

Clostridium difficile

Pierre Abgueguen

Journée des référents 2019

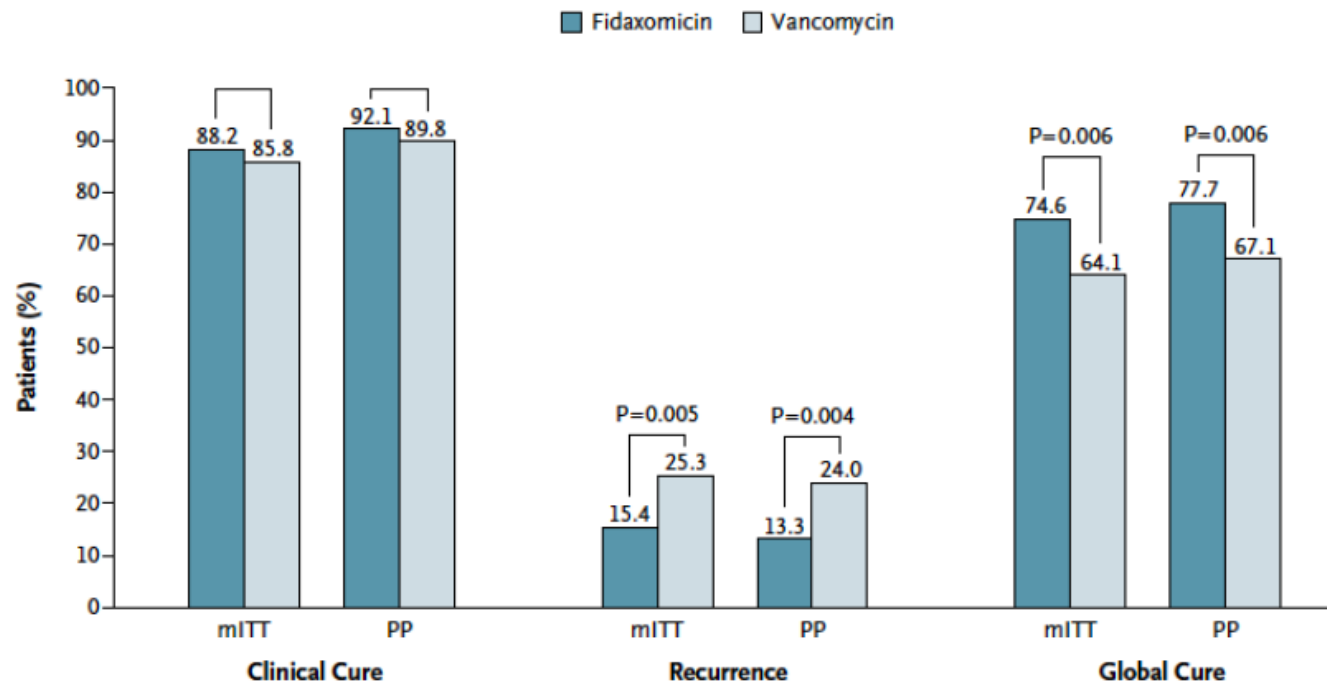
Clostridium difficile. Un problème de santé publique ?

- Véritable problème de santé publique, les infections à *Clostridium difficile* (ICD) représentent 20 à 30% des diarrhées dues aux antibiotiques et sont la cause principale des diarrhées nosocomiales, autrement dit celles contractées lors d'un séjour en établissement de santé. E
 - En Europe, l'incidence des ICD est estimée à 15 cas pour 10 000 admissions hospitalières.
 - Les ICD ont une mortalité estimée à 2%. Le facteur de risque majeur dans ce type d'infections. La prise d'antibiotiques au-delà de sept jours. Plus de 90% des patients suivis pour une ICD ont reçu un traitement antibiotique dans les quatorze jours précédant l'infection.
- Si les médecins semblent disposer de traitements efficaces, ils sont confrontés à un défi thérapeutique de taille
 - les cas d'ICD sont en augmentation constante
 - l'apparition d'une souche hypervirulente est associée à des cas plus sévères et récidivant davantage.
 - 25% des patients récidivent
 - Les ICD augmentent le risque de mortalité à 30 jours

Des études surtout Américaines

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*



Regarder d'où viennent les publications

- Etats-Unis



- 453 000 ICD/an¹
- 29 300 décès
- **1^{er} agent responsable d'IAS (12.5%)²**
- Menace urgente (CDC)

- Europe



- 124 000 ICD/an
- Mortalité attribuable : 3700 DC attribuable/an
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5.4%)³

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

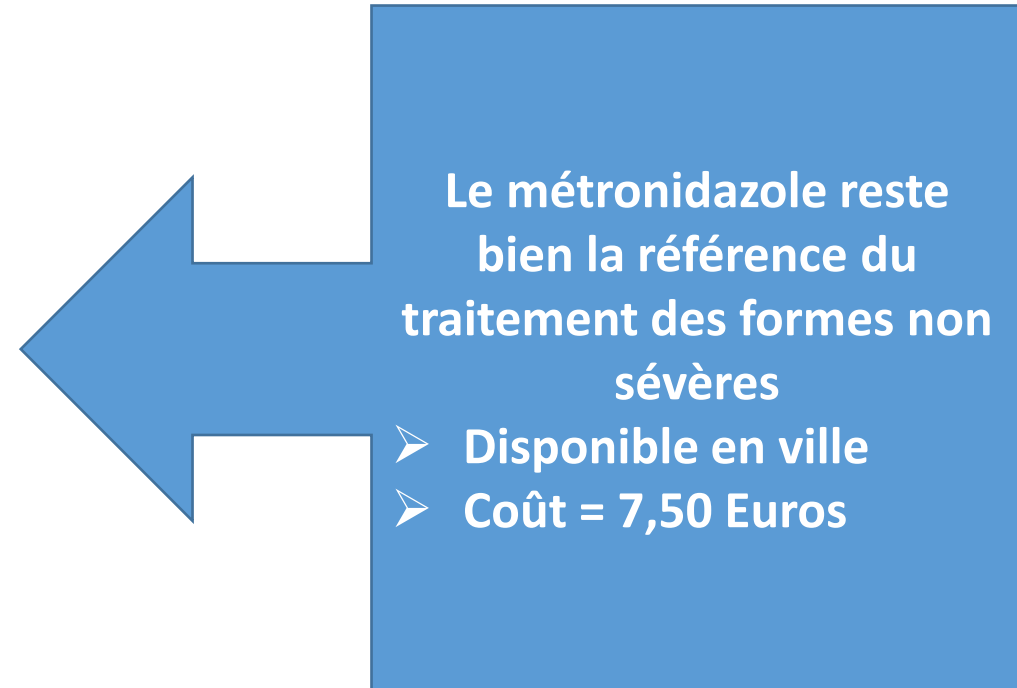
C I

Arrêt des antibiotiques déclencheurs, et évaluation à 48 h

C II

Les formes non sévères = la grande majorité des ICD en France

- Fidaxomycine
 - non disponible en ville
 - Coût = 1400 Euros
- Vancomycine
 - Non disponible en ville
 - Des flacons IV à boire !!
 - Coût = 100 Euros
- Greffe fécale
 - Non disponible en ville
 - Coût = 2500 Euros



What is the role for metronidazole in the treatment of Clostridium difficile infection? Results from a national cohort study of Veterans with initial mild disease.

Appaneal HJ^{1,2,3}, Caffrey AR^{1,2,3,4}, LaPlante KL^{1,2,3,5}.

CONCLUSION: Among patients ≤ 65 years of age with initial mild CDI, clinical outcomes were similar with **metronidazole** and vancomycin. These data suggest **metronidazole** may be considered for the treatment of initial mild CDI among patients 65 years of age or younger.

Combien de patient ont les critères d'une forme sévère d'ICD?

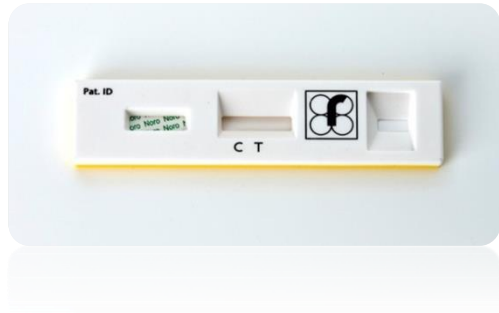
Tableau 3.

Définition de la sévérité des infections à *Clostridium difficile* (Adapté de réf.1,5).

ICD : infection à *Clostridium difficile*.

Critères de sévérité selon les experts américains	
ICD non sévère	Leucocytose < 15 G/l et créatininémie < 1,5 x valeur de base
ICD sévère	Leucocytose > 15 G/l ou créatininémie > 1,5 x valeur de base
ICD sévère compliquée	Hypotension ou choc ou iléus ou mégacôlon
Critères de sévérité selon les experts européens	
ICD sévère	Age > 65 ans ou comorbidités sévères ou patient aux soins intensifs ou immunodéficience ou Présence de ≥ 1 des critères suivants: Etat fébrile $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ Frissons Instabilité hémodynamique (y compris choc septique) Signes de péritonite Signes d'iléus Leucocytose > 15 G/l Créatininémie > 1,5 x valeur de base Hyperlactatémie Colite pseudomembraneuse (endoscopie) Distension colique (CT-scan) Épaississement de la paroi colique (CT-scan) Densité de la graisse péricolique (CT-scan) Ascite sans autre cause

Expérience d'Angers



Détection qualitative de la Glutamate
Deshydrogenase (GDH) de *C. difficile*
dans les échantillons de selles
Test immunochromatographique

Négatif
Absence de *C. difficile*



Positif
PCR : Recherche du
gène codant pour la
toxine de *C. difficile*

Négatif
Absence du gène
codant pour la toxine
de *C. difficile*

Positif
Présence du gène
codant pour la toxine
de *C. difficile*

Clostridium difficile au CHU d'Angers....

2016

277 tests de GDH positifs/1768 tests de GDH négatifs (87 %)
127 PCR toxines *C. difficile* positives (46%)
Soit **117** patients avec un résultat de toxine *C. difficile* positif
8 formes sévères; **0** décès

2017

(01.01 au 30.10)

178 tests de GDH positifs/1648 tests de GDH négatifs (90%)
108 PCR toxines *C. difficile* positives (61%)
Soit **87** patients avec un résultat de toxine *C. difficile* positif
7 formes sévères

Nombre de « récurrences potentielles »

Au laboratoire de bactériologie, pas de réalisation de la PCR toxine en systématique si antécédent positif il y a moins d'1 mois. Seulement GDH.

2016

8 patients avec plusieurs demandes de PCR toxine C. difficile (2 à 3)

2017

17 patients avec plusieurs demandes de PCR toxine C. difficile (2 à 3)

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

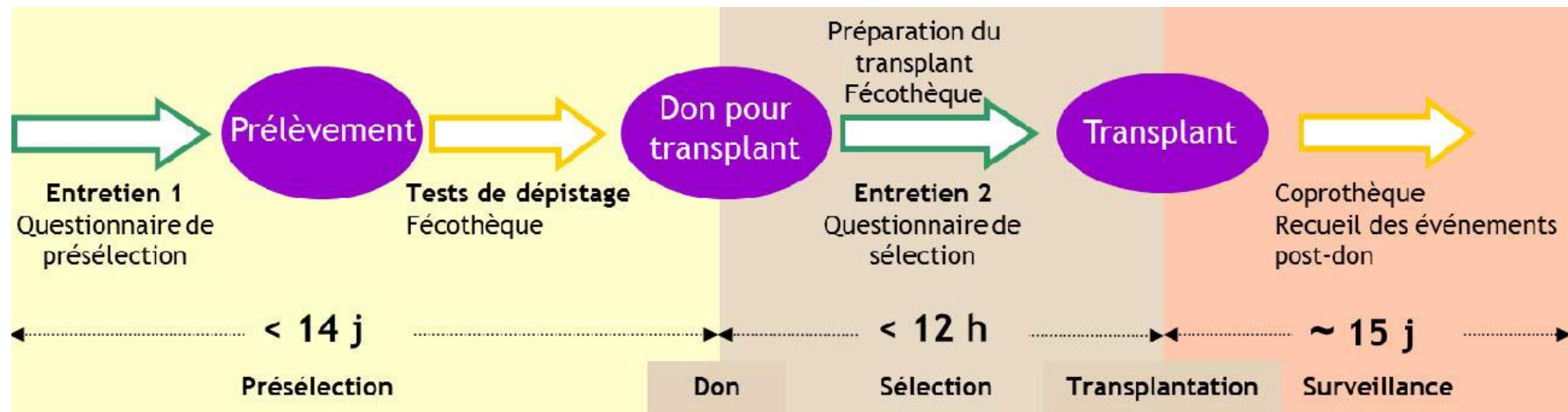
Et la greffe fécale, on attend quoi ?

- C'est un médicament !
- En mars 2014, ANSM a retenu par défaut le statut de médicament considérant cette thérapeutique comme utilisée « à visée curative à l'égard des maladies humaines » en d'appuyant sur l'article L.5111-1 du CSP
- => régime dérogatoire de préparation pharmaceutique magistrale ou hospitalière fabriquée et contrôlée sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur en l'absence à ce jour de spécialité disponible et adaptée
(dossier du CNHIM, 2016)
- Ce médicament ne peut être complètement caractérisé ce qui constitue un cas particulier (mdt *sui generis*, acad pharm 2015)

Réflexion locale

- Premières demandes en fev 2014
- Maladies infectieuse + Gastro-entérologie
- Complexité pour la mise à disposition de la préparation en routine
 - Impossibilité de caractériser complètement la mat I
 - Certains contrôles doivent être externalisés (ex norovirus)
 - Nécessité de locaux dédiés
 - Stabilité problématique si sous-traitance

synthèse



Questionnaire de pré-sélection (dans les 15 j précédents le don)

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don 	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹ 	/
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	/	Donneur avec IMC>30 ⁵

¹ Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRE), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013

² En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

³ Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

⁴ Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

⁵ D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

Recueil et contrôles de la matière première

- Recueil : à domicile.
Matériel à fournir
- Contrôles: liste des agents infectieux à dépister chez le donneur.

Toute dérogation à cette liste devra être justifiée

Analyses à extérioriser pour certaines

- Traçabilité / fécothèque
2 ans à -80°C

	SANG	SELLES
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Treponema pallidum</i> 	Coproculture standard et orientée: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Clostridium difficile</i> ▪ <i>Listeria monocytogenes</i> ▪ <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahemolyticus</i> ▪ <i>Salmonella</i> ▪ <i>Shigella</i> ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques ▪ <i>Campylobacter sp</i>
Virus ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)² ▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV) ▪ Virus des hépatites B et C (HVB² HVC²) ▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)³ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picomavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i> ▪ <i>Toxoplasma gondii</i>³ ▪ <i>Trichinella sp.</i> ▪ Amibiase 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i> ▪ <i>Cryptosporidium sp.</i> ▪ <i>Cyclospora sp.</i> ▪ <i>Entamoeba histolytica</i> ▪ <i>Giardia intestinalis</i> ▪ <i>Isospora sp.</i> ▪ <i>Microsporidies</i> ▪ <i>Blastocystis hominis</i> ▪ <i>Dientamoeba fragilis</i>

¹Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR

²Charge virale (PCR) en plus de la sérologie

³Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur