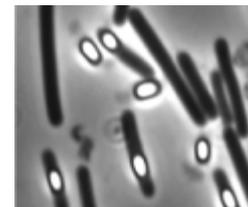


***CLOSTRIDIUM DIFFICILE* :** **De la physiopathologie au traitement**

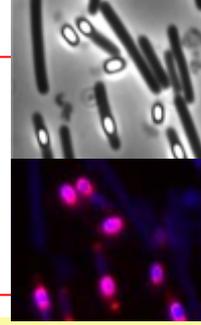
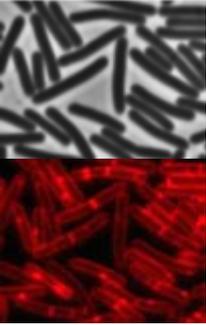
Frédéric BARBUT

Laboratoire *Clostridium difficile*
associé au CNR des bactéries anaérobies

Hôpital Saint-Antoine
184 rue du faubourg Saint-Antoine
75012 PARIS



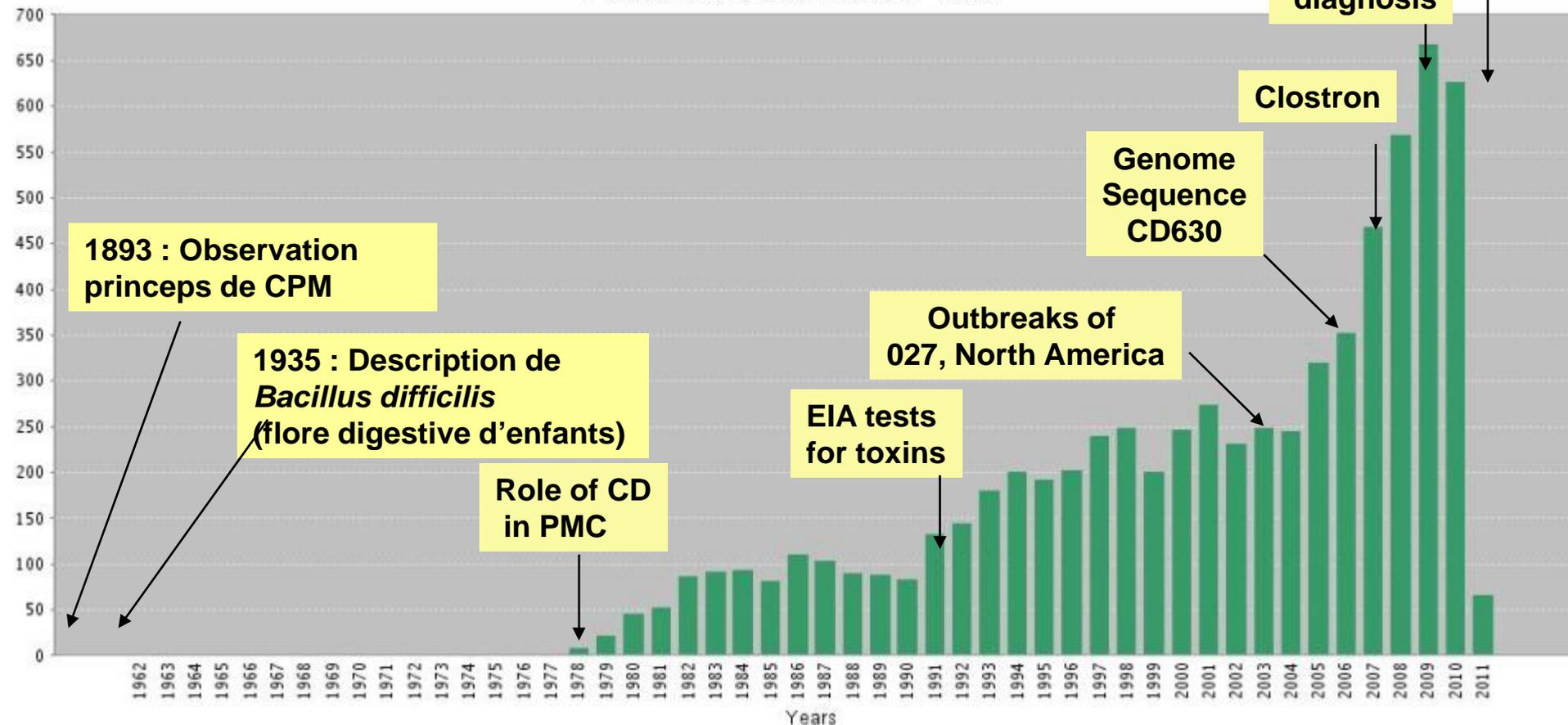
DESC MIT, Mai 2011



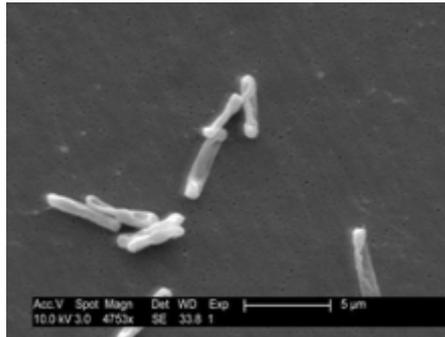
Une littérature exponentielle

(Web of science, request on March 9th, key word =«C. difficile», 2011)

Published Items in Each Year



Clostridium difficile



- BGP anaérobie strict
- Spore subterminale
- Souches toxigènes (pathogènes)
 - Toxine A = « entérotoxine » = TcdA
 - Toxine B = « cytotoxine » = TcdB
- Souches non toxigènes (non pathogènes)

Règne	<i>Bacteria</i>
Division	<i>Firmicutes</i>
Classe	<i>Clostridia</i>
Ordre	<i>Clostridiales</i>
Famille	<i>Clostridiaceae</i>
Genre	<i>Clostridium</i>

Clinique des ICD

Diarrhée simple post-antibiotique à *C. difficile*

- Diarrhée modérée à abondante survenant pendant l'antibiothérapie ou dans les 2 semaines suivant son arrêt
- Absence de signes généraux
- Endoscopie : muqueuse normale ou érosive sans pseudomembrane
- Guérison après simple retrait de l'ATB dans 25% des cas
- Rechutes : 20% après un premier épisode
60 % après une première rechute
50% des rechutes sont des réinfections (Barbut F *et al.*, JCM 2000)

Colite pseudomembraneuse à *C. difficile*

- **Pathologie grave de début brutal**

- diarrhée profuse (> 7 selles /j)
- fièvre (75%)
- douleurs abdominales (70%)
- hyperleucocytose (40%) - déshydratation
- hypoalbuminémie

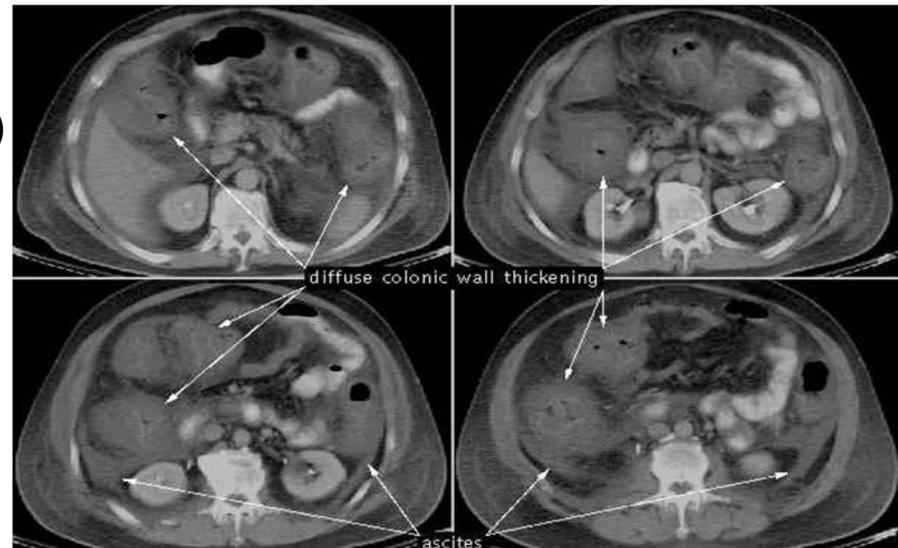


- **Endoscopie :**

pseudomembranes (colon + rectum)
plaques jaunes friables (qq mm à 2 cm)

- **Complications**

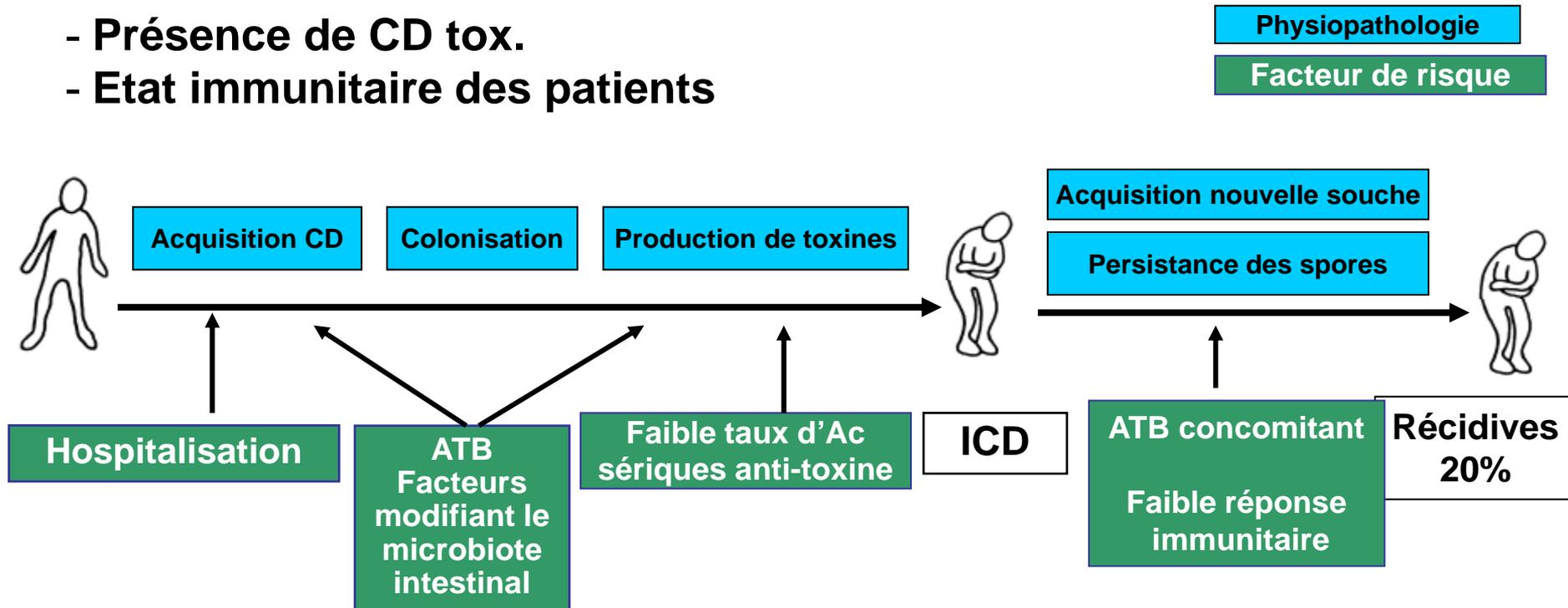
Mégacôlon toxique, ileus, ascite
Perforation
Choc septique



Physiopathologie et virulence

PHYSIOPATHOLOGIE

- Perturbation flore de barrière
- Présence de CD tox.
- Etat immunitaire des patients



Kyne L. et al., NEJM 2000, 342, 390-7; Kyne L. et al., Lancet 2001, 357, 189-193.

FACTEURS DE RISQUE

- Antibiotiques

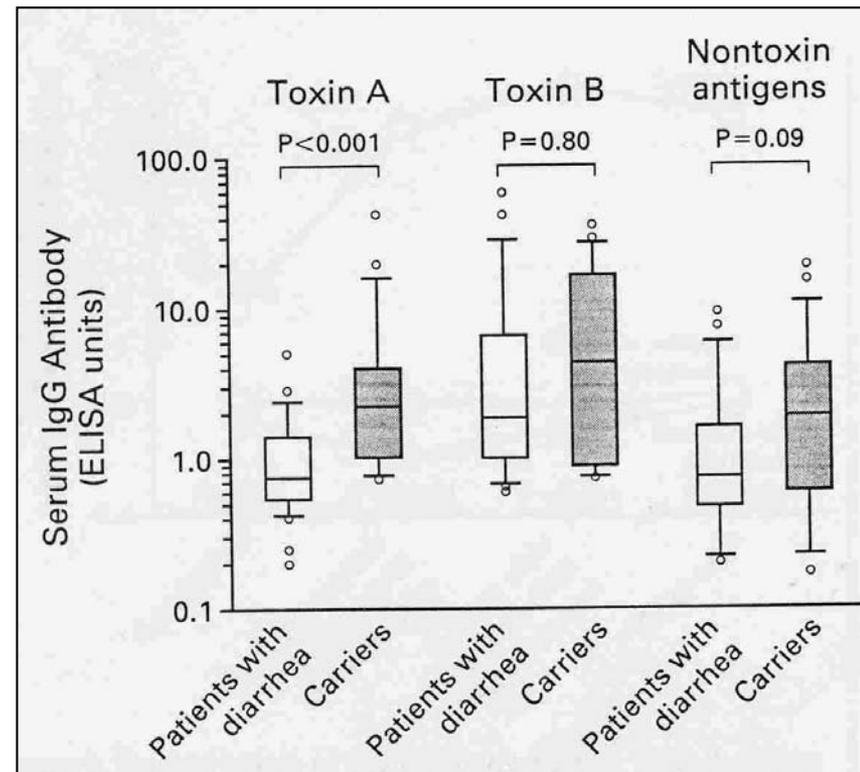
Frequent associated	Occasionally associated	Rarely or No Induction
Ampicillin or Amoxicillin Cephalosporins Clindamycin	Tetracyclines Sulphonamides Macrolides Trimethoprim Fluoroquinolones	Aminoglycosides Metronidazole Vancomycin Tetracyclin Chloramphenical



- Age > 65 ans
- Hospitalisations
- Facteurs modifiant la flore de barrière ou la motilité intestinale
- IPP , anti-H2???

IMMUNITÉ

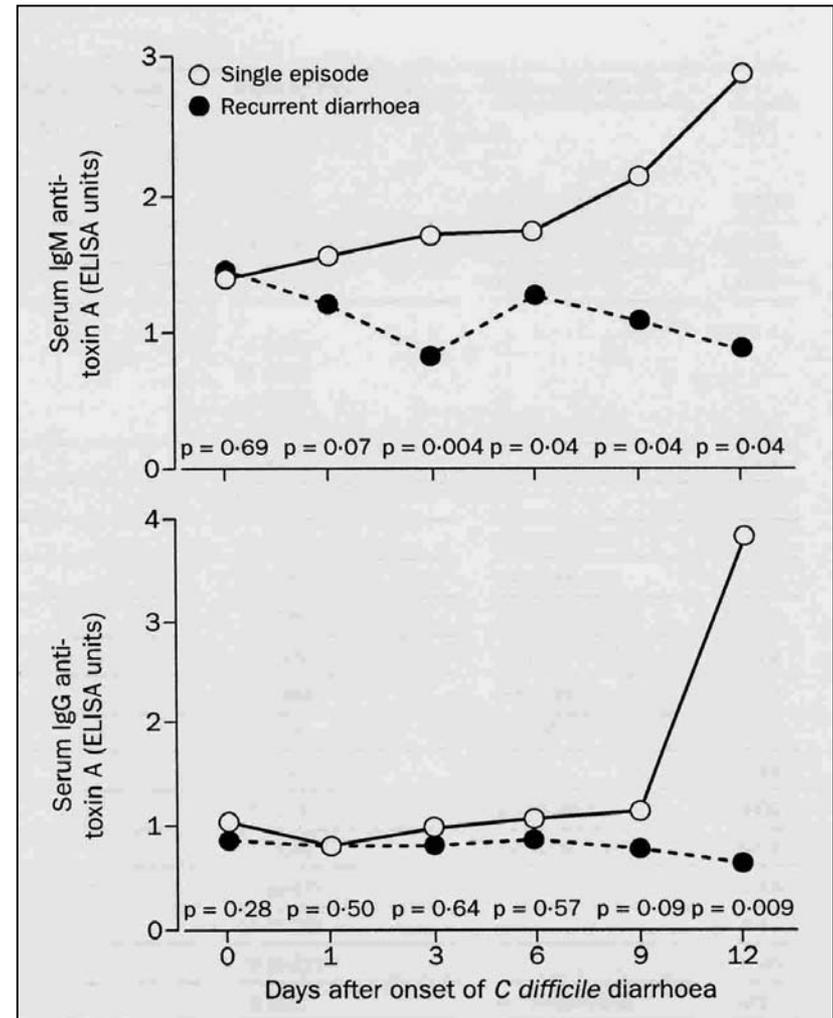
- **Kyne L. et al., NEJM 2000, 342, 390-7**
 - Etude prospective de 270 patients sous ATB
 - Pas de différence d'immunité entre les patients qui acquièrent CD et les non-colonisés
 - Ceux qui demeurent asymptomatiques (n=19) ont un niveau Ig G anti A sérique plus élevé que ceux qui développent une diarrhée (n=28) ($p < 0.001$).



IMMUNITÉ

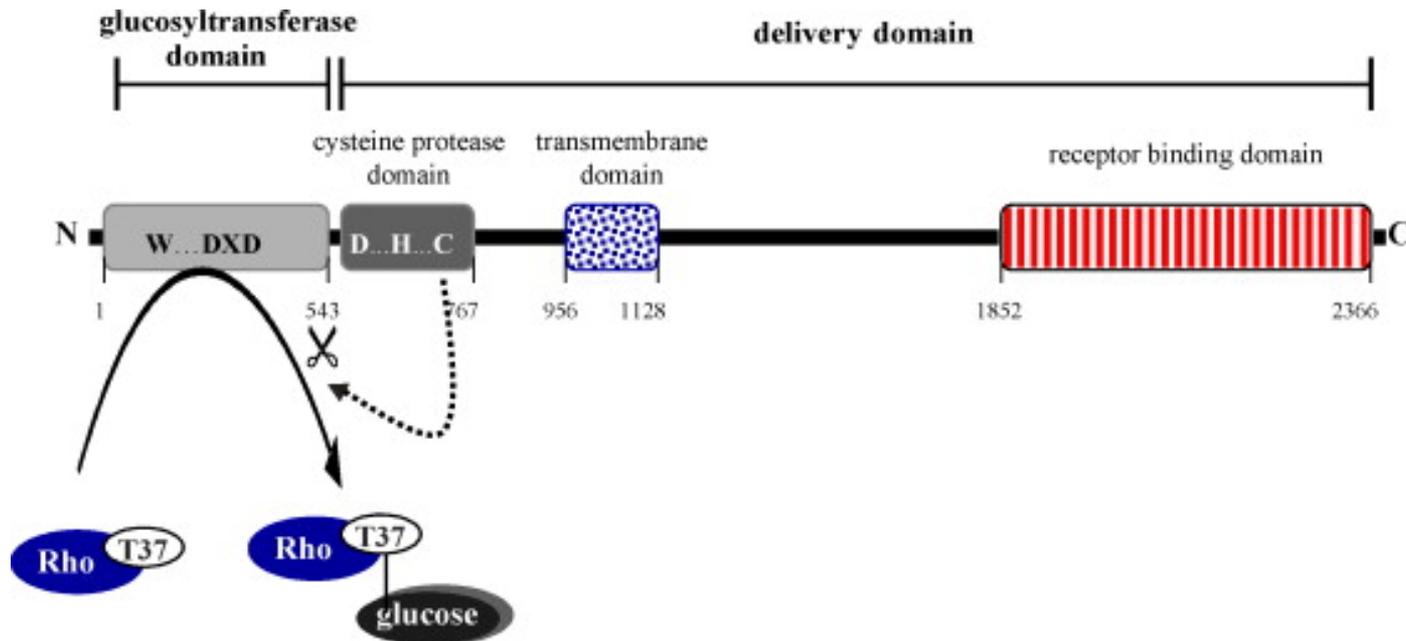
• Kyne L. et al., Lancet 2001, 357, 189-193.

- Comparaison de l'immunité des patients qui ont rechuté (n=22) et de ceux qui n'ont pas rechuté (n=22)
- Jour 3 : IgM anti toxine A plus important chez les patients avec un seul épisode (p=0.004)
- Jour 12 : IgG anti toxine A supérieure chez les patients avec un seul épisode (p=0.009)



VIRULENCE

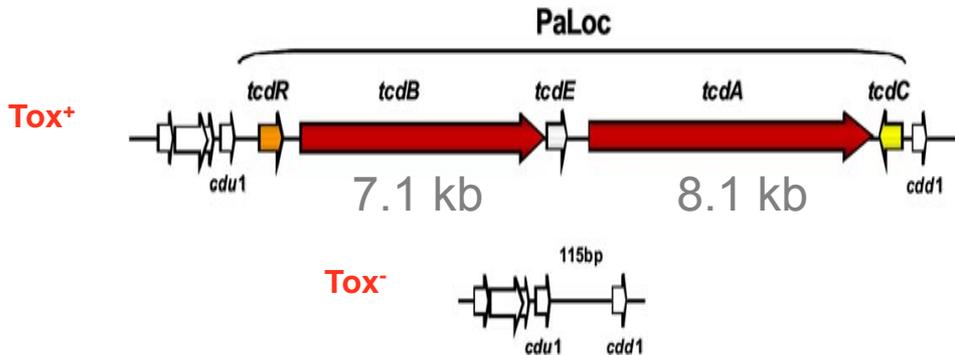
- **Large clostridial toxins (LCT) +++**
 - Toxine A : entérotoxine, TcdA (308 kDa)
 - Toxine B : cytotoxine, TcdB (270 kDa)
 - Toxines protéiques
 - Glucosylation des petites protéines Rho



VIRULENCE

- Support génétique et régulation des toxines

Représentation du locus de pathogénicité de *C. difficile* (19,6 kb) : PaLoc

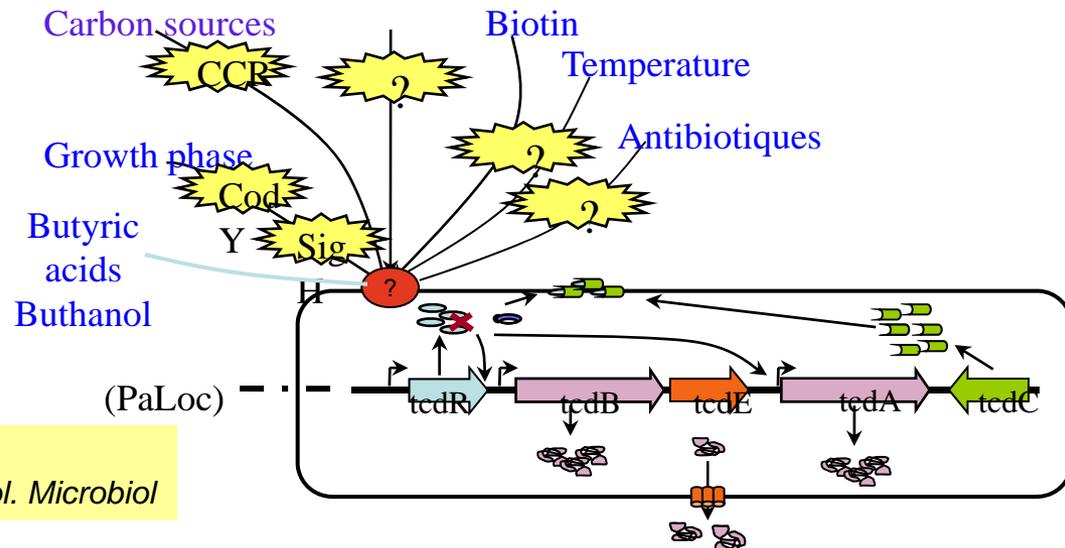


Polymorphisme du PaLoc :
toxintypage (27 toxintypes ou
variants toxiques)

Rupnik et al., JCM 1998, 2240-2247
Rupnik et al., JCM, 2003, 1118-1125

Braun V et al., Gene, 1996

- Toxins gene transcription is controlled by environmental
- In response to these stimuli, global regulators such as CodY, CcpA (CCR) and SigH mediate directly or indirectly toxin regulation

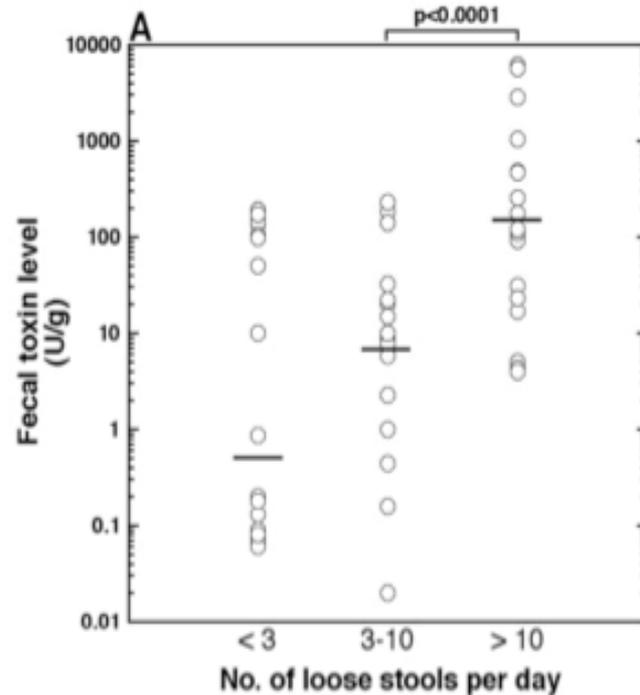


N. Mani and B. Dupuy, (2001) PNAS
Matamouros, S. England and B. Dupuy, (2007) Mol. Microbiol

VIRULENCE

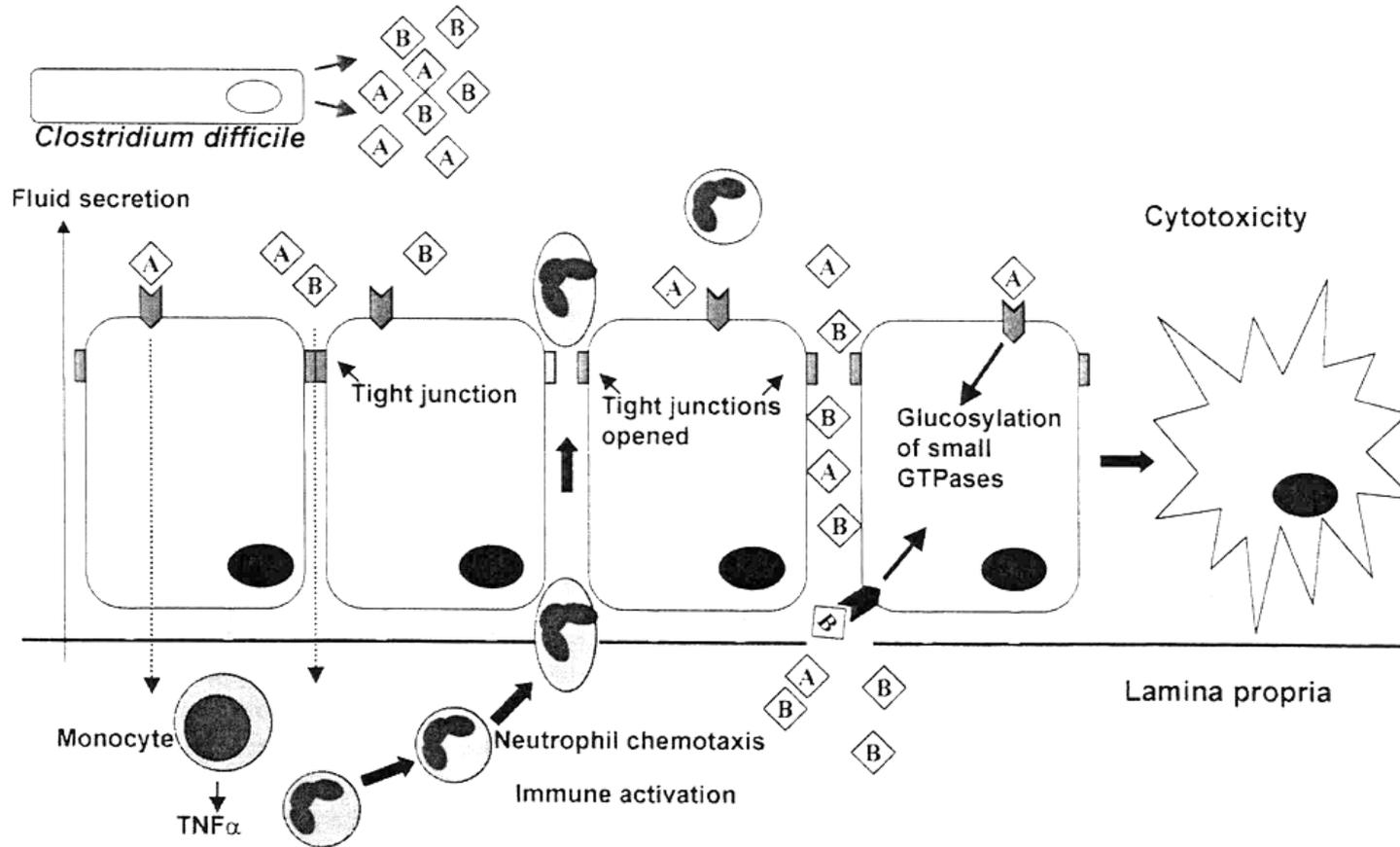
- **Corrélation production de toxine et clinique**
 - Rarement retrouvée (sauf pour CPM)
 - Pb méthodologique (définition de sévérité, quantification des toxir

Toxin levels in feces and
diarrhoea frequencies
(Akerlund *et al.*, JCM 2006)



VIRULENCE

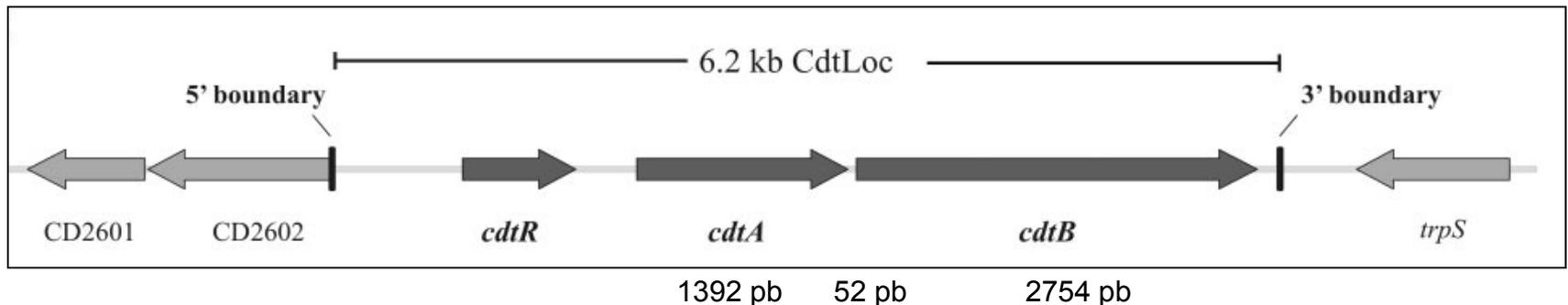
- Mécanismes d'action des toxines A et B de *C. difficile*



Thelestham M., Cur. Topics in Microbiol. and Immuno., 2000, 250, 85-96
Poxton IR, CMI 2001, 7, 421-27

VIRULENCE

- **Toxine binaire (ADP-ribosyl transférase spécifique de l'actine)**
 - CDTa (48kDa) : sous-unité enzymatique
 - CDTb (99kDa) : sous-unité ligand
 - ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine
 - présent chez 6-17% des souches toxigènes
 - Effet biologique (*Geric B, JID 2006*): Rôle ?
 - pas d'effet sur le modèle de iléocécite du hamster
 - entérotoxicité sur l'anse ligaturée de lapin
 - chez l'homme : plus souvent associée à des formes sévères d'ICD (*Barbut et al. J. Med. Microbiol. 2005*) pourrait potentialiser les effets cytotoxiques des toxines A et B



VIRULENCE

- **Autres facteurs de virulence liés à la souche de *C. difficile***
 - Adhésion à la muqueuse digestive : protéines S-layer, Cwp66, flagelles, Fbp68, GroEL (*Borriello SP., JMM 1988; Janoir C., RFL, 2005*)
 - Sécrétion d'enzymes hydrolytiques : hyaluronidase, chondroïtine-4 sulfatase, gélatinase (*Seddon SV., JCM 1990*)

Epidémiologie des ICD

Evolution récente des infections à *C. difficile* en Amérique du Nord

■ augmentation de l'incidence des ICD

- ✓ X8 au Québec en 10 ans (1994-2004)
- ✓ x3 aux Etats Unis depuis 1996

Gilca R et al, *INSPQ* 2005

McDonald LC et al, *Emerg Infect Dis* 2006

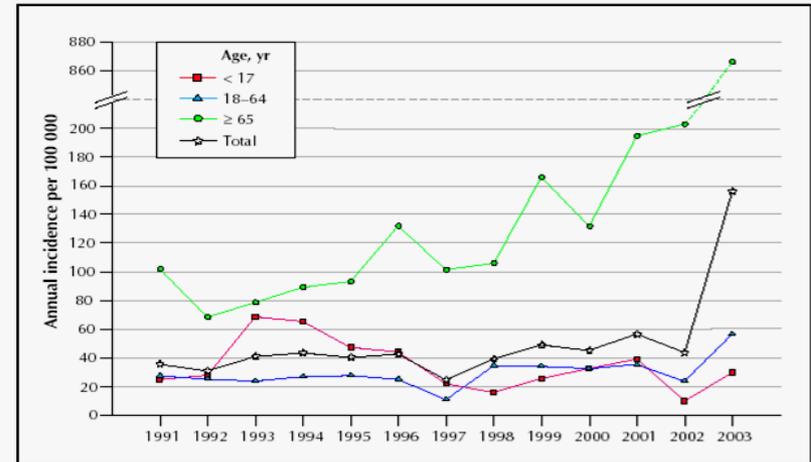


Fig. 1: Annual incidence (per 100 000 population) of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in Sherbrooke, Que., 1991-2003.

■ augmentation de la sévérité des ICD

- ✓ Complications : 6% (1993) versus 18.2% (2003)
- ✓ Mortalité à 30 j : 5% (1994) versus 13% (2003)

Pépin J et al, *CMAJ* 2004

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.

§ χ^2 test for trend.

¶ χ^2 test, comparing 2003 with all other years.

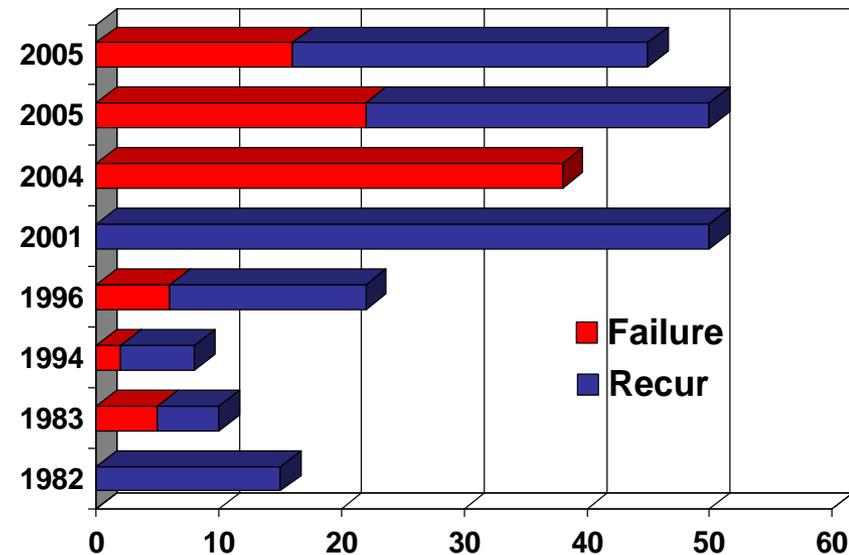
Evolution récente des infections à *C. difficile* en Amérique du Nord

- 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

Metronidazole

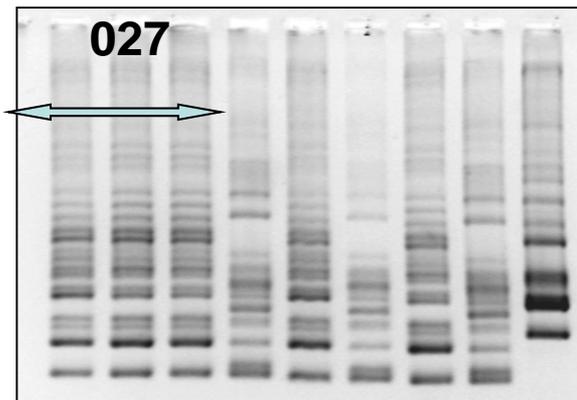


- les fluoroquinolones deviennent un important facteur de risque d'infections

Loo V. et al., *NEJM*, 2005
Pepin J, *CID* 2005
Goorhuis A., *CID*, 2007
Biller P. et al., *ICHE* 2006,
Kazakova SV, *Arch Int Med* 2006

Evolution récente des infections à *C. difficile* en Amérique du Nord

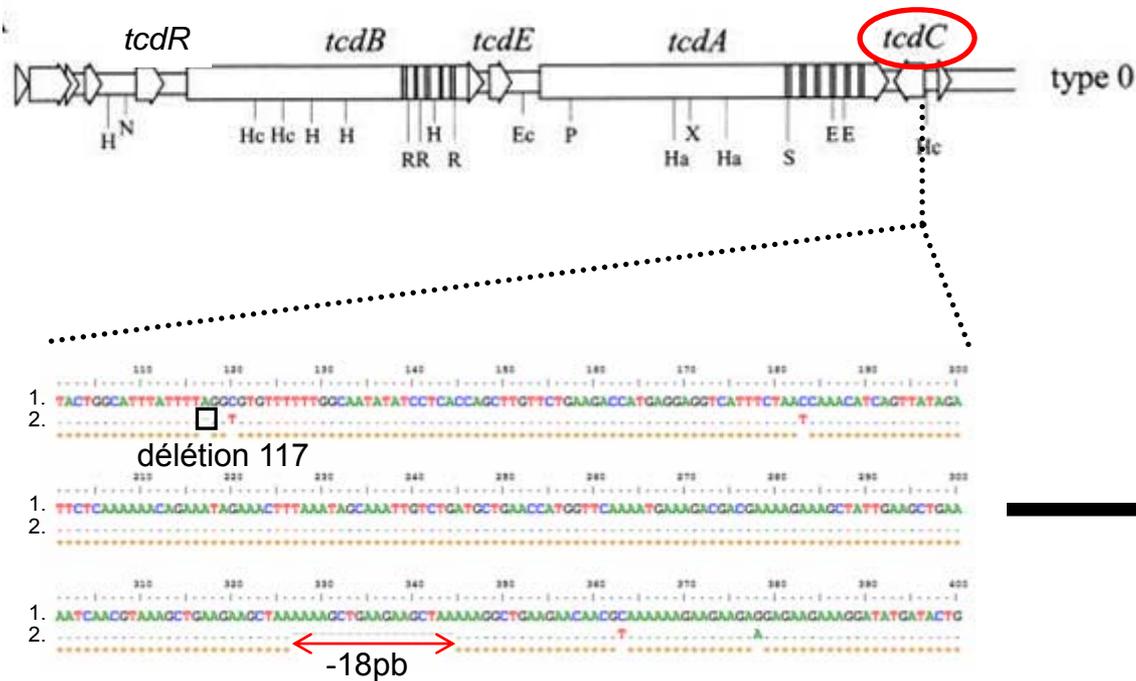
- Emergence et dissémination rapide d'un clone « hypervirulent » aux USA et Canada
 - NAP1 (PFGE) =BI (REA)= **027** (PCR-ribotyping)
 - Prédominant aux États-Unis (50%) et au Québec (80%)
 - Rare avant 1990 (<0.3%)
 - Associé à des formes plus sévères d'ICD



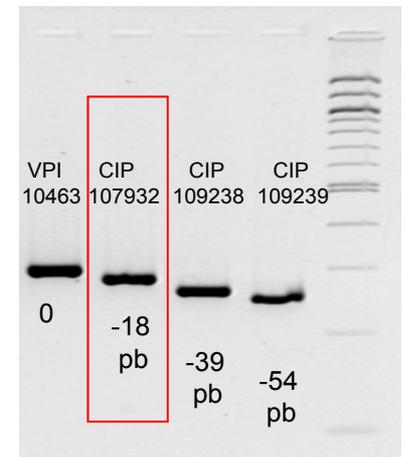
Loo V. *et al.*, NEJM, 2005
McDonald et I. NEJM 2005
Barbut F., CMI 2007

Caractéristiques du clone épidémique 027

- Toxinotype III
- Gène *tcdC* (régulateur négatif)
 - délétion non spécifique de 18 pb
 - délétion en position 117 (codon stop)



Hubert B., CID 2007
Curry S., JCM, 2007



Caractéristiques du clone épidémique 027

- Hyperproducteur *in vitro* de toxines A et B
 - 20 x sup. aux souches de toxinotype 0
 - Dès la phase exponentielle
- Toxine binaire +
 - ADP ribosyl transférase spécifique de l'actine
- Résistant :
 - Fluoroquinolones (CMI MXF ≥ 12 mg/l)
 - Érythromycine (CMI ERY > 256 mg/l)
- Sensible MTZ et VA
- Meilleure sporulation

Akerlund, JCM 2008

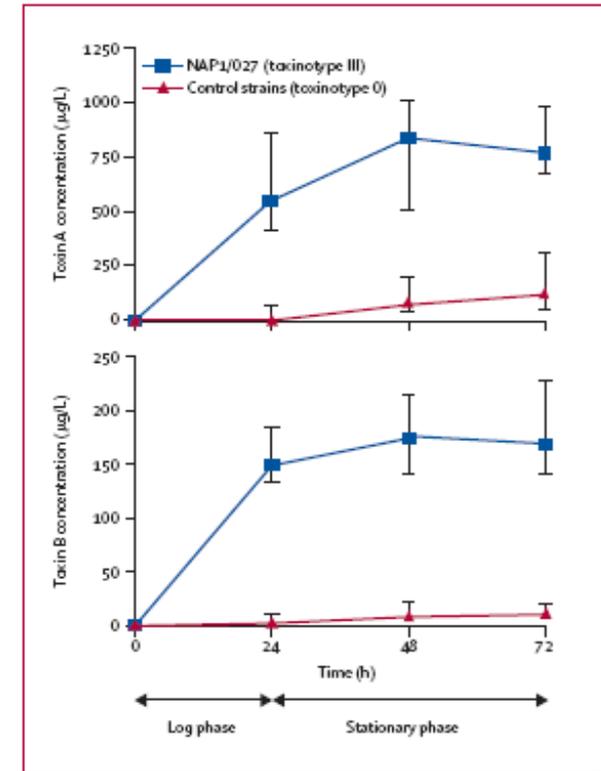
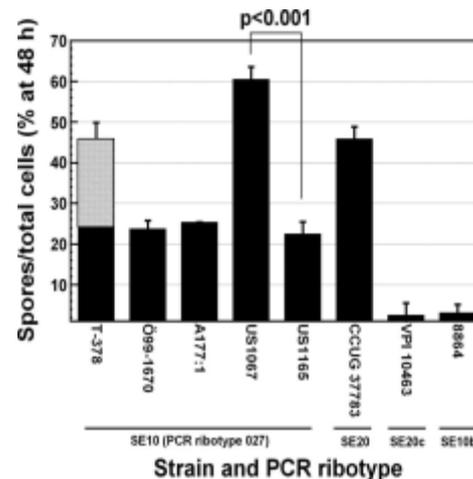


Figure 3: In vitro production of toxins A and B by *C. difficile* isolates. Median concentration and IQRs are shown. *C. difficile* strains included 25 toxinotype 0 and 15 NAP1/027 strains (toxinotype III) from various locations.

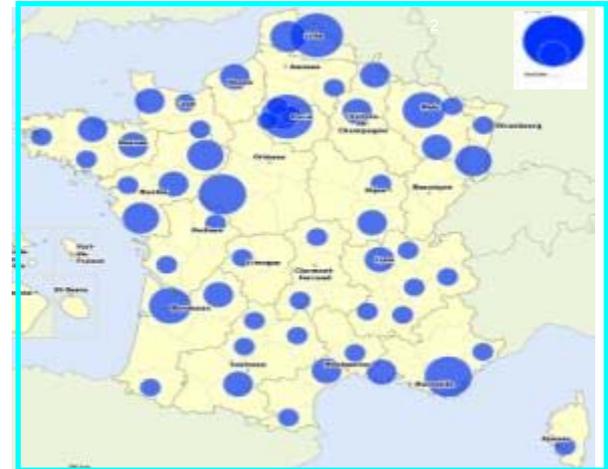
Warny M, Lancet 2005

Les ICD en France : étude ICD-RAISIN 2009

■ **Méthode** : surveillance de tous les ICD , 6 mois

■ **Participation**: 103 ES de Court Séjour, 1316 cas

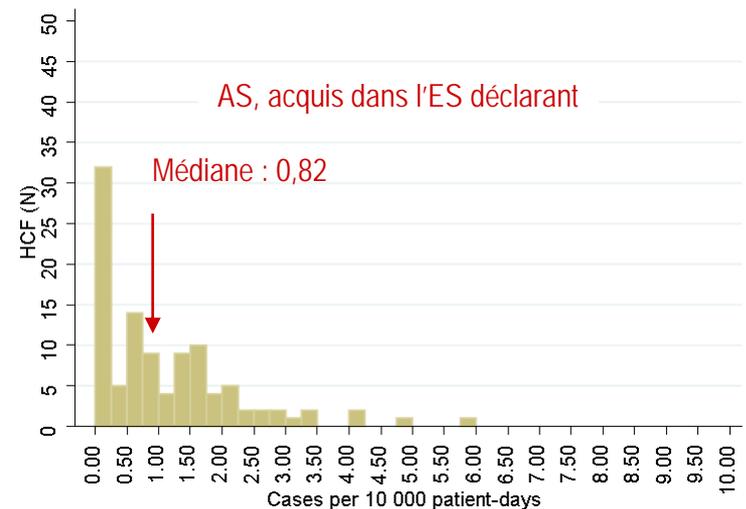
Statut		Type	
public	77	CHR/CHU	17
PSPH	11	CH/CHG \geq 300	38
privé	15	CH/CHG $<$ 300	23
Total	103	hôpital local	2
		MCO \geq 100	16
		MCO $<$ 100	6
		CLCC	1
		Total	103



■ **Incidence**, tous cas confondus :

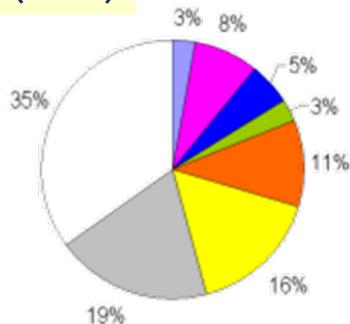
2,28 pour 10 000 JH

- 14% de formes sévères
- 66% associées aux soins (28% communaut.)
- 4% de décès (1% cause initiale)
- AS, acquis dans l'ES déclarant : 1,33 pour 10 000 JH

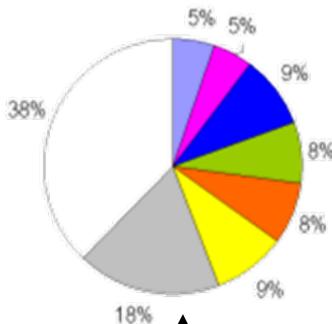


RÉPARTITION DES PCR RIBOTYPES PAR INTERRÉGION (N= 224)

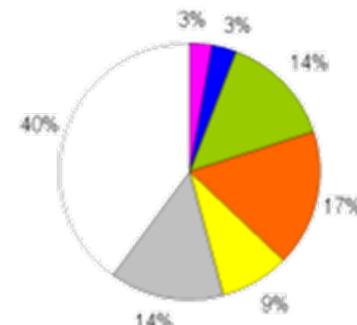
Ouest (N= 37)



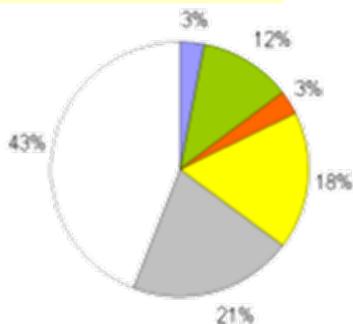
Nord (N= 77)



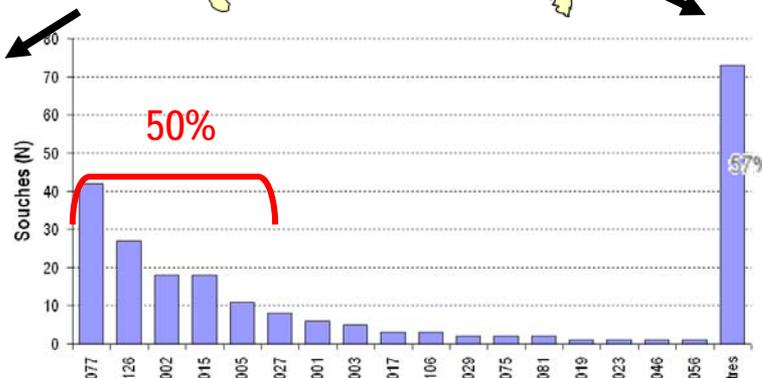
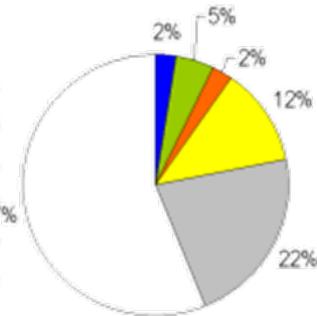
Est (N= 35)



Sud-Ouest (N= 34)



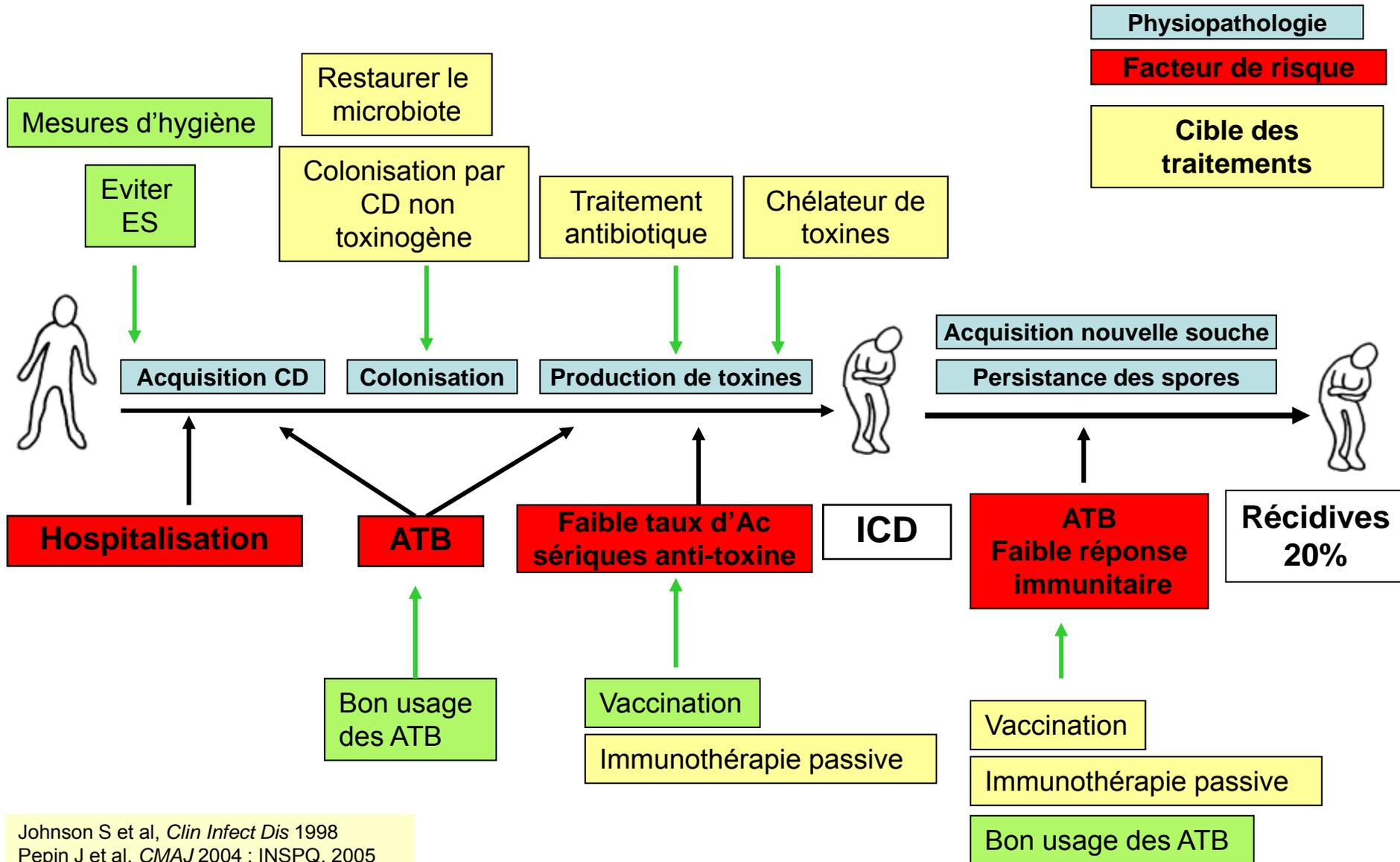
Sud-Est (N= 41)



■ 001
 ■ 027
 ■ 005
 ■ 015
 ■ 002
 ■ 078/126
 ■ 014/020/077
 ■ Autres

Traitement des ICD

CIBLE DES TRAITEMENTS



Plan

- Les traitements « standard » d'un premier épisode
- Les autres options thérapeutiques
- Les perspectives de traitements
- Le traitement des rechutes multiples
- Les recommandations actuelles

Traitement « standard » des 1^{ers} épisodes

Mesures générales

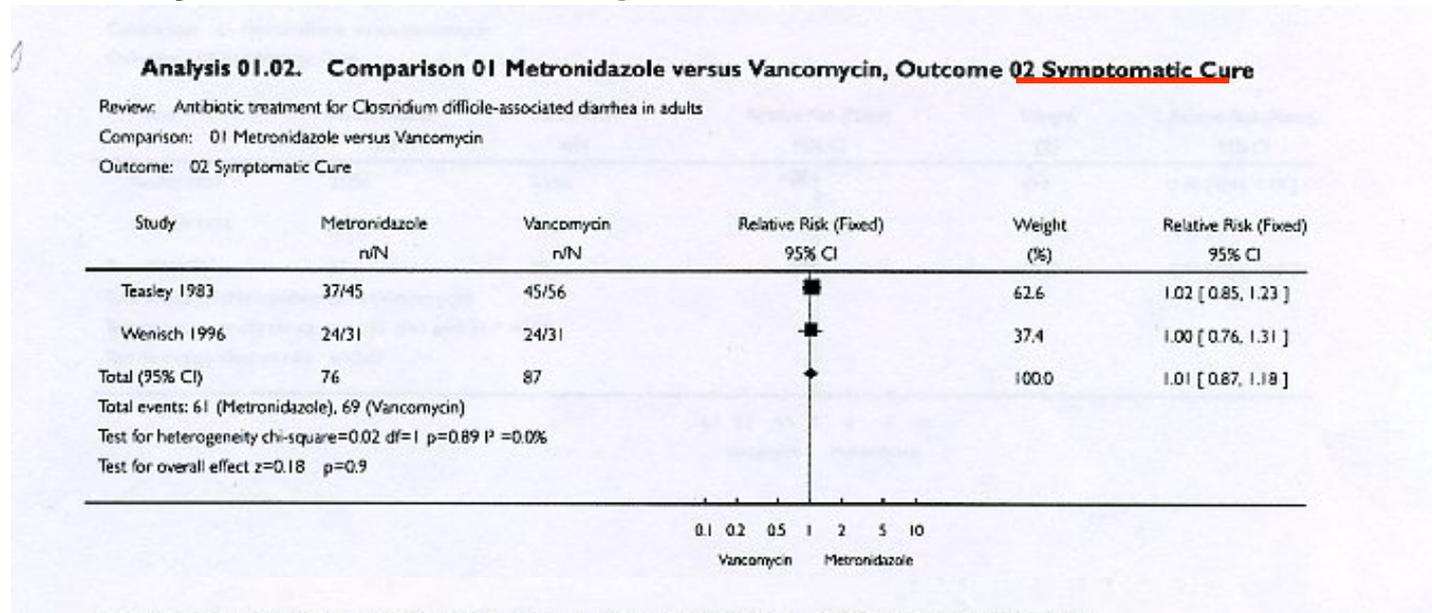
(Bauer MP, CMI 2009; Cohen ICHE2010)

- Arrêt de l'ATB si possible (A-II) ou changement pour ATB à moindre risque
- Eviter les ralentisseurs du transit (dyphénoxylate, opiacées) (C-III)
- Traitement par MTZ (A-I) ou VA pendant (B-I) 10 jours per os.
- Pas de traitement des porteurs asymptomatiques
- Efficacité du traitement sur arguments cliniques
- Pas de contrôle microbiologique à la fin du traitement

VA vs MTZ

(Bishara J. *et al*, CID 2007; Nelson R *et al*, Cochrane review, 2007)

- **Méta-analyse** : efficacité globale comparable



Analysis 01.05. Comparison 01 Metronidazole versus Vancomycin, Outcome 05 Symptomatic Recurrence

Review: Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults

Comparison: 01 Metronidazole versus Vancomycin

Outcome: 05 Symptomatic Recurrence

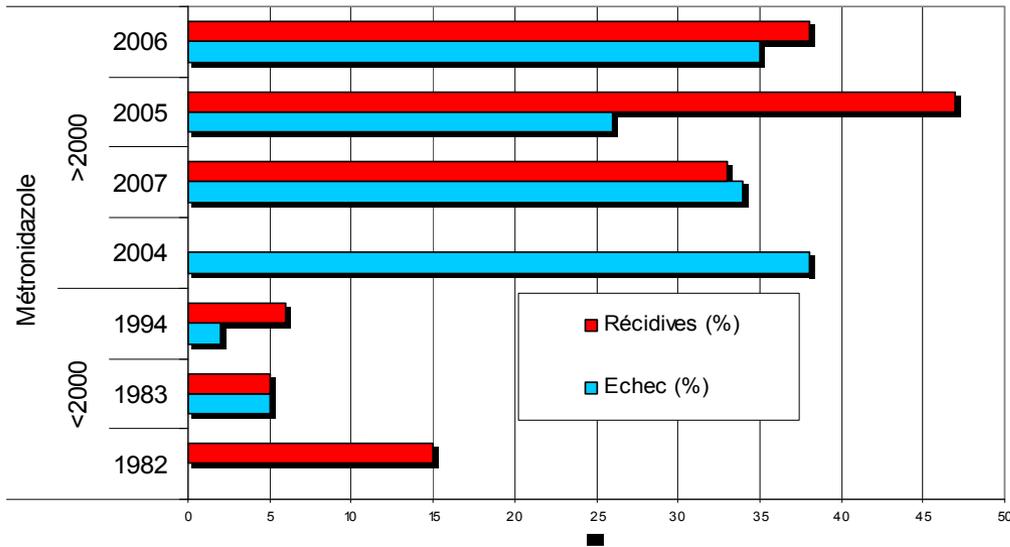
Vancomycine versus Metronidazole

	Vancomycine	Métronidazole
Absorption	Non	Oui
Effets secondaires	Non	Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique
Concentrations fécales	3100 µg/g de selles	0.4-14.9 µg/g de selles
CMI ₉₀	0.75-2 µg/ml	0.2-2 µg/ml
Souches résistantes	3% souches espagnoles (CMI 4-16 µg/ml)	6.3% CMI >16 µg/ml
Mécanisme	??	(hétérorésistance)
Impact clinique	Non	???
Coût	\$ 61	\$ 5

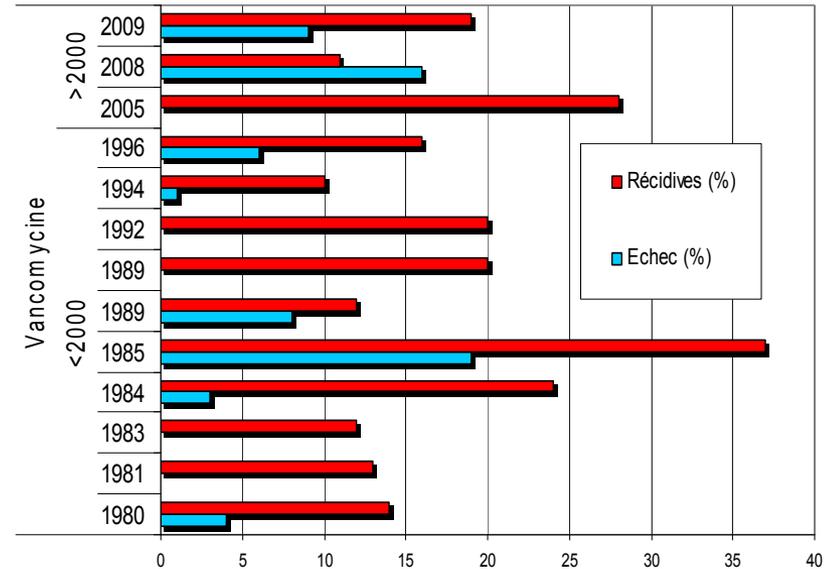
VA vs MTZ

(Aslam *et al.* Lancet Inf. Dis , 2005, 5, 549)

• Metronidazole



• Vancomycine

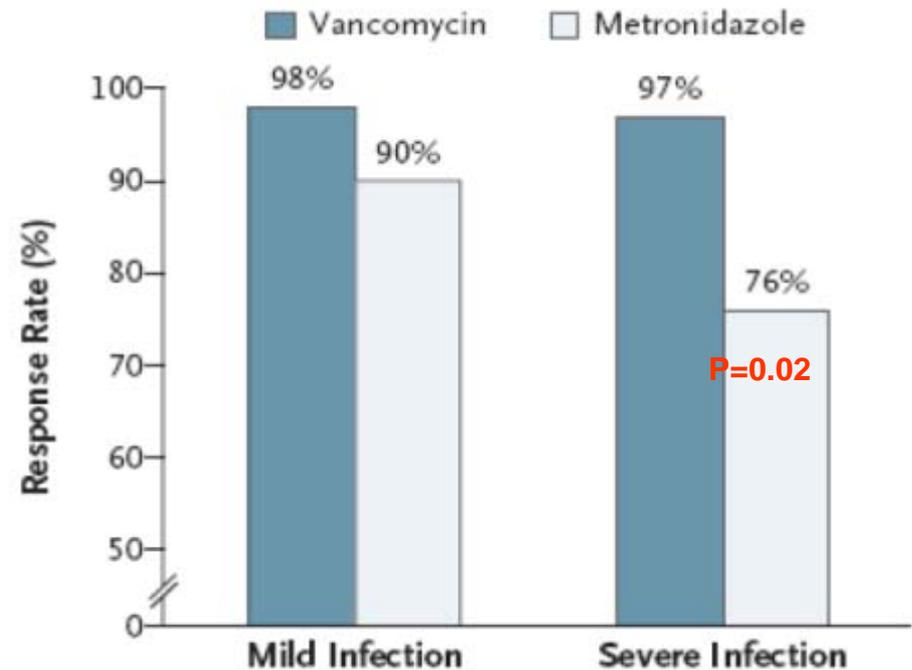


- 50% des patients ayant une ICD sont guéris par MTZ (*Pepin et al., Clin. Infect. Dis., 2005*)
- Echec thérapeutique par MTZ X2.5 entre 2002 et 2004 (9.6% vs 25.7%) *Musher DM et al., Clin Infect Dis, 2005*
- Taux de rechutes X2 chez les patients >65 ans (28.9% vs 58.4%).

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



La VA est supérieure au MTZ pour les formes sévères

Essai de Phase III : Tolevamer vs VA et MTZ

(Louie T, ICAAC 2007 P4259)

- MTZ 250x3/j vs VA 125x 4/j
- Sévérité :
 - > 10 selles/j
 - Leucocytes > 20 000/mm³
 - Douleurs abdominales

Table 2. Vancomycin versus metronidazole for treatment of *Clostridium difficile* infection.

Outcome	Proportion (%) of patients	
	Vancomycin	Metronidazole
Cure, by severity of disease		
All patients	109/133 (82)	103/143 (72)
Mild	23/27 (85)	26/33 (79)
Moderate	58/73 (80)	40/53 (75)
Severe	28/33 (85)	37/58 (65) ^a
Relapse	27/103 (23)	29/100 (29)

NOTE. Adapted from Louie et al. [33]. Data for tolevamer have been deleted.

^a $P < .05$.

Autres traitements

Autres traitements (RDBS)

Auteurs	Traitement	N pat.	Guérison (%)	Récidive (%)
Dudley <i>et al.</i> 1986	BAC 250000Ux4	15	80	42
	VA 500x4	15	100	20
Fekety <i>et al.</i> 1989	VA 125x4	24	100	21
	VA 500x4	22	100	18
Wenisch <i>et al.</i> 1996	AFus. 500mgx3	29	93	28
	MTZ 500x3	31	94	28
	VA 500x3	31	94	16
	TEI 400mgx2	28	96	7
Wullt <i>et al.</i>	AFus 250mgx3	59	83	27
	MTZ 400mgx3	55	93	29

Perspectives de traitement

Tolevamer (Genzyme): un espoir déçu

- Polymère anionique chélateur de toxines
- Essai de Phase II : TVM 6g/j (n=95) vs VA 500mg/j (n=97)
 - Non infériorité clinique (VA 91% TVM 83%)
 - Moins de rechutes (VA 19%, TVM 10%)
- Essai de Phase III interrompu (TVM 9g/j)
 - Infériorité par rapport à VA et MTZ
 - ↑ Échecs et ↑ sévérité
 - Mais diminution des récurrences
 - Tolevamer = 6% vs MTZ =18% vs VA=18%

Autres traitements

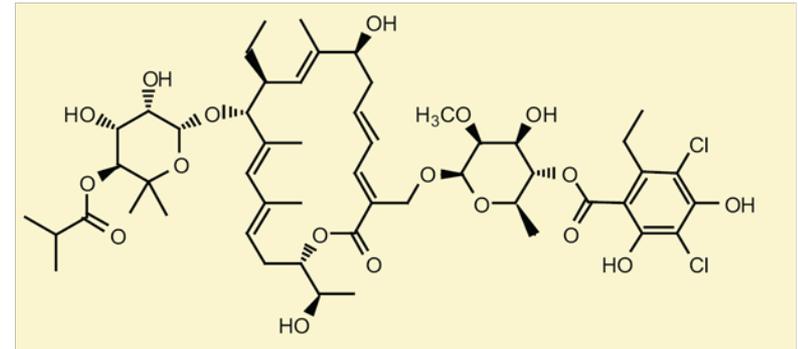
(essais enregistrés au niveau du US Institute of Health)

Laboratoires	Nom	Objectifs	Phase de développement
Optimer	Fidaxomicine	Traitement ICD	Phase III terminée
Salix	Rifaximine	Traitement ICD	Phase III terminée
Romark	Nitazoxanide	Traitement ICD	Phase III terminée
Merck	mAB anti A et B	Prévention rechutes	Phase II terminée
Acambis, Sanofi Aventis	Vaccin	Prévention rechutes	Phase II en cours
Oscient	Ramoplanine	Traitement ICD	Phase III ?
Cubist Pharmaceuticals	CB183,315	Traitement ICD	Phase II en cours
University Health Network, Toronto	Transplantation fécale	Prévention rechutes multiples	Phase III terminée

Fidaxomicine

(Miller M. et al. *Expert Opinion Pharmacother*, 2010, 11, 1569)

- ATB macrocyclique à 18C
Inhibe l'ARN polymérase (pas de résistance croisée avec les rifamycines)
- Spectre étroit
 - Gram + anaérobies et aérobies
 - Pas d'activités sur les Gram –
- Bactéricide, EPA de 10 heures
- Pas absorbé (400 mg/j 10j)
 - Concentration fécales : 1433.3 µg/g
 - Concentrations sanguines <191 ng/ml
- CMI₉₀ : 0.125 µg/ml
- Pas de résistance décrite
- Très bonne tolérance (équivalente à VA per os)



Fidaxomicine (RDB trials)

(Miller M., Expert Opinion Pharmacother 2010)

	Essai 003* (Amérique du nord) (n=629)			Essai 004 (Europe et Amérique du Nord) (n=536)		
	Guérison clinique (%)	Rechutes (%)	Guérison globale (%)	Guérison clinique (%)	Rechutes (%)	Guérison globale (%)
Fidaxomicine (200 mgx2, 10j)	88.2	15.4	74.6	91.7	12.8	79.6
Vancomycine (125 mgx4, 10j)	85.8	25.3	64.1	90.6	25.3	65.5

P<0.01

P<0.01

P<0.01

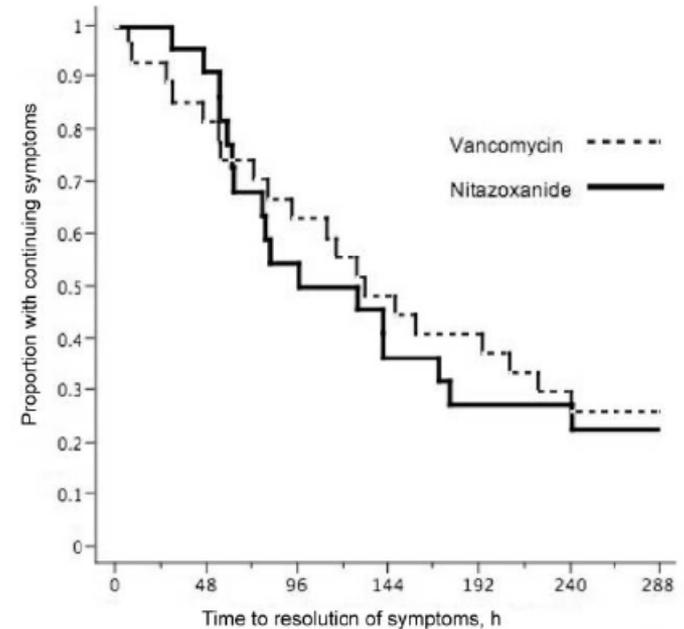
P<0.01

- * 027 : 35.9% . Pas de différence entre FDX et VA pour les rechutes (24.4% vs 23.6%)
- Sélection VRE plus faible dans groupe FDX : 7% vs 31% (p<0.001)

Nitazoxanide

(Muscher DM et al., CID 2009)

- Thiazolide
- Bloque les voies du métabolisme anaérobie (anti-protozoaire)
- CMI₉₀ = 0.125 µg/ml
- Etude randomisée double insue :
 - Nitazoxanide : 500mg/12h, 10j (n=23)
 - VA (125mg/6h, 10j) (n=27)
- Guérison : absence de SC entre J+11 et J+13
- Guérison complète : absence de rechutes à J+28



Therapy result	Severe disease		Not severe disease	
	Vancomycin group (n = 10)	Nitazoxanide group (n = 10)	Vancomycin group (n = 17)	Nitazoxanide group (n = 12)
End-of-treatment response ^a	7 (70)	8 (80)	13 (76)	9 (75)
Relapse	1 (10)	1 (10)	1 (6)	0 (0)
Sustained response	6 (60)	7 (70)	12 (71)	9 (75)

Rifaximine

- Antibiotique non absorbable utilisée aux US pour la diarrhée du voyageur
- Inhibe **synthèse ARN** : actif contre les G+ et G-
- CMI₉₀: 0.015 µg/ml (*Hecht DW, AAC 2007*)
- Efficacité comparable à celle de la VA pour la prévention ou le traitement d'ICD du hamster (*Kokkotou E. et al., AAC, 2008*)
- Essai de phase III (fin 2008): Rif vs VA
- Quelques « case report » de récurrences traités par RiF en monothérapie (*Garey K, J Clin Gastroenterol., 2009*) ou en relais de la VA (400 à 800x2/j 14j) (*Thosous, CID2007*)
- **Emergence de résistance sous traitement** (CMI >256 µg/ml) (*Johnson S., Anaerobes 2009*)

Ramoplanine

- Glycolipodepsipeptide
- Bloque la synthèse du peptidoglycane
- Pas de résistance croisée avec glycopeptides
- Spectre étroit (G+)
 - CMI₅₀: 0.25 µg/ml CMI₉₀ = 0.50 µg/ml
- Activité comparable à la VA sur colite du hamster
- Moindre sélection de spores (19/23 vs 6/23)

(Pullman J, *et al.* (44th ICAAC)

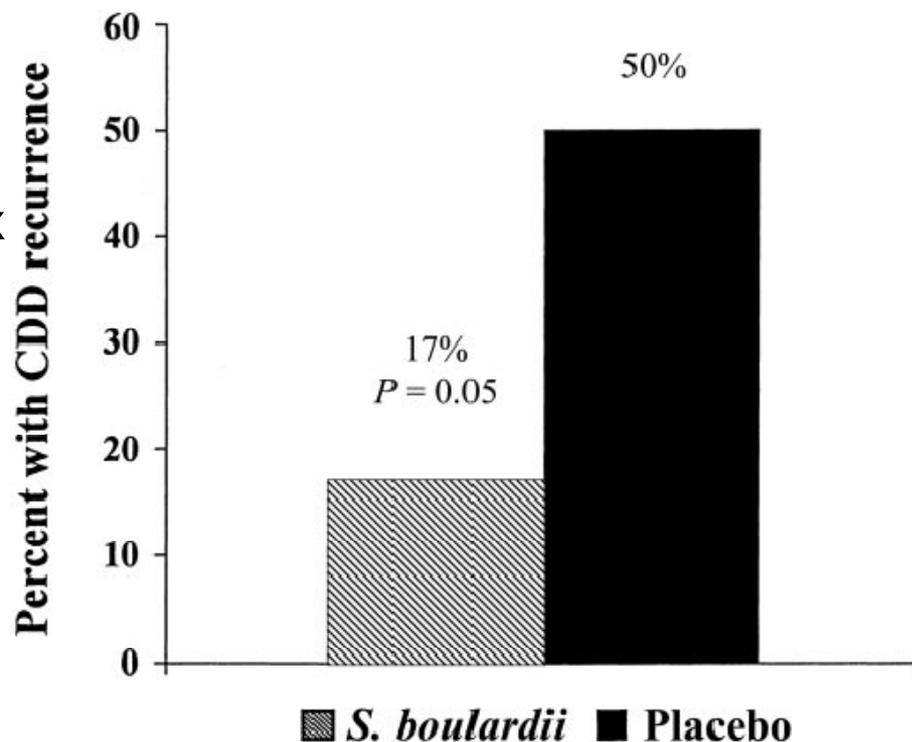
	N patients	Guérison clinique (%)	Récidives (%)
Ramoplanine 200x2 mg/j, 10j	29	83	26.3
Ramoplanine 400x2 mg/j, 10j	29	85	21.7
Vancomycine 125x4 mg/j, 10j	29	86	16.7

Traitements des récidives multiples

Probiotiques : *S. boulardii*

(Surawicz CM. Clin Infect Dis 2000;31:1012-7)

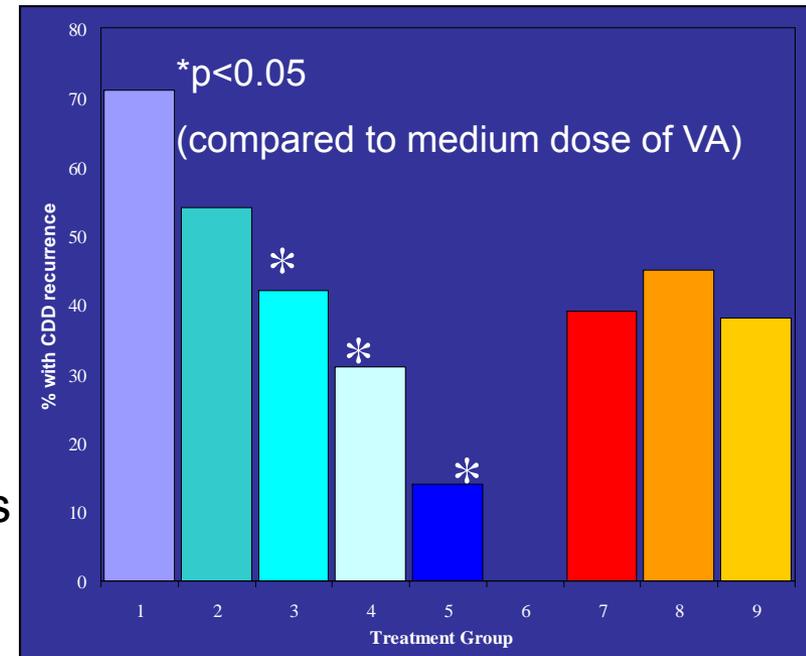
- Etude double insue randomisée, multi-site
- 209 adultes avec récurrences
- Randomisation *S. boulardii* (1 g/j x 28 j) ou Placebo
- Combiné à ATB standard
 - vanco (2 g/j x 10 j)
 - vanco (500 mg/j x 10 j)
 - metronidazole (1 g/j x 10 j)
- Suivi pendant 2 mois
- ☹️ fongémies à *S. boulardii*



Réduction significative des récurrences uniquement avec VA 2g/j + *S. boulardii*

Doses dégressives de vancomycine

- Tedesco *et al* (*Am J Gastroenterol* 1985): 22 pts avec récives traités avec succès par doses dégressives et intermittentes de VA
- McFarland *et al.* (*Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-1775)
 - 163 cas de récives 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 intermitantes

MTZ: 7-9= doses variables (500-1500 mg/d)

Immunoglobulines

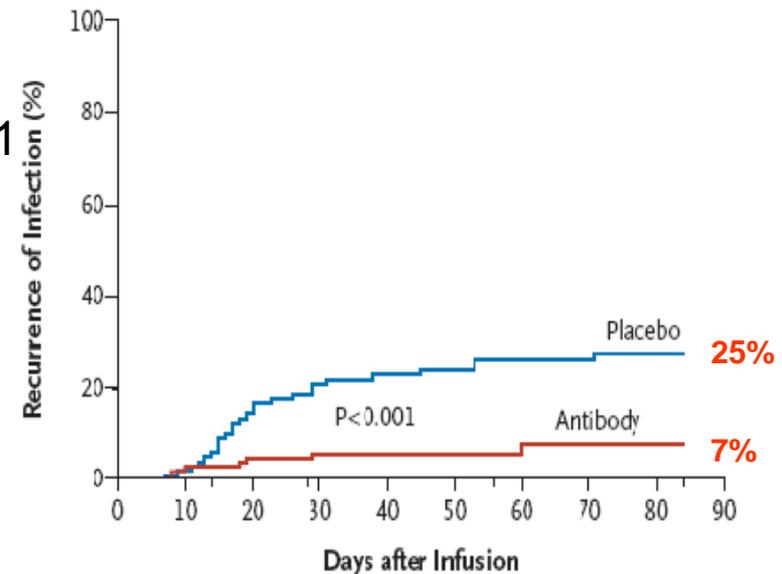
(Abougergi MS,. J Hosp Med 2010, 5:E1-9)

- Riches en Ac anti-A et anti-B
- Études rétrospectives et case reports (190 patients)
- En complément d'un traitement standard
- Hétérogénéité des posologies, rythmes d'administration
 - Posologies : 200 à 1250 mg/kg
 - 1 à 5 injections
- Efficacité variable pour le traitement des formes sévères et des rechutes multiples
- Coûteux (2800 US\$ per dose)
- Réactions Anaphylactiques (20%)

Ac Monoclonaux (Medarex, MSD)

(Lowy et al., NEJM 2010, 362, 197)

- Etude randomisée double aveugle (Phase 2)
- Traitement conventionnel (VA ou MTZ)
 - +
 - mAb CDA1 +CDB (Anti-binding site)(n=101 pts)
 - 10mg/kg , 1 perf 2 heures
 - Ou placebo (n=99 pts)
- Pas d'impact sur l'évolution de l'ICD en cours
- Différence observée quel que soit le traitement (MTZ ou VA)



	% de récurrences		
	Placebo	mAb	p
027	32%	8%	0.06
ATCD ICD	38%	7%	0.006

Vaccin

- Acambis (Sanofi Aventis): ACAM-CDIFF™
- Injections de toxoïdes (toxine A et B)
- Immunogénicité et innocuité chez le volontaire sain
- Etude de Phase II (US-UK)(NCT00772343)
 - Étude randomisée double aveugle vs placebo
 - Inclusion : 1^{er} épisode d'ICD (en complément d'un traitement standard)
 - End point : taux de rechutes

Transplantation de flore

(Borody DJ, Am J Gastroenterol 2000, 95, 3028-29

Aas J, CID 2003, 36, 580-5)

- Série de 84 patients : 90% de succès pour les rechutes multiples
- Administration par lavements ou sonde naso-gastrique
- Pb d'acceptabilité
- Essai comparatif (NCT01226992) du traitement par VA suivi de la transplantation fécale vs dose dégressive puis intermittente de vancomycine
 - Transplantation fécale : 50 g dans 500 ml (lavements)

Souches non toxigènes de *C. difficile*

(Villano et al., ICAAC 2010)

- VP 20621
- Volontaires sains < 65 ans
 - Prétraitement par vancomycine (5j)
 - Administration de VP20621 (10^4 , 10^5 , 10^8 spores pendant 14j)
 - Contrôles à J+14 (présence de CD), J+21 et J+28 (présence inconstante)

Conclusion- Recommendations

Française



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français ¹

20 juin 2008

Jun 2008

Européennes

GUIDELINES 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)

M. P. Bauer¹, E. J. Kuijper² and J. T. van Dissel¹

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

CMI 2009, 15, 1067

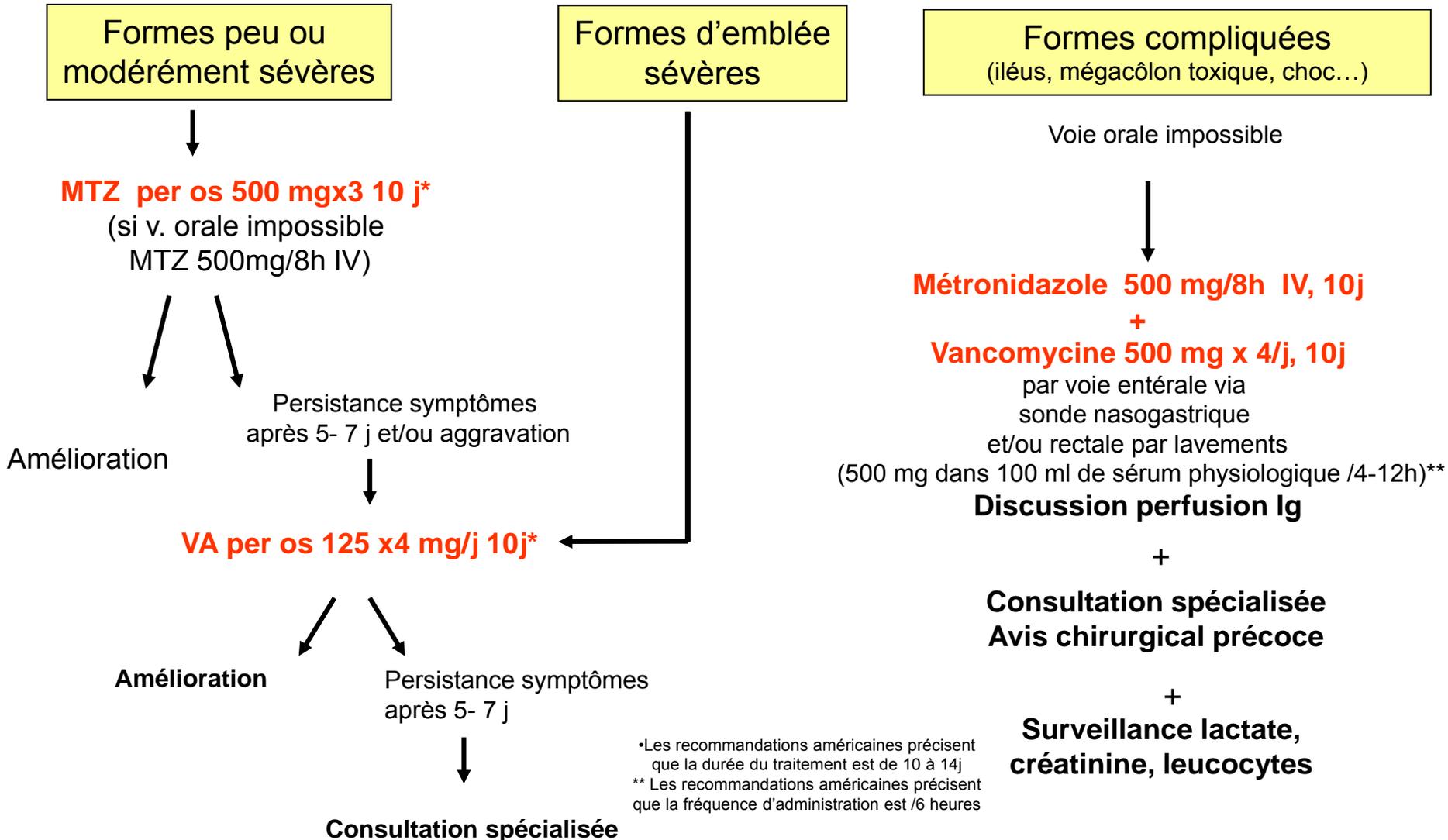
Américaines

SHEA-IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

ICHE 2010; 31 : 431

Recommandations 1^{er} épisode



Sévérité des infections à *C. difficile* (ICD)

IDSA/SHEA (Cohen et al., 2010)	ESCMID (traitement) (Bauer et al., 2009)	ESCMID (surveillance) (Kuijper et al., 2006)
<p>ICD de sévérité moyenne à modérée Leucocytes <15000/mm³ et Créatinine <1.5 x valeur de base</p> <p>ICD sévère Leucocytes >15000/mm³ ou Créatinine >1.5 x valeur de base</p> <p>ICD compliquée - hypotension, choc, ileus, ou mégacolon</p>	<p>Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre >38°5 C - Frissons - Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique) - Signes de péritonite - Signes d'iléus - Leucocytose >15000/mm³ - Augmentation créatinine > 50% la valeur initiale - Pseudomembranes à l'endoscopie - Distension colique (radiologie) - Epaissement paroi colique (radiologie) - Densité de la graisse péri-colique - Ascite sans autre explication 	<p>Critères de sévérité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Admission dans l'ES pour ICD - Admission en réanimation pour complication - Colectomie pour mégacolon toxique, perforation ou colite réfractaire - Décès à J+30 ou CDI est la cause directe ou contributive - Leuco >20000/mm³ (France) <p><i>-Pas de signes de sévérité mais terrain+++ (age, comorbidités, admission en réa, immunodéficience)</i></p>

Recommandations récidives

1^{ère} Récidive

Si réponse au
métronidazole
lors du 1^{er} épisode

Métronidazole ⁽²⁾ Per os
500 mg x 3/jour
pendant 10-14 jours

Si échec au
métronidazole lors du
1^{er} épisode

Vancomycine ⁽²⁾ Per os
250 mg à 500 mg x 4/jour
pendant 10-14 jours

Récidives multiples

Consultation spécialisée

Vancomycine dégressives et intermittentes

125mg x4 pour 7 jours
125mg 2x/j pour 7 jours
125mg /j pour 7 jours
125mg tous les 2 jours pour 7 jours
125mg tous les 3 jours pour 14 jours

Autres options possibles :

- Va x 10 j + *S. boulardii* (Ultra-levure) x 30 j
- Transplantation de flore fécale
- Va + rifampicine x 10 j
- Va x 10 j ± immunoglobulines polyvalentes

Prévention des ICD

PRÉVENTION (Avis du HSCP du 20 juin 2008)

- **Prévention des ICD**

- prévention primaire = prescription antibiotique raisonnée (« A »)
- réduction de prescription de certains antibiotiques corrélée à la réduction de l'incidence des ICD

Climo MW et al, *Ann Intern Med* 1998
Carling P et al, *ICHE* 2003
Khan R et al, *JHI* 2003
Pear SM et al, *Ann Intern Med* 1994

- **Prévention de la transmission croisée**

- diagnostic rapide des ICD
- isolement géographique / *cohorting* (levée 48-72h après fin des symptômes)
- précautions « contact »
- renforcement du port de gants (« A »)
- renforcement de l'hygiène des mains
 - inefficacité des produits hydro-alcooliques
 - seule l'action mécanique du lavage est efficace
- entretien des locaux (hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif)

INSPQ, 2005

Boyce JM et al, *ICHE* 2002

Bundles of measures++++

INTERVENTIONS TO CONTROL OUTBREAKS OF *C. difficile*-ASSOCIATED DISEASES

Type of intervention	Frequency of positive culture BEFORE	AFTER	Authors (year)
Restrictive use of cefuroxime	2.1%**	0.9 %	McNulty (1997)
Education, vinyl gloves	7.7 ‰/°°*	1.5 ‰/°°	Johnson (1990)
Screening , segregation cohorting, enteric precautions	1.5 ‰/°°*	0.3 ‰/°°	Struelens (1991)
Single use disposable thermometers	2.7 ‰/°°***	1.76 ‰/°°	Brooks (1992)
Use of hypochlorite disinfectant	8.6 ‰/°°***	3.3 ‰/°°	Mayfield (2000)

* p.1000 admissions ** p.100 admissions ***p.1000 patient-days

L'impact de l'optimisation antibiotique est plus important que les précautions « contact »

(Valiquette L, CID 2007, 45, S112-121)

- Comparaison de séries temporelles
- Période épidémique 027
- -20% consommation ATB et -60% ICD nosocomiale

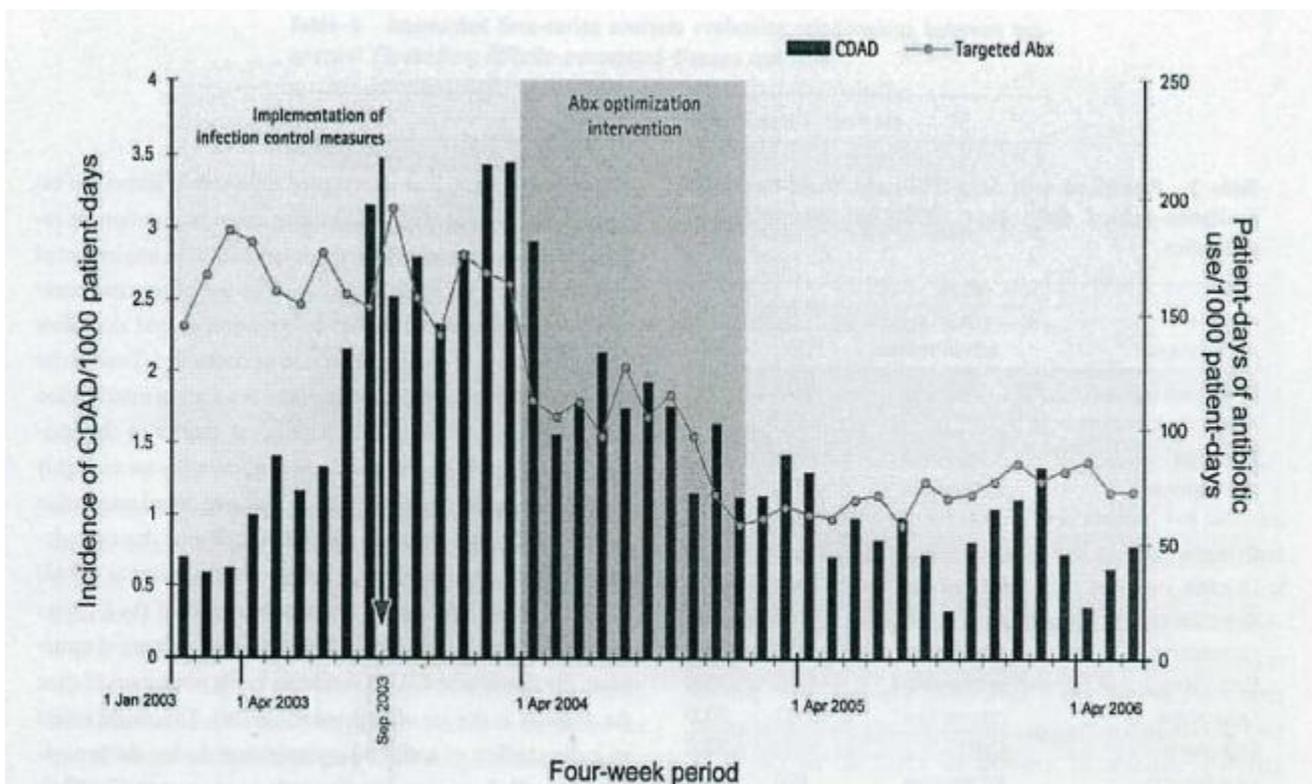


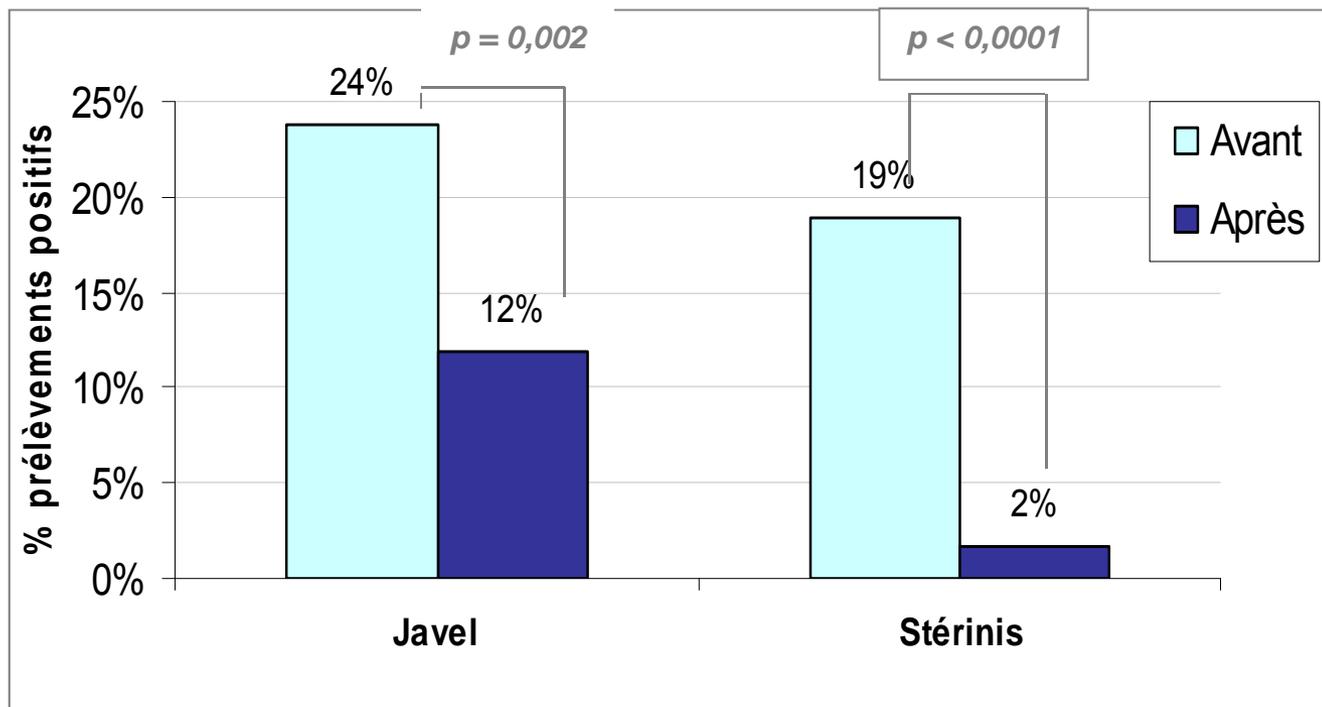
Figure 2. Targeted antibiotic (Abx) consumption and nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) incidence per 1000 patient-days of hospitalization.

Comparaison Javel 0.5% - Peroxyde d'hydrogène

(Menuet D, Verachten M., Girou E., Barbut F., 2007, unpublished)

- Etude bicentrique *in situ* de type avant-après:

- Bras J : 388 (16 chambres)
- Bras S : 360 (15 chambres)



- Réduction de la contamination significative dans les 2 bras :
→ Diminution relative de la contamination : **J = 50%** ; **S = 91%**

Conclusion

- Toujours les mêmes molécules depuis 30 ans....
- Nouvelles approches intéressantes pour la prévention des rechutes:
 - Mab
 - Vaccin
 - Fidaxomicine
 - Transplantation de flore

Prise en charge des colites fulminantes

(Sailhamer EA et al., Arch Surg. 2009, 144, 433-9)

Table 5. Colectomy and Mortality in 136 Patients Admitted to the Hospital With Fulminant *Clostridium difficile* by Hospital Department

	No. (%) of Patients		P Value
	Surgical Department ^a	Nonsurgical Department ^a	
Colectomy	40/47 (85.1)	10/89 (11.2)	<.001
Mortality	6/47 (12.8)	35/89 (39.3)	.001
Mortality after colectomy	5/40 (12.5)	7/10 (70.0)	<.001

Bénéfice nette pour les patients en choc septique
À réaliser précocement (avant lactate >5 mmole/l)

Autres

- **REP 3223 (Replidyne)**
 - Diaryldiamine
 - Actif sur Gram+ anaérobies
 - $\text{CMI}_{50} = 0.5 \mu\text{g/ml}$
 - $\text{CMI}_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$
 - Inhibe synthèse des toxines et la sporulation
- **CB-183,315 (Cubist)**
 - Lipopeptide à spectre étroit
 - Non absorbé
 - Efficace sur la colite du hamster

CIBLE DES TRAITEMENTS

