








Clostridium difficile : du diagnostic à la prise en charge

D. Boutoille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes



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

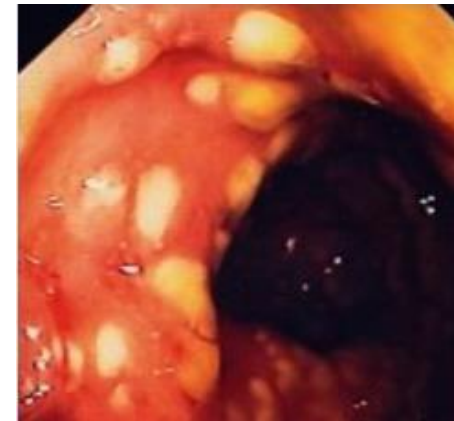
Diarrhée :
Bristol 5-7
+
≥ 3 selles/j
ou > normale pour
l'individu

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

Confirmation
bactériologique

OU Endoscopique

OU Histologique



Faut-il traiter les patients asymptomatiques ?

- Il n'y a pas d'indication à traiter les porteurs asymptomatiques (stratégie inefficace)

Catégorisation des algorithmes de diagnostic des ICD

2016
UPDATE

Diagnostic
biologique

	Test de dépistage	Test de confirmation
Optimale	Méthode moléculaire	Détection des toxines (EIA)
	GDH et détection des toxines (EIA)	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
Sub-optimale	GDH	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
	Méthode moléculaire	Aucun
Incomplète	Autres algorithmes	

Traitement symptomatique

- **Arrêt des traitements antimicrobiens non indispensables**
- Correction des troubles hydro-électrolytiques
- Eviter les traitements ralentisseurs du transit
- Eviter les inhibiteurs de la pompe à proton
- Prévention de la transmission

Traitements médicamenteux actuels

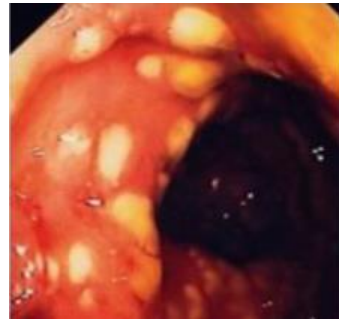
- **Métronidazole :**
 - Faible coût
 - Le seul disponible en ville
- **Vancomycine orale** (forme destinée à l'IV) :
 - Faible coût
 - Prescription hospitalière
 - Rétrocession
- **Fidaxomicine (Dificlir*) :**
 - Coût élevé
 - Prescription hospitalière, et liste en sus de la T2A
 - Rétrocession

Selon quels critères définir une forme sévère d'ICD ?

Définition
& Formes
cliniques

Cliniques :

- T > 38,5 ° C
- Frissons
- Instabilité hémodynamique
- Défaillance respiratoire
- Péritonite
- Iléus colique



Biologiques :

- Leucocytes > 15 000/mm³
- élévation de la créatinine > 50 % par rapport à baseline
- Lactatémie ≥ 5 mmol/L
- Albuminémie < 30 g/L
- Myélogramme (> 20 % des leucocytes)

Endoscopiques :

- Colite pseudo-membraneuse

Imagerie :

- Ø colon transverse > 6 cm
- Infiltration graisse péricolique
- Épanchement péritonéal

En rouge : formes compliquées, i.e. chirurgicales

1 - 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

2- Formes avec critères de sévérité : quand le traitement oral est possible

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

NON

Formes sévères : Metronidazole vs Vancomycine

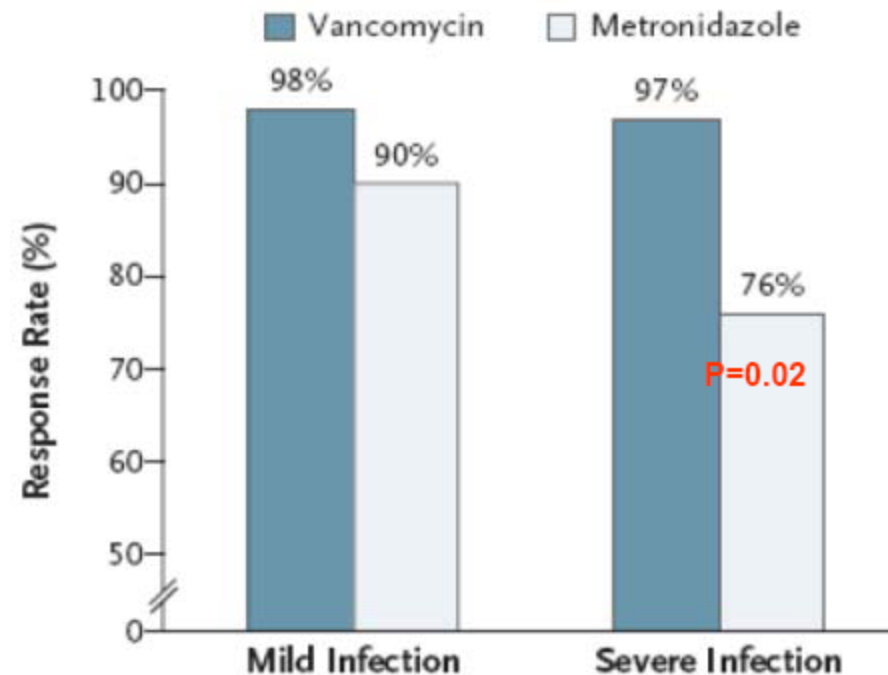
A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

(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



3- Traitement des formes sévères

Lorsque la voie orale n'est pas utilisable

	Traitement recommandé	Grade
	Métronidazole IV 500 mg X 3/j, + lavements vancomycine (500 mg /100 ml) X 4/j 10 j	A B III
Infection sévère		
	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

Formes sévères : place et timing de la chirurgie

Iléostomie sur baguette = alternative à la colectomie +++

Indications :

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

Le plus tôt possible

Avant que le lactate sérique soit > 5 mmol/L

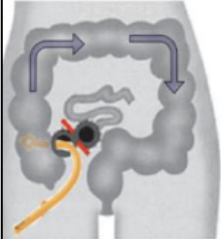
Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage
An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease

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

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
While 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).



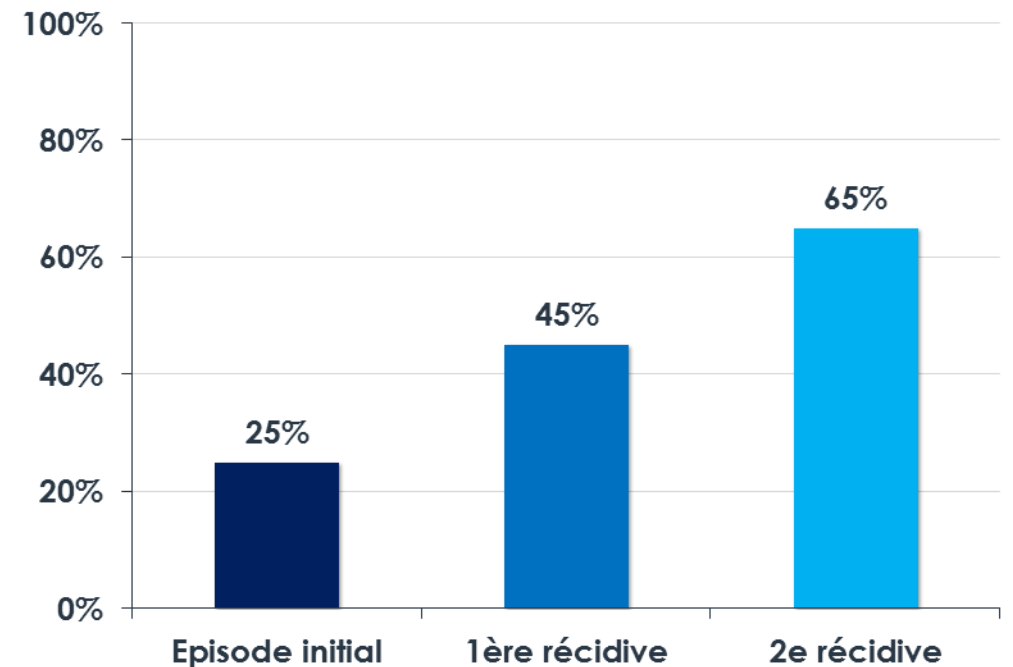
1. Creation of diverting loop ileostomy.
2. Intraoperative antegrade colonic lavage with 8 liters of warmed PEG3350/electrolyte solution via ileostomy.
3. Postoperative antegrade colonic enemas with vancomycin (500 mg in 500 mL X 10 days) via ileostomy.

Neal MD et al. Ann Surg 2011

Mortalité de la colectomie en urgence : 19- 71 %

4- Le problèmes des récives

- Réapparition de l'infection à *Clostridium difficile* dans les 8 semaines suivant un précédent épisode résolutif sous traitement
- **Altération persistante de la flore digestive**
(aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- **Réponse immune inadéquate**
(absence de synthèse d'anticorps anti-toxines)
- **Persistance des spores**
(absence d'éradication par métronidazole ou vancomycine)



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

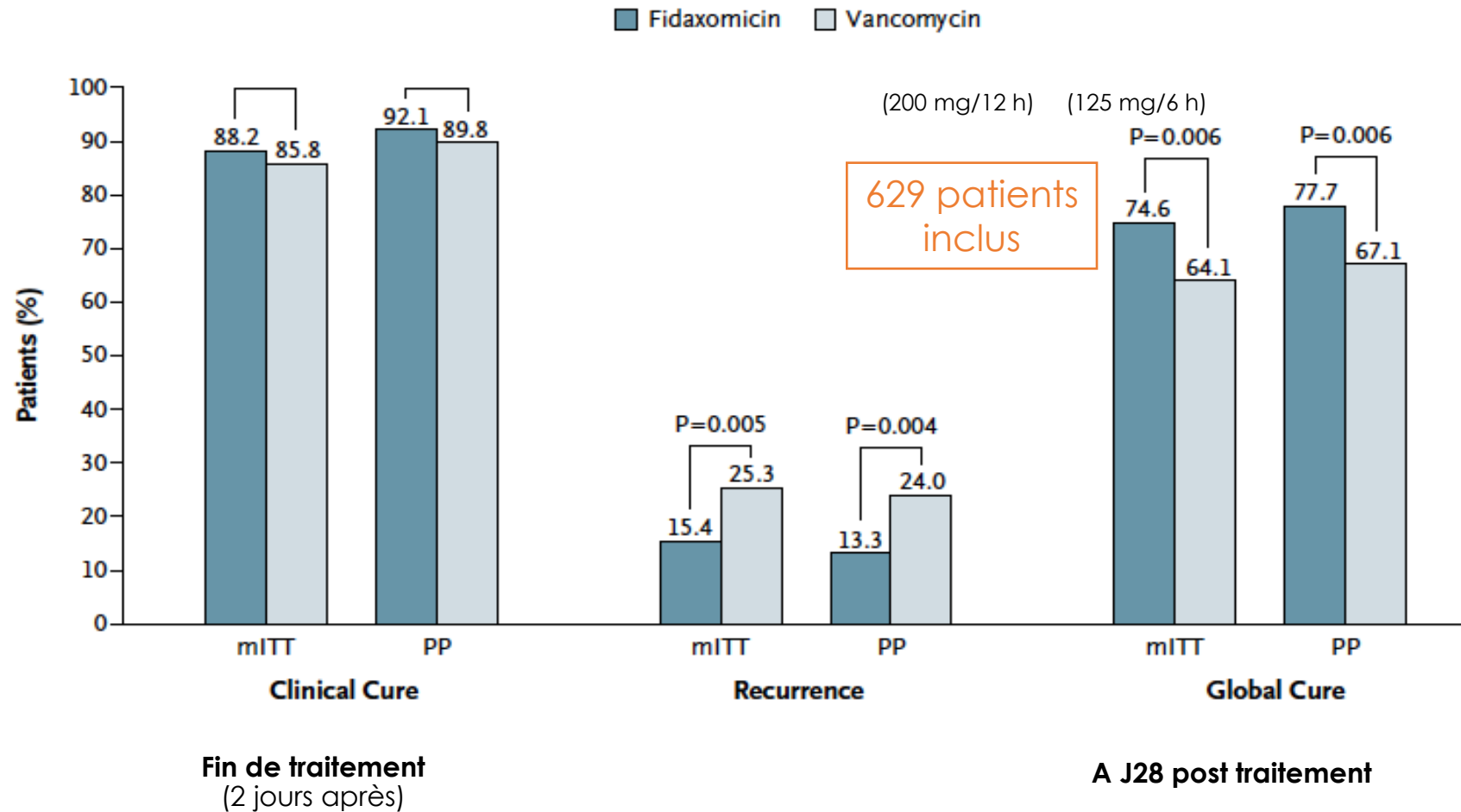
Traitement des formes à risque de récurrence

Traitement des premières récurrences

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

Pas d'étude spécifique sur les formes récidivantes avec la fidaxomicine : ce n'est pas le traitement des formes récidivantes mais le traitement des formes à risque de récurrence +++

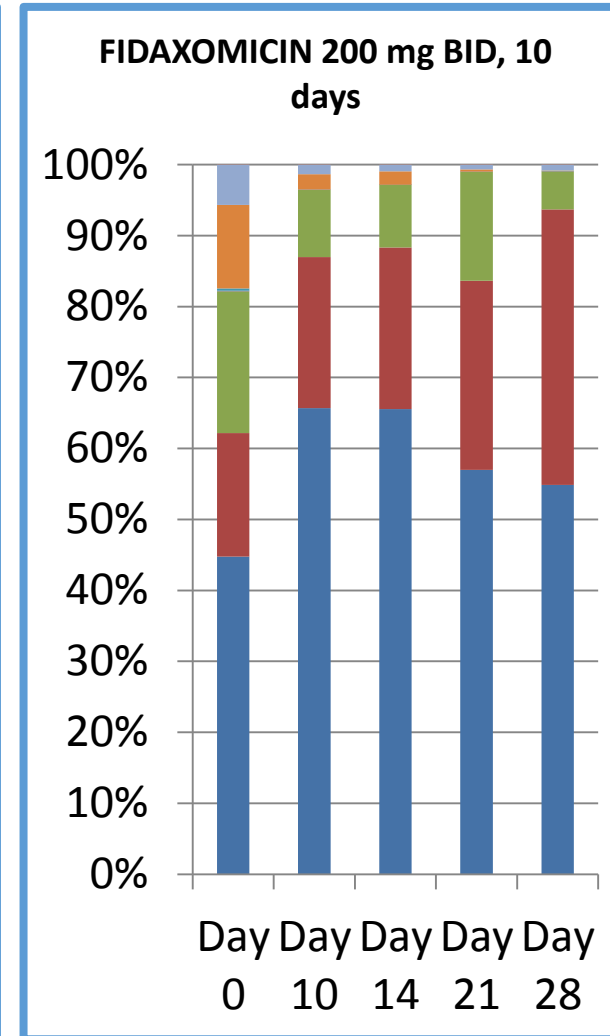
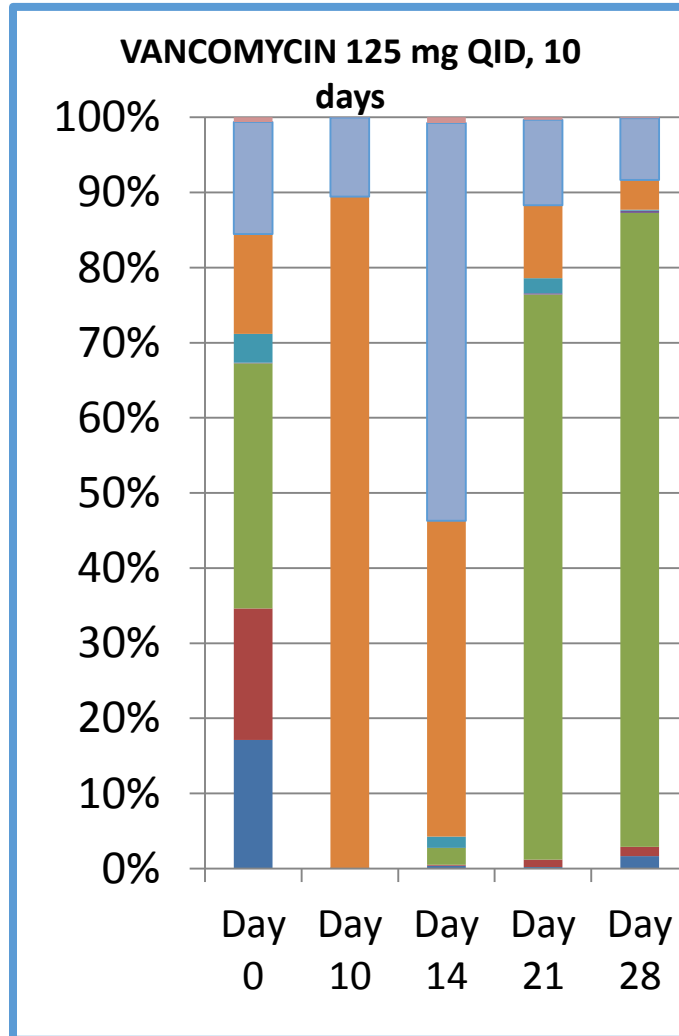
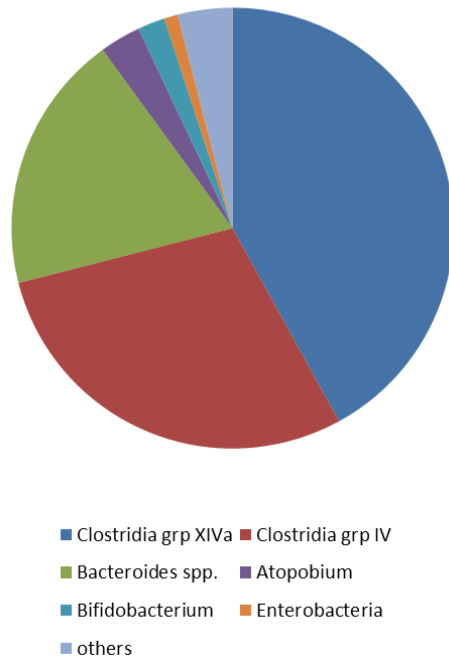
Fidaxomicine vs Vancomycine



- 1^{er} épisode :
- 2 fois moins de récurrence avec la fidaxomicine

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

Microbial composition of Healthy human colon (n=8)



Etude prospective, monocentrique, française.

99 patients traités par Fidaxomicine

- 42 ICD sévères
- 16 ICD compliquées
- 41 ICD récidivantes
- PCR Ribotype 027 et Toxine binaire (Xpert C. difficile/Epi;Cepheid)

M. Pichenot *et al.*
Infection 2017

	Clinical form			Recurrence		
	Mild	Severe/complicated	<i>p</i> value	Yes	No	<i>p</i> value
Binary toxin						
Positive	5 (20%)	20 (80%)	<i>p</i> < 0.01	7 (32%)	15 (68%)	<i>p</i> < 0.01
Negative	32 (50%)	32 (50%)		4 (7%)	52 (93%)	
PCR-ribotype 027						
Positive	0	9 (100%)	<i>p</i> < 0.01	2 (29%)	5 (71%)	NS
Negative	37 (46%)	43 (54%)		9 (13%)	62 (87%)	

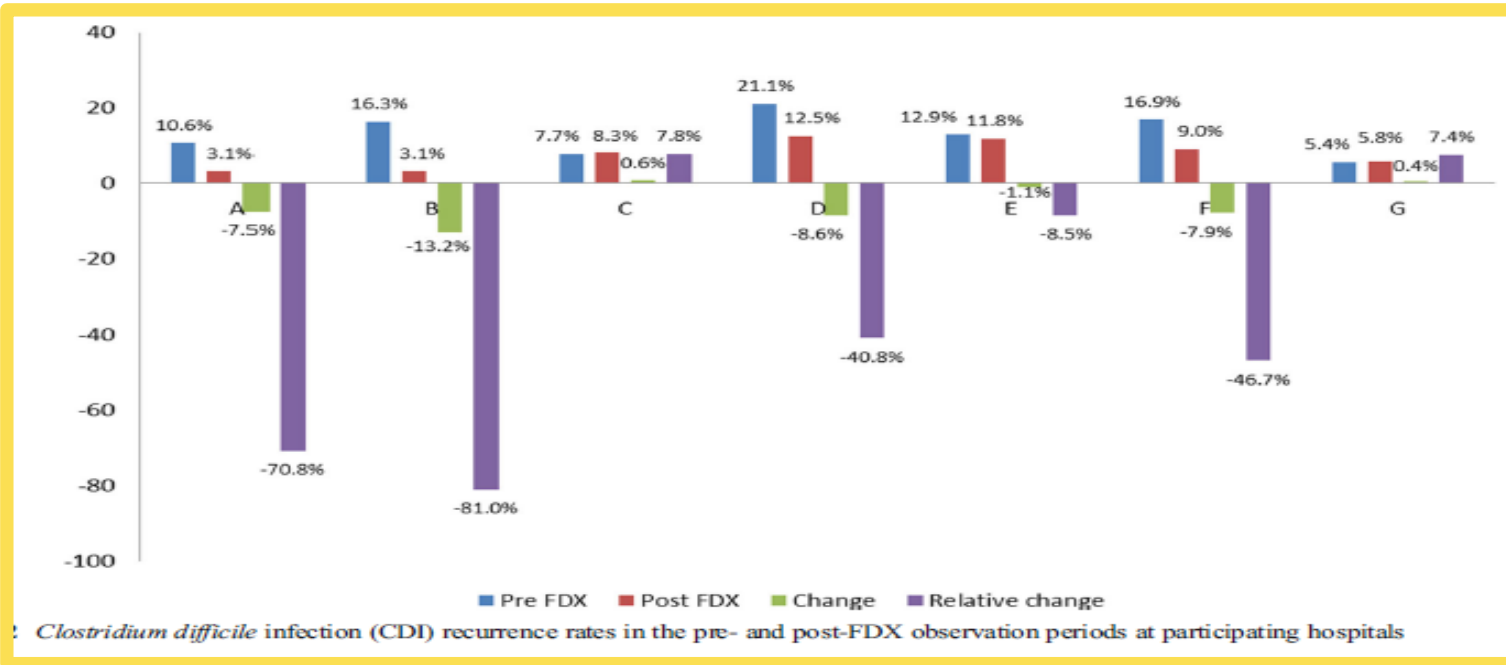
- **8 % récidives si la Fidaxomicine est utilisée sur un premier épisode.**
- **26 % récidives si la Fidaxomicine est utilisée sur une forme déjà récidivante.**

Stratégie Fidaxomicine en 1ère intention ?

7 hôpitaux anglais.

2 stratégies :

- A et B : Fidaxomicine pour toutes les ICD
- Les autres hôpitaux : fidaxomicine uniquement pour les récidives



Réduction des récidives :

- **Significative pour A et B**
- A : 10,6 % à 3,1 %
- B : 16,3 % à 3,1 %
- NS pour les autres

Réduction de la mortalité à J28 :

- **Significative pour A et B**
- A : 18,2 % à 3,1 %
- B : 17,3 % à 6,3 %
- NS pour les autres

Goldenberg SD et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016

Analyse médico-économique française sur les catégories à risque élevé de récurrence :

10 j de Fidaxomicine = 1387 €
10 j de Vancomycine = 92 €

- Cancer
- Insuffisance rénale
- Antécédent de récurrence
- ICD sévère
- Patients > 65 ans
- Antibiothérapie concomitante

Traitement par Vancomycine



Récurrences : 25 %

Traitement par Fidaxomicine



Récurrences : 13 %

Surcoût de la fidaxomicine lors de la 1^{ère} hospitalisation compensée par les économies générées par la récurrence évitée.

	Cost (€)		Difference
	Fidaxomicin	Vancomycin	
Initial infection			
Treatment	1,205 ^a	0 ^b	1,205
Hospitalization	7,494	7,571	-77
Total	8,699	7,571	1,128
Recurrence			
Treatment	487	0 ^b	487
Hospitalization	3,479	5,123	-1,645
Total	3,965	5,123	-1,158

Epidémiologie française : données base nationale Diftec

Rang de l'épisode initial d'ICD renseigné

- Sur 461 épisodes analysés :
 - 1^{er} épisode : 82,4 % (n=380)
 - 1^{ère} récurrence : 11,3 % (n=52)
 - N^{ième} récurrence : 6,3 % (n=29)
- Un antécédent d'ICD est présent dans 18 % des cas (n=83)
- 70 % avec un score de Charlson > 4
 - Charlson median = 6

Bon usage de la fidaxomicine DIFICLIR®

Commission des Anti-Infectieux du CHU de Nantes

Indications de première intention

Au moins un des critères suivants :

- Patient institutionnalisé
- Nécessité absolue de poursuivre un traitement antibiotique
- Immunodépression (greffe, néoplasie sous chimiothérapie, corticothérapie prolongée).

Ou au moins 2 des critères suivants :

- Age > 65 ans
- Albuminémie < 25 g/dl
- > 15 000 GB/mm³ à la prise en charge de l'infection à *Clostridium difficile*

Indications de deuxième intention

- Non amélioration à J5 d'un traitement bien conduit par métronidazole ou vancomycine
- Nouvel épisode de diarrhée à *Clostridium difficile* dans les 2 mois qui suivent une ICD documentée

Indications ne relevant pas de la fidaxomicine (absence d'études cliniques)

- Formes chirurgicales et/ou réanimatoires



MAJ octobre 2017

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

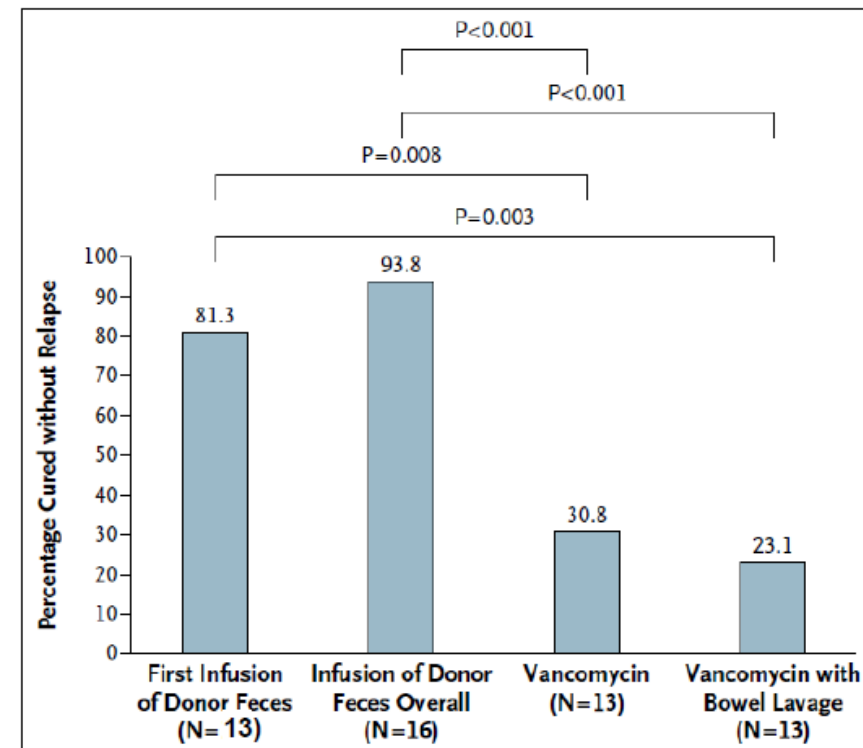
Stratégie non-antibiotique

Greffe fécale A I

Indiquée dès la deuxième récurrence

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. Bartelsman, 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

Indications de la transplantation fécale

- Colite récidivante à *Clostridium difficile* :
 - 2^e récurrence, 3^e épisode
 - Délai entre 2 épisodes de moins de 8 semaines
 - Malgré un traitement préalable par VANCOMYCINE ou FIDAXOMICINE bien conduit
 - Confirmation de la récurrence avec présence de toxine de *Clostridium difficile* positive
- Pas de contre indication absolue à la TMF

Transplantation fécale : difficultés

- **Voie d'administration**
- **Transplantation de selles fraîches : organisation +++**
- **Sélection et screening microbiologique du donneur : long et coûteux**
- **Cotation des actes actuellement non référencée (préparation, transplantation)**

Utilisation de selles congelées

Traitement
& Suivi

Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection
A Randomized Clinical Trial

- Patients randomisés pour recevoir des selles congelées (n = 114) ou fraîches (n = 118) FMT via **lavement**.
- **Critère principal** : absence ou recurrence pendant un suivi de 13 semaines

Table 2. Number of Fecal Microbiota Transplantations and the Proportion With Clinical Resolution at 13 Weeks After Last Transplantation

No. of FMTs	No. (%) With Clinical Resolution			
	mITT Population		Per-Protocol Population	
	Frozen (n = 108)	Fresh (n = 111)	Frozen (n = 91)	Fresh (n = 87)
1	57 (52.8)	56 (50.5)	57 (62.7)	54 (62.1)
2	24 (75.0)	22 (70.3)	19 (83.5)	20 (85.1)
3-5	13 (87.0)	12 (81.1)	9 (93.4)	9 (95.4)
>5	4 (90.7)	5 (85.6)	2 (95.6)	1 (96.6)
Total	98/108 (90.7)	95/111 (85.6)	87/91 (95.6)	84/87 (96.6)

Utilisation de selles congelées vs fraîches = résultats comparables dans la résolution clinique des diarrhées.

Étant donné les avantages des selles congelées pour la FMT, son utilisation est une **option raisonnable**.

FMT par administration de capsules de selles lyophilisées

2017
UPDATE

Traitement
& Suivi

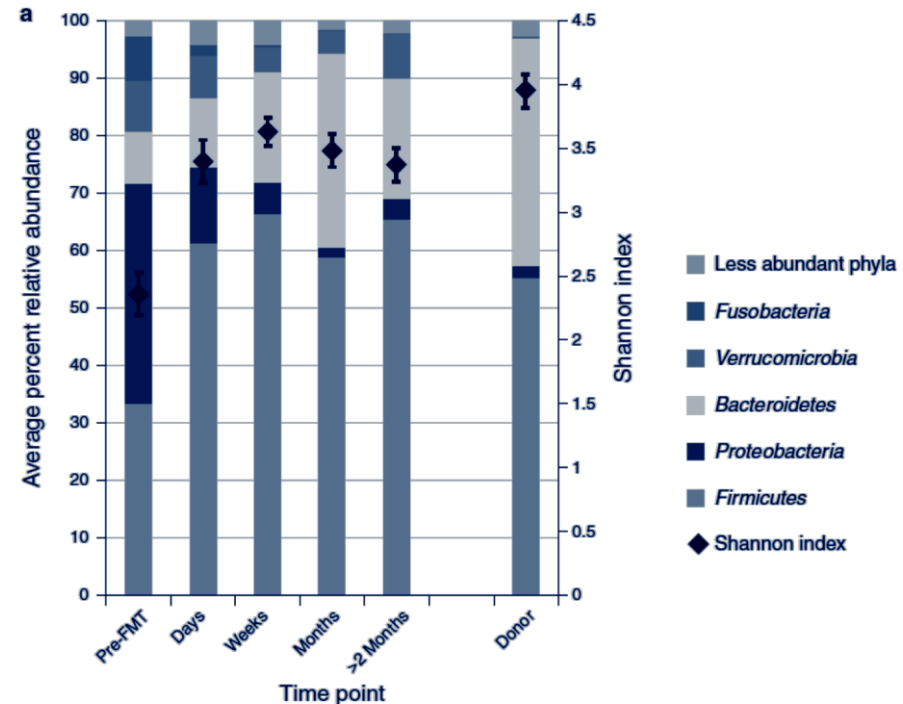
- Protocole de **lyophilisation** des selles puis encapsulation (10^{11} bactéries/capsule)
- Conservation à -80°C
- Étude d'une cohorte monocentrique de 49 patients avec **récidives multiples d'ICD**
- 2-3 capsules, 1 jour
- **Suivi : 2 mois**
- **Succès thérapeutique : 87,8 %**

FMT : Fecal Microbiota transplantation

Am J Gastroenterol

Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study

Christopher Staley, PhD^{1,4}, Matthew J. Hamilton, PhD^{1,4}, Byron P. Vaughn, MD², Carolyn T. Graiziger, BS², Krista M. Newman, MD², Amanda J. Kabage, MS², Michael J. Sadowsky, PhD^{1,5} and Alexander Khoruts, MD^{1,2,3,5}



5- Perspectives

- **Nouvelles approches :**
 - **Etude EXTEND**
 - **Anticorps anti-toxine de *Clostridium difficile***
 - Transplantation de *Clostridium difficile* non toxinogène
 - Vaccination
- **Nouveaux antibiotiques :**
 - Cadazolide
 - LFF571

Etude Extend

Table 1 Dosing Regimens

Day		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Vancomycin	<i>am</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															V
	<i>pm</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
EPFX	<i>am</i>	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F
	<i>pm</i>	F	F	F	F	F																				

EPFX: extended pulsed fidaxomicin arm.

F = fidaxomicin 200 mg oral tablets

V = vancomycin 125 mg oral capsules

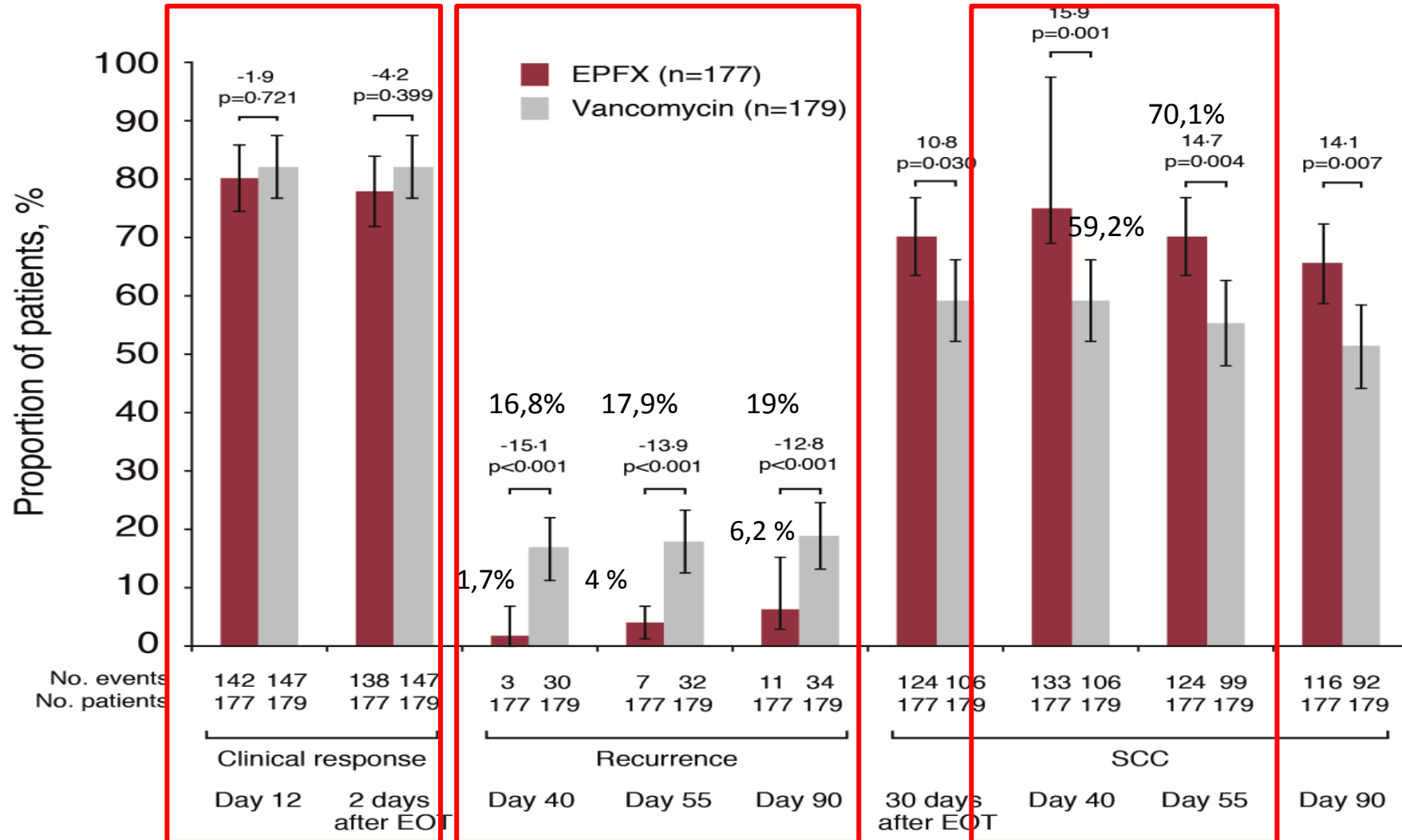
Etude internationale, multicentrique.

364 patients.

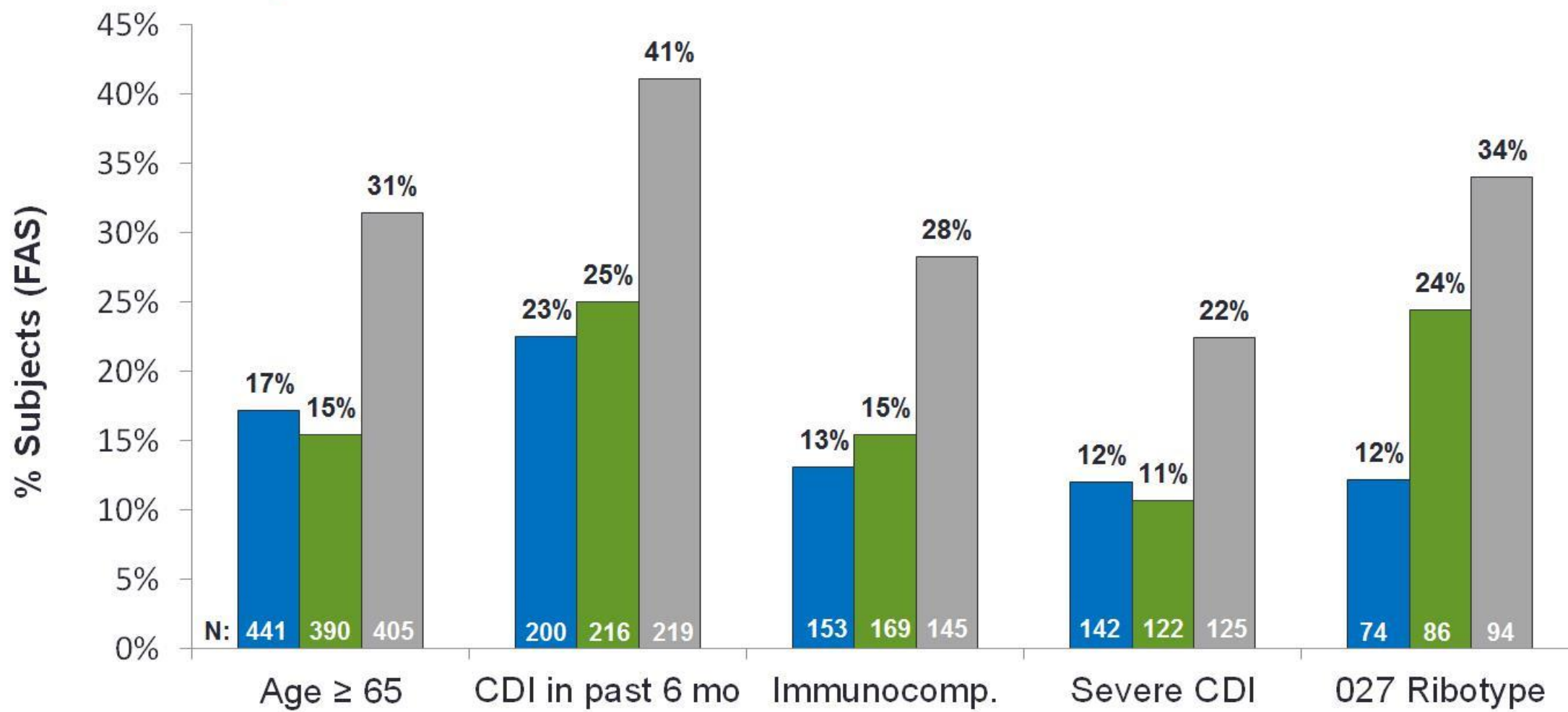
Age ≥ 60 ans

Impact sur la récurrence d'une stratégie « étendue » d'utilisation de la Fidaxomicine vs Vancomycine.

Résultats



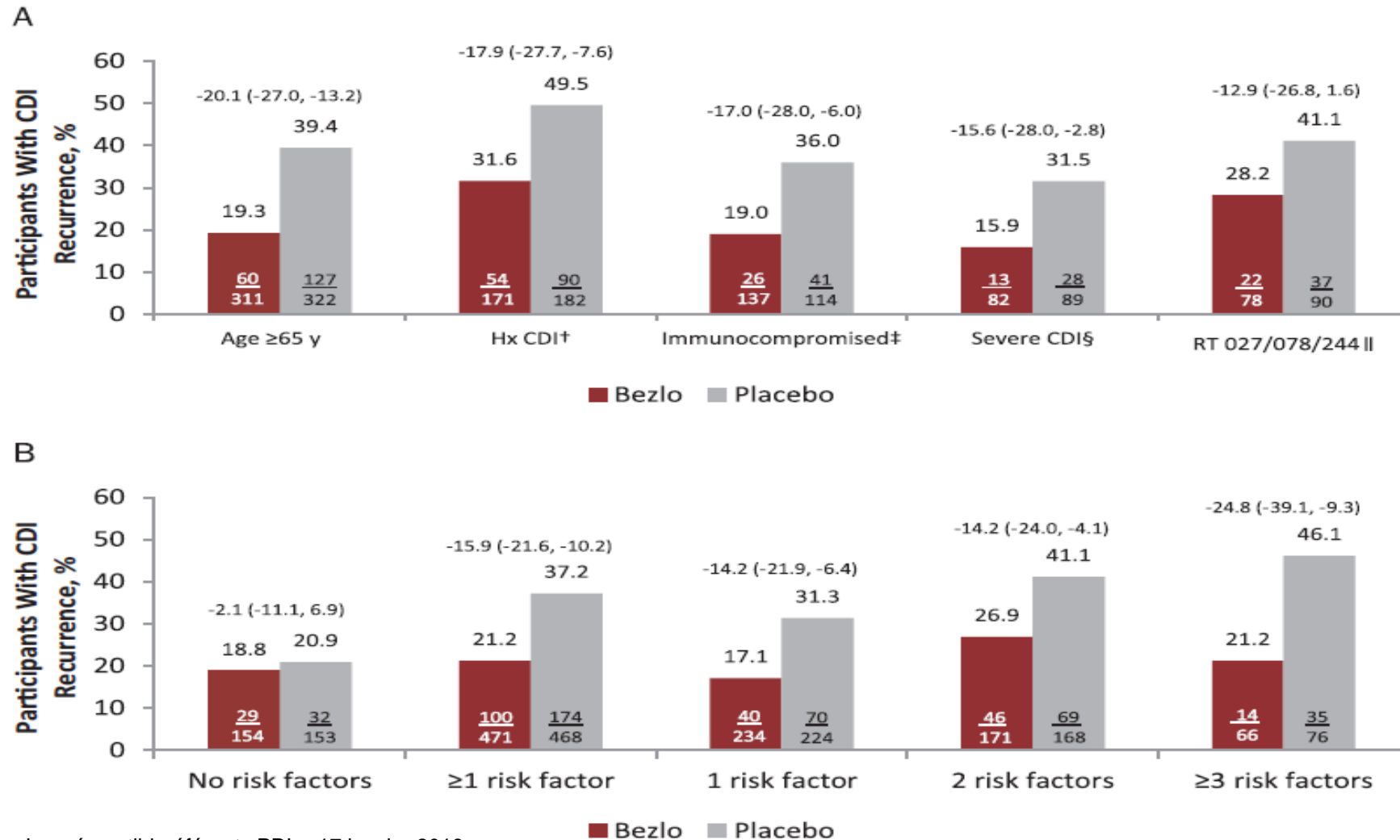
Réduction des récurrences par injection d'anticorps anti-toxine B (Bezlotoxumab) Essais Modify I et II



N = Number of subjects in subgroup.



Le Bezlotoxumab est efficace chez les patients à haut risque de récurrence



Gerding DN *et al.*
Clin Infect Dis 2018

Take-home messages

- Bien évaluer le risque de récurrence : c'est ce qui fait le coût humain et économique de la maladie !
- C'est la première récurrence qu'il faut éviter.
- Pas de métronidazole si critères de sévérité et/ou facteurs de risque de récurrence.