

# Infections à *Clostridioides difficile* : actualisation des recommandations

Pr David Bouteille

Maladies Infectieuses et tropicales – CHU de Nantes

# 2021 : Nouvelles recommandations européennes

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) S1–S21



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)










### Guidelines

## European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults

Joffrey van Prehn<sup>1</sup>, Elena Reigadas<sup>2</sup>, Erik H. Vogelzang<sup>3</sup>, Emilio Bouza<sup>2</sup>,  
Adriana Hristea<sup>4</sup>, Benoit Guery<sup>5</sup>, Marcela Krutova<sup>6</sup>, Torbjorn Norén<sup>7</sup>,  
Franz Allerberger<sup>8</sup>, John E. Coia<sup>9</sup>, Abraham Goorhuis<sup>10</sup>, Tessel M. van Rossen<sup>3</sup>,  
Rogier E. Ooijevaar<sup>11</sup>, Karen Burns<sup>12</sup>, Bente R. Scharvik Olesen<sup>13</sup>,  
Sarah Tschudin-Sutter<sup>14</sup>, Mark H. Wilcox<sup>15</sup>, Maria J.G.T. Vehreschild<sup>16,17</sup>,  
Fidelma Fitzpatrick<sup>18,19</sup>, Ed J. Kuijper<sup>1,20,\*</sup>, The Guideline Committee of the European  
Study Group on *Clostridioides difficile*

# 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

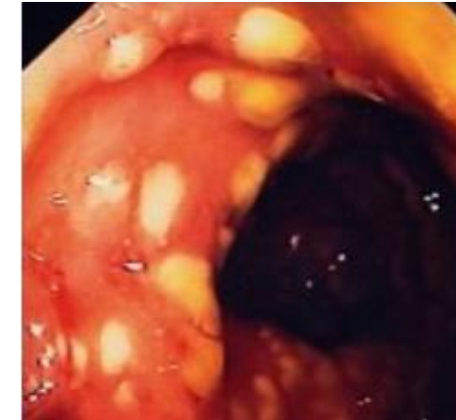
+

≥ 3 selles/j

ou nbre > normale pour l'individu

OU

Colite pseudomembraneuse



Recherche de toxines libres positive

OU NAAT (biologie moléculaire) avec Ct bas

OU Culture toxigénique positive

**En l'absence d'autre cause raisonnable de diarrhée (attention patients onco-hémato p. ex.)**

**La PCR seule surestime l'incidence.**

# Diagnostic : catégorisation des algorithmes

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

# Formes sévères : définitions

## Forme sévère :

### ≥ 1 des facteurs suivants

- Température > 38,5 °C
- Hyperleucocytose > 15 000/ mm<sup>3</sup>
- Élévation de la créatinine > 50 % par rapport à baseline

### ± critères d'imagerie :

- Distension colique
- Épaississement de la paroi colique
- Diminution de la prise de contraste de la paroi
- Infiltration de la graisse péricolique

## Forme sévère-complicquée

### (fulminante) :

### ≥ 1 des facteurs suivants

- Hypotension
- Choc septique
- Lactate > 5 mmol/L
  
- Iléus, mégacôlon toxique
- Perforation intestinale

# Réponse au traitement

- L'amélioration doit survenir dans les 3 (fidaxomicine, vancomycine) à 5 j (métronidazole) de traitement.
- Le retour à un transit totalement normal peut prendre plusieurs semaines.
- Récidive :
  - Après résolution de l'épisode initial, récurrence des symptômes dans les 8 semaines (12 pour certains auteurs).

# Mesures thérapeutiques systématiques

- Arrêt des antibiotiques inutiles
- Ré-équilibration hydro-électrolytique
- Arrêt des anti-diarrhéïques
- Revoir l'indication des IPP

# Cas particulier

- **Dans le cas** d'un épisode non sévère, survenant sous antibiotiques dont l'indication ne paraît pas indispensable
  - **ET** en l'absence de situation épidémique
  - **ET** en l'absence de clone hypervirulent
- 
- On peut tenter l'arrêt de l'antibiothérapie, sans autre traitement
  - Et voir si amélioration dans les 48 h



# Traitement de l'épisode initial ?

**1<sup>ère</sup> intention :** Fidaxomicine 200 mg X 2/j PO X 10 j

**2<sup>ème</sup> intention :**

- **Pas de FDR de récurrence\*** : Vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j
- **FDR de récurrence\*** :
  - privilégier fidaxomicine, en discutant protocole d'administration étendue
  - Si non disponible : vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j, et discuter ajout Bezlotoxumab

**3<sup>ème</sup> intention :**

- Métronidazole, uniquement si ni la fidaxomicine ni la vancomycine ne sont disponibles

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

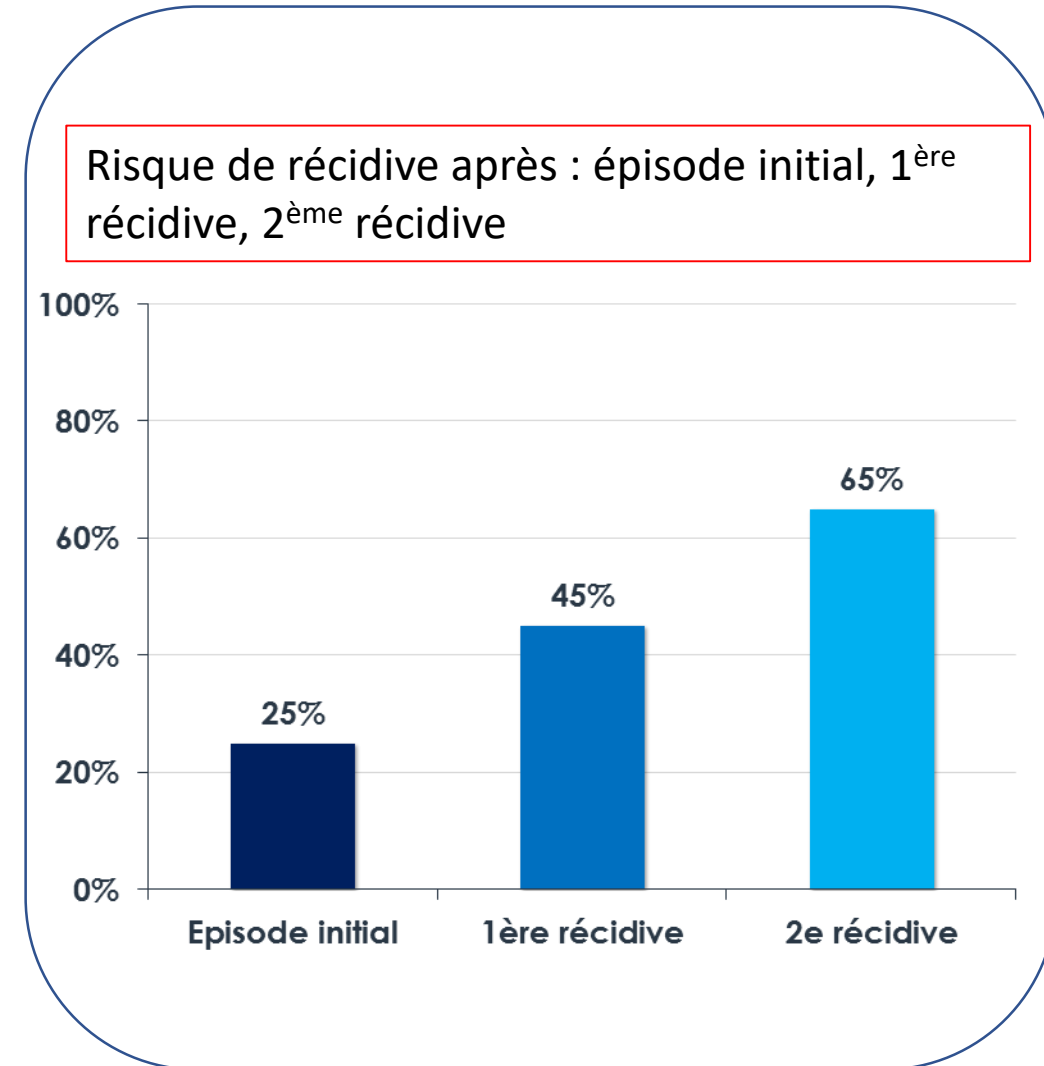
- > 65 ans
- Survenue de l'ICD en institution
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois
- Antibiothérapie concomitante ne pouvant être interrompue
- IPP débutés durant l'épisode actuel et ne pouvant être interrompus
- Episode antérieur d'ICD

# Traitement de l'épisode initial ?

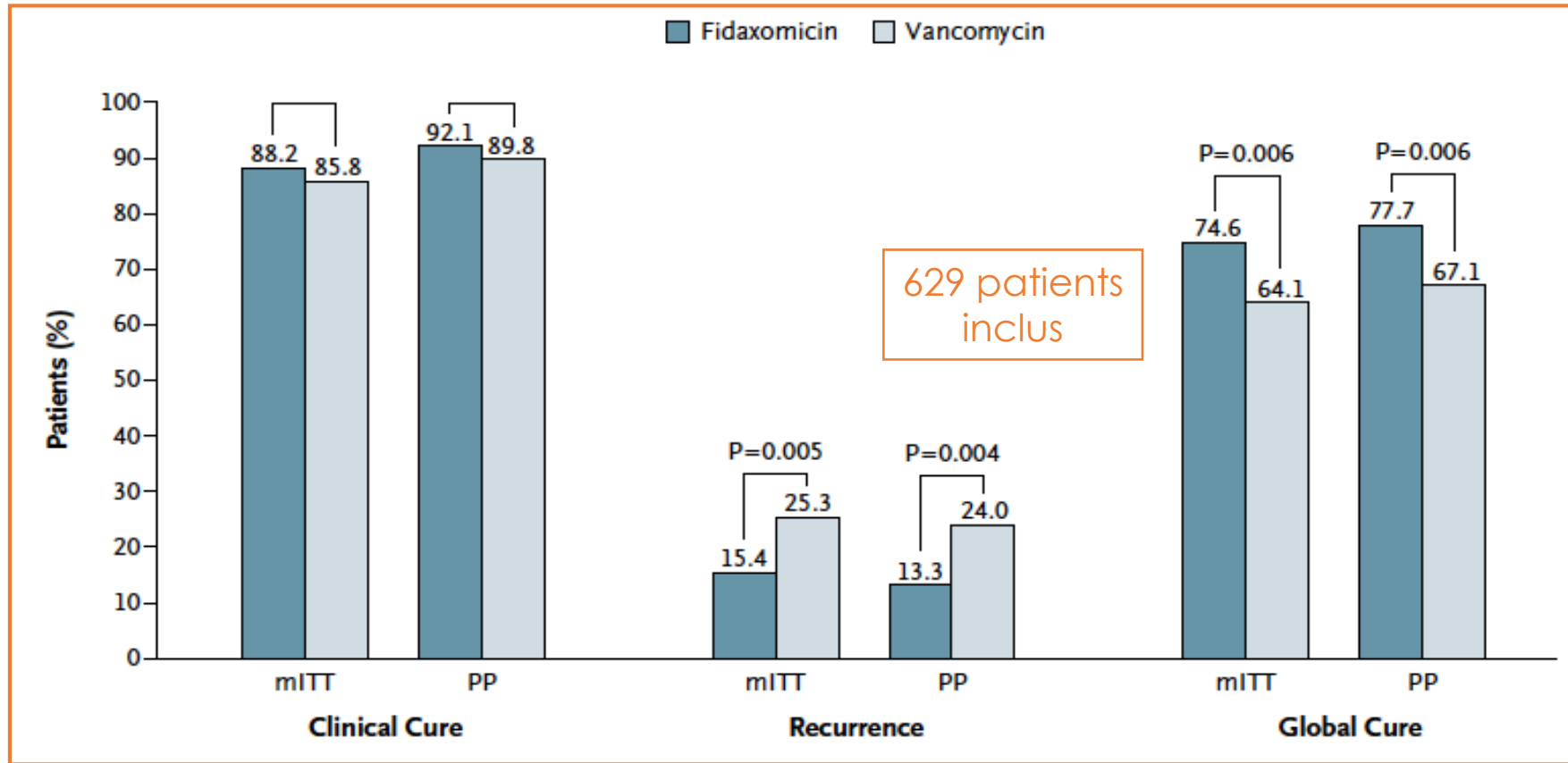
**1<sup>ère</sup> intention** : Fidaxomicine 200 mg X 2/j PO X 10 j

# Le problème des récurrences

- **Altération persistante de la flore digestive** (aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- **Réponse immunitaire inadéquate** (absence de synthèse d'anticorps anti-toxines)
- **Persistance des spores** (absence d'éradication par métronidazole ou vancomycine)



# Fidaxomicine ou Vancomycine ?

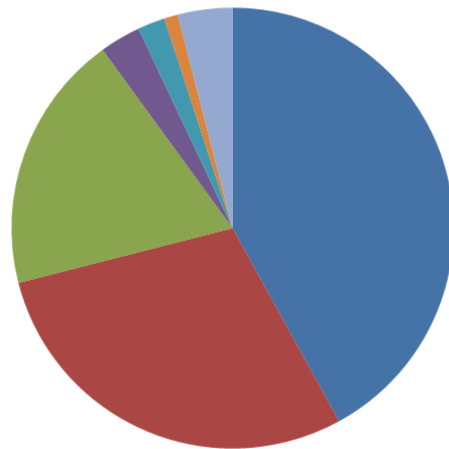


- 1<sup>er</sup> épisode :
- 2 fois moins de récurrence avec la fidaxomicine

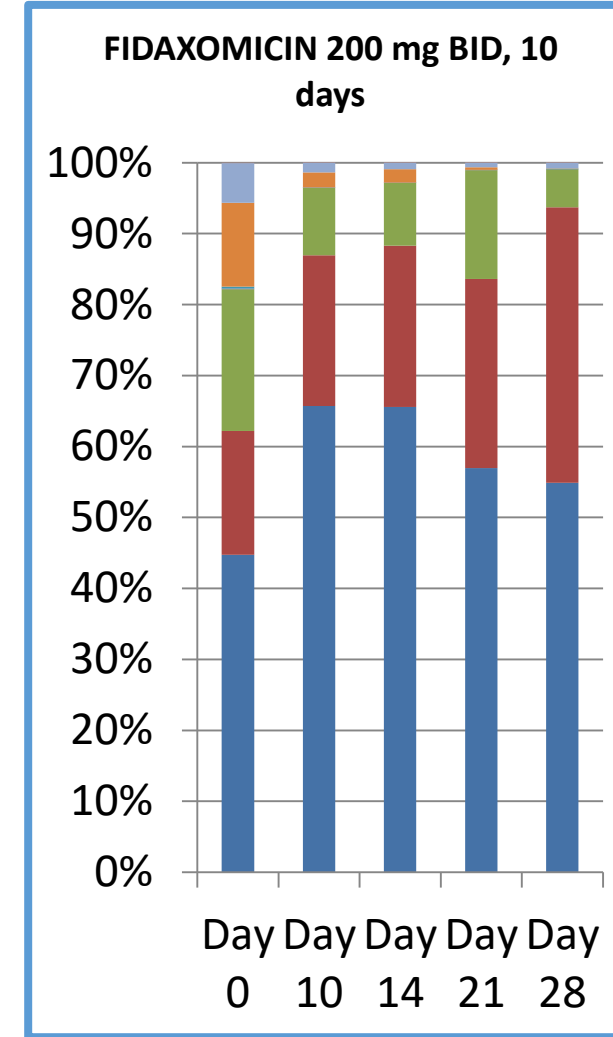
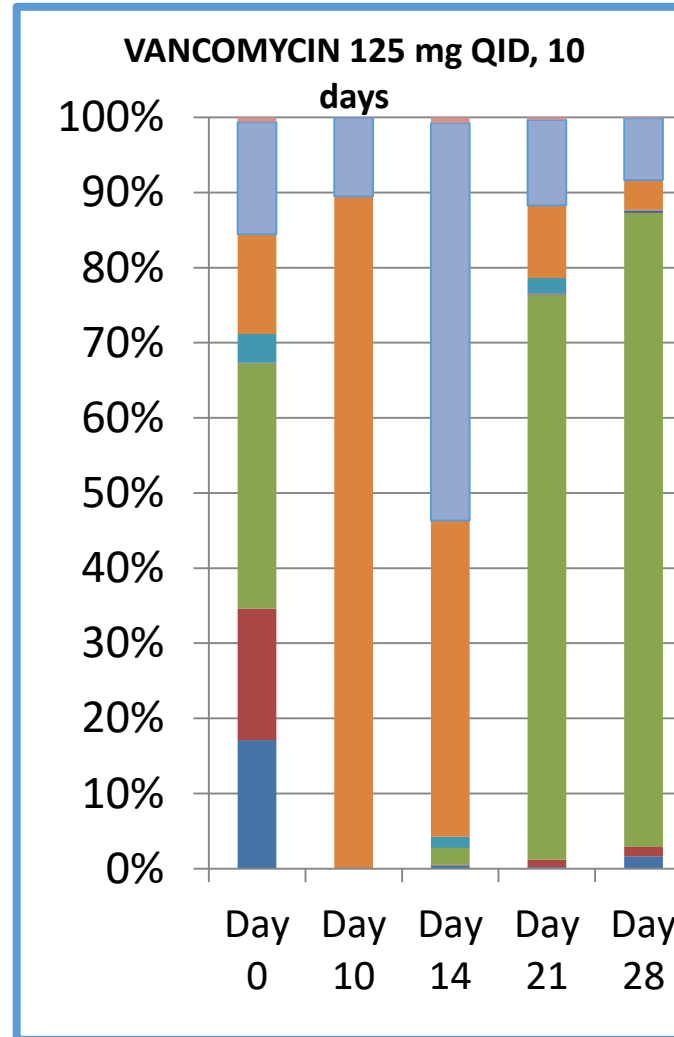
TJ Louie *et al.* *N Engl J Med* 2011

# 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

# Traitement de l'épisode initial ?

**1<sup>ère</sup> intention :** Fidaxomicine 200 mg X 2/j PO X 10 j

**2<sup>ème</sup> intention :**

- **Pas de FDR de récurrence\*** : Vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j
- **FDR de récurrence\*** :
  - privilégier fidaxomicine, en discutant protocole d'administration étendue
  - Si non disponible : vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j, et **discuter ajout Bezlotoxumab**

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

- > 65 ans
- Survenue de l'ICD en institution
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois
- Antibiothérapie concomitante ne pouvant être interrompue
- IPP débutés durant l'épisode actuel et ne pouvant être interrompus
- Episode antérieur d'ICD

# 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	am	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
	pm	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
EPFX	am	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F
	pm	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F

EPFX: extended pulsed fidaxomicin arm.

F = fidaxomicin 200 mg oral tablets

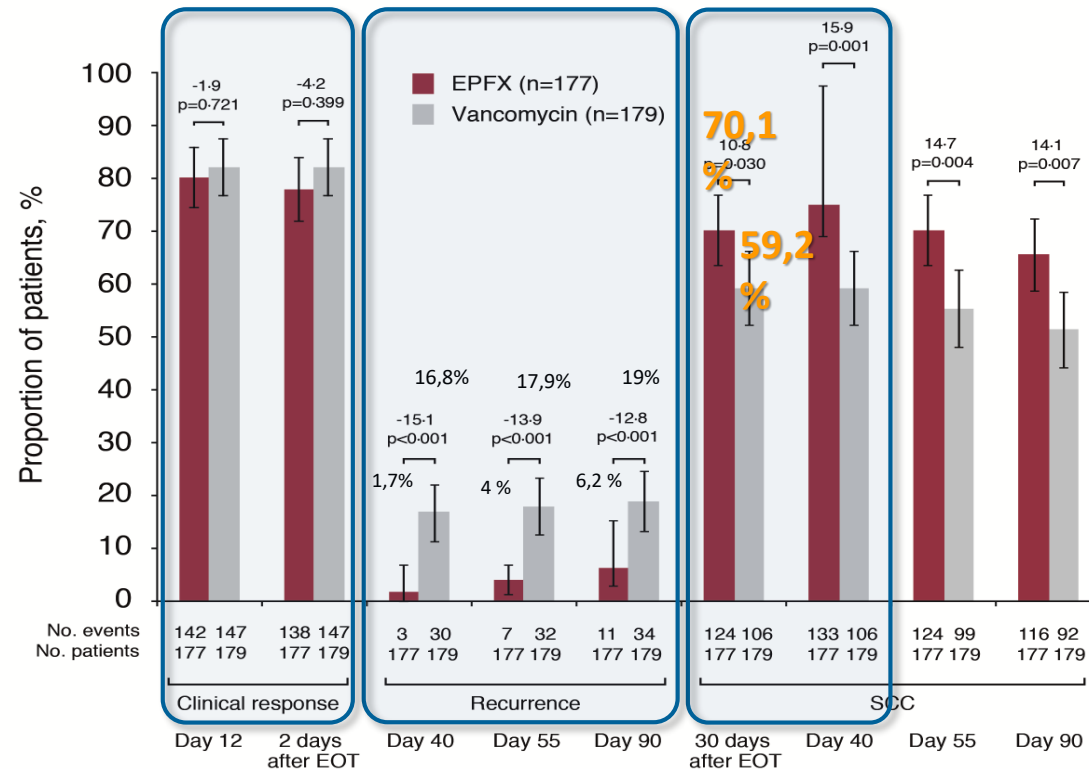
V = vancomycin 125 mg oral capsules

Etude internationale, multicentrique.

364 patients.

Age ≥ 60 ans

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

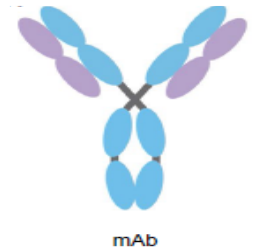


# Place de l'immunothérapie

**Rationnel** : les individus qui synthétisent rapidement des anticorps anti-toxines sont ceux qui font les formes les moins sévères et qui récidivent moins.

## Anticorps monoclonaux

- Actoxumab (MK-3415) : anticorps anti-toxine A
- **Bezlotoxumab (MK-6072) : anticorps anti-toxine B**



## Essais internationaux de phase 3 (Modify 1 et 2) : > 2400 patients.

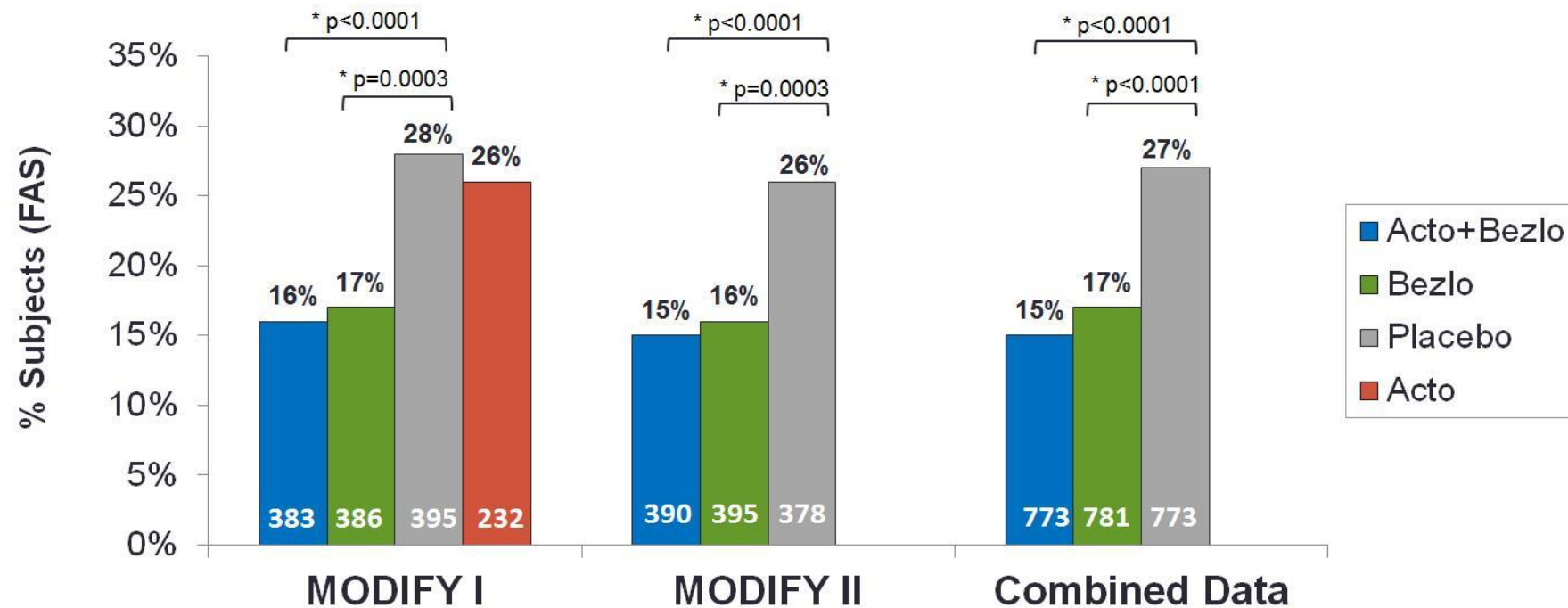
- Evaluation : Actozumab + Bezlotoxumab vs Bezlotoxumab seul vs PCB
- Objectif principal : étudier l'efficacité sur la prévention des récurrences
- Traitement curatif de l'épisode en cours à la discrétion du clinicien.



# Essais Modify 1 et 2 : résultats

## Primary Endpoint: CDI Recurrence

*Both acto+bezlo and bezlotoxumab were superior to placebo in preventing CDI recurrence*



\* Significantly different from placebo, one-sided p-value

# Bezlotoxumab (Zinplava\*)

- 1 perfusion IV unique de 60 min de 10 mg/kg pendant le traitement de l'épisode d'ICD
- A éviter en cas d'insuffisance cardiaque congestive.
- Prix : 2650 Euros

# Traitement de l'épisode initial ?

**1<sup>ère</sup> intention :** Fidaxomicine 200 mg X 2/j PO X 10 j

**2<sup>ème</sup> intention :**

- **Pas de FDR de récurrence\*** : Vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j
- **FDR de récurrence\*** :
  - privilégier fidaxomicine, en discutant protocole d'administration étendue
  - Si non disponible : vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j, et discuter ajout Bezlotoxumab

**3<sup>ème</sup> intention :**

- Métronidazole, uniquement si ni la fidaxomicine ni la vancomycine ne sont disponibles

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

- > 65 ans
- Survenue de l'ICD en institution
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois
- Antibiothérapie concomitante ne pouvant être interrompue
- IPP débutés durant l'épisode actuel et ne pouvant être interrompus
- Episode antérieur d'ICD

# ICD sévère et sévère-complicquée

**Forme sévère** : Fidaxomicine 200 mg x 2/j PO x 10 j **OU** Vancomycine 125 Mg x 4/j PO x 10 j

## **Forme sévère-complicquée :**

- Fidaxomicine ou Vancomycine
- Envisager l'ajout de Tigécycline IV 100 mg dose de charge puis 50 mg x 2/j
- Avis chirurgical systématique (iléostomie sur baguette +++)

## Place de la Tigécycline

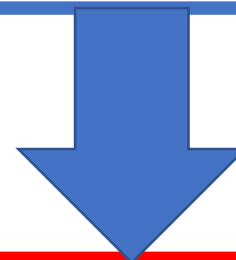
- Etude rétrospective
- 45 patients dans chaque bras
- ICD sévère (critères ESCMID)
  - 26 % ICU
  - Lactate > 5 mmol/L : 42 %
  - 10 péritonites
  - 55 distensions coliques > 6 cm

- Tigécycline en sauvetage le plus souvent (84,4 %).
- Démarrée en moyenne à 8,7 j du début de l'épisode
- Après échec d'une première ligne

### Tigécycline IV :

100 mg, puis 50 mg X 2/j

**Vancomycine PO 125 mg X 4/j + MTZ IV**



- **Taux de guérison + élevé avec Tigécycline :**
  - 75,6 % vs 53,5 % (p=0,02)
- **Moins de sepsis avec la tigécycline :**
  - 15,6 % vs 40 %
- **Mortalité J90 idem**
- **Rechutes idem**

# Formes sévères-complicquées : place et timing de la chirurgie

## Indications :

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

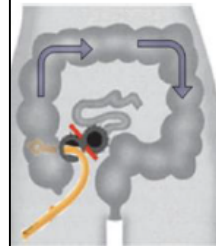
Le plus tôt possible

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
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).

Neal MD et al. Ann Surg 2011

**Mortalité de la colectomie en urgence : 19- 71 %**

# Quand la voie orale n'est pas possible

- Administration de vancomycine ou Fidaxomicine par sonde nasogastrique si possible
- Ou lavements rectaux à la vancomycine (p. ex. 500 mg /100 ml X 4/j)
- ± Métronidazole IV 500 mg x 3/j
- Ou ± Tigécycline IV

# En cas de forme réfractaire

1. S'assurer de l'absence de diagnostic alternatif.
2. En l'absence de détérioration et de signes de sévérité, essayer changement de molécule (vancomycine vs fidaxomicine ou vice-versa) et ré-évaluer à 72 h (avis personnel), **mais les échecs sont très rares dans les formes non sévères.**
3. Si aggravation, discuter chirurgie
4. TMF de sauvetage à envisager si chirurgie impossible (si disponible et équipe expérimentée).



# Traitement de la 1<sup>ère</sup> récurrence ( $\leq 8$ sem de l'épisode initial)

1. Si ttt initial était vancomycine ou métronidazole : Fidaxomicine
2. Si ttt initial était Fidaxomicine : Fidaxomicine ou vancomycine  $\pm$  bezlotoxumab (si possible)
3. Si fidaxomicine ou bezlotoxumab non disponibles : Vancomycine posologies dégressives
  - 1 sem : 125 mg X 4/j
  - 1 sem : 125 mg X 2/j
  - 1 sem : 125 mg/j
  - 1 sem : 125 mg 1j/2
  - 1 sem : 125 mg 1j/3

## ≥ 2<sup>ème</sup> récurrence

- TMF après pré-traitement standard (fidaxomicine ou vancomycine)
- En l'absence de disponibilité de la TMF, traitement standard + Bezlotoxumab (Zinplava\*).

# Indications de la transplantation fécale



- Pas en première ligne +++
- Colite récidivante à *Clostridium difficile* :
  - 2<sup>e</sup> récurrence, 3<sup>e</sup> 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

# Modalités futures et perspectives



- Banque de selles congelées « EFS like »
- Crapsule, Openbiome© : « craps (excréments)- capsule »
- Donneur universel ?
  - Microbiote riche : meilleure réponse ?
- Probable amélioration des conditions de la TMF grâce à la congélation et la mise en capsule



# Conclusion : résumé des nouveautés

1. Le métronidazole n'est plus recommandé.
2. La fidaxomicine est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du 1<sup>er</sup> épisode et de la 1<sup>ère</sup> récurrence.
3. Place du Bezlotoxumab :
  1. Lors de la 1<sup>ère</sup> récurrence en plus du SOC, si la fidaxomicine a été utilisée pour l'épisode initial
  2. En association à la vancomycine en cas de haut risque de récurrence, quand la fidaxomicine n'est pas disponible
  3. En cas de 2<sup>ème</sup> récurrence en plus du SOC, en alternative à la TMF
4. 2<sup>ème</sup> récurrence :
  - TMF, ou Bezlotoxumab + standard of care

- **Merci pour votre attention**

**david.boutoille@chu-nantes.fr**