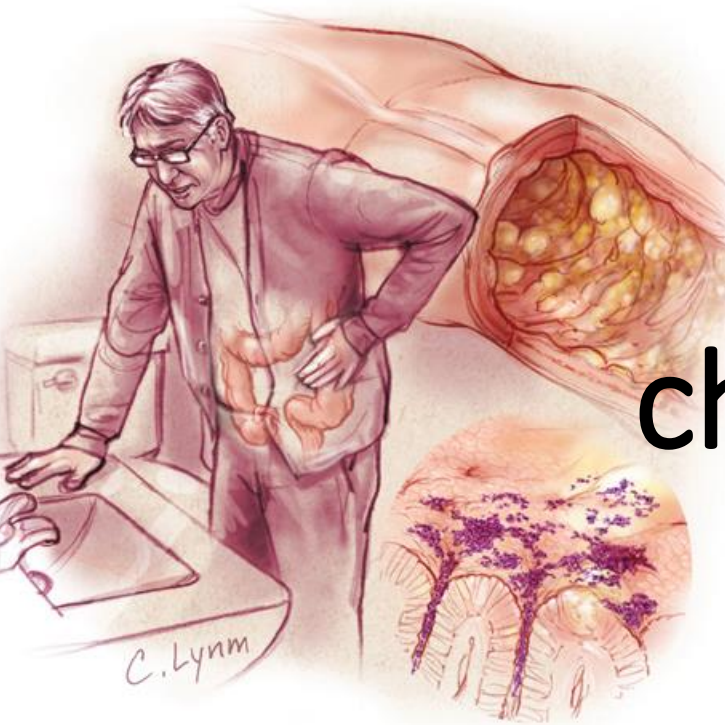


Journée régionale des référents bretons en antibiothérapie, 31 mai 2022



Quoi de neuf dans la prise en charge du *Clostridioides difficile* ?

Rozenn LE BERRE

Département de médecine interne, vasculaire et pneumologie, CHRU Brest
INSERM UMR 1078

UNIVERSITÉ
DE BRETAGNE
OCCIDENTALE

Université
de Bretagne
Occidentale

 **Inserm**



Plan

- Les 2 supers-pouvoirs de *C. difficile*
- Nouvelles recommandations thérapeutiques des infections à *C. difficile* (ICD) en 2021
 - Définitions
 - Fidaxomycine
 - Bezlotoxumab
 - TMF
 - ICD sévère
- Perspectives

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) S1–S21



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: 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



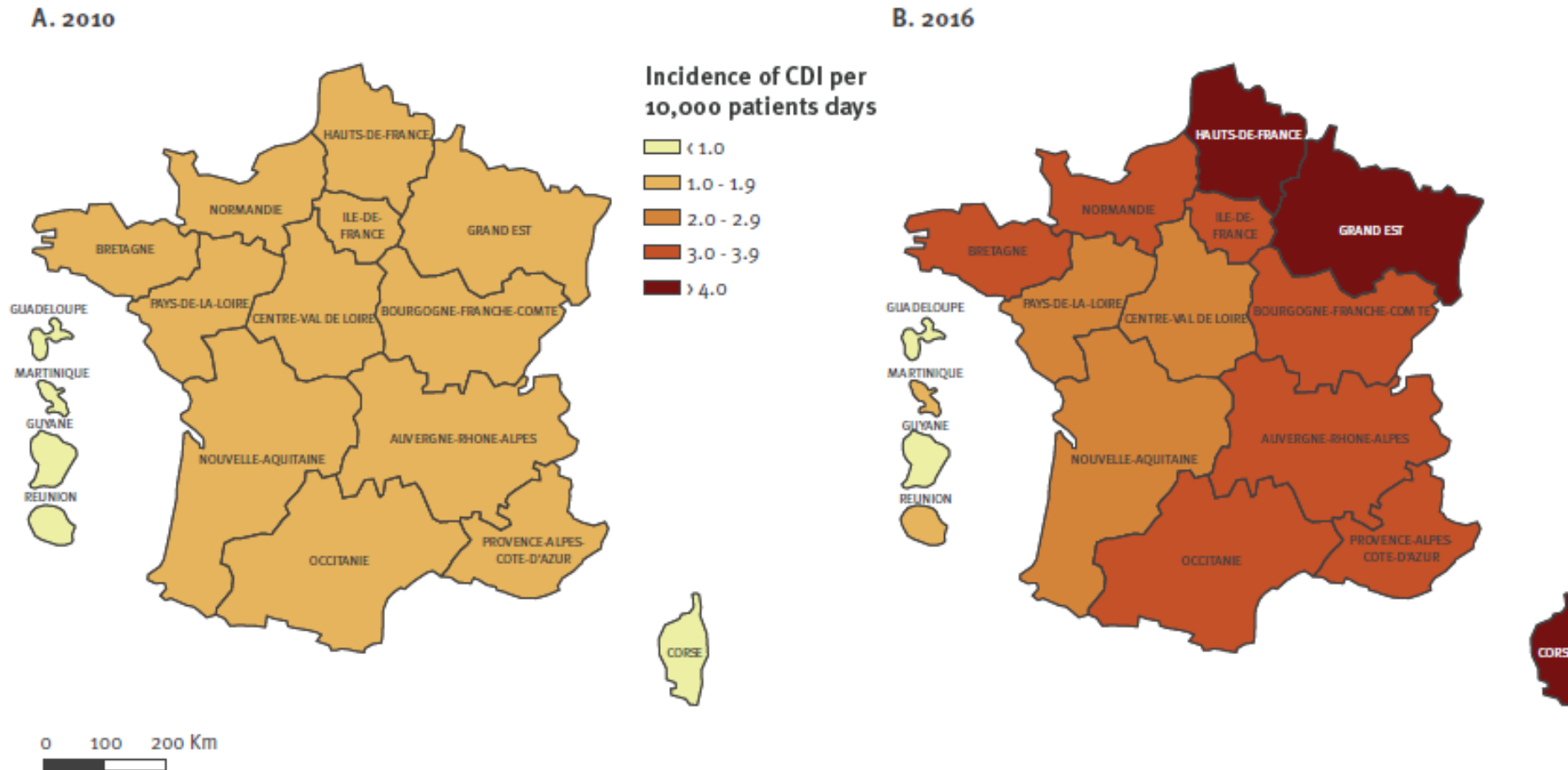
Epidémiologie : augmentation de l'incidence de l'ICD

Incidence d'ICD :

1,5/10 000 personnes-jours en 2010

3,4/10 000 personnes-jours en 2016

: ↑14%/an (IC 95%: 13-16)



CDI: Clostridioides difficile infection; PSMI: The French national uniform hospital discharge database.

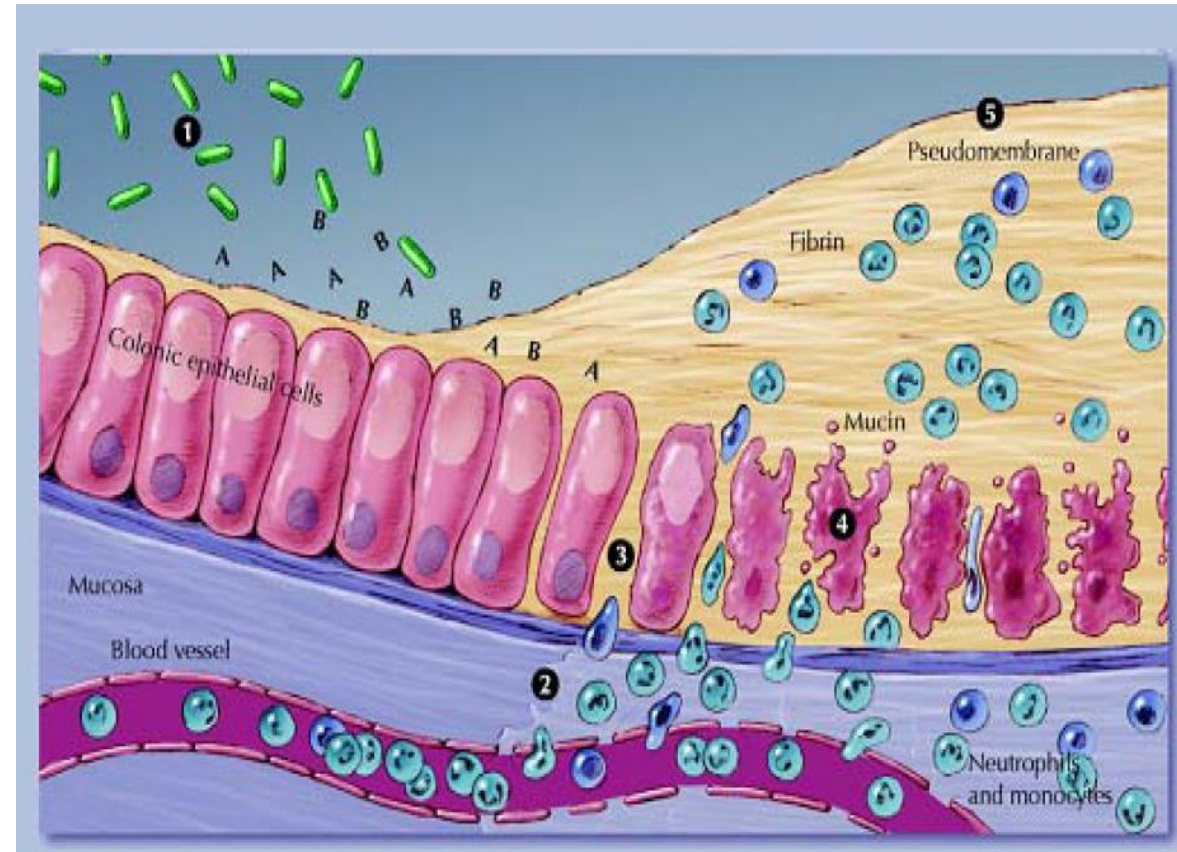
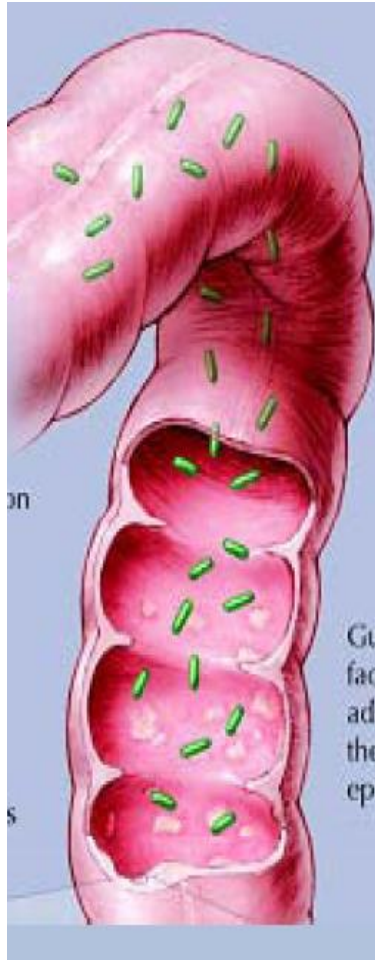
Source: Geofla région 2016, Santé Publique France.

Colomb-Cotinat, Eurosurveillance 2019

C. difficile : 2 supers pouvoirs!



Toxines A et B



C. difficile : 2 supers pouvoirs!



Forme sporulée



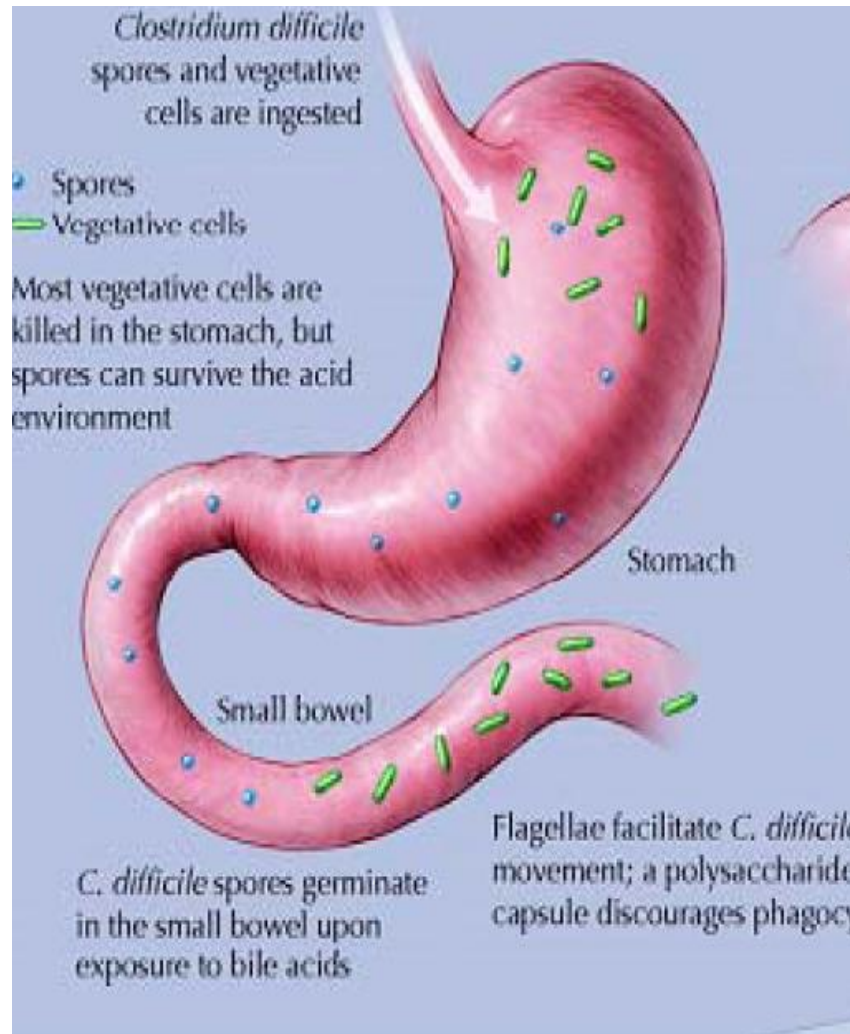
Germination



Sporulation



Forme végétative



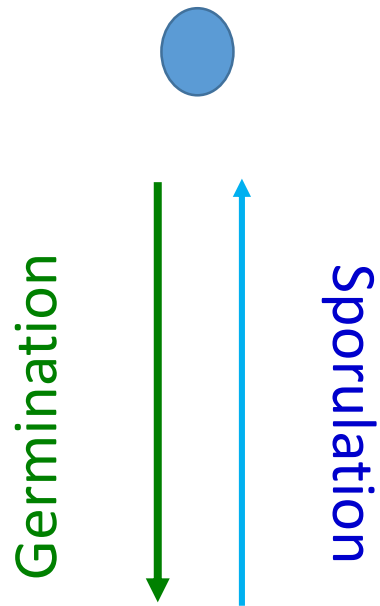
C. difficile : 2 supers pouvoirs!



Forme sporulée

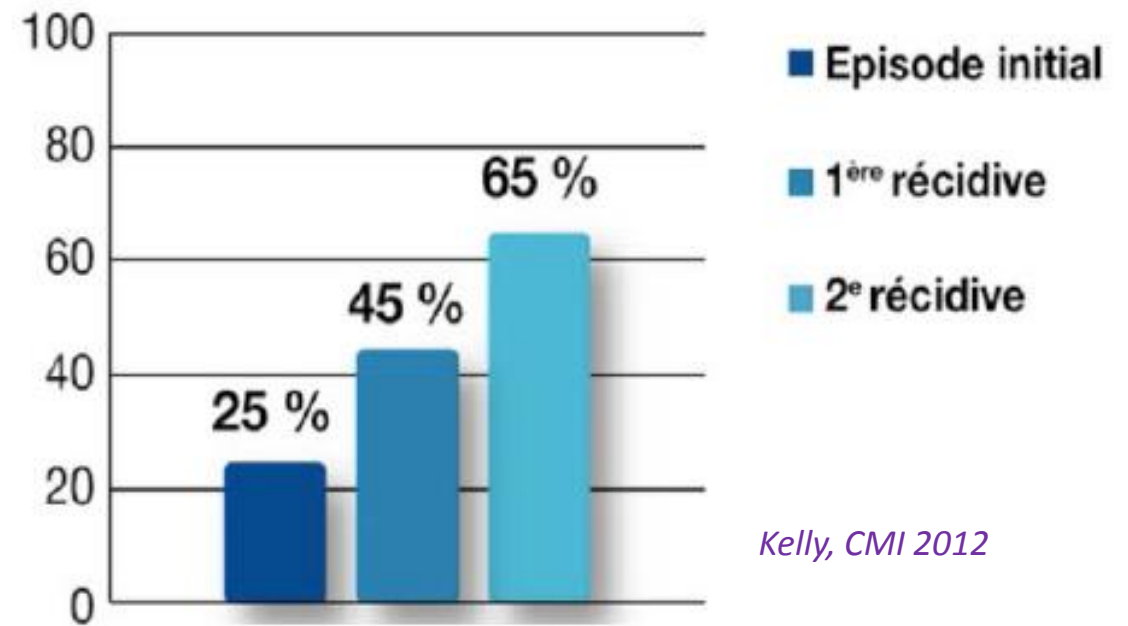
3 conséquences cliniques :

- Absence d'activité des SHA sur les formes sporulées → lavage mécanique des mains
- Nécessité d'utilisation de solutions sporicides pour désinfecter l'environnement extérieur du patient
- Récidives des ICD



Forme végétative

Risque de récurrence en fonction de l'épisode



Définitions

ICD

Diarrhées

Ou colite pseudomembraneuse à l'endoscopie

Ou imagerie compatible

+ *C. difficile* → toxines

ATB 10 jours selon
recommandations

J0

J3

J10

J12

Réponse précoce au traitement

À évaluer 3 j après le début traitement

Et jusque 48 h après la fin du traitement

Guérison précoce (sustained cure)

Réponse au traitement sans récurrence

Définitions

ICD

ATB 10 jours selon recommandations

J0

J5

J10

ICD réfractaire
Absence de réponse après 3 à 5 j de traitement

ICD traitée
efficacement

Intervalle libre < 8 semaines sans SF

Récidive
(réapparition de diarrhée,
C. difficile+)

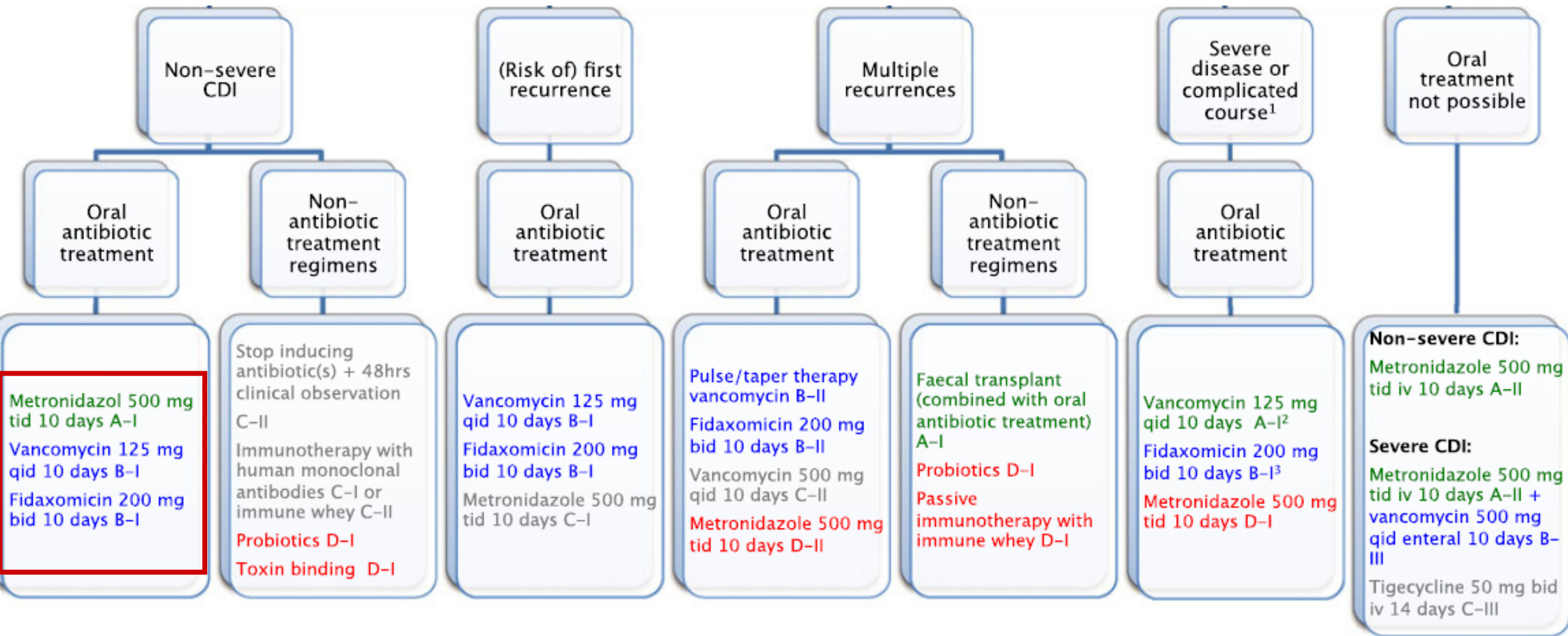
Facteurs de risque de récurrence ICD



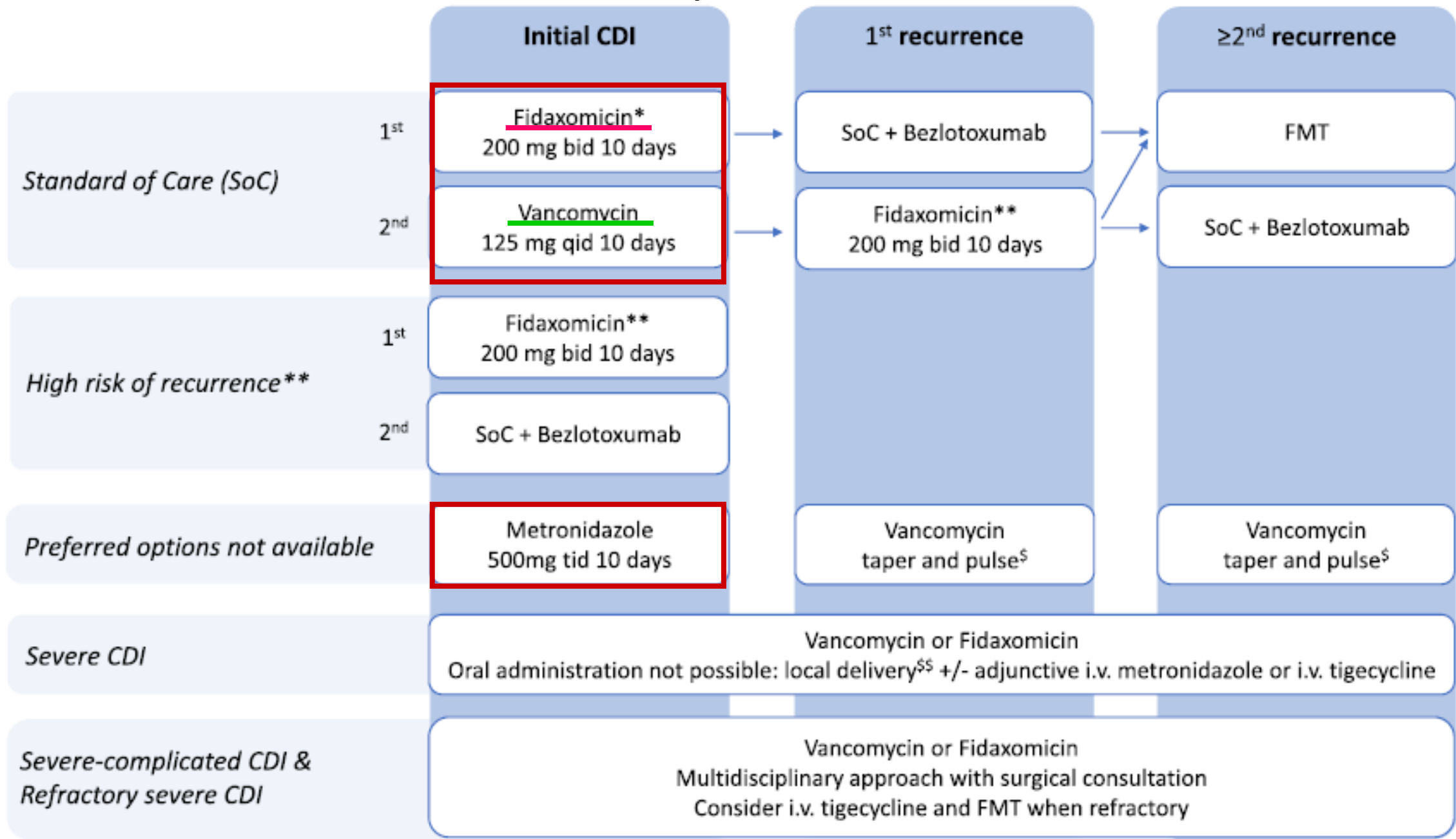
FDR DE RECIDIVE D'ICD	FDR D'ICD SEVERE
Âge > 65 ans (A)	Âge > 65 ans (A)
	multiples comorbidités (A)
ATCD d'ICD (A)	
ATCD d'ICD associée aux soins et d'hospitalisation dans les 3 derniers mois (B)	
Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (B)	
Utilisation concomitante d'ATB autre que ceux prescrits pour l'ICD (B)	

~~Comorbidités sévères et/ou insuffisance rénale~~

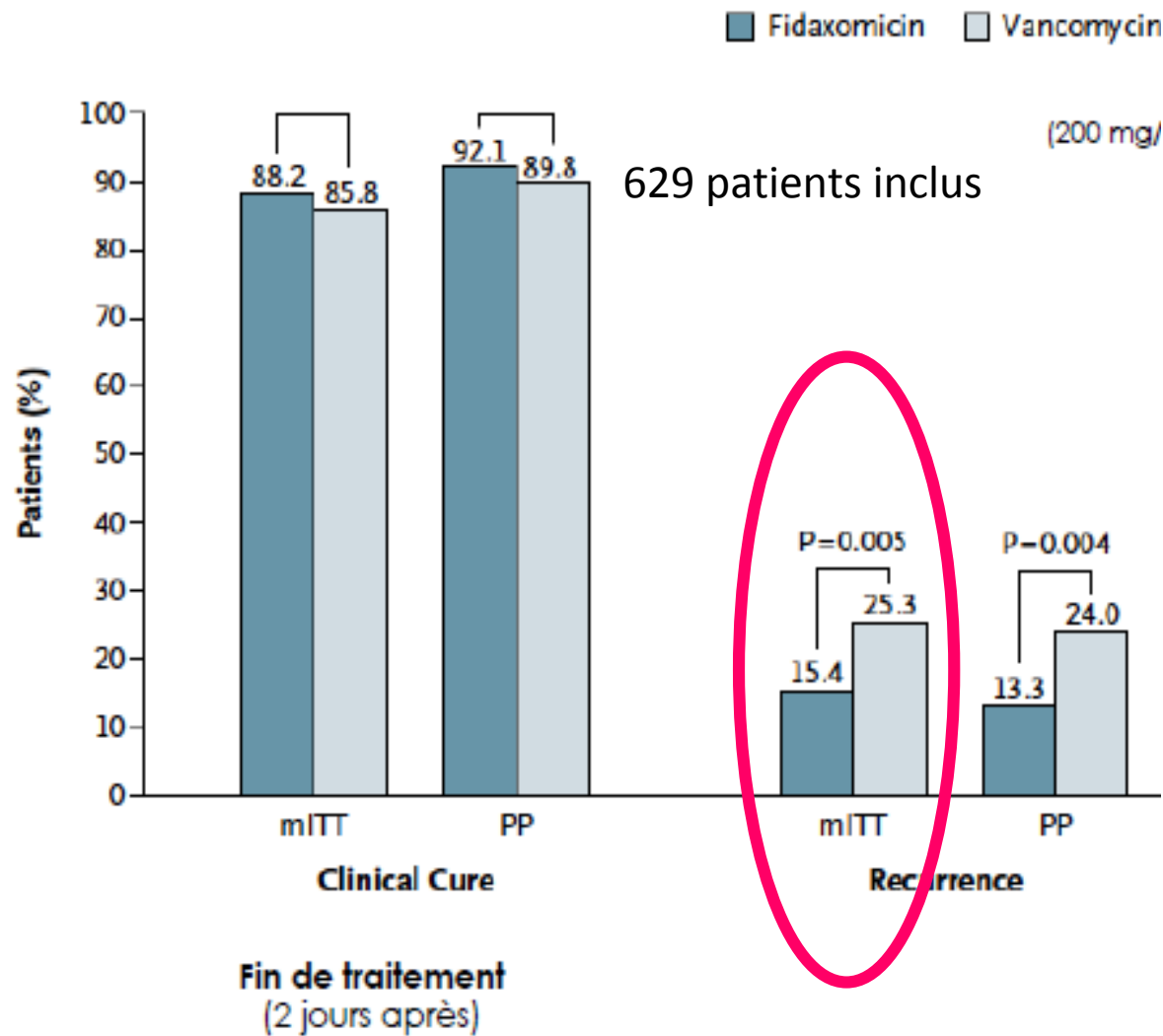
Recommandations européennes 2014



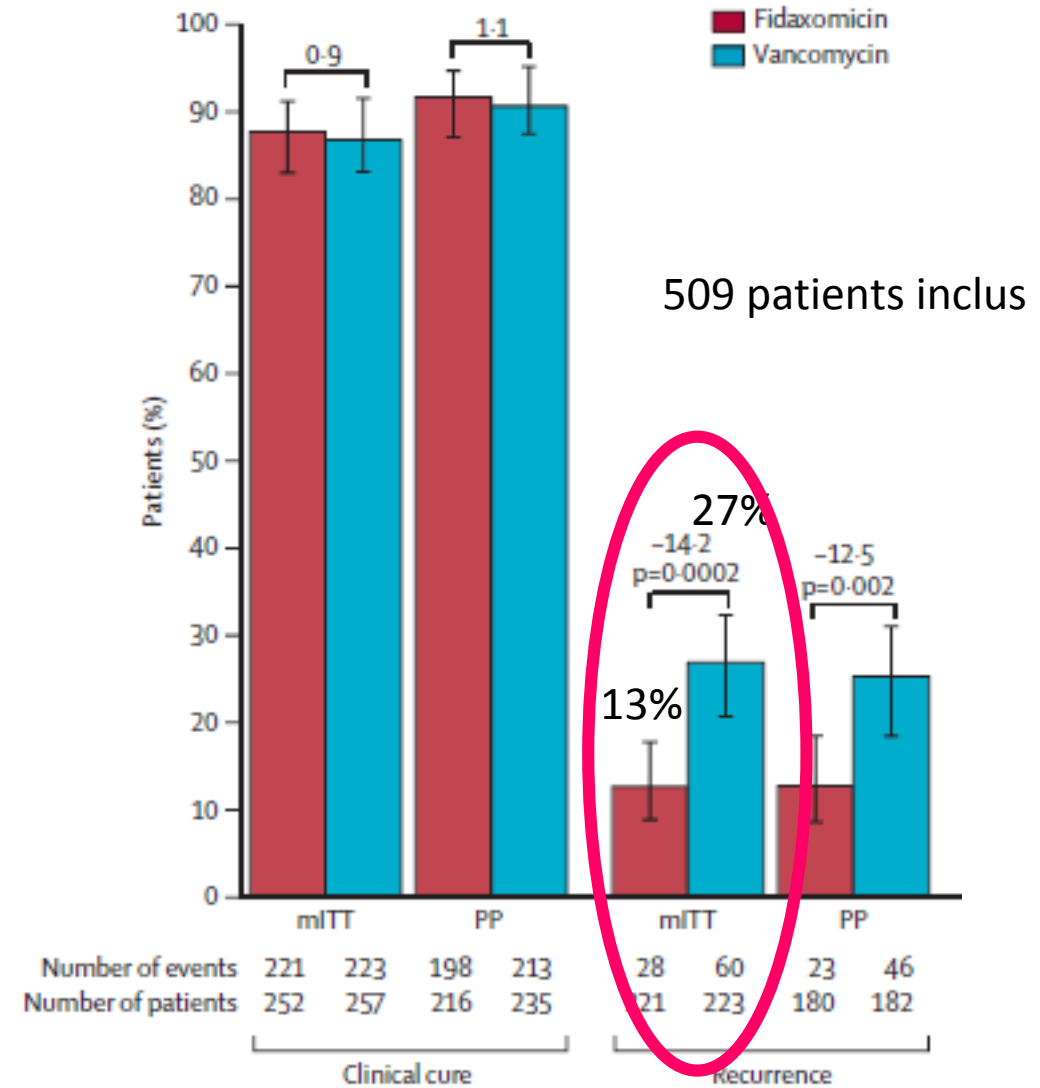
Recommandations européennes 2021



Fidaxomyline versus vancomycine : récurrence à 4 semaines

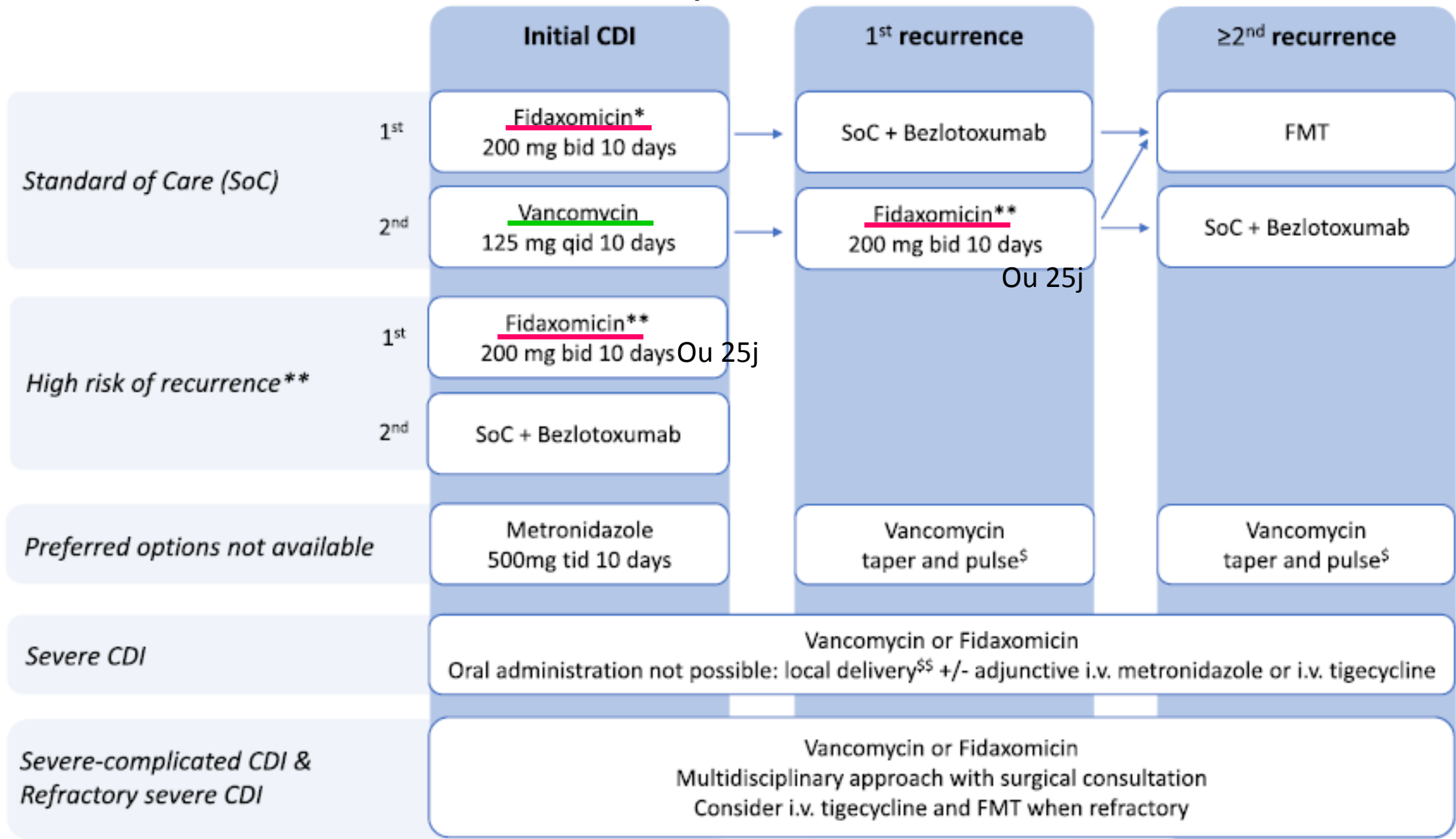


Louie, NEJM 2011



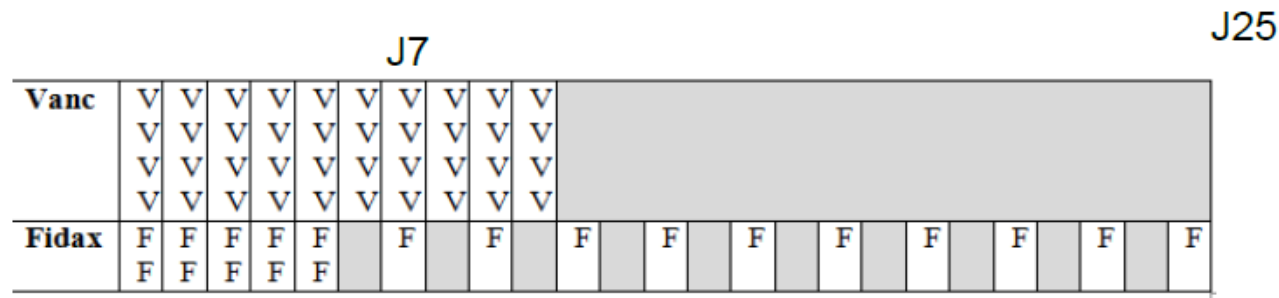
Cornely, Lancet Inf Dis 2012

Recommandations européennes 2021

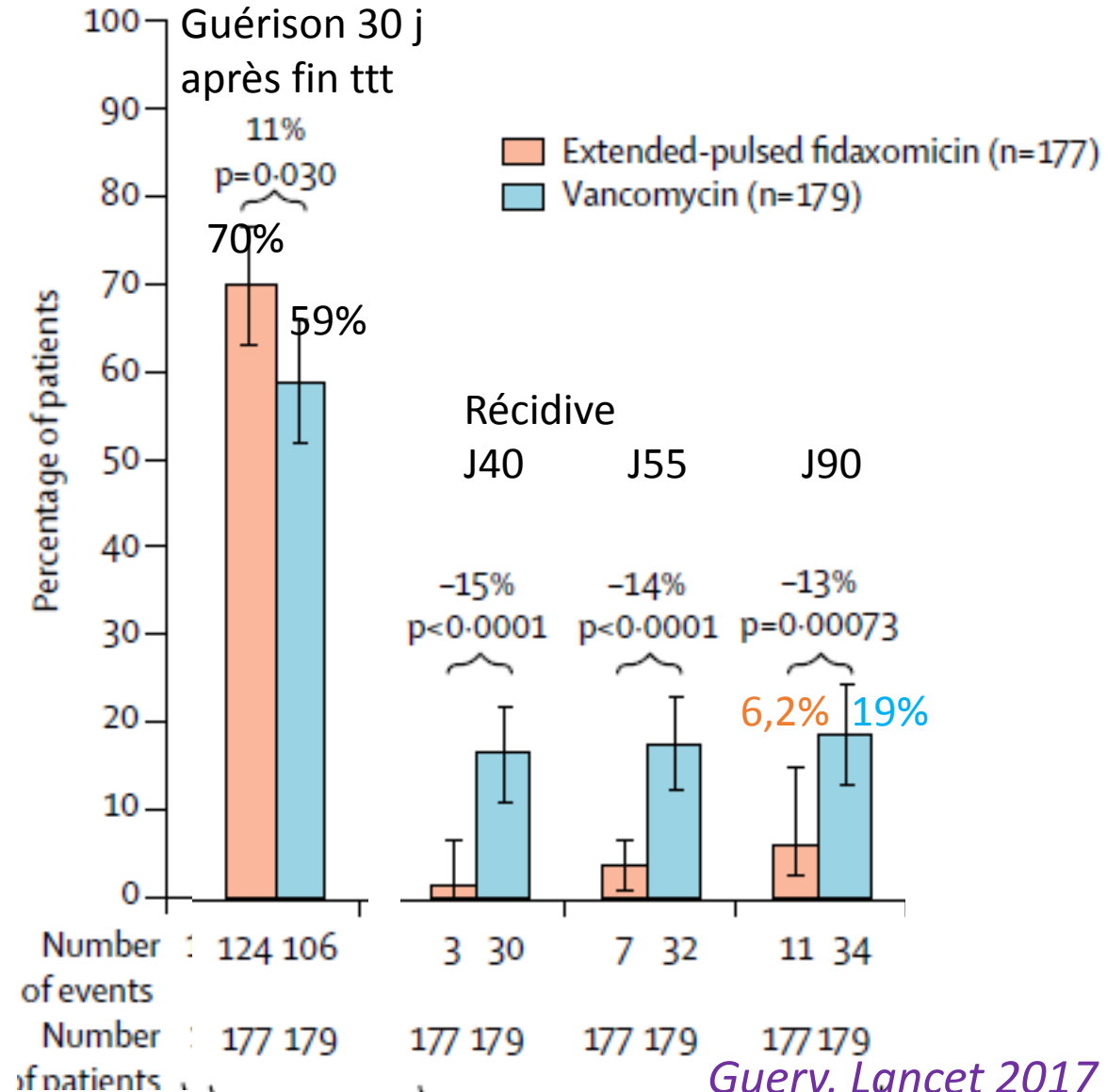


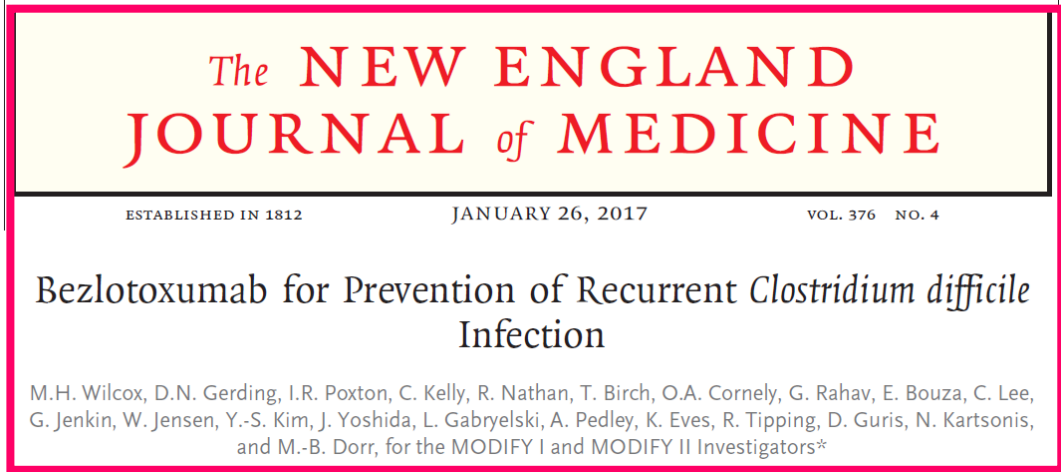
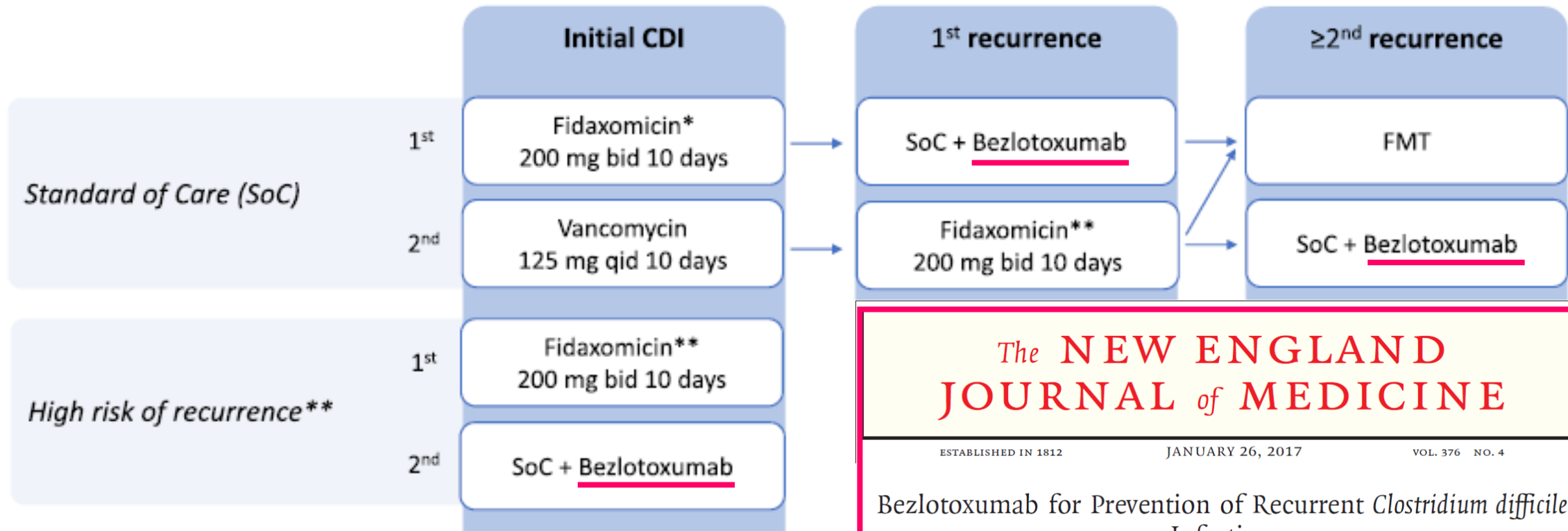
Fidaxomycine à durée prolongée, protocole EXTEND

Etude randomisée, contrôlée, en ouvert
364 ICD chez les > 60 ans



	Fidaxo.	Vanco.
<i>Clostridium difficile</i> infection severity†		
Severe	63 (36%)	67 (37%)
Non-severe	114 (64%)	112 (63%)
Number of previous <i>C difficile</i> infection occurrences in the past 3 months‡		
0	141 (80%)	140 (78%)
1	26 (15%)	29 (16%)
2	10 (6%)	10 (6%)
Use of antibiotics for condition other than <i>C difficile</i> infection‡		
Yes	128 (72%)	129 (72%)
No	49 (28%)	50 (28%)





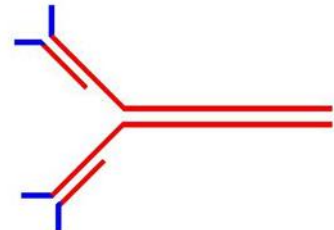
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence

Dale N. Gerding,¹ Ciaran P. Kelly,² Galia Rahav,³ Christine Lee,^{4,5} Erik R. Dubberke,⁶ Princy N. Kumar,⁷ Bruce Yacyshyn,⁸ Dina Kao,⁹ Karen Eves,¹⁰ Misoo C. Ellison,¹¹ Marv E. Hanson,¹² Dalva Guris,¹⁰ and Marv Beth Dorr¹⁰



Ac monoclonal humain contre la toxine A /B de *C. difficile*

Bezlotoxumab

2 essais phase 3, double aveugle, randomisée, placebo-contrôle

Inclusion : 2559 patients ICD n°1 ou n°2

SOC : metronidazole (46%) ou vancomycine (46%) ou fidaxomyline (4%)

Puis Ac anti-toxine A ou B ou A+B ou placebo : IV sur 1 h

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

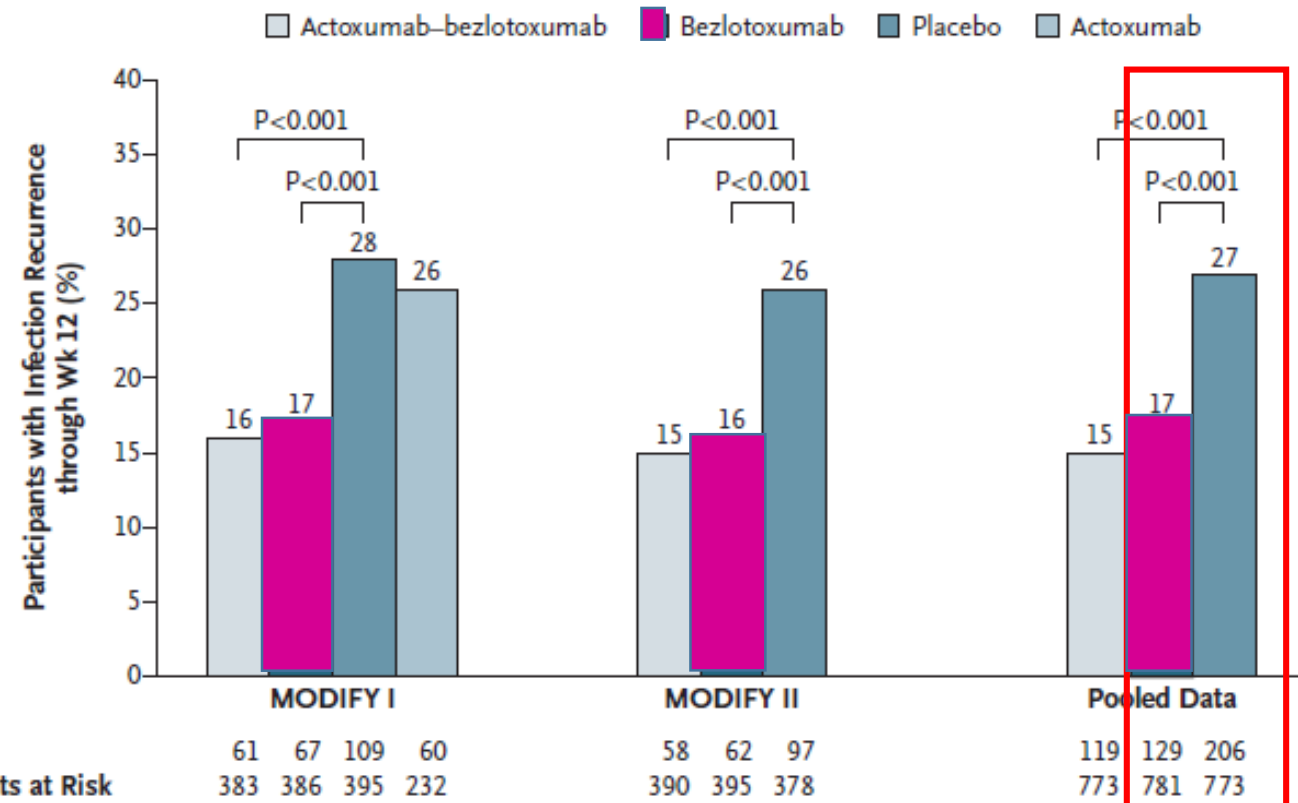
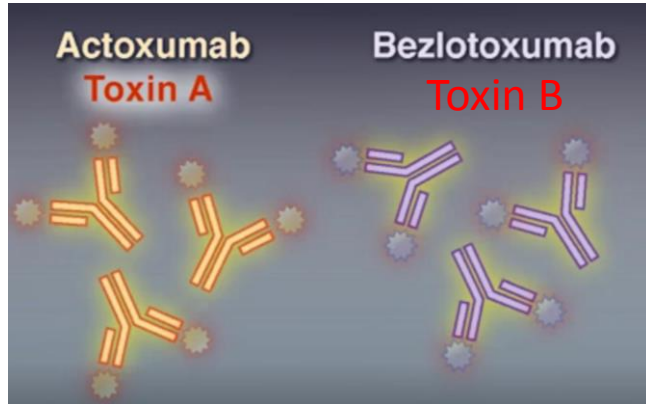
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 26, 2017

VOL. 376 NO. 4

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*



Effets II : similaires dans les différents groupes

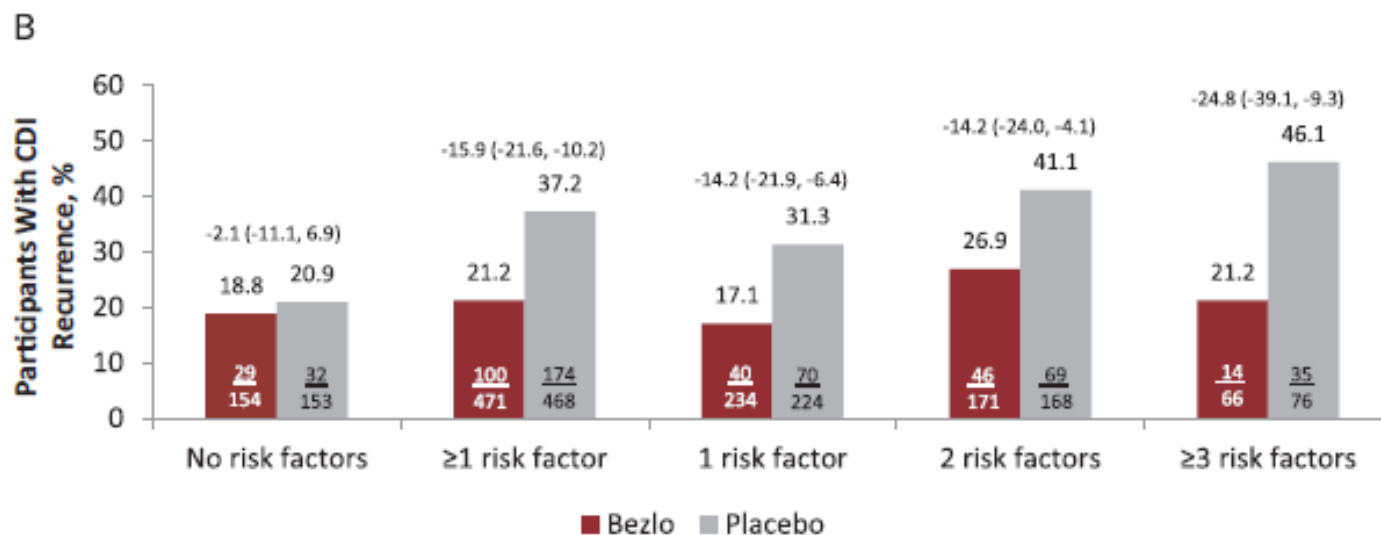
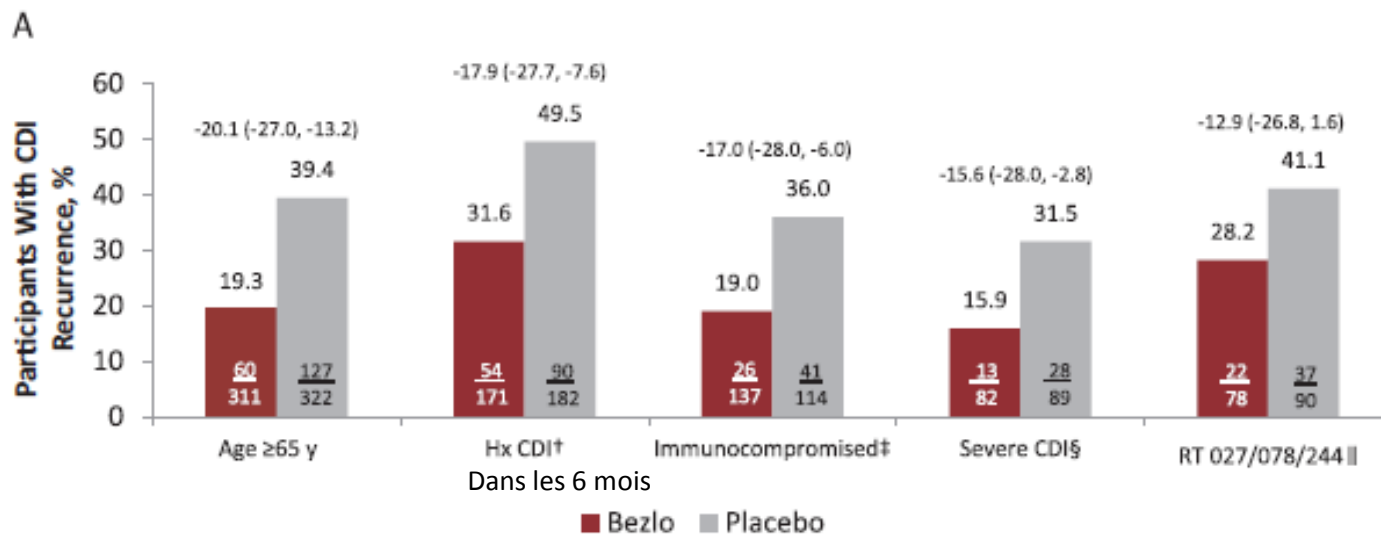
Bezlotoxumab

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence

CID 2018

Analyse post-hoc de MODIFY I/II

Dale N. Gerding,¹ Ciaran P. Kelly,² Galia Rahav,³ Christine Lee,^{4,5} Erik R. Dubberke,⁶ Princy N. Kumar,⁷ Bruce Yacyshyn,⁸ Dina Kao,⁹ Karen Eves,¹⁰ Misoo C. Ellison,¹¹ Mary E. Hanson,¹² Dalya Guris,¹⁰ and Mary Beth Dorr¹⁰



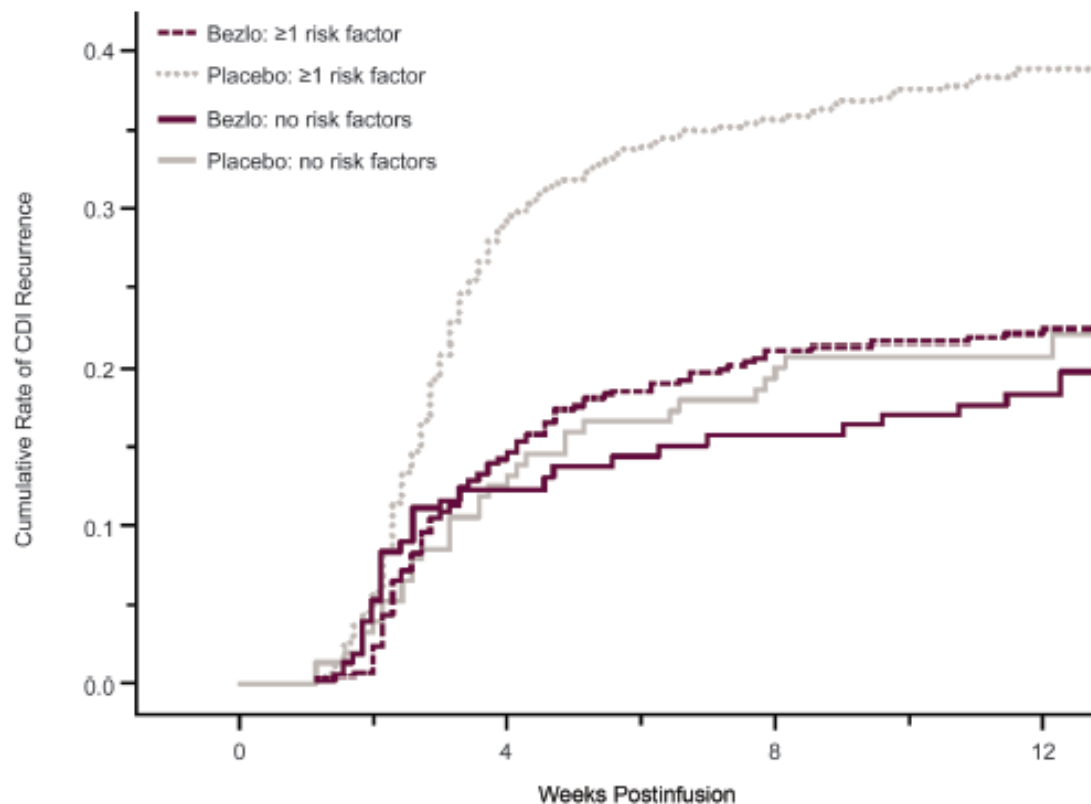
Bezlotoxumab

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for

Analyse post-hoc



Bruce Yacyshyn,⁸ Dina Kao,⁹ Karen Eves,¹⁰



No. at Risk

	0	4	8	12
Bezlo: No risk factors	154	134	125	71
Bezlo: ≥1 risk factor	471	380	336	205
Placebo: No risk factors	153	127	115	62
Placebo: ≥1 risk factor	468	307	268	146

Kaplan-Meier rate estimates (95% CI)—%

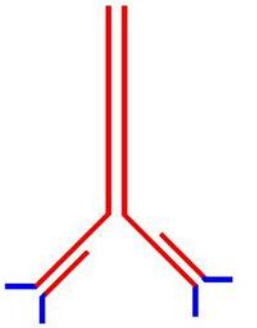
	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Bezlo: No risk factors	12.3 (7.1 - 17.5)	15.7 (9.9 - 21.4)	18.4 (12.3 - 24.6)
Bezlo: ≥1 risk factor	14.7 (11.4 - 17.9)	21.1 (17.3 - 24.9)	22.4 (18.5 - 26.2)
Placebo: No risk factors	13.2 (7.8 - 18.6)	20.0 (13.6 - 26.5)	20.7 (14.2 - 27.3)
Placebo: ≥1 risk factor	29.5 (25.3 - 33.7)	35.6 (31.2 - 40.0)	38.8 (34.3 - 43.4)

■ Bezlo ■ Placebo

Bezlotoxumab, ZINPLAVA®

Ac monoclonal humain dirigé contre la toxine B de *C. difficile*

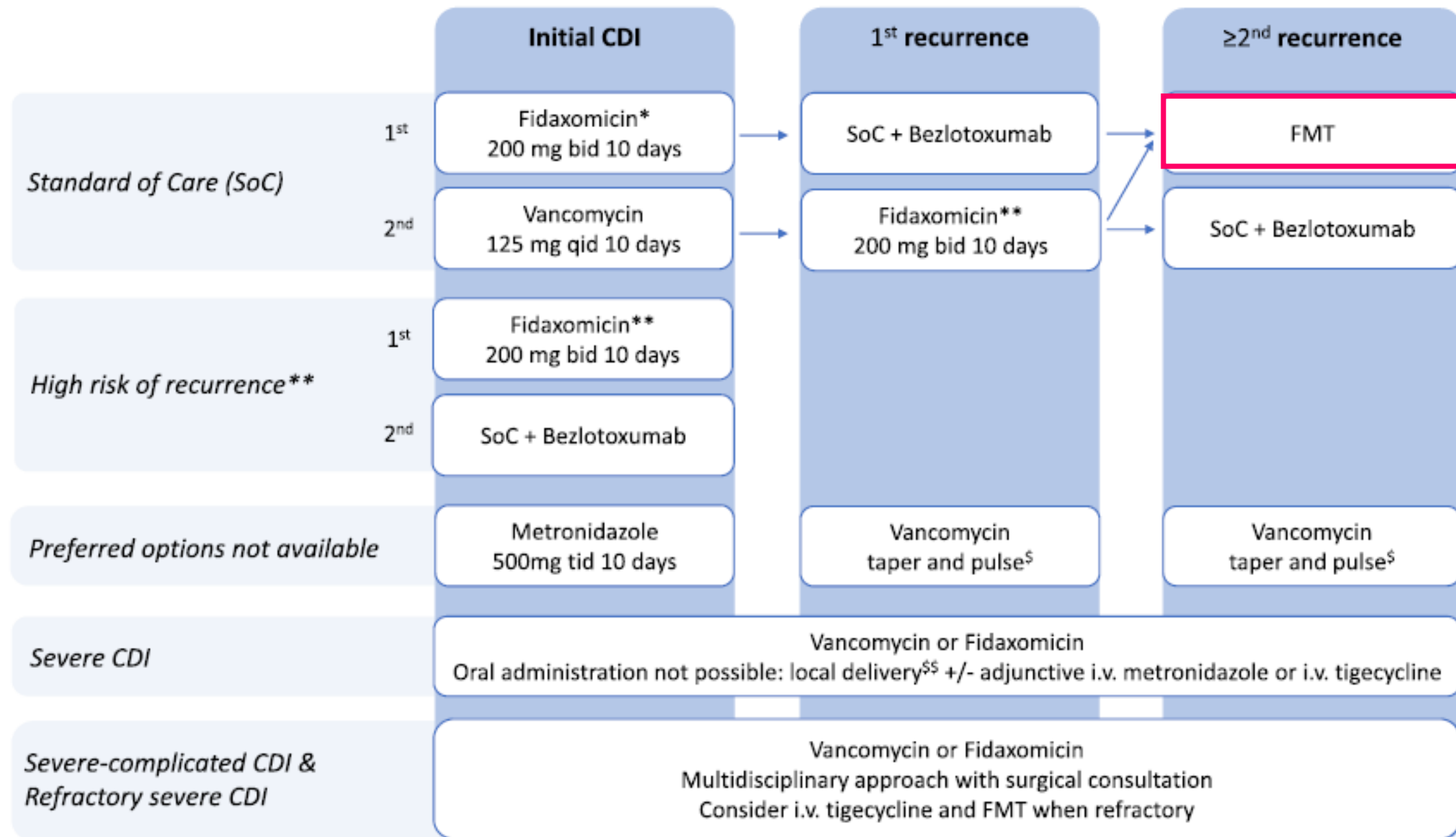
Perfusion unique de 10 mg/kg, pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal ou hépatique



CI : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Progrès thérapeutique mineur dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes à haut risque de récurrences

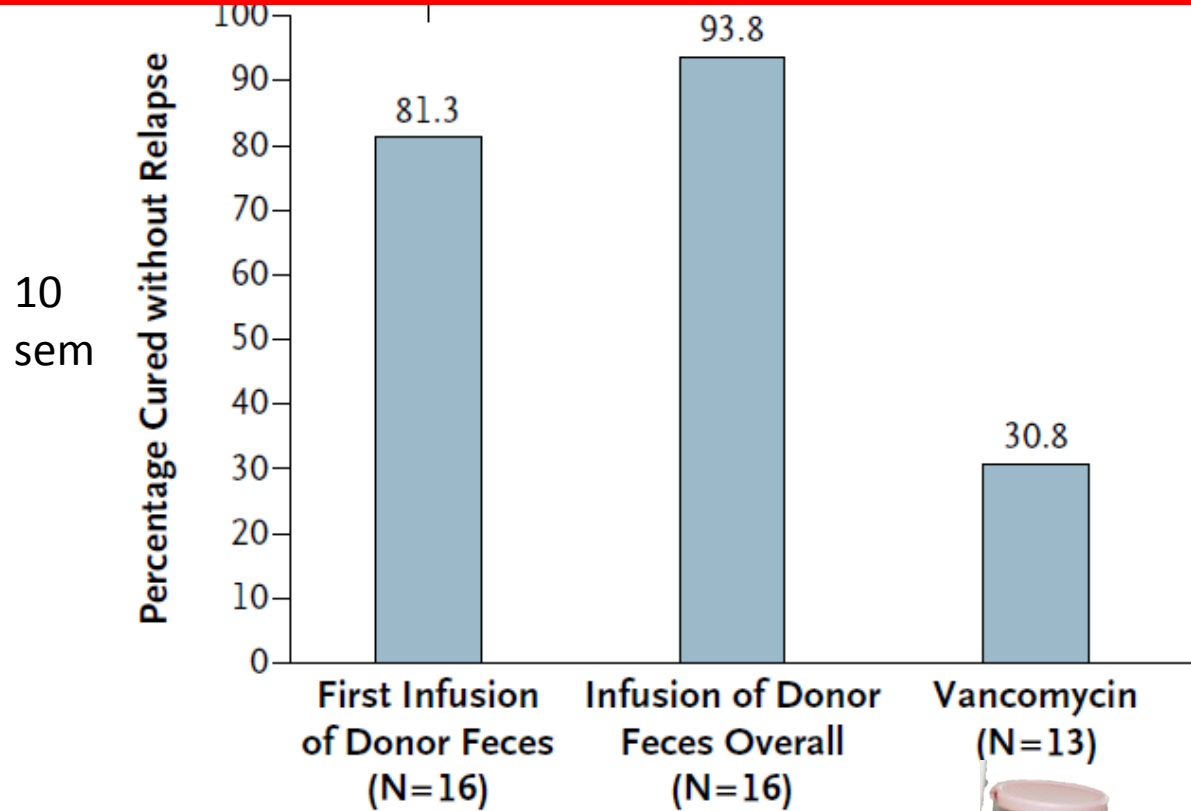
- ▶ ZINPLAVA a l'AMM en prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD.
- ▶ Son efficacité a été démontrée en association au métronidazole et à la vancomycine.
- ▶ On ne dispose pas de données d'efficacité robustes, en association à la fidaxomicine, ni dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD). Son profil de tolérance est globalement satisfaisant, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente.
- ▶ La décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.



Transplantation du microbiote fécal (TMF)

P=0.008

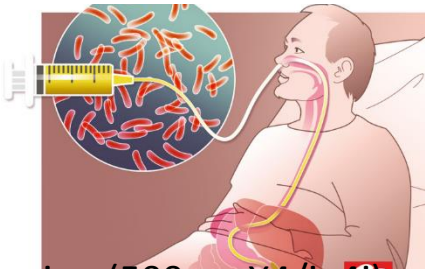
Récidive à 10 sem 18,7% 6,2% 69,2%



10 sem

Etude randomisée : patients avec rechute d'ICD après 1 traitement bien conduit

Nb médian de récidives : 3



Vancomycine (500 mgX4/j; 4j)
Lavage colique, TMF par voie NG

500 mgX4/j, 14 j

Nood, NEJM 2013

La TMF en pratique

Sélection du donneur

- Recherche de contre-indications : pathologies chroniques, IMC > 30, > 65 ans, ATB dans les 3 mois, situations particulières: séjour en zone intertropicale, personnel soignant...
- Recherche de pathogènes dans les selles, + sérologie

TMF dans le cadre des infections à *C. difficile* : actualisation des recommandations pour la pratique clinique courante, Groupe Français de Transplantation Fécale, Hépatogastro et oncologie digestive, 2017

Laboratory testing of donors and stool samples for fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection, J Clin Microbiol 2017

RÉFÉRENTIELS - BONNES PRATIQUES

PUBLIÉ LE 09/10/2020 - MIS À JOUR LE 30/03/2021

L'ANSM fixe de nouvelles conditions pour sécuriser les dons de selles dans le contexte de la COVID-19

La TMF en pratique

Sélection du donneur

- Recherche de contre-indication : pathologies chroniques, IMC > 30, > 65 ans, ATB dans les 3 mois, situations particulières...
- Recherche de pathogènes dans les selles, + sérologie

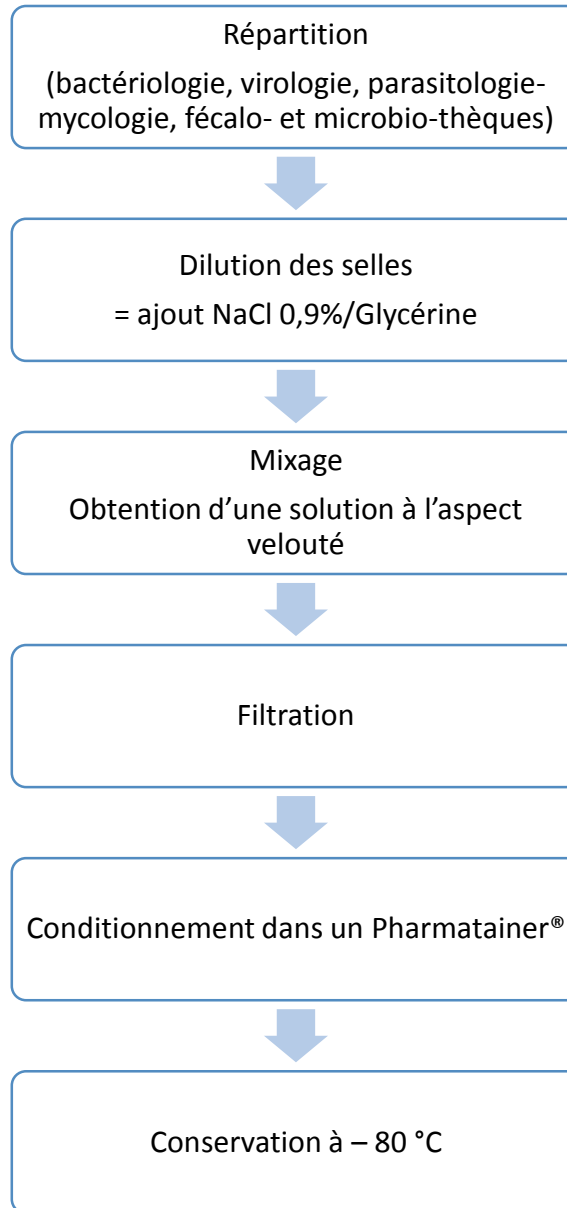
Préparation des selles

- Conditionnement
- Congélation
- Décongélation au moment souhaité

TMF

La TMF en pratique

En France : Définition d'un médicament (ANSM 2015)



La TMF en pratique

Sélection du
donneur

Groupe Bretois de Transplantation Fécale



Préparation
des selles

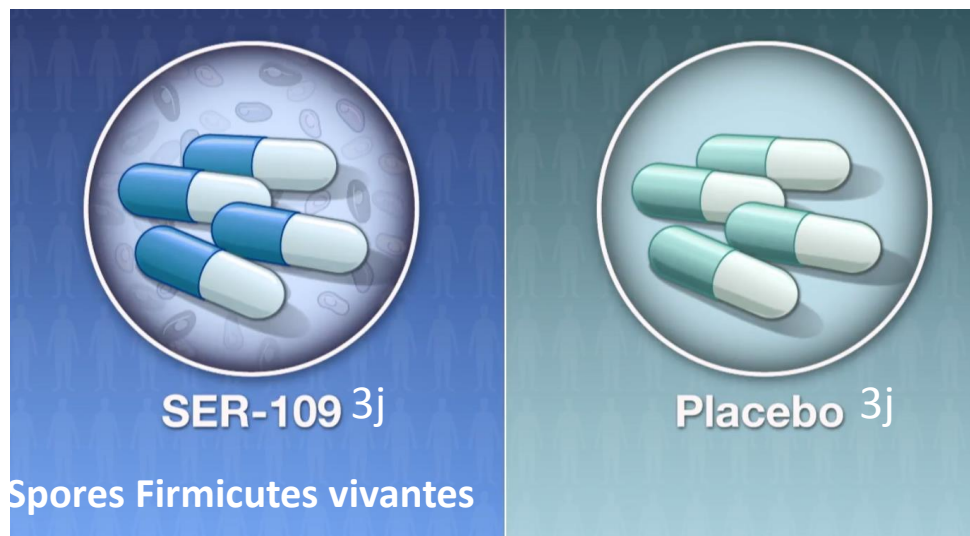
TMF

- Après information du patient et consentement
- Vancomycine (125 à 500 mg X4/j PO), arrêt des ATB (0 à 3j), préparation colique (PEG) à J-1
- Pose de sonde naso-duodénale (sous scopie), instillation de 50 g de selles
- Suivi

Bactériothérapie

Etude de phase 3, double-aveugle, randomisé, Placebo-contrôle

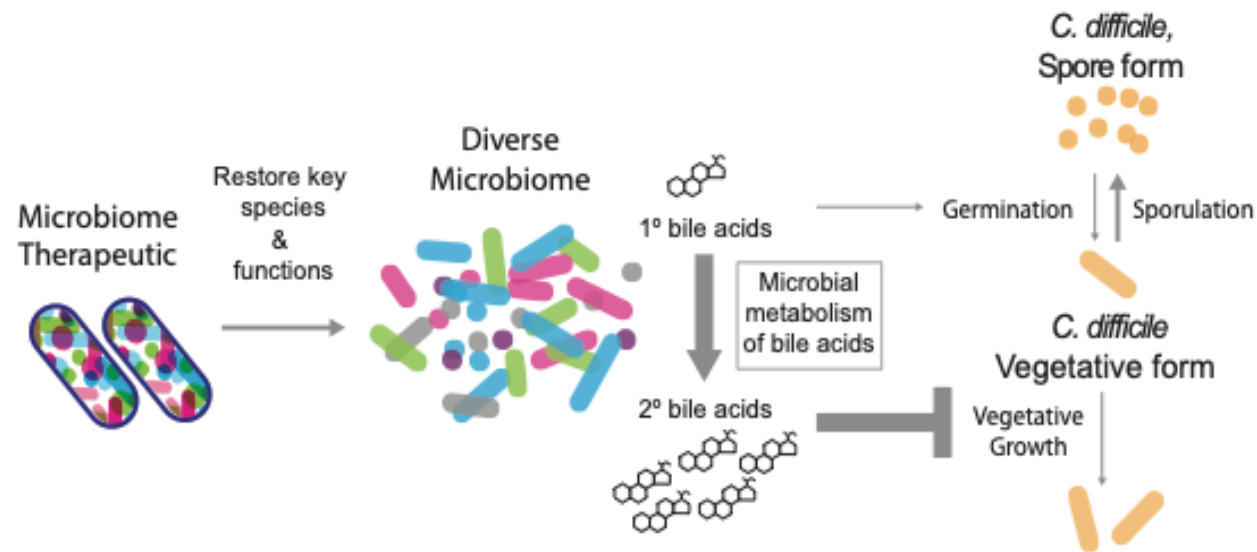
ATB par vancomycine et fidaxomyline puis



182 patients ayant ≥ 3 ICD dans les 12 mois

SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

Paul Feuerstadt, M.D., Thomas J. Louie, M.D., Bret Lashner, M.D., Elaine E.L. Wang, M.D., Liyang Diao, Ph.D., Jessica A. Bryant, Ph.D.,

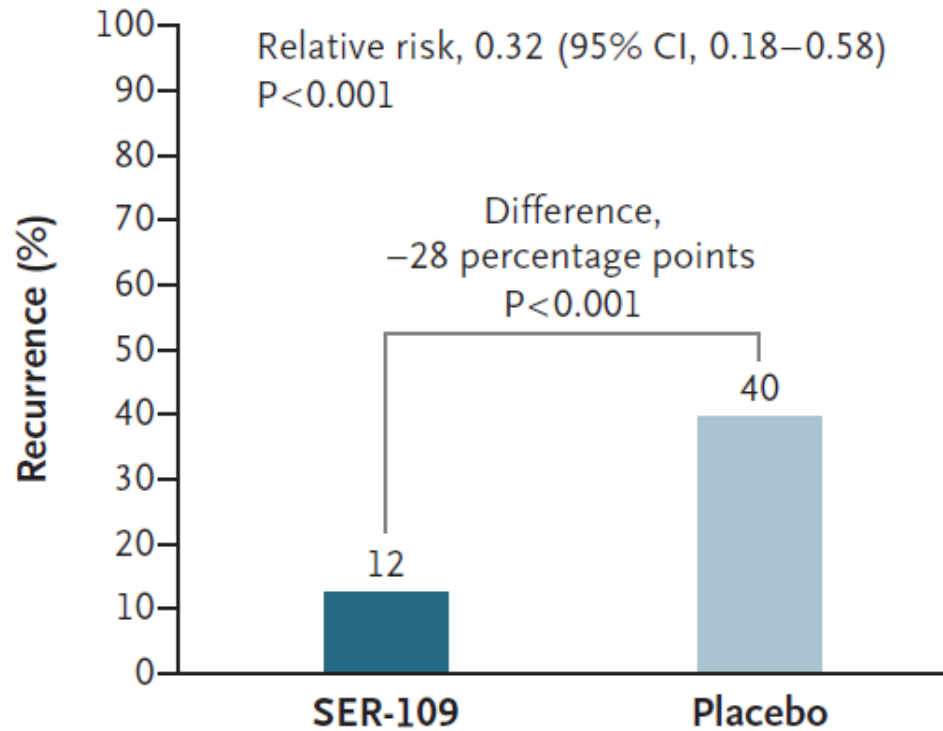


La dysbiose peut entraîner un \uparrow acides biliaires primaires qui stimule la formation de spore à l'origine des récurrences

La bactériothérapie peut moduler cet équilibre et \downarrow la sporulation

Bactériothérapie




A Recurrence in Overall Population



No. of Events	11	37
No. of Patients	89	93

Adverse Event	SER-109	Placebo
	(N=90)	(N=92)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	84 (93)	84 (91)
Adverse event related or possibly related to SER-109 or placebo	46 (51)	48 (52)
Serious adverse event†	7 (8)	15 (16)
Adverse event of special interest that occurred or worsened after initiation of SER-109 or placebo	1 (1)	1 (1)
Serious adverse event or an adverse event of special interest that occurred or worsened after initiation of SER-109 or placebo and was related or possibly related to SER-109 or placebo	0	0
Serious adverse event leading to withdrawal from the trial	0	1 (1)
Adverse event leading to death‡	2 (2)	0
Adverse events reported in ≥5% of patients		
Gastrointestinal disorders	79 (88)	80 (87)

ICD Sévère : Définitions

	ICD sévère 1 des facteurs suivants :	ICD fulminante = ICD sévère + 1 des facteurs attribuable à l'ICD
Clinique 	- Fièvre > 38°5C	↓ TA Choc septique
Biologie 	- GB > 15000/μL - ↑ Créat (>50% valeur de base)	Et/ou 1 des facteurs suivants : - ↑ lactates
	± distension du colon Épaississement de la paroi colique Infiltration de la graisse péricolique	- Ileus - Megacolon toxique - Perforation intestinale - Détérioration rapide du patient



FDR DE RECIDIVE D'ICD	FDR D'ICD SEVERE
Âge > 65 ans (A)	Âge > 65 ans (A)
	multiples comorbidités (A)
ATCD d'ICD (A)	
ATCD d'ICD associée aux soins et d'hospitalisation dans les 3 derniers mois (B)	
Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (B)	
Utilisation concomitante d'ATB autre que ceux prescrits pour l'ICD (B)	

~~Comorbidités sévères et/ou insuffisance rénale~~

ICD sévères : traitement

2014

2021

Severe disease or complicated course¹

Oral antibiotic treatment

Vancomycin 125 mg qid 10 days A-I²

Fidaxomicin 200 mg bid 10 days B-I³

Metronidazole 500 mg tid 10 days D-I

Severe CDI

Severe-complicated CDI & Refractory severe CDI

Vancomycin or Fidaxomicin

Oral administration not possible: local delivery^{SS} +/- adjunctive i.v. metronidazole or i.v. tigecycline

Vancomycin or Fidaxomicin

Multidisciplinary approach with surgical consultation
Consider i.v. tigecycline and FMT when refractory

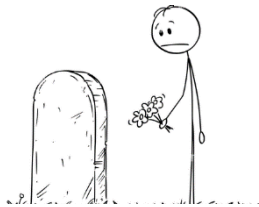
Messages à retenir

Simplification des FDR de récurrence et FDR d'ICD sévère

ICD N°1

Fidaxomyline 10 j
Vancomycine 10 j

Metronidazole



ICD N°2 ou FDR de récurrence ++

Fidaxomyline 10j

Nouveauté: SOC + Bezlotoxumab

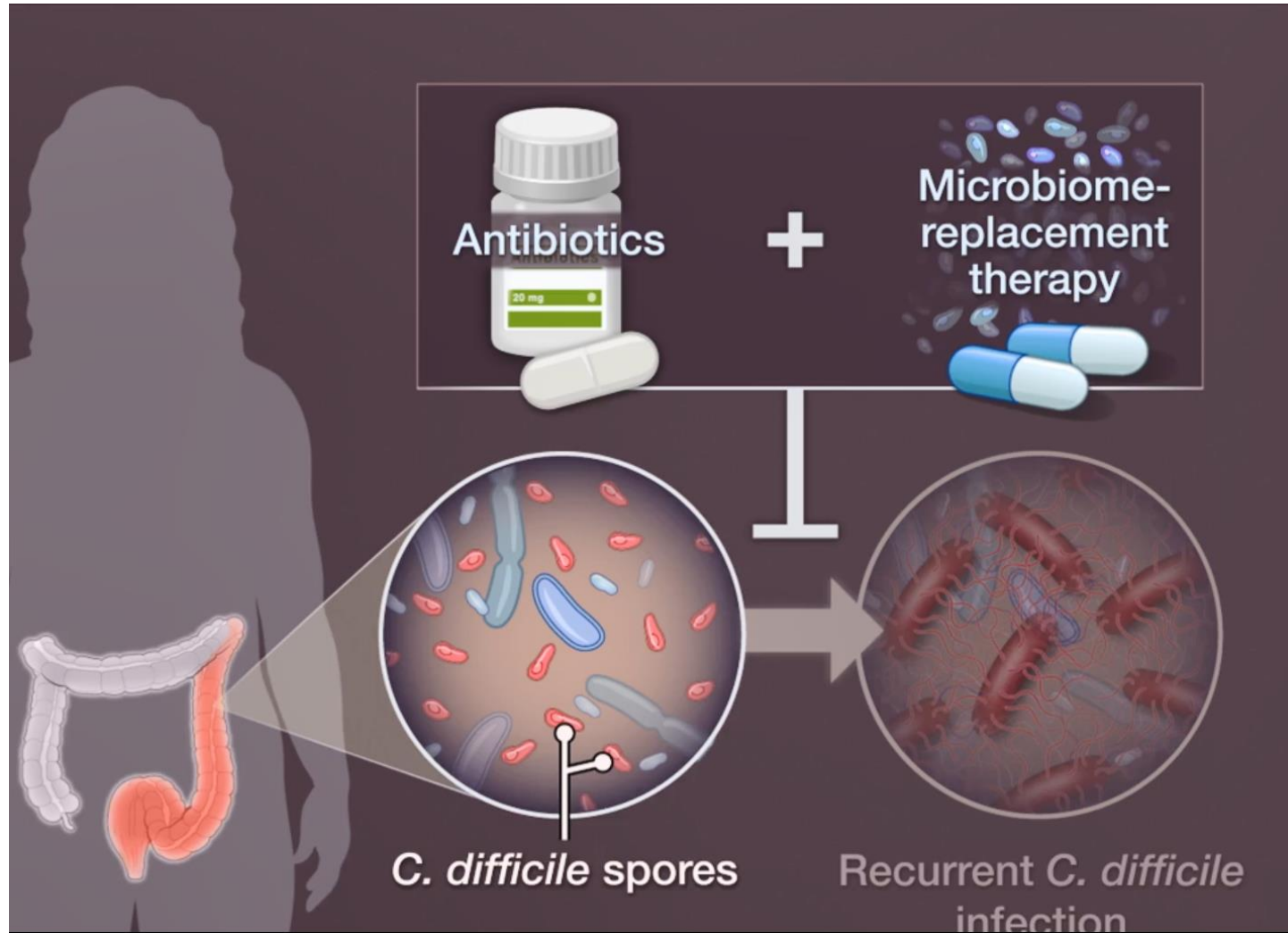
ICD ≥ 3

FMT

Eviter les récurrences :

- \uparrow les défenses de l'hôte: Ac anti-toxine B
- Moduler le microbiote intestinal

Messages à retenir : perspectives



Mon pari pour les prochaines recommandations :
Pour éviter les récurrences d'ICD:
Antibiothérapie empêchant la libération de toxines bactériennes
Puis
Bactériothérapie inhibant la formation de spores

1 étude bezlotoxumab vs TMF dans les ICD récidivantes

