de risque de récurrence

Facteur	Niveau de preuve
Age > 65 ans	A
Poursuite d'un traitement antibiotique autre que pour l'ICD	A
Comorbidité sévère Insuffisance rénale	A
> 1 récurrence	A
IPP	B
Sévérité de la maladie initiale	B

Rôle de l'antibiothérapie concomitante

- Phase de ttt (J1-J10) ou de suivi (J1-J40)
- Guérison clinique si AB maintenu :
 - **90 % fidaxomicine**
 - **79,4 % vancomycine**
- Rechutes si AB :
 - **16,9 % fidaxomicine**
 - **29,2 % vancomycine**
- Réponses prolongées :
 - **72,7 % fidaxomicine**
 - **59,4 % vancomycine**



Résolution de la diarrhée :

- **54 h si pas d'antibiothérapie concomitante**
- **97 h si antibiothérapie concomitante**

Cas clinique 2

Mme D., 45 ans
Mucoviscidose

Transplantation pulmonaire G super-urgence

Abcès poumon D : pneumonectomie
+ lavage-drainage

M10 :

Réanimation pour sepsis
Dialyse

Thrombophlébite septique
sur PAC

S. Epidermidis

Ttt antibiotique 6 semaines

Colite à *Clostridium difficile*

Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j
Evolution favorable sans rechute

Essais 003 et 004 : guérison à 28 j dans les groupes à risque

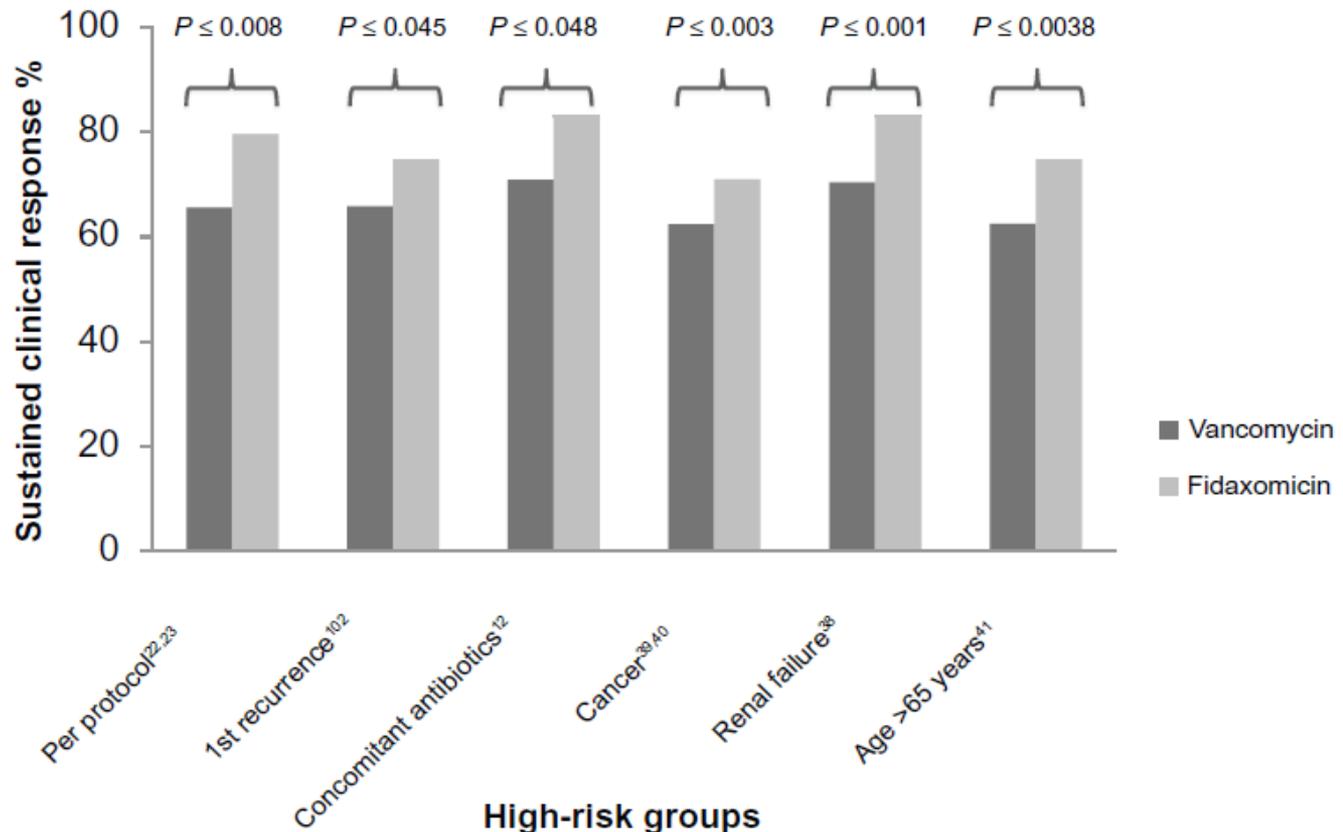


Figure 3 Rates of high-risk patients achieving sustained clinical response (vancomycin versus fidaxomicin).

K. Mullane *et al.* Infect Drug Resistance 2013

Traitement des formes à risque de récurrence ou de la 1^{ère} récurrence

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	B I
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	B I
Metronidazole 500 mg X 3/j, 10 j	C I
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	C III

Lorsque la voie orale n'est pas utilisable

	Traitement recommandé	Grade
Infection non sévère	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, 10 j	A II
Infection sévère	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, + lavements vancomycine (500 mg /100 ml) X 4/j 10 j	A B III
	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, + vancomycine par sonde nasogastrique X 4/j 10 j	A II B III
	Tigécycline IV 50 mg X 2/j IV, 14 j	C III

Place et timing de la chirurgie

Indications :

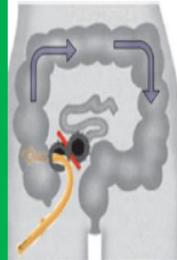
- Détérioration malgré AB maximale
- Mégacôlon toxique
- Péritonite
- Iléus sévère

Le plus tôt possible
Avant que le lactate sérique
soit > 5 mmol/l

Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage

An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease

- 42 patients, comparés à une cohorte historique de 42 colectomies



1. Creation of diverting loop ileostomy.
2. Intraoperative antegrade colonic lavage with 8 liters of warmed PEG3350/electrolyte solution via ileostomy.
3. Postoperative antegrade colonic enemas with vancomycin (500 mg in 500 mL X 10 days) via ileostomy.

TABLE 2. Demographics and Outcomes in Patients with Severe, Complicated CDAD Treated with Ileostomy or Colonic Lavage Versus Colectomy

	Ileostomy/Lavage	Colectomy	P
Age, y	65.3 ± 13	62.1 ± 14	0.28
Sex	45% women	45% women	1.0
APACHE-II (mean ± SD)	29.7 ± 5.5	28.5 ± 7.1	0.39
White blood cell count (mean ± SD)	25.4 ± 12.1	27.1 ± 13.2	0.54
Band count (mean ± SD)	21.4 ± 12.2	21.3 ± 12.9	0.97
Albumin (mean ± SD)	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.26
Intensive care unit	38/42 (90%)	38/42 (90%)	0.64
Intubated	27/42 (64%)	26/42 (62%)	0.82
Vasopressors	31/42 (74%)	32/42 (76%)	0.81
Immunosuppression	19/42 (45%)	17/42 (40%)	0.66
Postoperative death	8/42 (19%)	21/42 (50%)	0.006*

*Odds ratio = 0.24 (0.09–0.63).

Neal MD et al. *Ann Surg* 2011

Mortalité de la colectomie en urgence : 19- 71 %

Cas clinique 3

Mme C., 65 ans

Rectosigmoïdite ulcéreuse

« inclassée »

Oct 2007 : AB sur geste dentaire

Nov 2007 : colite pseudo-membraneuse

4 récidives, la dernière traitée par Vancomycine 30 j

Mai 2012 : nouvel épisode

Ttt 1 : vancomycine 125 mg X 4, 3 sem

Ttt 2 : Vancomycine 5 sem

Ttt 3 : Rifaximine 14 j puis vancomycine 14 j

Ttt 4 : Fidaxomicine 10 j

Ttt 5 : Rifaximine 2 mois...

Greffe fécale le

10/09/2013

Donneur : son époux

Va bien depuis....

Récidives multiples

Stratégie antibiotique

Vancomycine 125 mg X 4/j, 10 j
Puis 125-500 mg ts les 3 j, pdt ≥ 3 sem

B II

Vancomycine 125 mg X 4/j, 10 j
Puis décroissance progressive jusqu'à 125 mg/j

B II

Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j

B II

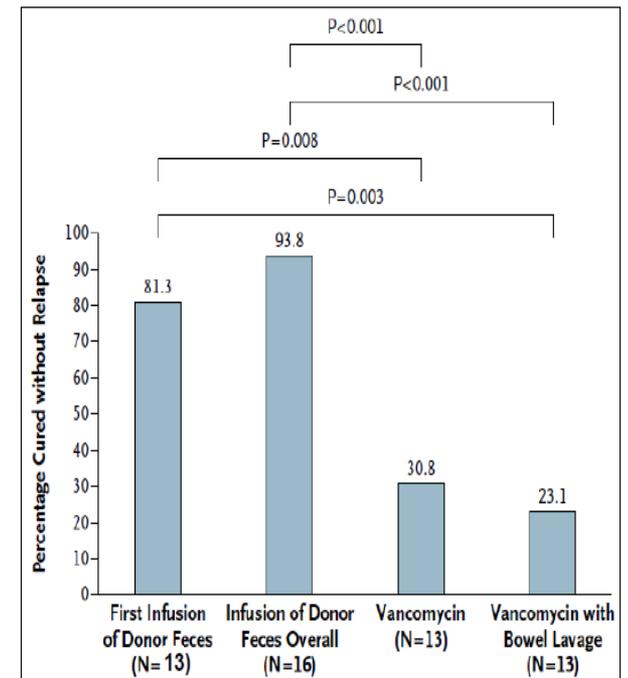
Stratégie non-antibiotique

Greffe fécale

A I

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

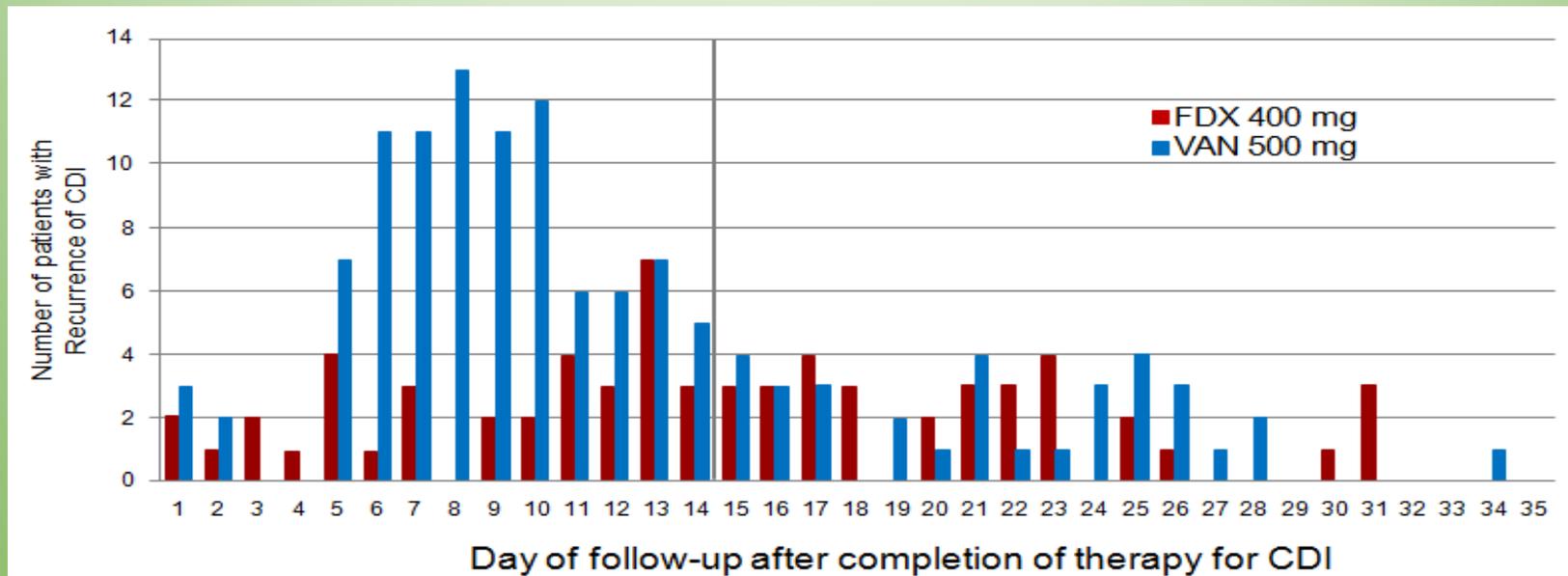
Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Barteldsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



E. Van Nood *et al.* NEJM 2013

Perspectives de recherche

1. Extension de la durée d'exposition à la fidaxomicine



2. Anticorps anti-toxines de CD ?

Fidaxomicine (Dificlir*)

Positionnement
au CHU de
Nantes.

CAI 27/02/2013



Indications de première intention

Au moins 1 des critères suivants :

- Patient institutionnalisé (moyen ou long séjour).
- Nécessité absolue de poursuivre un traitement antibiotique autre que métronidazole ou vancomycine.
- Rechute de la diarrhée à *Clostridium difficile* dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par métronidazole ou vancomycine.

Ou au moins 2 des critères suivants :

- Age > 70 ans.
- Albuminémie < 25 g/dl.
- > 15 000 GB/mm³ à la prise en charge de l'infection à *Clostridium difficile*.

Indications de deuxième intention

- Persistance des symptômes à J10 d'un traitement bien mené par métronidazole ou vancomycine.
- > 1 rechute en 3 mois.

Indications ne relevant pas de la fidaxomicine (absence d'étude clinique)

- Formes chirurgicales et/ou réanimatoires.
- Récidives multiples
- Terrain de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Merci pour votre attention !