

# Journée des référents en Infectiologie

Dr C. Poirier-Duchatelet

CHU Tours / CH Dreux

21 octobre 2014

Tours

# Monsieur B., 79 ans

- \* **Mode de vie :**

- \* Marié, 2 enfants, retraité maçon, chasseur

- \* **Antécédents :**

- \* Diabétique type II,
- \* HTA,
- \* Goutte,
- \* 2 SCA, stenté sur IVA et marginale
- \* BPCO, 2 exacerbations/an
- \* FA sous amiodarone
- \* Anémie ferriprive sur œsophagite ulcérée grade III
- \* LLC non traitée

# Monsieur B., 79 ans

- \* Cholecystectomie
  - \* PTG gauche / arthrose
  - \* Tabagisme non sevré, exogénose 60g/j
  - \* IMC = 32
  - \* Pas d'allergie connue
- 
- \* **Traitement :**
    - \* Metformine®
    - \* Ezetrol ®
    - \* Kardegic ®
    - \* Inexium ®
    - \* Amiodarone ®
    - \* Seretide ®
    - \* ARA II

# Monsieur B., 79 ans

- \* **HdM :**

- \* 10/11/14 : consulte son MG pour majoration toux, expectorations purulentes , sans fièvre

- \* **MG :**

- \* BPCO stade II
- \* Dyspnée à l'effort
- \* Doute sur foyer base Dte
- \* Peu observant quant à son Ttt de fond
- \* Consulte difficilement

→ 15 jours de Tavanic® 500 mgx1/jour

# Monsieur B., 79 ans

- \* 10 jours après le début de l'antibiothérapie ...
  - \* diarrhées profuses (6 selles/j).
- \* Refuse de reconsulter initialement
- \* 17/10/14 : Sa femme appelle Dr. S car M. B « refuse de se lever , la courante ne cède plus » !
  - \* TA 10/5, FC 97/min, T° 38,2
  - \* Déshydratation +++, extrémités froides
  - \* Selles +++ glaireuses

???



A scanning electron micrograph (SEM) showing numerous red, rod-shaped Clostridium difficile bacteria. The bacteria are scattered across a dense, green, textured background that appears to be a surface or a layer of organic material. The red color highlights the individual bacterial cells, which vary in length and orientation.

Diagnostic ?

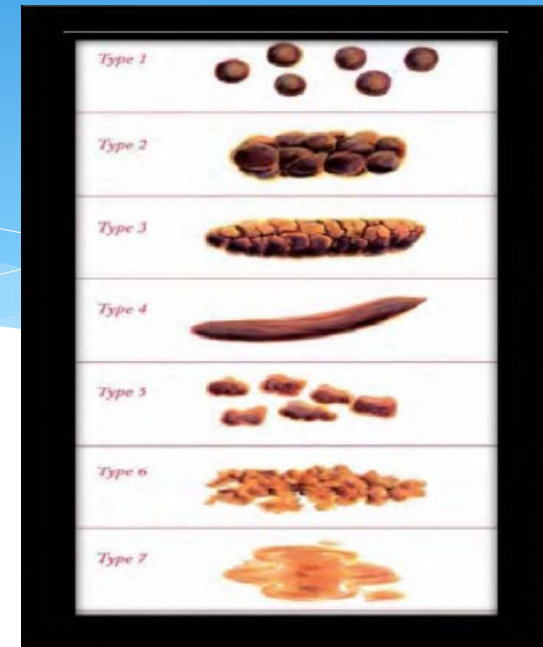
**Suspicion de diarrhées à  
*Clostridium difficile***

# Diagnostic

- \* **Définition :** Tableau clinique compatible avec une ICD + preuve microbiologique de la présence d'une souche de *C. difficile* productrice de toxines dans les selles sans autre cause évidente de diarrhée ou présence d'une CPM

(Bauer, CMI 2009)

- \* Selles diarrhéiques (échelle de Bristol, aspect 5, 6 ou 7)
- \* Eviter la répétition des tests dans les 7 jours :
  - \* Pratique courante → coût
  - \* Gain faible quelle que soit la méthode utilisée (<2% en général) (Aichinger, JCM 2008)
- \* « Règle des 3 jours » : toutes les diarrhées nosocomiales devraient faire l'objet d'une recherche de *C. difficile*, quelle que soit la demande du clinicien





# *Clostridium difficile* (1)

- \* Bacille Gram + **anaérobie stricte**
- \* Découvert en 1935 (difficile à mettre en évidence, croissance lente)
- \* Réservoir = flore digestive (H. et animal)
- \* Portage asymptomatique :
  - \* <3 % adultes
  - \* 10 -25% patients sous antibiotiques
  - \* 5-70% des nourrissons < 2 ans
- \* **Sporulation (résistance)**
- \* **Pouvoir pathogène si synthèse de toxines**
  - \* TcdA (ToxA), TcdB ( ToxB), Toxine binaire



# *Clostridium difficile* (2)

## *Toxinogène*

- \* **TcdA (Toxine A) :**

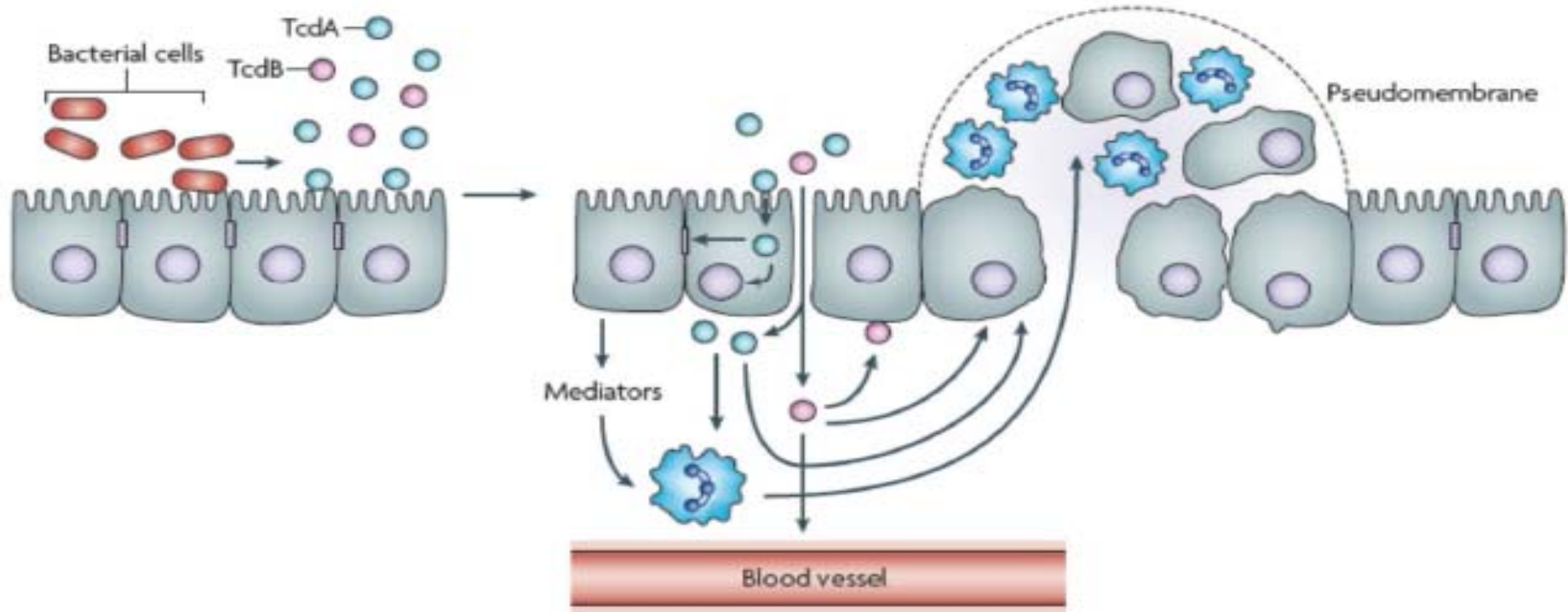
- \* Entérotoxine
- \* Infiltration de la muqueuse par PNN, cel. Mononuclées
- \* Nécrose de l'épithélium intestinal

- \* **TcdB (ToxB) :**

- \* Cytotoxine
- \* Effet cytopathogène (rétraction cellulaire, dépolymérisation de l'actine...)
- \* Augmentation de perméabilité de la muqueuse intestinale

# Clostridium difficile (3)

## Toxinogène

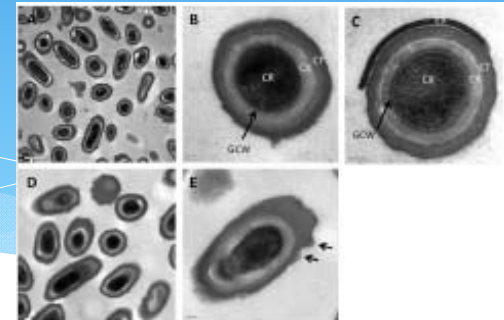


**TcdA : entérotoxine cytotoxique**

**TcdB : cytotoxine 1000 fois plus puissante que TcdA**

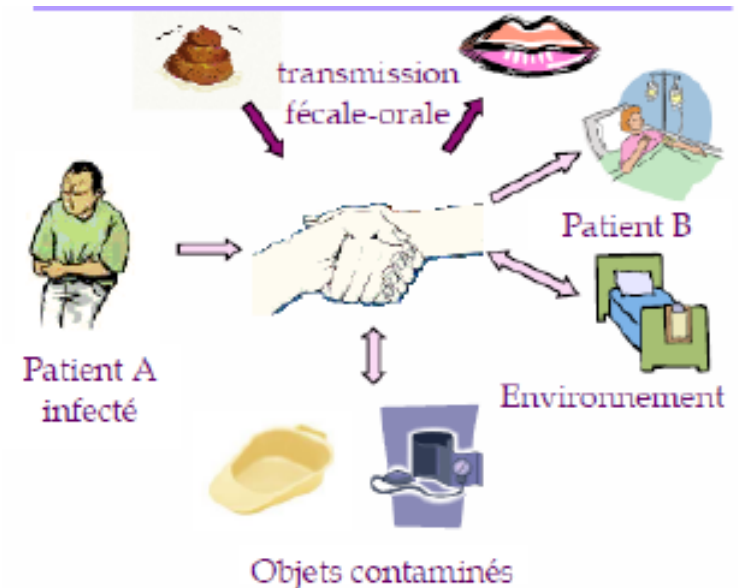
# Clostridium difficile (4)

## Rôle des spores



Permpoonpattana, J. Bacteriol. 2011

- \* Peu sensible aux SHA
- \* Sensibles au dérivés chlorés, et autres sporicides
- \* Persistance dans l'environnement  
(semaines, voire mois)  
Barbut F et al. Clostridium difficile : hygiène des mains et environnement. Hygiènes 2003;6:449-55.
- \* Rôle dans portage intestinal
- \* Mains du personnel médical/paramédical
- \* Matériel médical, sol, mobilier ....



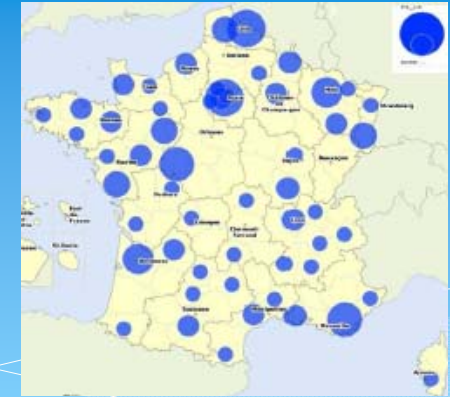
# Epidémiologie ...d'hier

- \* Diagnostic difficile car culture ou recherche de toxine imparfaite
- \* Epidémies de 1995-2006 : **ST027**
  - \* Meilleure sporulation
  - \* Hyperproducteur toxines A et B, et toxines binaires (*Warny Lancet 2005*)
  - \* R FQ, érythromycine
  - \* S Métronidazole, vanco
- \* Populations touchées:
  - \* Sujet âgé
  - \* Traités par Augmentin® ou Dalacine ®
  - \* Sujet VIH+

# Epidémiologie ... aujourd'hui

- \* **Incidence**
- \* **Sévérité clinique**
- \* **Forme communautaire**
- \* **ICD et monde animal / risques alimentaires**

# Incidence ICD



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

- \* Incidence : **2,2 ICD/10 000 patient-jours**

- \* Incidence : **3,6+/- 2,9 pour 10 000 JH (EUCLID 2012-2013)**

- \* **24 350 cas d'ICD / an**

- \* **3409 cas sévères /an**

- **14% formes sévères**

- \* **974 décès liés à l'ICD /an**

- **4% de décès**

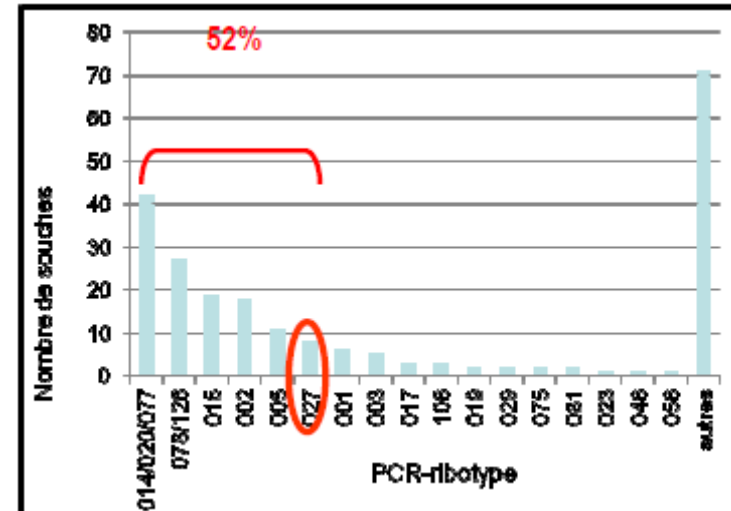
- \* **Durée d'hospitalisation:**

- **+1 à 3 semaines (Vonberg, JHI 2008)**

- \* **2000-5000 € par épisode**

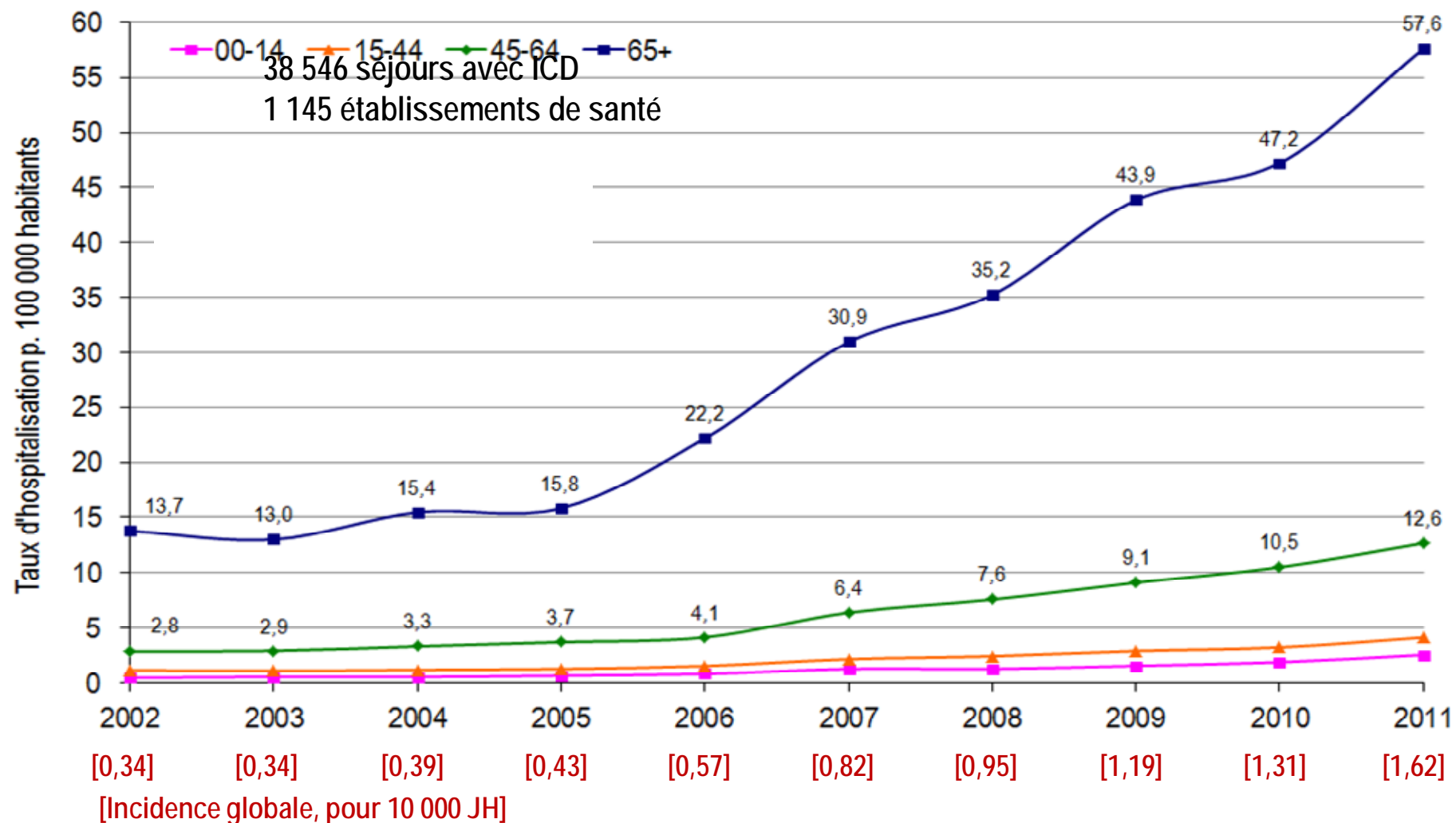
- (Dubberke, ICHE 2007)

- \* **1ère cause de diarrhée infectieuse nosocomiale**





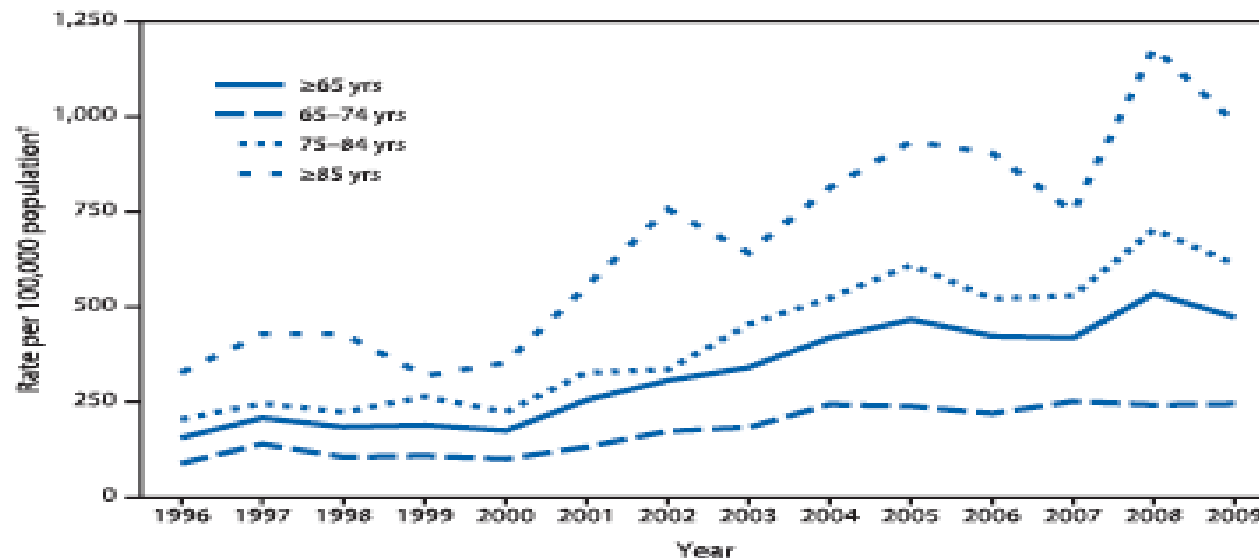
# Evo° de l'incidence en France : 2002-2011, données PMSI



## QuickStats

FROM THE NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS

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



\* Includes patients aged  $\geq 65$  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.

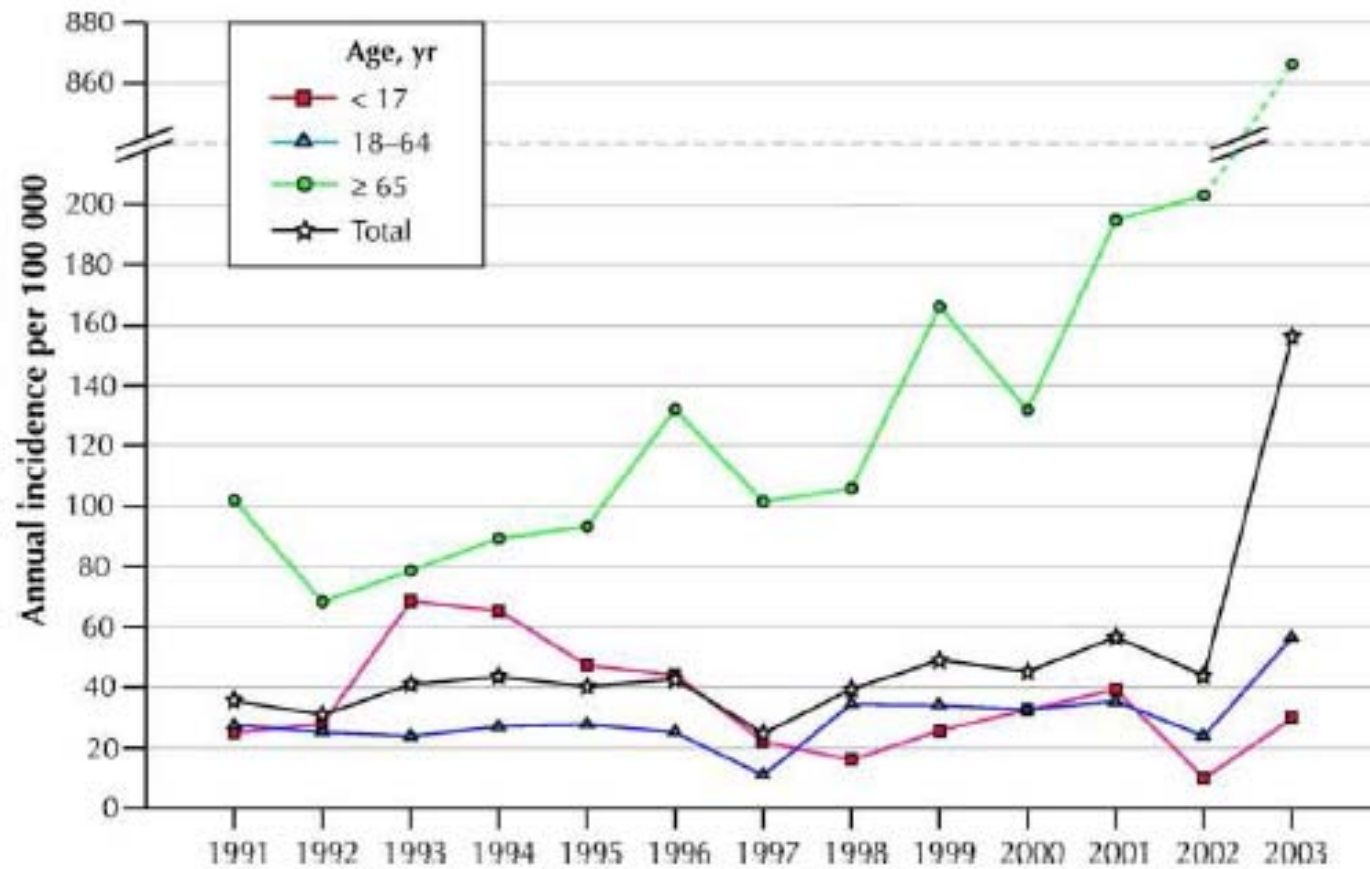
*Clostridium difficile* infections can lead to diarrhea, sepsis, and even death. The majority of infections with *C. difficile* occur among persons aged  $\geq 65$  years and among patients in health-care facilities, such as hospitals and nursing homes. From 1996 to 2009, *C. difficile* rates for hospitalized persons aged  $\geq 65$  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  $\geq 85$  years. *C. difficile* rates among patients aged  $\geq 85$  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>.

## *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

Fast-tracked article. Published at [www.cmaj.ca](http://www.cmaj.ca) on Aug. 4, 2004.



(étude rétrospective 13 ans Quebec, 1721 patients)

(étude rétrospective 13 ans Quebec, 1721 patients)

De 1991 à 2003

- Incidence x 5
- > 65 ans x8
- Cas grave x 2,5

# Pourquoi ??

\*  **Vieillessement de la population ?**

\*  **Amélioration diagnostique ?**

\*  **Arrivée du SHA ?**

→ **NON**

Boyce , ICHE 2006, 27:479-483;

Gordin FM., ICHE, 2005, 26, 650-53

Nb de patients jours	Implantation SHA		p
	Incidence 1998-2000 (p/10000 pt-j)	Incidence 2001-2003 (p/10000 pt-j)	
SARM	8.44	6.32 (-21%)	0.005
ERV	4.33	2.46 (-41%)	0.001
<i>C. difficile</i>	3.24	3.38	0.78

\*  **Augmentation de la pression de sélection (fluoroquinolones) ?**

Pepin J, CID 2005, 41, 1254-60;

Goorhuis A., CID, 2007, 45, 695-703

Biller P. et al., ICHE 2006, 28, 198, 201

Kazakova SV, Arch Int Med 2006, 166, 2518-2524

\*  **Plus grande capacité de sporulation ? Meilleure adaptation à l'environnement ?**

Wilcox et al., JHI, 2003, 54, 109-114

Fawley et al., ICHE 2007; 28; 920-925

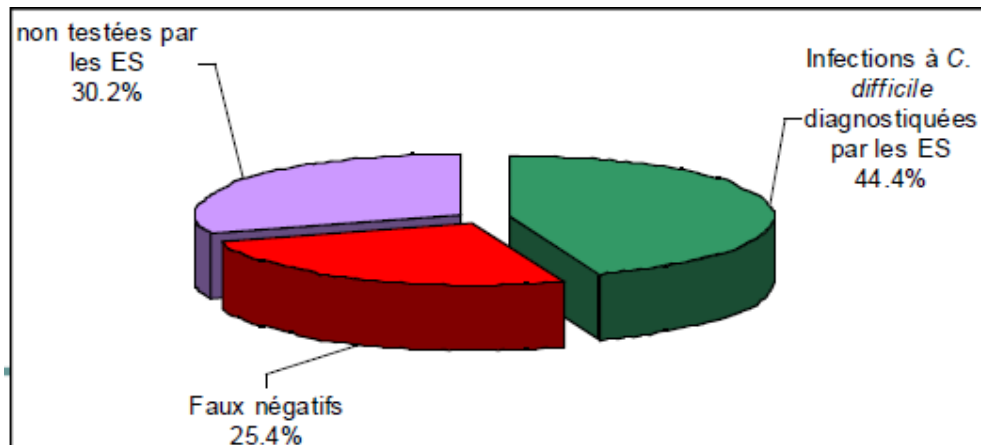


Le “problème” ne fera que s’aggraver ...

→ D’ici 2050, plus de 134 millions d’Européens seront âgés d’au moins 65 ans

# Sous diagnostic ...

- \* Etude EUCLID 2012/13 : prévalence de *C. difficile* dans toutes les selles diarrhéiques envoyées au laboratoire, indépendamment de la demande du clinicien
- \* Analyse de **651 selles** (70 ES) par le CNR
  - \* **9.7% des échantillons positifs** à *C. difficile* toxinogène
  - \* **55.6% des ICD NON diagnostiquées** par l'ES
    - \* Par défaut de sensibilité de la méthode de diagnostic (résultat faux négatif) (25.4%)
    - \* un manque de sensibilisation des cliniciens (selles non testées) (30.2%)





# ICD : formes communautaires

- \* **Emergence pop° à faibles risques :**

- \* Sujets sans ATCD
- \* Enfants, femmes en péri partum
- \* Absence de prise d'antibiotiques
- \* Def° : absence d'hospitalisation dans les 3 mois précédents l'ICD
- \* Etude RAISIN : 28 % communautaires
- \* Estimation 1620 000 cas d'ICD/an



*Severe Clostridium difficile--Associated Disease in Populations Previously at Low Risk --- Four States, 2005*

CDC, MMWR 2005  
Wilcox, JAC 2008  
Bauer, Lancet 2011  
Barbut & Eckert, Symposium CD, 2011  
Eckert, MIMI 2013

# ICD / pathologies animales et risques alimentaires

- \* Diarrhées et colites : veaux, porcs, chevaux...
- \* Recouvrement des souches (y compris 027)
- \* Transmission animal-homme documentée (pas de barrière d'espèce)

*Keel K JCM 2007, Gould LH CID 2010*

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

*Rodrigues-Palacios EID 2007, Gould LH CID 2010*

- \* Spores
  - \* Légumes, coquillages, fruits ...
  - \* Génotype identique

*Debast , Env. Microbiol 2009*

*Songer, EID 2009*

# ICD / pathologies animales et risques alimentaires

**TABLE 2. Clostridium difficile in animal species**

Animal species	Predominant ribotype	Frequency, N type/ total (%)	Study period	Referen
Dogs	010	5/12 (42)	2007 (published)	Keel et al.
	010	12/29 (41)	2009–2010	Koene et al.
	001	4/14 (29)	2005–2006	Weese et al.
	014	7/29 (24)	2009–2010	Koene et al.
Cats	010	9/18 (50)	2009–2010	Koene et al.
	039	5/18 (28)	2009–2010	Koene et al.
Horses	015	6/30 (20)	2007 (published)	Keel et al.
Pigs	078	33/33 (100)	2008 (published)	Debast et al.
	078	66/66 (100)	2009	Keessen et al.
	078	93/144 (64)	2007 (published)	Keel et al.
	078	7/9 (78)	2009–2010	Koene et al.
	066	166/247 (67)	2009 (published)	Avbersek et al.
	066	66/133 (50)	2008 (published)	Pirs et al.
	SL011*	74/247 (30)	2009 (published)	Avbersek et al.
	SL011*	31/133 (23)	2008 (published)	Pirs et al.
	126	16/144 (11)	2007 (published)	Keel et al.
	002	6/144 (4)	2007 (published)	Keel et al.
Cattle	029	7/247 (3)	2009 (published)	Avbersek et al.
	078	31/33 (94)	2007 (published)	Keel et al.
	078	31/33 (94)	2008 (published)	Hammit et al.
	012	5/6 (83)	2009–2010	Koene et al.
	017	8/31 (26)	2004	Rodriguez et al. [7]
	078	7/31 (23)	2004	Rodriguez et al. [7]
	027	4/31 (13)	2004	Rodriguez et al. [7]
	014	4/31 (13)	2004	Rodriguez et al. [7]

**TABLE 3. Clostridium difficile in food products**

Country	Sample material	N positive samples/N tested samples (%)	N toxinogenic/N all isolates (%)	RT 078 or related strains <sup>a</sup> (%)	RT 027 or related strains <sup>b</sup> (%)
<b>Retail beef and veal</b>					
<b>North America</b>					
Canada	Ground meat	12/60 (20.0)	11/12 (91.2)	–	8/12 (66.7)
Canada	Ground beef and veal chops	13/214 (6.1)	12/15 (80.0)	–	4/15 (26.7)
USA	Cooked/uncooked beef	14/33 (42.4)	14/14 (100)	10/14 (71.4)	4/14 (28.6)
Canada	Ground beef	14/115 (12.2)	14/14 (100)	12/14 (85.7)	1/14 (7.1)
USA	Ground veal	4/50 (8.0)	3/4 (75.0)	NT	NT
<b>Europe</b>					
Sweden	Ground beef	2/82 (2.4)	2/2 (100)	NT	NT
France	Ground beef	2/105 (1.9)	2/2 (100)	–	–
Austria	Ground beef	0/30 (0)	–	–	–
	Ground beef/pork	3/70 (4.3)	1/3 (33.3)	–	–
The Netherlands	Beef/calf	0/164 (0)	–	–	–
Switzerland	Ground beef/pork	0/46 (0)	–	–	–
<b>Retail pork</b>					
<b>North America</b>					
USA	Cooked/uncooked pork	19/46 (41.3)	19/19 (100)	13/19 (68.4)	6/19 (31.6)
Canada	Ground pork	14/115 (12.2)	14/14 (100)	10/14 (71.4)	1/14 (7.1)
Canada	Ground pork and pork chops	7/393 (1.8)	6/7 (85.7)	–	4/7 (57.1)
<b>Europe</b>					
USA	Pork and swabs	23/243 (9.5)	23/23 (100)	22/23 (95.6)	–
Austria	Pork	0/27 (0)	–	–	–
Austria	Ground beef/pork	3/70 (4.3)	1/3 (33.3)	–	–
France	Pork sausage	0/59 (0)	–	–	–
Switzerland	Ground beef/pork	0/46 (0)	–	–	–
The Netherlands	Pork	0/63 (0)	–	–	–

« Direct transmission of *C. difficile* from animals, food or the environment to humans has not been proven, although similar PCR ribotypes are found »

# Sévérité clinique

**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.

§ $\chi^2$  test for trend.

¶ $\chi^2$  test, comparing 2003 with all other years.

- \* Aug° de la mortalité ( x 3 entre 1990 et 2003)
- \* Aug° choc septique, perforation, colectomie

**Pepin J CMAJ 2004**

# Moins bonne réponse au métronidazole ...

→ **Plus d'échecs thérapeutiques**

9.6% en 2002 vs 25.7% en 2004

→ **Plus de rechutes**

Musher DM et al., *CID*, 2005

Pepin J et al., *CID*, 2005

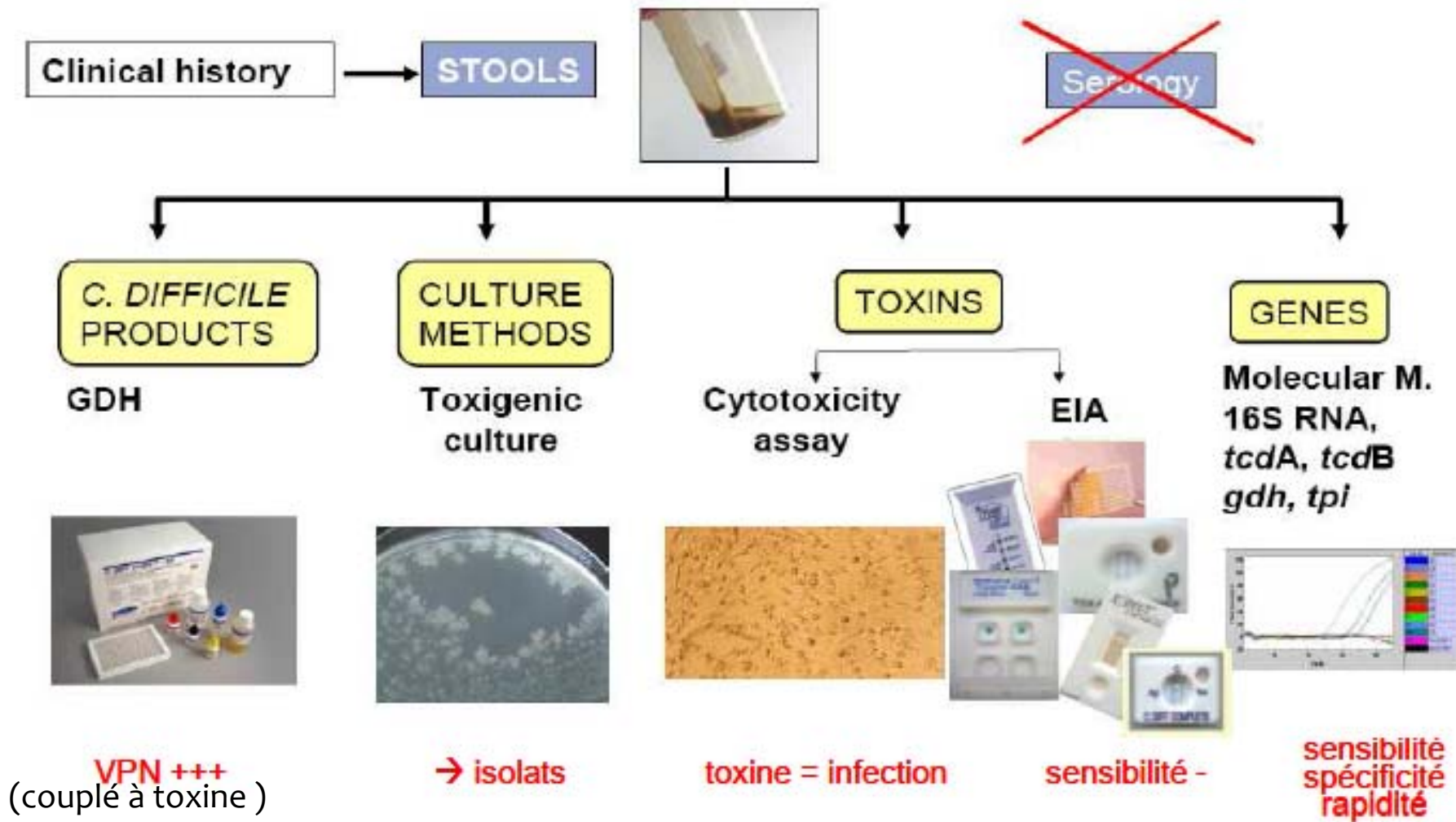
Aslam et al. *Lancet Inf. Dis* , 2005

Madame B. ...

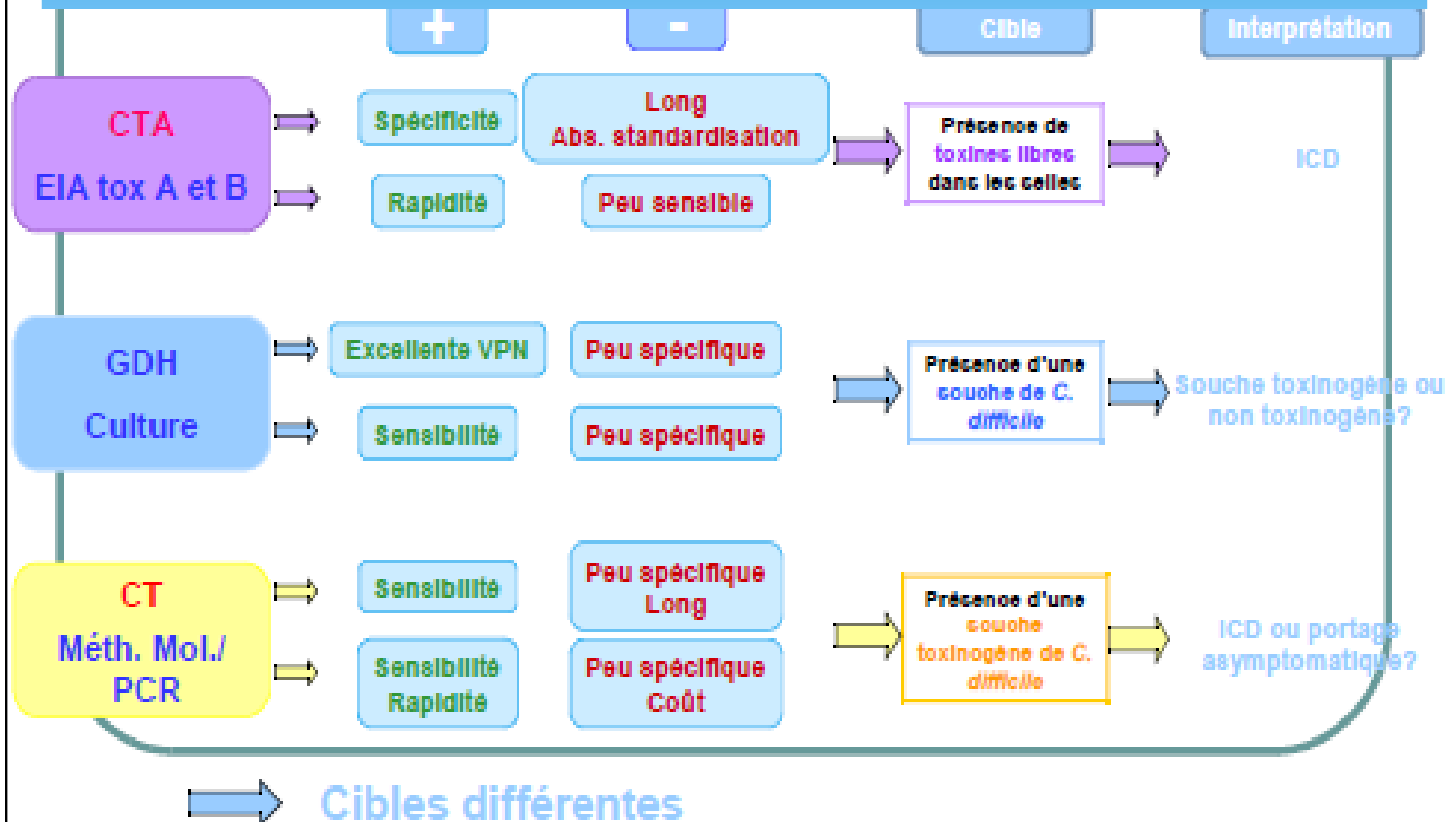
**vous demande quels examens vous aller réaliser ?**



# Outils diagnostiques



# Avantages et inconvénients

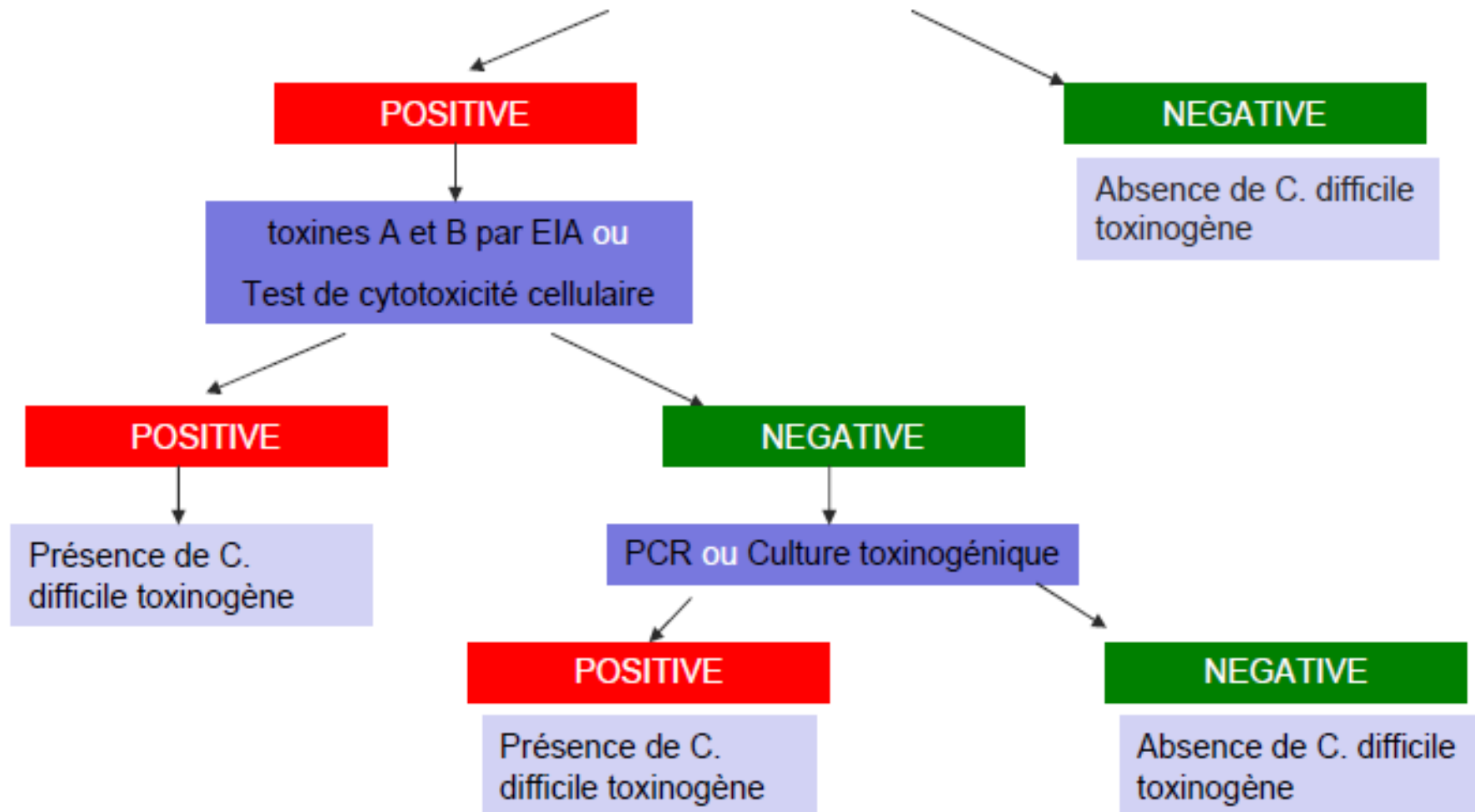


# Stratégie utilisée (1)



A Practical Guidance Document for the  
Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*  
September 9, 2010\*

## GDH

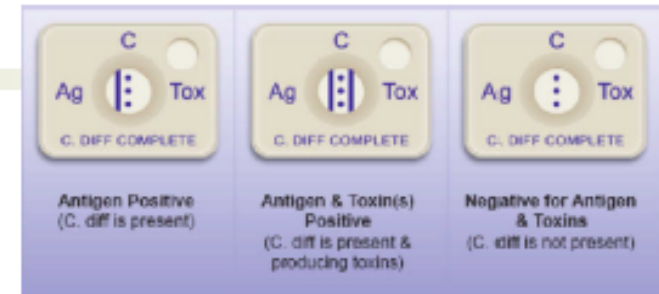


# Stratégie utilisée (2)

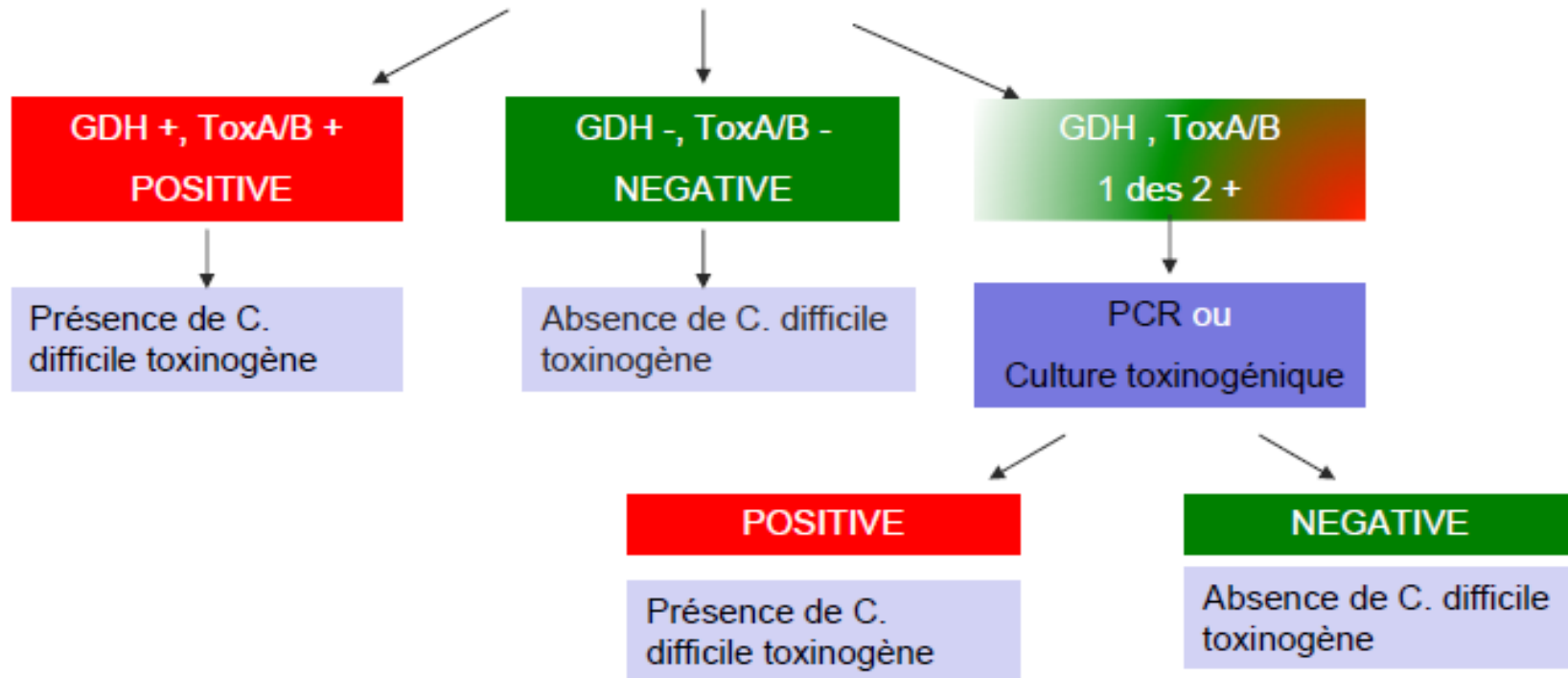


A Practical Guidance Document for the  
Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*  
September 9, 2010\*

- 3 stratégies proposées



## GDH et Toxin A/B



Madame B. ...

**vous demande si elle laisse le traitement  
habituel de son époux dans sa table de  
nuit, pour qu'il puisse le prendre ?**

# Inhibiteurs des pompes à protons

42 études observationnelles (30 cas, 12 cohortes, 313 000 pts)

- Prise d'**IPP** et risque d'ICD: **OR 1,74** (95 % CI 1.47 – 2.85,  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 85$  %)
- Récurrence d'ICD si prise d'**IPP**: **OR 2.51** (95 % CI 1.16 – 5.44,  $P = 0.005$ ,  $I^2 = 78$  %)
- Risque d'ICD si prise d'**IPP** + ATB: **OR 1.96** (95 % CI 1.03 – 3.70)
- **AntiH2** et risque d'ICD: **OR 0.71** (95 % CI 0.53 – 0.97)



# Antibiothérapie inductrice (1)

## Pression de sélection

Aminoglycosides	0,9; (0.3, 3.0)
<b>C1-2G</b>	2,4 (1.4, 4.1)
<b>C3-4G</b>	3,1 (1.9, 5.2)
Clindamycin	1,9 (0.8, 4.4)
Macrolides	1,5 (0.7, 3.1)
Metronidazole	0,3 (0.1, 0.9)
Penicillins	1,9 (0.9, 4.0)
<b>Blactamines-InhB</b>	2,3 (1.5, 3.5)
<b>Quinolones</b>	4,0 (2.7, 5.9)
Sulfas	1,9 (1.1, 3.4)
Vancomycin	2,6 (1.7, 4.0)

### Effet de classe

Stevens V, CID 2011;53(1):42-48

FQ → émergence ribotype O27

Pepin CID 2005 1;41(9):1254-60.

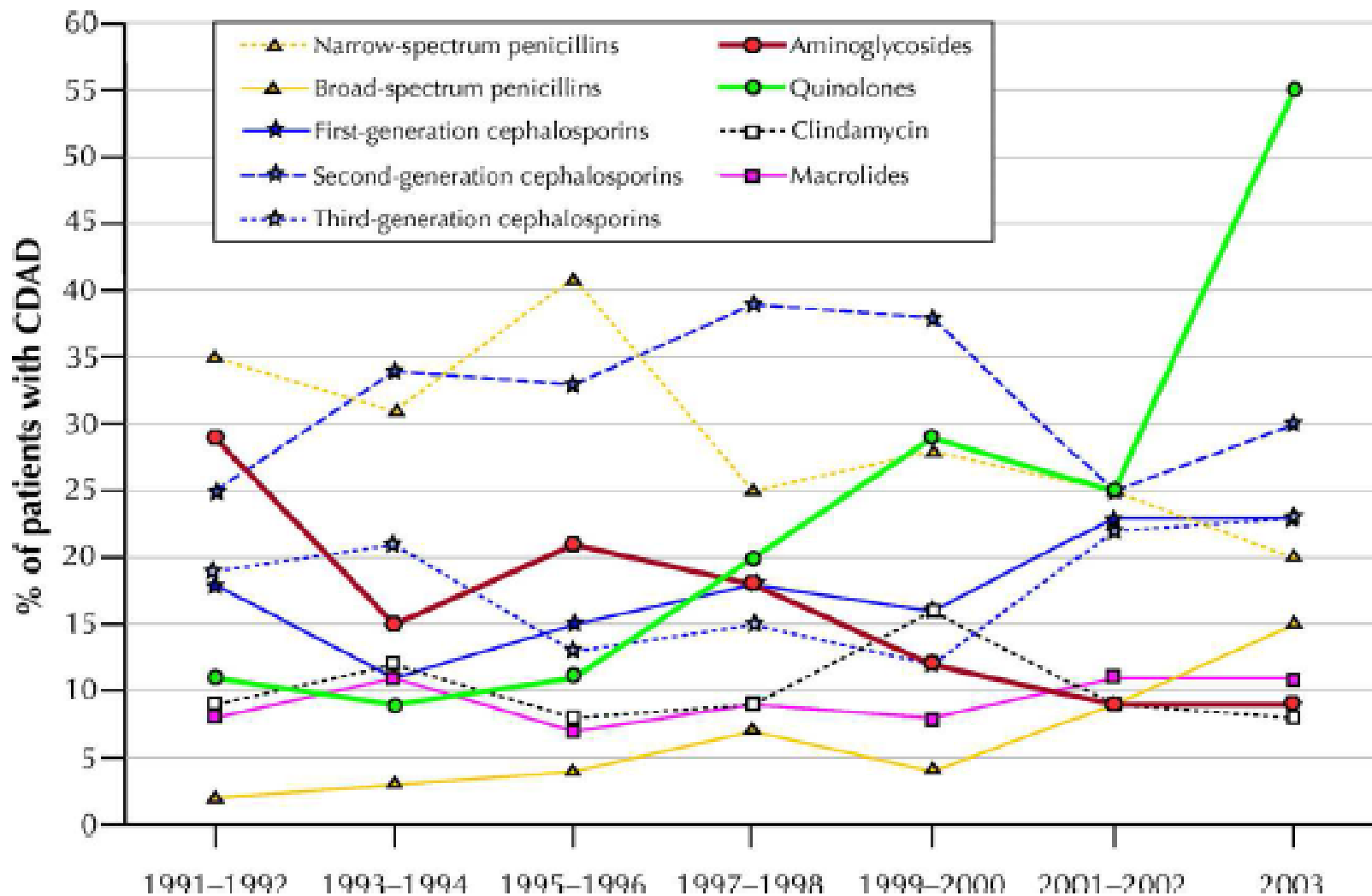
### Antibiotiques « protecteurs » ?

- Rifampicine, OR = 0,18 ( CI 95%, 0,04-0,89, p = 0,04)
- Fidaxomicine

CID. 2012;55(5):615-20.

ICAAC 2012: Abstract K-929

## Proportions of patients with CDAD by class of antibiotic received in the 2 months preceding the diagnosis of CDAD, 1991–2003.



# Antibiothérapie inductrice (2)

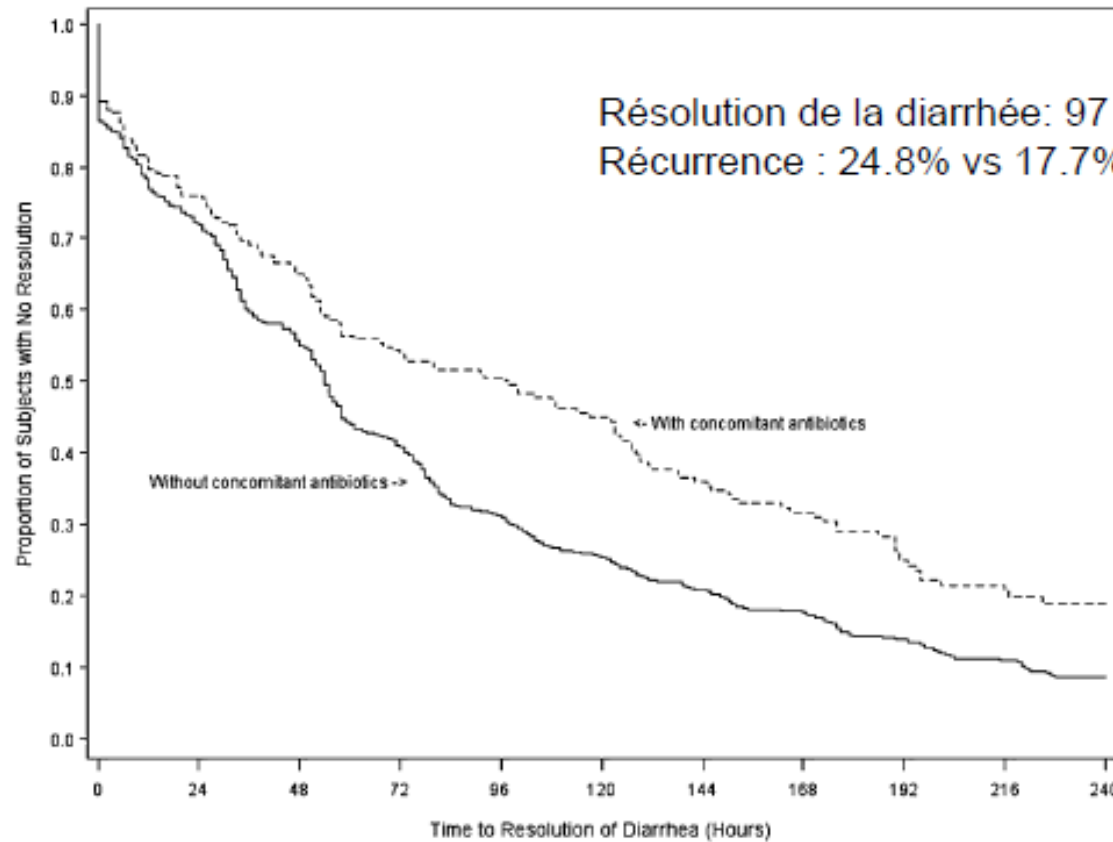
## Pression de selection

Nombre D'antibiotique	Risque d'ICD (OR)
1	
2	2,7 (1.8, 4.3)
3 ou 4	3,7 (2.4, 5.7)
≥5	9,6 (6.1, 15.1)

Nbre d'antibiotiques et OR ICD

Stevens V, CID 2011;53(1):42-48

# Antibiothérapie inductrice (3)



**Si arrêt des AB,  
guérison spontanée en 2-3 j  
dans 25 % des cas**

# Monsieur B. ...

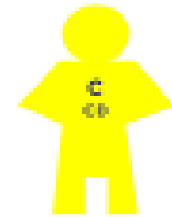
- \* Diabétique type II,
  - \* HTA,
  - \* Goutte,
  - \* 2 SCA, stenté sur IVA et marginale
  - \* BPCO, 2 exacerbations/an
  - \* FA sous amiodarone
  - \* Anémie ferriprive sur œsophagite ulcérée
  - \* LLC non traitée
  - \* Cholecystectomie
  - \* PTG gauche / arthrose
  - \* Tabagisme non sevré, exogénose 60g/j
  - \* IMC = 32
  - \* Pas d'allergie connue
- \* Traitement :**
- \* Metformine®
  - \* Ezetrol®
  - \* Kardegic®
  - \* Inexium®
  - \* Amiodarone®
  - \* Seretide®
  - \* ARA II
  - + Tavanic

**Prise en charge ???**

# Prise en charge ICD

## Ce qui fait l'unanimité ...

- \* Diagnostic rapide
- \* Corriger les troubles hydro-électrolytiques
- \* Arrêter si possible l'antibiotique inducteur
- \* Rechercher signes de gravité
- \* Eviter les ralentisseurs de la motilité intestinale
- \* Précautions complémentaires « contact Clostridium»





# Traitement associé

- \* **Réanimation**

- \* **Colectomie si**

- \* Iléus

- \* Mégacolon toxique

*Toxic megacolon:* radiological signs of distension of the colon (>6 cm in transverse width of colon) and signs of a severe systemic inflammatory response.

- \* Sepsis sévère



# Les traitements : les anciennes molécules ...

\*Selon le degré de sévérité : métronidazole ou/et vancomycine

- \* Métronidazole 500 mg x 3/j pendant 10 j
- \* Vancomycine 125mg à 500 mg x 4/j pendant 10 j
- \* (Teicoplanine 100g x 2/j)
  
- \* NB :
  - \* Métronidazole → coût journalier : 1,10 euros
  - \* Vancomycine → coût journalier : 4,96 euros

# Les traitements : les nouveaux ...

## \* **Antimicrobiens**

- \* Nitazoxanide
- \* Rifaximine
- \* Fidaxomicine (AMM)
- \* Daptomycine (phase 3)
- \* Amixicile (pyruvate inhibiteur) (phase 2) Warren CA, AAC 2012;56(8):4103-11.

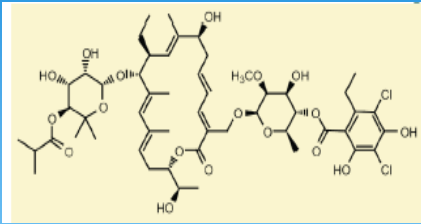
## \* **Antitoxine**

- \* Tolevamer
- \* Anticorps monoclonaux antitoxine Lowy. *N Engl J Med* 2010;362:197

## \* **Transplantation fécale**

## \* **Immunothérapie**

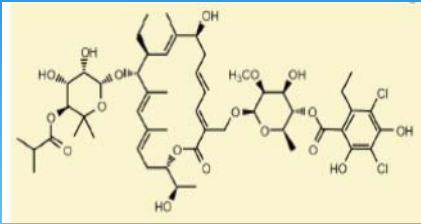
## \* **Prévention : Vaccination**



# Fidaxomicine



- \* **Nouvelle classe d'antibiotiques : macrocycliques**
  - \* **Inhibe la synthèse de l'ARN (ARN Polymérase)**
  - \* **Inhibe la sporulation (> vancomycine, métronidazole)**
- F. Babakhani, CID 2012;55(S2):S162–9
- \* **Bactéricide**
  - \* **Inhibe la sporulation de *Clostridium difficile* in vitro**
  - \* **Peu de résistance : mutation sur l'ARN polymérase**



# Fidaxomicine



## \* Spectre étroit :

- \* Gram + anaérobies et aérobies
- \* Pas d'activité sur les Gram –
- \* Pas de sélection de VRE

## \* Pas absorbé ( 400mg/j 10 j)

- \* Concentrations fécales : 143,3 µg/g
- \* Concentrations sanguines : < 191 ng/ml

## \* Très bonne tolérance ( équivalente vanco PO)

## \* Coût journalier : 153,15 Euros

# Fidaxomicine : 2 études de référence (1)

- \* **Deux études : 1105 patients présentant une ICD**
- \* **Louie TJ, N Engl J Med. 2011;364(5):422-31 (étude 003)**
  - \* Etude multicentrique nord-américaine
  - \* 10 jours,
  - \* randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles
  - \* 200 mg x 2/jour (n = 302) fidaxo vs 125 mg x 4/jour (n = 327)
- \* **Cornely OA,. Lancet Infect Dis.2012;12(4):281-9 (étude 004)**
  - \* Etude multicentrique internationale
  - \* 10 jours,
  - \* randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles
  - \* 200 mg x 2/jour (n = 270) fidaxo vs 125 mg x 4/jour (n = 265)
- \* **Critère de jugement principal (non-infériorité) à J10 : guérison clinique**
- \* **Critères secondaires (supériorité) à J40 : survenue de récurrences et guérison persistante**

# Fidaxomicine : 2 études de référence (2)

## \* • GUERISON CLINIQUE après 10 jours de traitement :

	vancomycine	fidaxomicine	
ETUDE 003	89,8%	92,1%	p=NS
ETUDE 004	90,6%	91,7%	p=NS

→ J 10 : Non infériorité démontrée

## \* RECIDIVE au cours des 30 jours suivants :

	vancomycine	fidaxomicine	
ETUDE 003	25,3%	15,4%	p=0.005
ETUDE 004	26,9%	12,7%	P<0.001

→ J 40 : Supériorité démontrée sur les récurrences



# Fidaxomicine : 2 études de référence (3)

## Sous groupes des patients à risque:

-Âge  $\geq$  65 ans: guérison clinique : FDX=Va  
récidives : FDX>Va

-ICD sévère: guérison clinique : FDX=Va  
récidives : FDX>Va

-027: guérison clinique: FDX=Va  
récidives: FDX=Va  
Non 027: récurrences: FDX>Va

-Atb concomittant: guérison clinique: FDX>Va  
récidives: FDX>Va

# Fidaxomicine (4)

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Infectiologie

Nouveau médicament

Octobre 2012

---

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**DIFICLIR** (fidaxomicine), antibiotique

**Progrès thérapeutique modéré**  
dans la prise en charge de la diarrhée, documentée à *Clostridium difficile*

→ Amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III)

# Recommandations européennes

**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**



**\* Facteurs de risque d'évo<sup>o</sup> vers ICD sévère :**

- \* Age  $\geq$  65 ans
- \* HyperGB  $>$  15 G/L
- \* Hypoalbuminémie  $<$  30g/L
- \* I. rénale , créat  $\geq$  133  $\mu$ mol/L
- \* Comorbidités : patho sévère ss jacente et/ou immunodéficiencie

**\* Facteurs de risque de récurrence :**

- \* Age > 65 ans
- \* Nécessité de continuer l'antibiothérapie initiale
- \* Nécessité de continuer Ttt anti-acide
- \* Comorbidités : patho sévère ss jacente et/ou immunodéficiência, ou I. rénale
- \* Atcd d'ICD
- \* Sévérité de la pathologie initiale

*Kyne et al. Lancet 2001;357:189-93*

*Hu MY, Gastroenterology, 2009, 136, 1206-14*

**→ Aucun scores prédictifs fiable à 100 %**



*Severe CDI.* Severe or life-threatening CDI is defined as an episode of CDI with (one or more specific signs and symptoms of) severe colitis or a complicated course of disease, with significant systemic toxin effects and shock, resulting in need for ICU admission, colectomy or death.

One or more of the following unfavourable prognostic factors can be present without evidence of another cause:

- Marked leucocytosis (leucocyte count  $>15 \times 10^9/L$ )
- Decreased blood albumin ( $<30 \text{ g/L}$ )
- Rise in serum creatinine level ( $\geq 133 \mu\text{M}$  or  $\geq 1.5$  times the premorbid level)

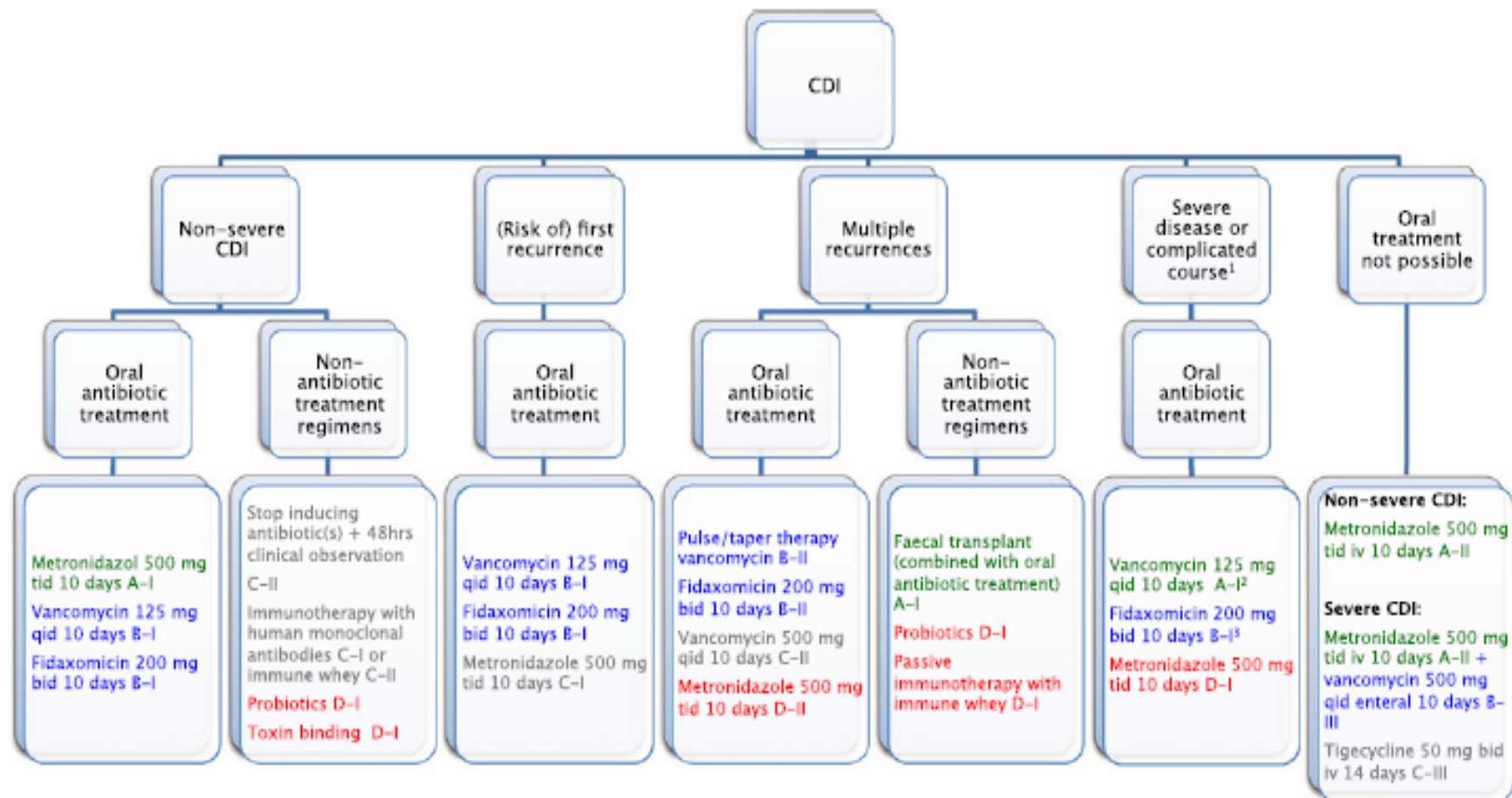
# Réponse au traitement



*Treatment response.* Treatment response is present when after therapy either stool frequency decreases or stool consistency improves and parameters of disease severity (clinical, laboratory, radiological) improve and no new signs of severe disease develop.

Treatment response should be observed daily and evaluated after at least 3 days, assuming that the patient is not worsening on treatment. Treatment with metronidazole, in particular, may result in a clinical response only after 3–5 days. After clinical response, it may take weeks for stool consistency and frequency to become entirely normal.



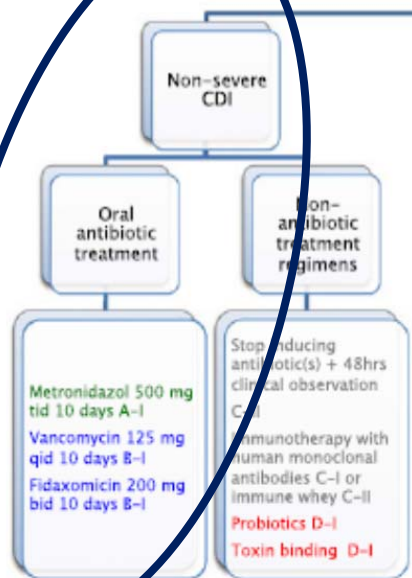


**FIG. 1.** Schematic overview of therapeutic regimens for *Clostridium difficile* infection (CDI). <sup>1</sup>Severe CDI or complicated course: surgical therapy not included in this overview; <sup>2</sup>It can be considered to increase the oral dosage of vancomycin to 500 mg four times daily for 10 days (B-III); <sup>3</sup>There is no evidence that supports the use of fidaxomicin in life-threatening CDI (D-III); Strength of Recommendation (SoR) A = green (Strongly supports a recommendation for use); SoR B = blue (Moderately supports a recommendation for use); SoR C = grey (Marginally supports a recommendation for use); SoR D = red (Recommendation against use).

# Traitement forme simple, sans FdR de récurrence



- OMÉDIT -  
RÉGION CENTRE  
juin 2014



## Sévérité légère à modérée

- en l'absence de facteurs de risques initiaux de récurrence
  - . première intention = **MÉTRONIDAZOLE**
    - si évolution défavorable ou persistance après 3-5 j : switch **VANCOMYCINE**
  - . seconde intention : si contre indication au métronidazole = **VANCOMYCINE**
    - si évolution défavorable ou persistance après 3-5 j : **avis spécialisé**

FIG. 1. Schematic overview of therapeutic regimens for CDI. Increase the oral dosage of vancomycin to 500 mg four times daily. Recommendation (SoR) A = green (Strongly supports recommendation for use); SoR D = red (Recommendation for use).

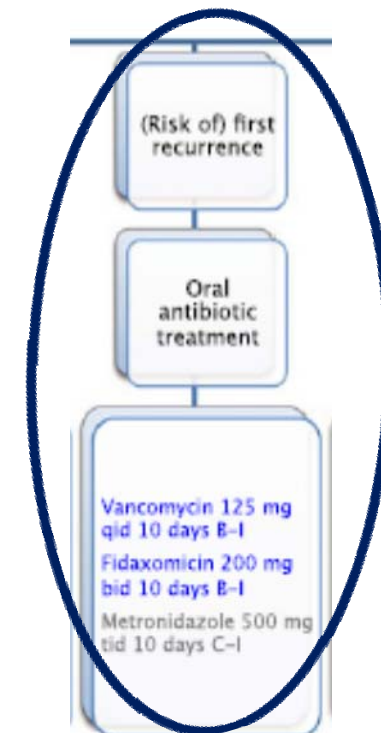
# Traitement de la forme simple, avec FdR de récurrence

## \* FdR de récurrence :

- \* Age > 65 ans
- \* Nécessité de continuer l'antibiothérapie initiale
- \* Nécessité de continuer Ttt anti-acide
- \* Comorbidités : patho sévère ss jacente et/ou
- \* immunodéficiences, ou I. rénale
- \* Atcd d'ICD
- \* Sévérité de la pathologie initiale

- OMÉDIT -  
RÉGION CENTRE  
juin 2014

- en présence de facteur de risques initiaux de récurrence : population ciblée\*  
. première intention = **FIDAXOMICINE**



# Monsieur B. ...

## Diagnostic ?

- \* Infection à *Clostridium difficile*
- \* Avec FdR de récurrence de diarrhées à C. difficile
- \* Age > 65 ans
- \* +/- Nécessité de continuer Ttt anti-acide
- \* Comorbidités : patho sévère ss jacente : LLC

→ Possibilité de traiter par Fidaxomicine

Monsieur B. ...

**Traitement reçu ...**

**Métronidazole 250 mg x 4 /jour 10 jours**


# Si voie orale est 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)

# Monsieur B. ...

- \* Diminution progressive du nombre de diarrhées,  
qui cèdent finalement à J4
- \* Levée d'isolement à J6,  
**sans** coproculture de contrôle  
**Etes-vous d'accord ?**
- \* Poursuite hospitalisation pour exploration LLC



## Pas de coproculture de contrôle car ...

- \* Spores détectables chez 7% (2/28) des patients à la fin du Ttt
- \* Cultures positives chez 56% (15/27) après 1 à 4 semN après l'arrêt du Ttt

Sethi et al. ICHE 2010

# Monsieur B. ...

- \* Finalement, à J 14 ... Nouvelles diarrhées glaireuses, et douleurs abdominales intenses +++.
- \* T°39, TA 12/7, FC 110/min
- \* **Bio** : Na 148 mmol/L, K<sup>+</sup> 3 mmol/l, créat 147 (Cl 40 ml/min)  
GB 16,7 G/L, Hb 10,6 g/L, Plq 537 G/L  
CRP 110 mg/L, PCT 4

Monsieur B. ...

**Diagnostic ?**

Rechute d'ICD  
Sévère

# Rechutes des ICD

## \* **Epidémiologie :**

- \* 20% après un premier épisode
- \* 60% après une première récurrence
- \* 50% des récurrences sont des réinfections

Figueroa I, 2012;55(S2):S104-9

Johnson S. J Infect 2009; 58:403-10.

Barbut, J Clin Microbiol 2000; 38:2386-8.

## \* **Pourquoi ?**

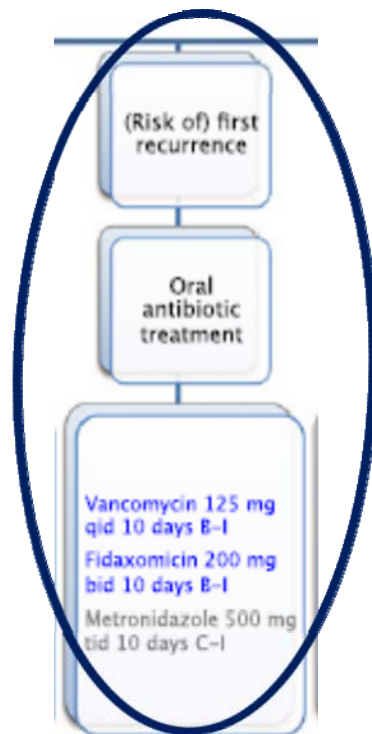
- \* Inefficacité des AB actuels sur les spores de *C. difficile*
- \* Réponse immunitaire muqueuse insuffisante
- \* Effet des AB dont ceux traitant le *C. difficile*, sur la flore intestinale

# Rechutes définition



*Recurrent CDI.* Recurrence is present when CDI re-occurs <8 weeks after the onset of a previous episode, provided the symptoms from the previous episode resolved after completion of initial treatment.

# Traitement 1<sup>ère</sup> récurrence



**- OMÉDIT -**  
**RÉGION CENTRE**  
juin 2014

Dans les 8 premières semaines après l'épisode initial

Traitement alternatif : **MÉTRONIDAZOLE** ou **VANCOMYCINE**

- fonction de l'efficacité du premier traitement et de la tolérance
- bithérapie VANCOMYCINE + MÉTRONIDAZOLE si forme grave

Ou

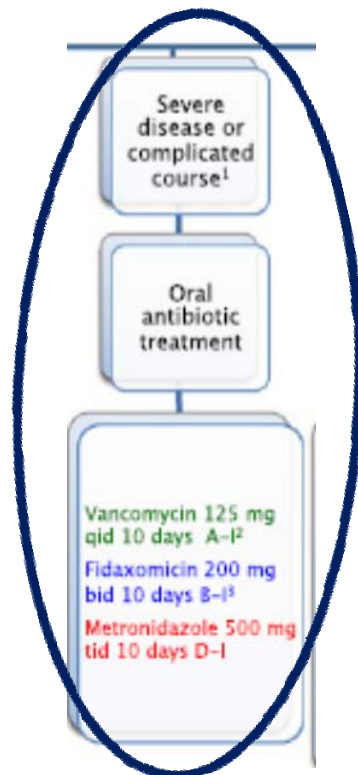
- **FIDAXOMICINE**: si présence d'au moins un facteur sur les 3 facteurs de risque connus de récurrence et absence de forme grave

*Severe CDI.* Severe or life-threatening CDI is defined as an episode of CDI with (one or more specific signs and symptoms of) severe colitis or a complicated course of disease, with significant systemic toxin effects and shock, resulting in need for ICU admission, colectomy or death.

One or more of the following unfavourable prognostic factors can be present without evidence of another cause:

- Marked leucocytosis (leucocyte count  $>15 \times 10^9/L$ )
- Decreased blood albumin ( $<30 \text{ g/L}$ )
- Rise in serum creatinine level ( $\geq 133 \mu\text{M}$  or  $\geq 1.5$  times the premorbid level)

# Traitement ICD sévère



**- OMÉDIT -**  
**RÉGION CENTRE**  
juin 2014

Cas sévères<sup>4</sup>

- première intention = VANCOMYCINE (fourchette haute des posologies)



Monsieur B. ...

**Traitement reçu ...**

Fidaxomicine 200 mg/jour  
pendant 10 jours

# Monsieur B. ...

- \* Passage en USC
- \* Amélioration progressive
- \* Retour à domicile → 6 semaines d'hospitalisation

...

J30 ... Nouvel épisode de diarrhées glaireuses... Traité par vanco,  
puis 2 nouvelles récives ...

Madame B. aussi ...

**\* L'interne demande s'il faut faire un antibiogramme ?**

**→ Non !**

\* Pas ou peu de résistance in vitro

\* Pas de corrélation in vitro / in vivo

**\* Y a-t-il indication à réaliser une prophylaxie ?**

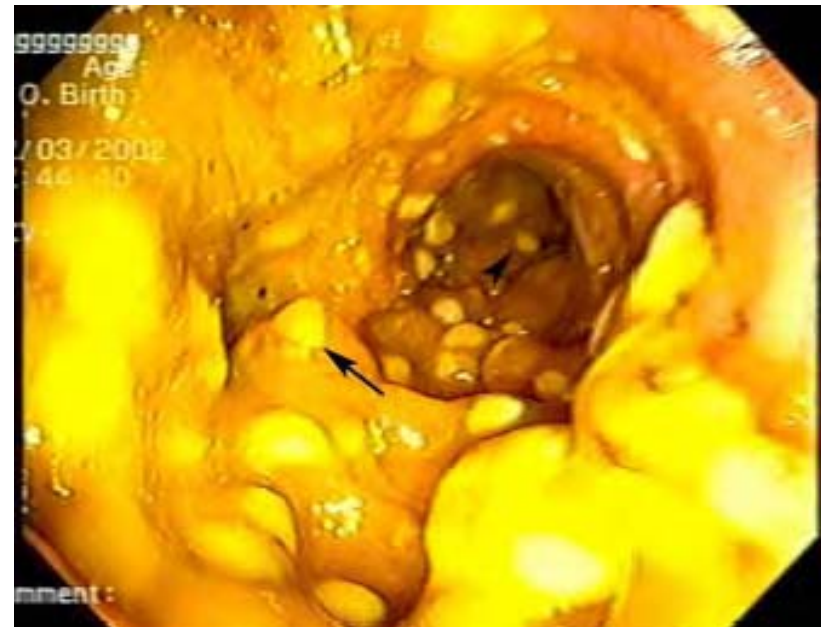
**→ Non !**

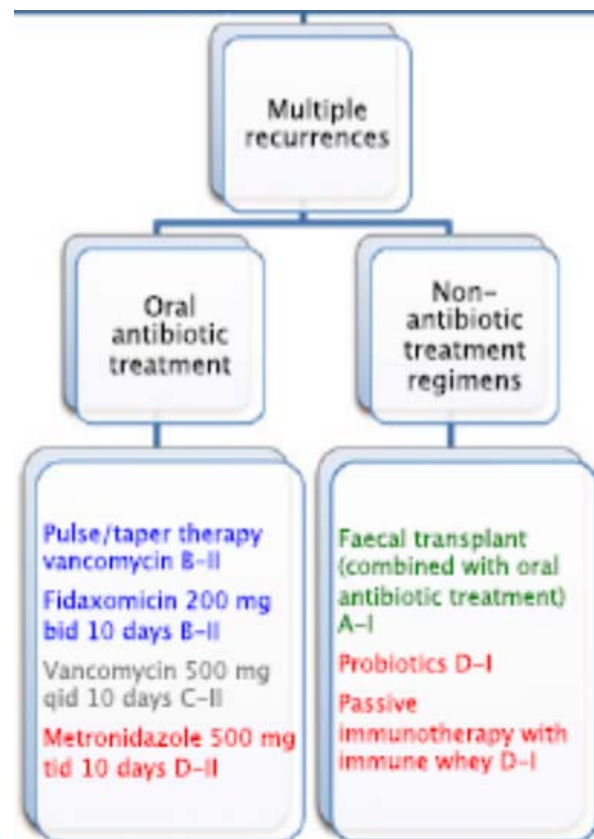
# Monsieur B.

- \* Devant ces épisodes itératifs M. B va bénéficier de plusieurs coloscopies

→ aspect de colite membraneuse

- \* Echographie en Janvier : aspect de pancolite inflammatoire

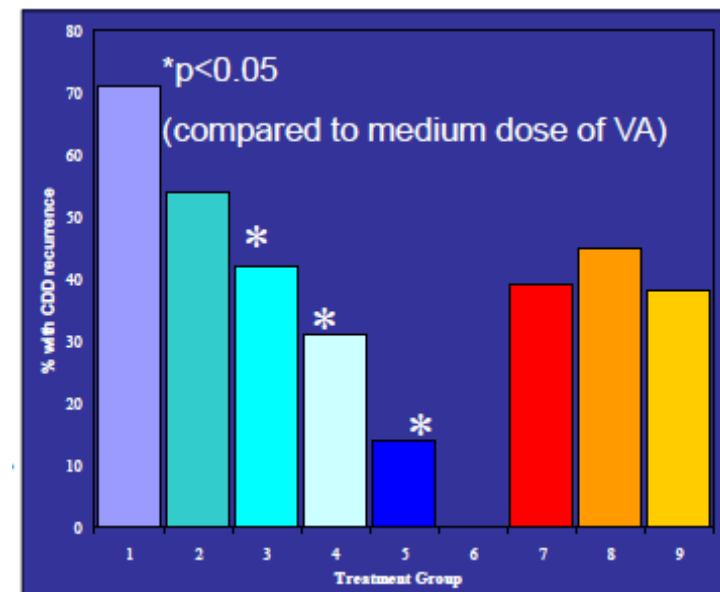




# Vancomycine à doses régressives

## Pulse therapy

- \* Tedesco et al (Am J Gastroenterol 1985):
  - \* 22 pts avec récurrences traités avec succès par doses dégressives et intermittentes de VA
- \* McFarland et al. (Am J Gastroenterol 2002;97:1769-1775)
  - \* 163 cas de récurrences d'ICD
  - \* Suivi : 2 mois
- \* **Vancomycine dégressive :**
  - \* 125mg x4 pdt 7 jours
  - \* 125mg 2x/j pdt 7 jours
  - \* 125mg /j pdt 7 jours
- \* **Puis intermittente :**
  - \* 125mg tous les 2 jours pdt 7 jours
  - \* 125mg tous les 3 jours pour 14 jours



VA: 1=1g/j, 2=500mg/j, 3= $\geq$ 2g/j, 4= dégressives, 5= doses intermittantes

# Transplantation fécale



- \* **Principe** : remplacement par une flore normale
  - donneur sain avec dépistage négatif de pathogènes transmissibles
- \* **Modalités d'administration variables** : duodénale, ou par sonde rectale

Jorup-Rönström C, Scand J Gastroenterol. 2012 ;47(5):548-52.

Van Nood E, . N Engl J Med. 2013 Jan 16.

Kelly CR; J Clin Gastroenterol. 2012 ;46(2):145-9.

# Transplantation 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*

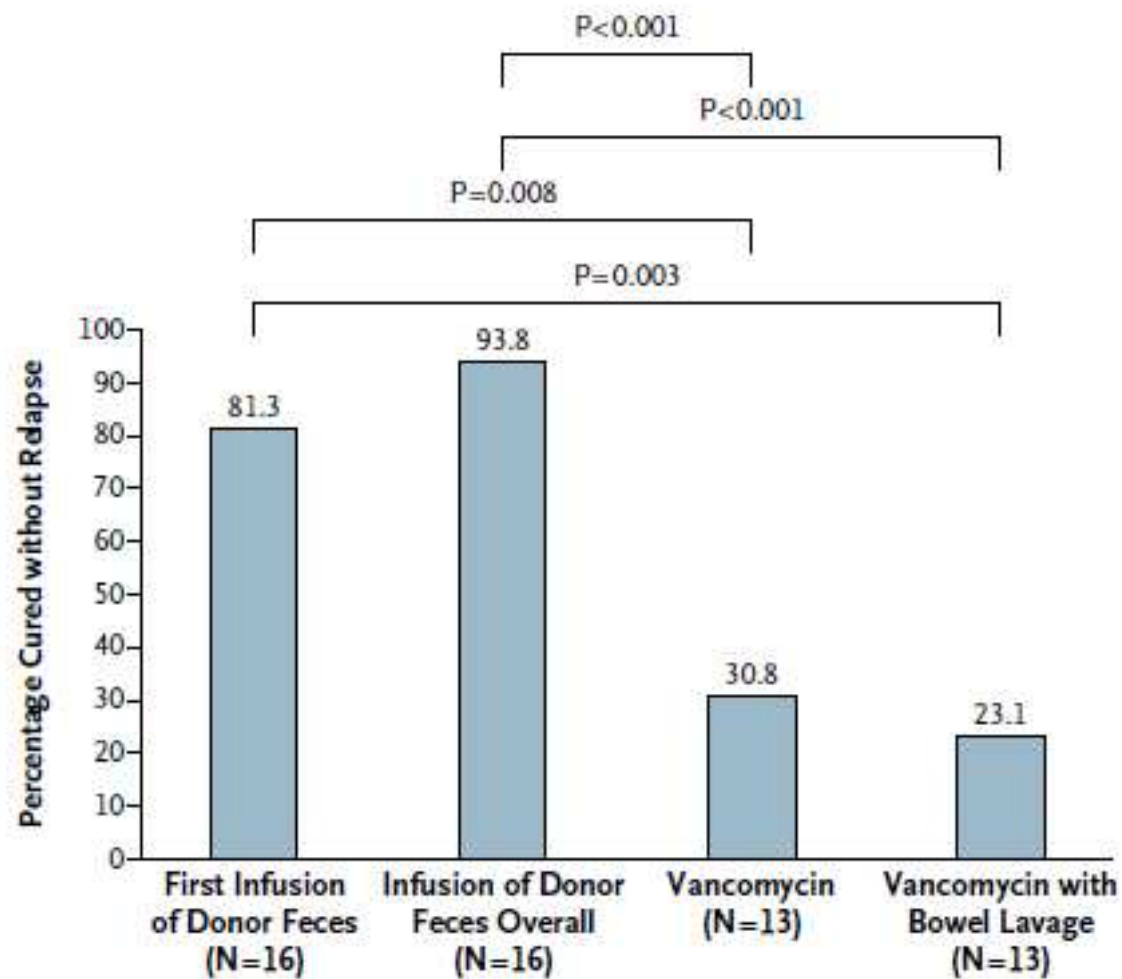
*Yoon SS J Clin Gastroenterol 2010*

*Silverman MS Clin Gastroenterol Hepatol 2010*

*Khoruts A J Clin Gastroenterol 2010*

*Kassam Z Arch Intern Med 2012*





**Figure 2.** Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

# Immunothérapie

- \* 5 études rétrospectives + 10 cases report
- \* 2 séries rétrospectives ICAAC 2010
  - 191 patients
- \* Posologies variables de 200 à 1250 mg/kg
- \* 1 injection pdt 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 (?)**

**?**

# Vaccination

- \* **Taux élevé Ac anti-TcdA**

- \* patients asymptomatiques
- \* patients non rechuteurs

Kyne NEJM 2000

- \* **Ac monoclonaux anti-toxines**

- \* diminution fréquence récurrences (7% vs 25%)

Lowy, NEJM 2010

# Probiotiques

- \* **Séduisant mais ... probablement pas d'efficacité**
  - \* **Ni pour le traitement**
  - \* **Ni pour la prévention des récives**

Pillai A Revue Cochrane 2008

# Quid des bactériophages ?

- **Probablement pas une alternative à ATB**  
**Plus probablement traitement complémentaire**
- **Réglementation actuelle pas adaptée au futur**  
**développement des phages**

*12 Virology J 2012, 9: 9*  
*LU TK Curr Opin Microbiol 2011; 14 : 1*

# « Take Home message »



- \* Aug<sup>o</sup> incidence
- \* Aug<sup>o</sup> gravité
- \* ICD communautaires
- \* Monde animal - Risques alimentaires
  - \* FdR (IPP, FQ ...)
  - \* Moins de CD 027

# « Take Home message »



1. Arrêt des antibiotiques inducteurs : guérison 25%
2. Traitement : Vancomycine vs métronidazole vs fidaxomicine
3. Récurrences = principal problème 25-30%
4. Traitement des récurrences multiples :
  1. Vancomycine à doses progressivement décroissantes
  2. Fécalothérapie
5. Formes graves : réanimation, colectomie

# « Take Home message »



- \* **L'impact économique est majeur**
- \* **Signalement des cas sévères nosocomiaux et des épidémies +++**
- \* **Mettre en place des mesures de prévention & de contrôle**
  - \* **Bon usage des antibiotiques +++**
  - \* **Gants**
  - \* **Javel**