



*Clostridium difficile* :  
Du nouveau dans le Diagnostic  
et le Traitement ?

Dr S.Bevilacqua

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

7e Journée Régionale d'Infectiologie

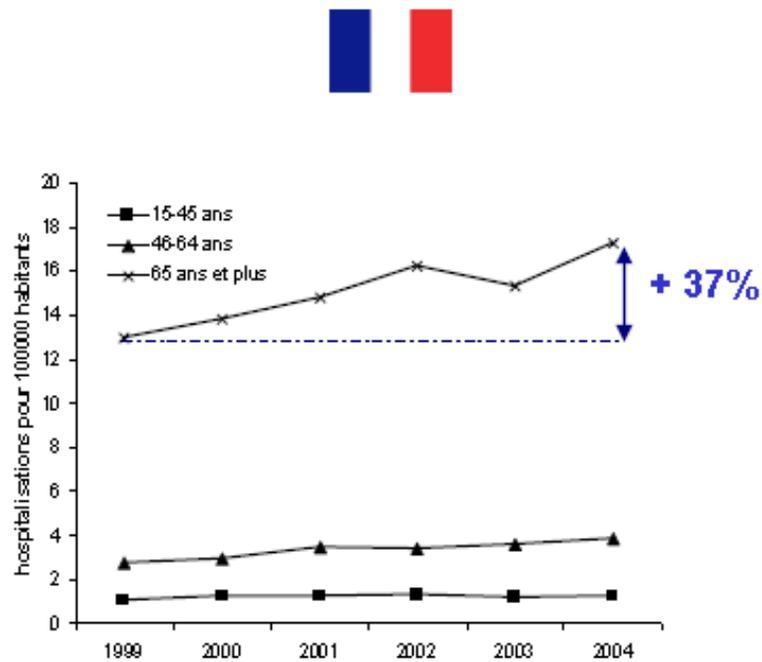
Nancy 10/10/12

# Epidémiologie

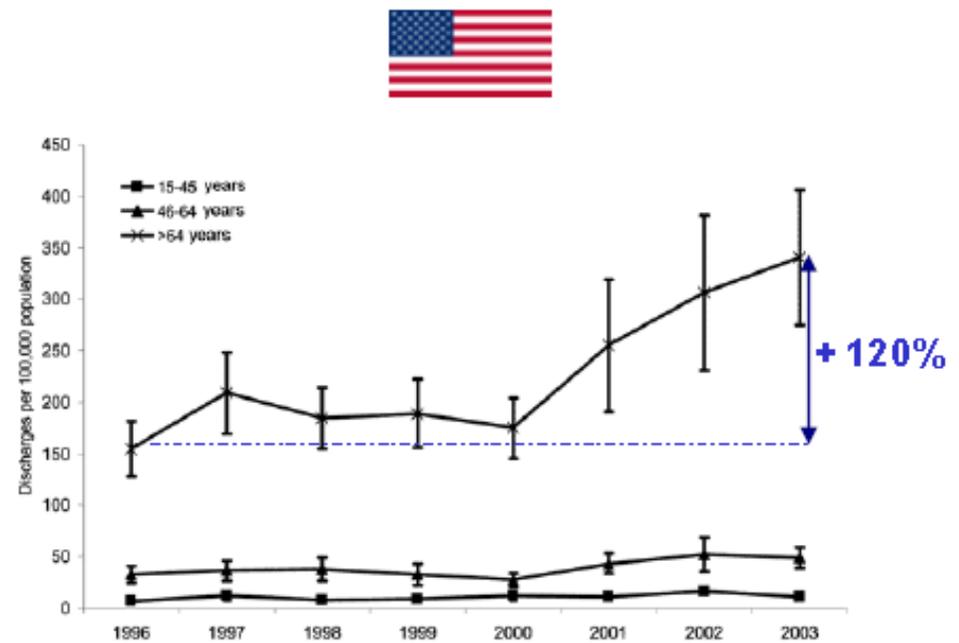
# Evolution récente de l'épidémiologie des infections à *C. difficile*(ICD)

- **Augmentation de l'incidence des ICD**
  - x3 –8 en Amérique du Nord en 10 ans
- **Augmentation de la sévérité des ICD**
  - Complications : 6% (1993) vs. 18.2% (2003)
  - Mortalité à 30 j : 5% (1994) vs. 13% (2003)
- **Moins bonne réponse au métronidazole**
  - Plus d'échecs thérapeutiques (9.6% en 2002 vs. 25.7% en 2004)
  - Plus de rechutes
- **Emergence et dissémination d'un clone «hypervirulent»**
  - Europe : GB (2004), NL (2005), Belgique (2005)
  - USA et Canada (2003)
  - **NAP1(PFGE) = BI (REA) =027(PCR-ribotypage)**
  - Prédominant aux États-Unis (50%), au Québec (80%) et en GB (20%)

# Hospitalisation et Infections à *C. difficile* 1999 – 2004

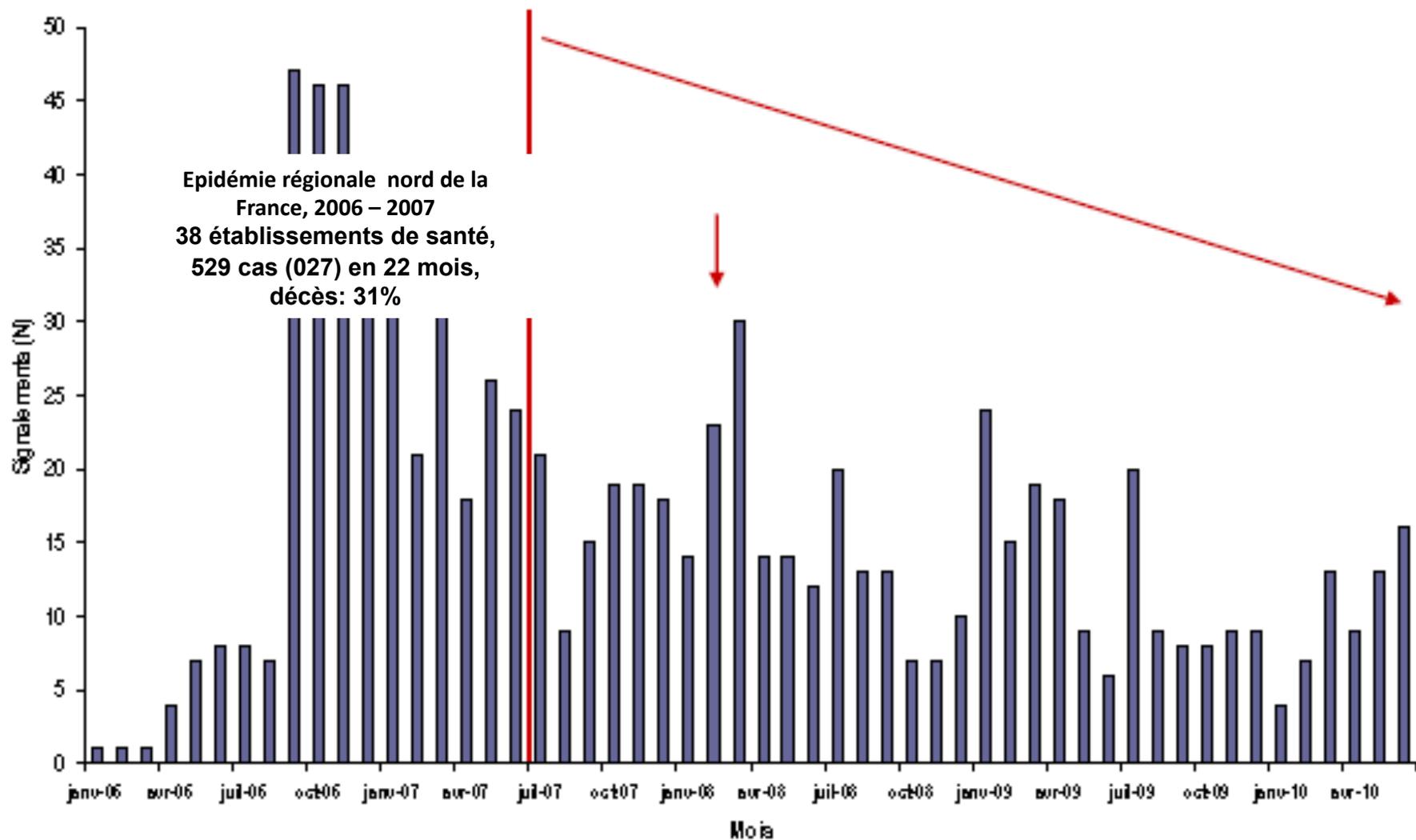


Lambert J, Coignard B. InVS 2006



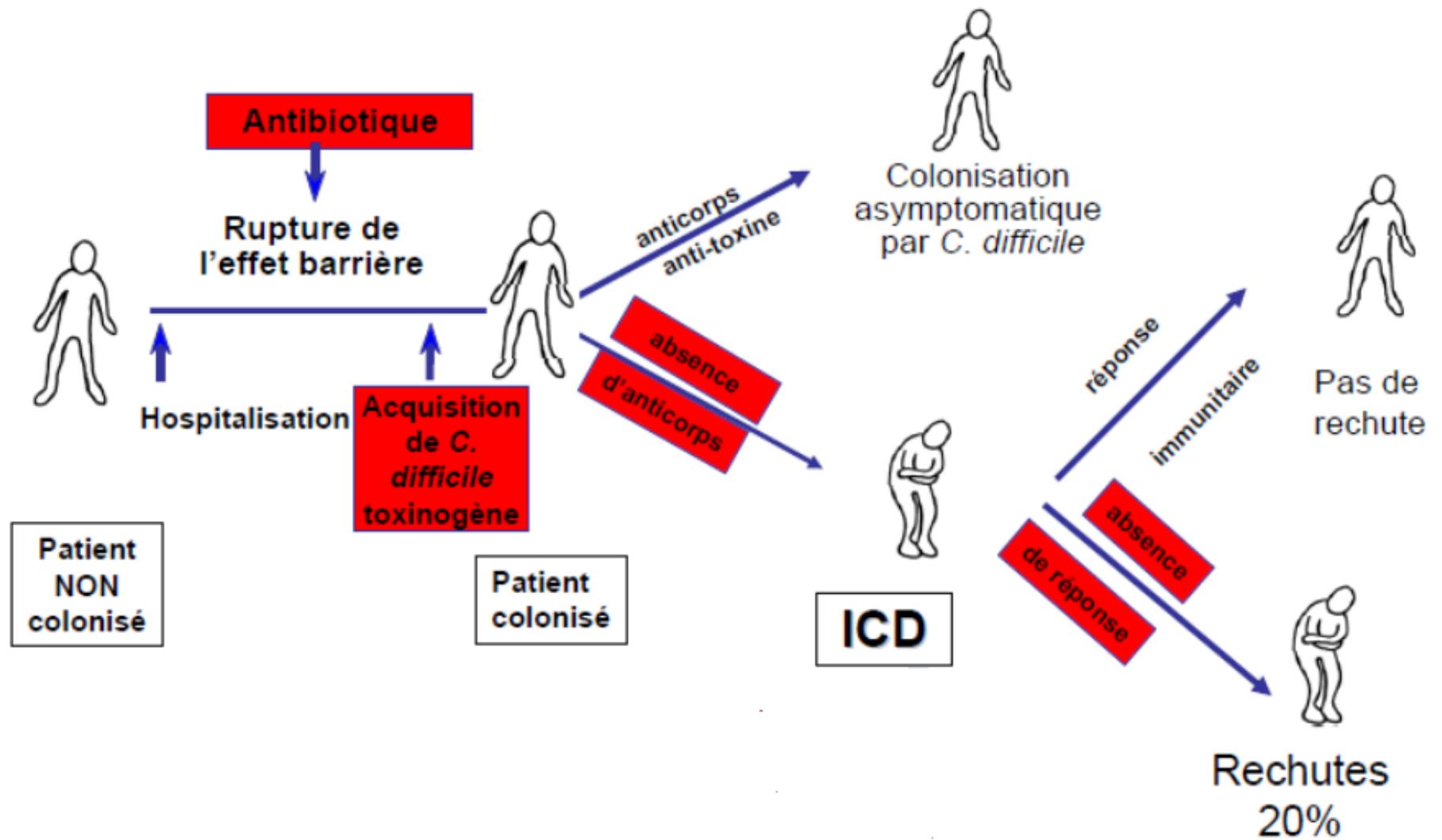
McDonald LC et al, *Emerg Infect Dis* 2006

# Signalements d'infection à *C. difficile*, par mois de signalement, France métropolitaine Janvier 2006 - juin 2010 (N=864)



# Diagnostic





# Recommandations actuelles

- **Quand conduire le diagnostic bactériologique d'une ICD**
  - Systématiquement devant :
    - diarrhée nosocomiale (> 72h)
    - diarrhée post-ATB
    - toute diarrhée sans autre étiologie
- **Comment conduire le diagnostic bactériologique d'une ICD**
  - Echantillons : Uniquement selles diarrhéiques = prenant la forme du pot
  - 1 seul échantillon en situation endémique (selles >écouvillons / toxines)
  - Conservation à 4°C

# Comprend classiquement

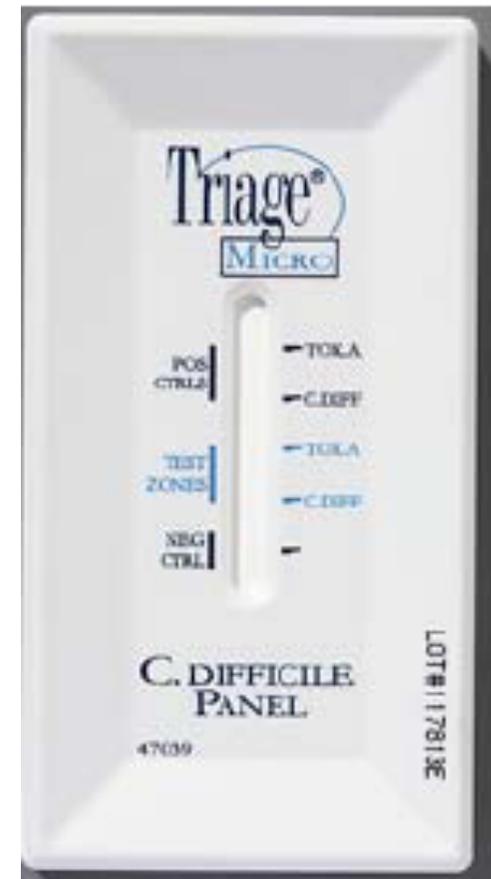
- Mise en évidence des toxines directement dans les selles
- tests immunoenzymatiques le + souvent
- Mise en évidence de *C. difficile* dans les selles
  - culture sur milieu spécifique
  - culture toxigénique



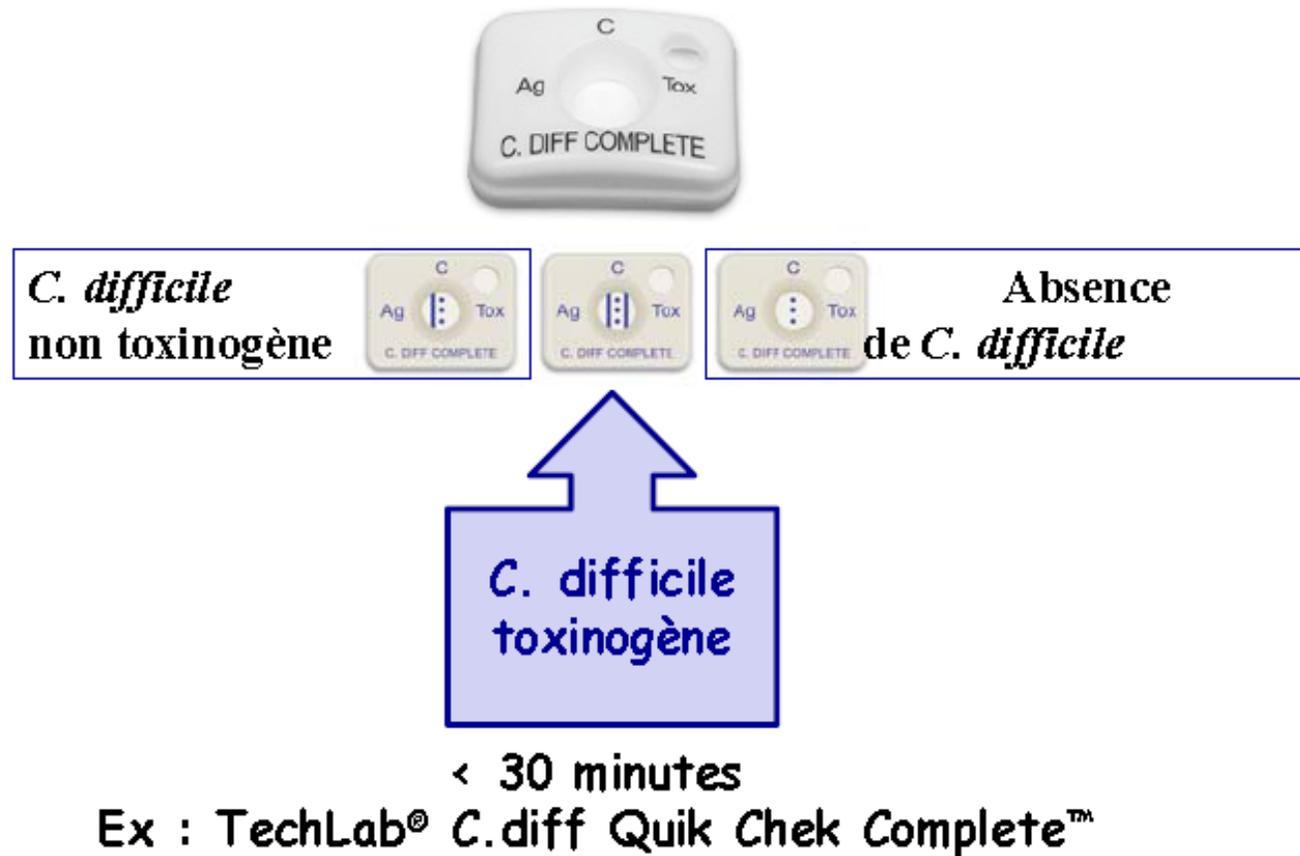
# Tests de détection de la GDH

**GDH = glutamate déshydrogénase**

Enzyme spécifique de *C. difficile* mise en évidence  
de *C. difficile* dans les selles



# Tests de détection des toxines A/B et de la GDH



# Tests de biologie moléculaire

- **Amplification génique / PCR en temps réel :**
  - Trousses commercialisées:
  - Mix PCR pour PCR-TR (fournisseurs multiples)
  - Xpert® C. difficile (Cepheid)
  - VIDAS® CDAB (bioMérieux)
  - PCR GeneOhm Cdiff A&B (BD)
- **Amplification isothermique :**
  - LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification)
  - Test illumigene™ (Meridian) (zone conservée 5' gène
  - tcdA codant toxine A présente chez souches A-/B+)



# Haut Conseil de la santé publique

---

## AVIS

---

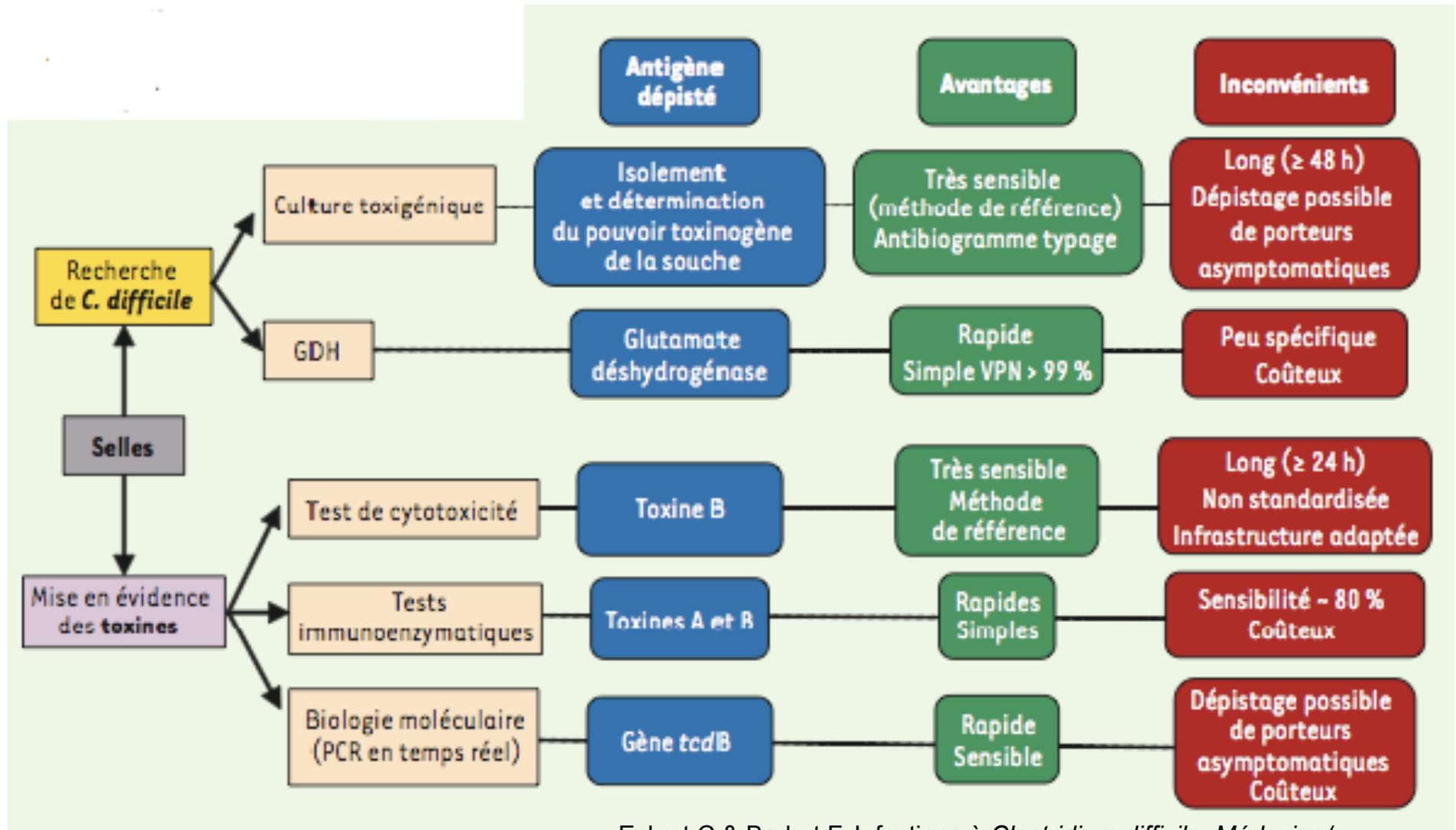
**relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français <sup>1</sup>**

20 juin 2008

---

► Tout laboratoire doit être en mesure de réaliser un diagnostic rapide d'ICD par l'utilisation de tests immuno-enzymatiques détectant les toxines A et/ou B et devrait être capable d'isoler et identifier *C. difficile* ;

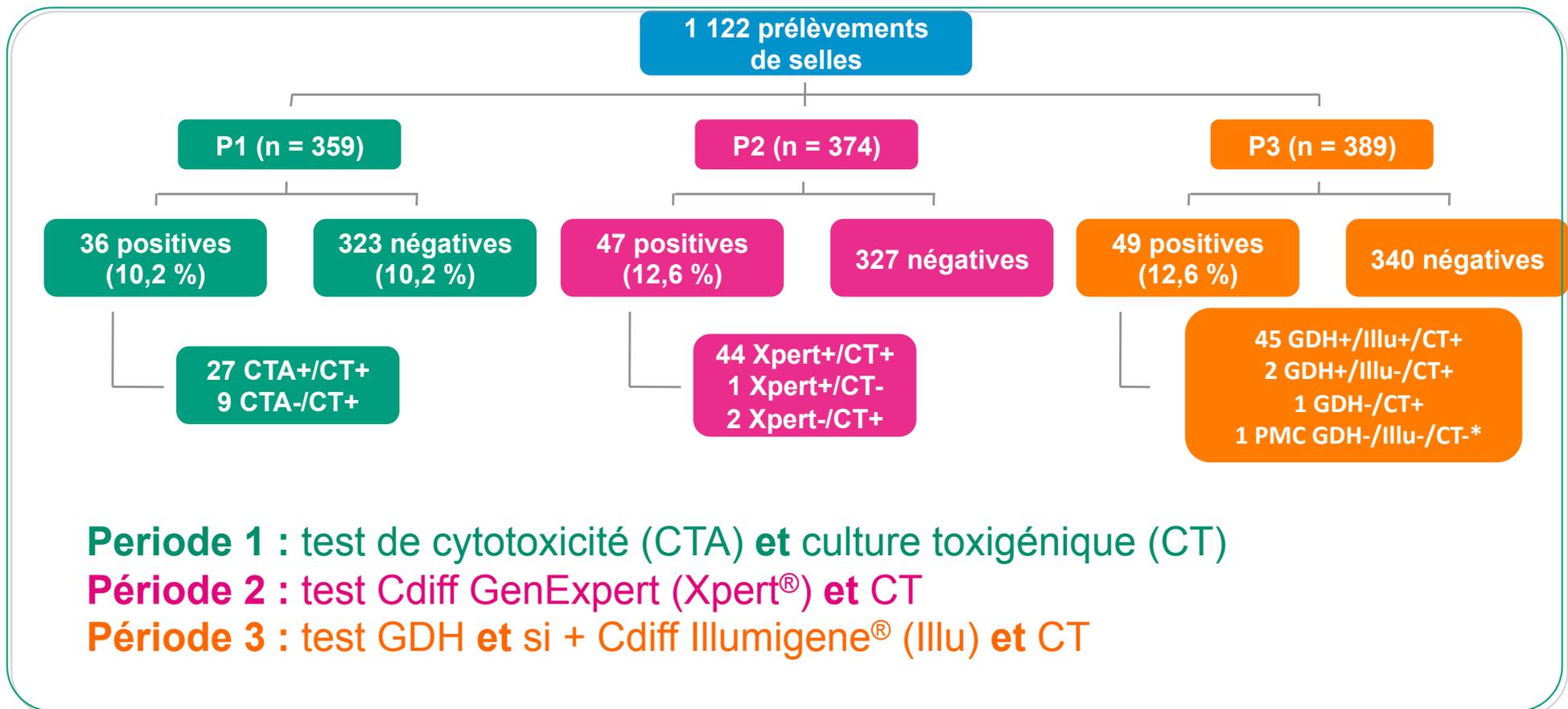
# Les moyens de diagnostic que choisir ?



Eckert C & Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. *Médecine/Sciences* 2010 ; 26 : 153-8.

# *Clostridium difficile* : diagnostiquer mieux et plus vite pour une meilleure prise en charge

- Étude prospective observationnelle d'impact de l'implantation séquentielle de 3 stratégies de diagnostic des ICD sur 3 périodes différentes



## *Clostridium difficile* : diagnostiquer mieux et plus vite pour une meilleure prise en charge

	Période 1 (CTA + CT) [n = 36]	Période 2 (Xpert <sup>®</sup> ) [n = 45]	Période 3 (GDH + Illu) [n = 45]	p
Délai de rendu (h)	75,7 ± 61,9 (51)	15,4 ± 15,4 (5)	31,4 ± 38,7 (27)	< <b>0,0001</b>
Coproculture redondante dans les 7 jours	13 (36,1 %)	8 (17,8 %)	2 (4,4 %)	<b>0,0011</b>
<b>Délai entre test et traitement spécifique, moyenne ± DS (médiane)</b>	<b>2,00 ± 1,68 (2)</b>	<b>0,49 ± 0,56 (0)</b>	<b>1,03 ± 1,80 (0)</b>	<b>0,0003</b>
Précautions de contact	29 (80,6 %)	42 (93,3 %)	34 (77,3 %)	0,09

DS : déviation standard.

# *Clostridium difficile* : diagnostiquer mieux et plus vite pour une meilleure prise en charge

	Période 1 (CTA + CT) [n = 329]	Période 2 (Xpert <sup>®</sup> ) [n = 336]	Période 3 (GDH + Illu) [n = 340]	p
Délai de rendu du résultat (h)	84,9 ± 22,9 (75)	15,6 ± 16,8 (4)	17,3 ± 22,9 (6)	< 0,0001
Coproculture redondante (< 7 j), n (%)	68 (21,1)	43 (13,3)	52 (15,3)	0,02
<b>Traitement empirique (VA ou MTZ), n (%)</b>	<b>44 (13,6)</b>	<b>21 (6,4)</b>	<b>19 (5,6)</b>	<b>0,0002</b>
<b>Jours de traitement injustifiés, n</b>	<b>243</b>	75	73	0,09
<b>Jours d'isolement injustifiés, n</b>	82	47	55	0,08
Succès traitement, n (%)	29 (85,3)	43 (95,6)	39 (90,7)	0,29
Forme compliquée, n (%)	5 (14,7)	2 (4,4)	4 (9,3)	0,28
Mortalité J10, n (%)	5 (13,9)	2 (4,4)	5 (11,4)	0,31
Mortalité J30, n (%)	5 (13,9)	5 (11,1)	6 (13,3)	0,92
<b>Durée totale de séjour (moyenne ± DS [med.])</b>	30,3 ± 36,3 (19,5)	23,2 ± 25,4 (15)	26,9 ± 28,9 (20)	0,56
<b>Durée de séjour après coproculture (moyenne ± DS [med.])</b>	<b>15,8 ± 14,0 (10,5)</b>	<b>12,3 ± 19,7 (8)</b>	<b>12,5 ± 12,5 (9)</b>	<b>0,13</b>

# Traitements



Française



Haut Conseil de la santé publique

Juin 2008

**AVIS**

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

20 juin 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)

*CMI* 2009, 15, 1067

M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>

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

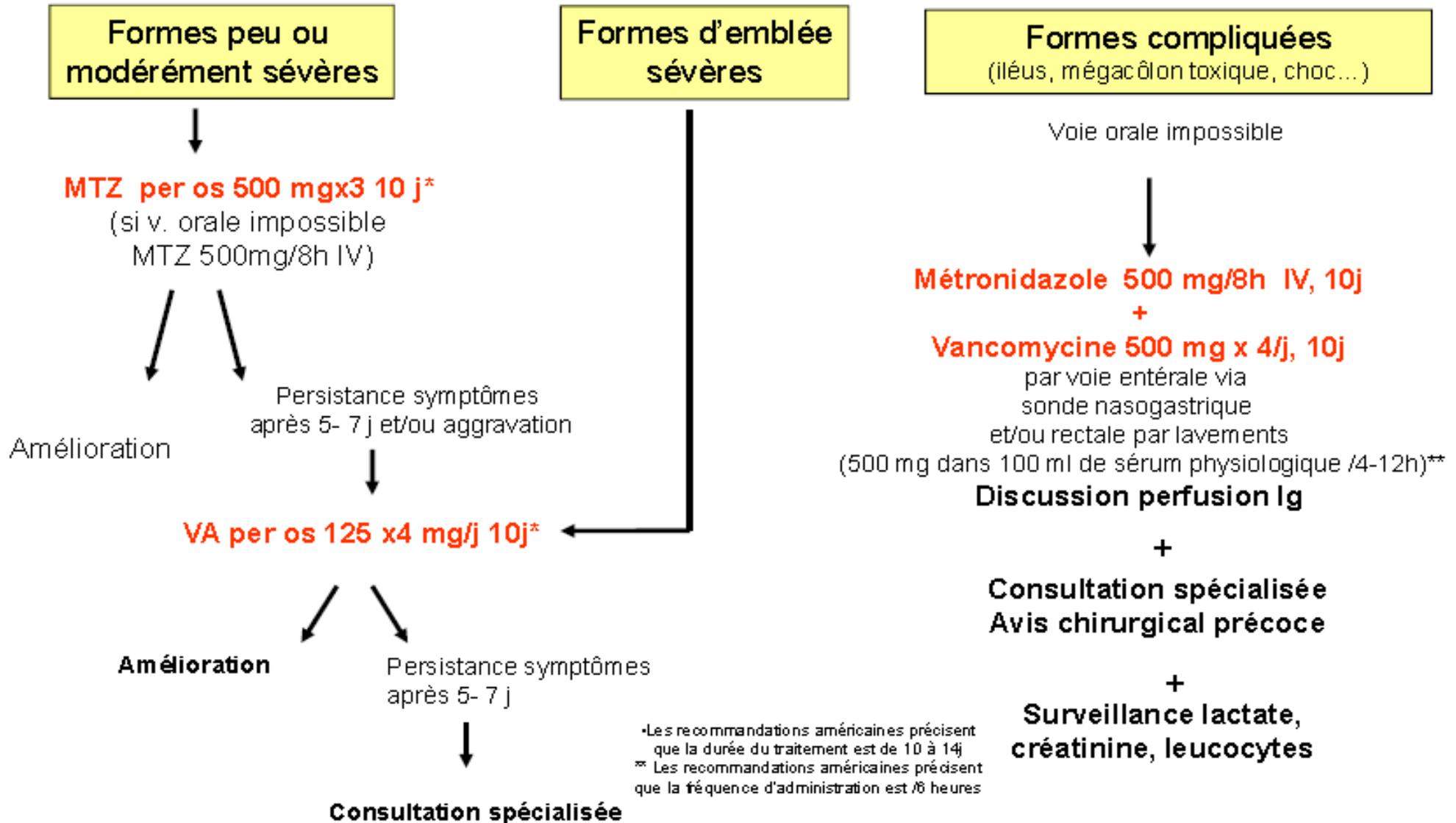
Américaines

SHEA-IDS A GUIDELINE

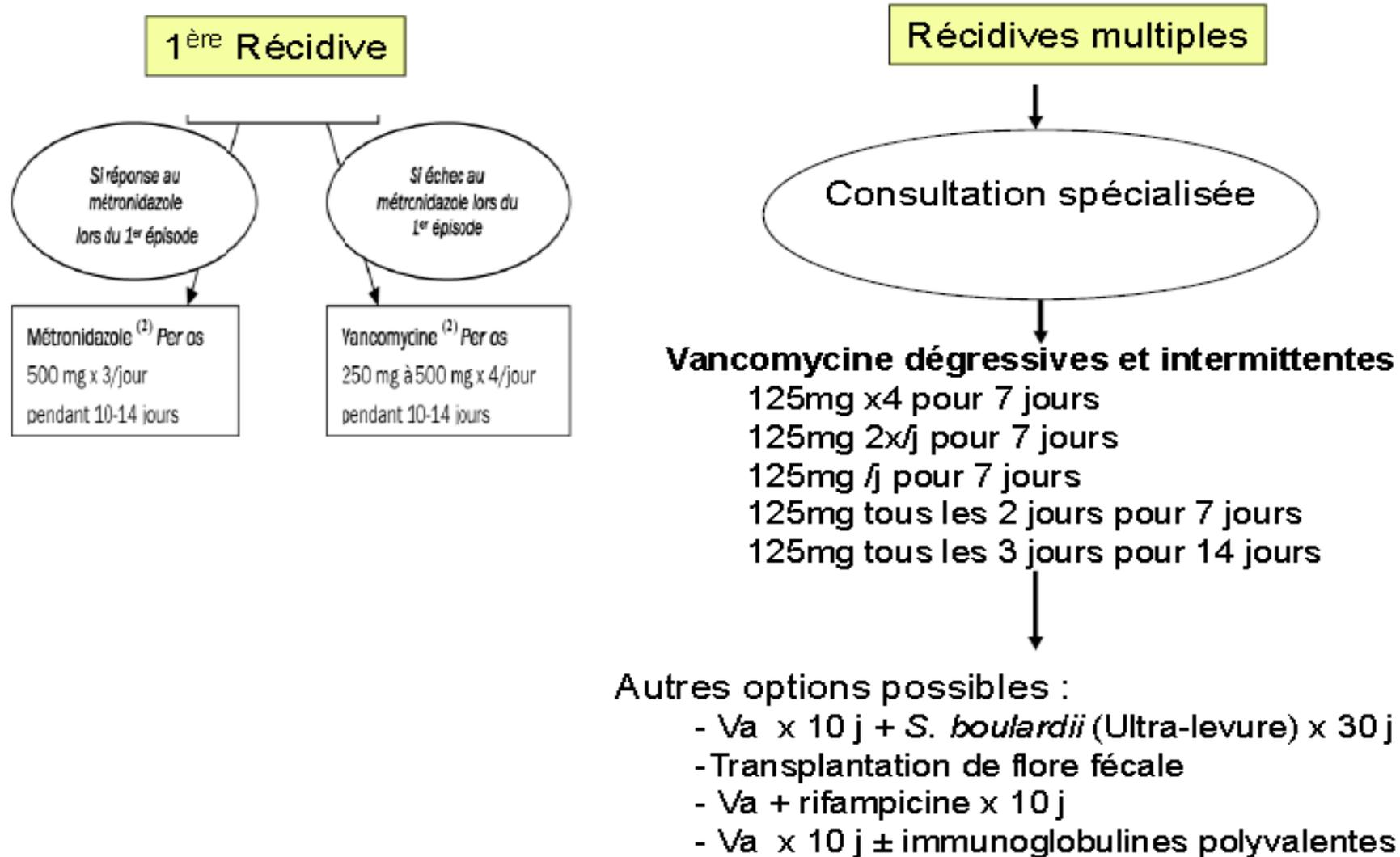
*ICHE* 2010; 31 : 431

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)

# Recommandations 1<sup>er</sup> épisode



# Recommandations récidives



# Intérêt d'une bithérapie pour les infections à *Clostridium difficile* (ICD)

- On dispose de peu de données sur l'intérêt d'une bithérapie dans le traitement des formes graves d'ICD
- Ce travail a comparé l'évolution clinique chez 248 ICD ; 39 (15,7 %) traités par bithérapie vs 209 (84,3 %) par monothérapie

Caractéristiques des patients	Bithérapie (n = 39)	Monothérapie (n = 209)	p
Âge, médiane (extrêmes)	62 (1-92)	59 (1-92)	0,14
1 <sup>er</sup> épisode, n (%)	29 (74)	194 (93)	0,002
<b>Gravité ICD</b>			< 0,001
Faible-moderée, n (%)	3 (8)	81 (39)	
Grave, n (%)	27 (69)	115 (55)	
Complications graves, n (%)	9 (23)	13 (6)	

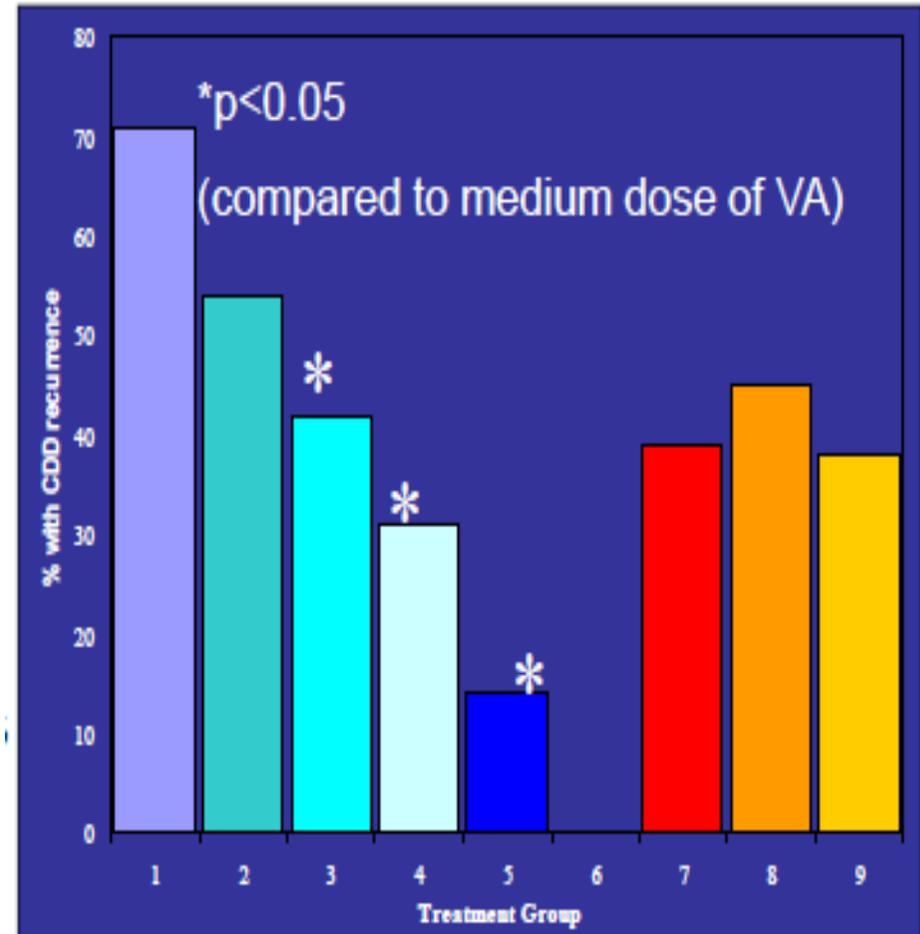
# Intérêt d'une bithérapie pour les infections à *Clostridium difficile* (ICD)

	Bithérapie (n = 39)	Monothérapie (n = 209)	p
groupes	10 j (6-10)	5 j (5-7)	0,003
Guérison, n (%)	22 (56)	155 (74)	0,02
Durée de séjour, médiane (extrêmes)	13 j (4-134)	16 j (3-269)	0,92
Décès, n (%)	7 (18)	17 (8)	0,07

	RR (IC <sub>95</sub> )	OR (IC <sub>95</sub> )	p
Guérison		0,54 (0,26-1,15)	0,11
Durée de séjour	1,07 (0,8-1,42)		0,67
Décès	1,45 (0,54-3,88)		0,46

# Doses dégressives de vancomycine

- McFarland et al. (*Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-1775)  
163 cas de récurrences d'ICD
  - Suivi : 2 mois
  - **Vancomycine dégressive**: 125mg x4 pdt 7 jours
    - 125mg 2x/j pdt 7 jours
    - 25mg /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=>**2g/j**, 4=**dégressives**, 5=**doses intermitantes**
  - MTZ: 7-8-9= doses variables (500-1500 mg/d)



« Autres Options ? »

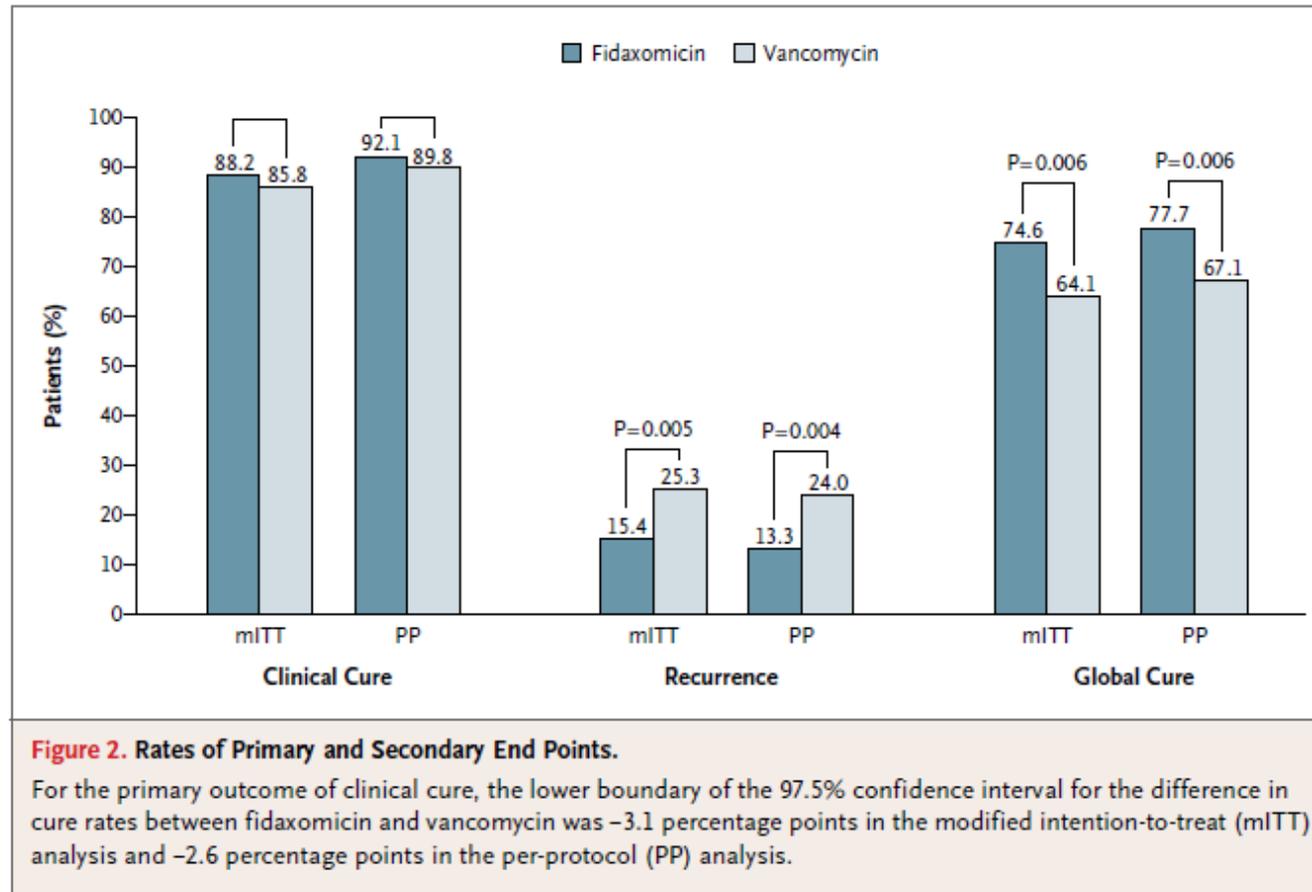
# Fidaxomicine( Dificlir\*)

- 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)

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

- Pharmacocinétique
  - Pas d'impact de l'alimentation
  - Pas d'interaction significative avec digoxine, warfarine, midazolam, oméprazole, ciclosporine
- Mécanisme d'action
  - Diminue la **sporulation** de *C. difficile*
  - Diminue la **production de toxines A et B**
- Impact sur la flore
  - Pas d'émergence ERV ou *K. pneumoniae* BLSE dans un modèle murin

# Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

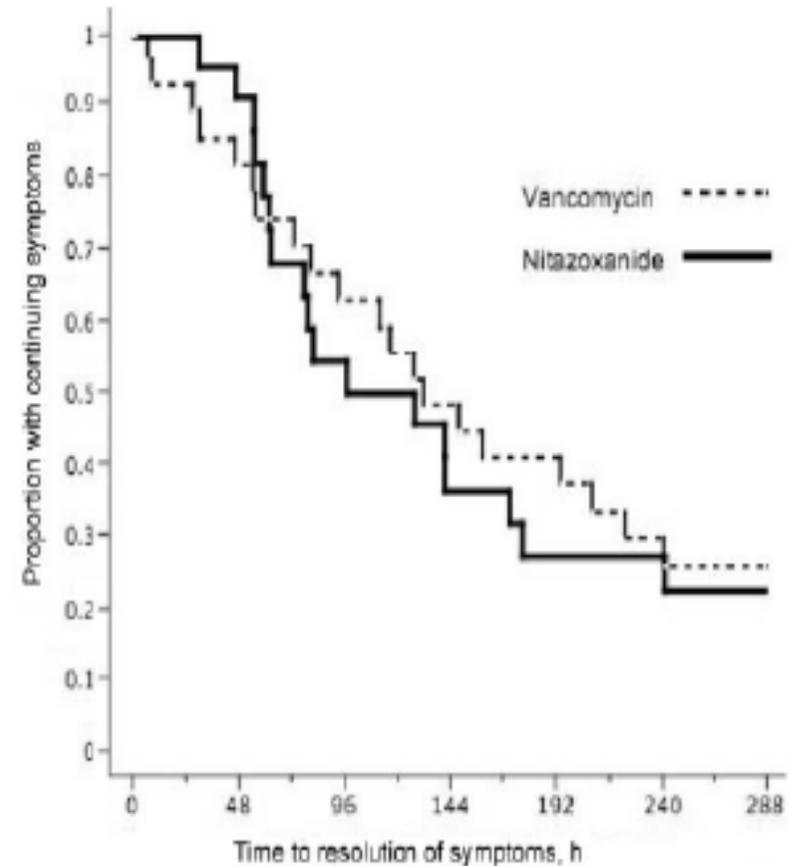


# Nitazoxanide

## Thiazolide

- Bloque les voies du métabolisme anaérobie (anti-protozoaire)
- CMI<sub>90</sub>=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

(Muscher DM et al., CID 2009)



# 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 : 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+) CMI<sub>50</sub>: 0.25 µg/ml CMI<sub>90</sub>= 0.50 µg/ml

Activité comparable à la VA sur colite du hamster

Moindre sélection de spores (19/23 vs 6/23)

# Ramoplanine

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

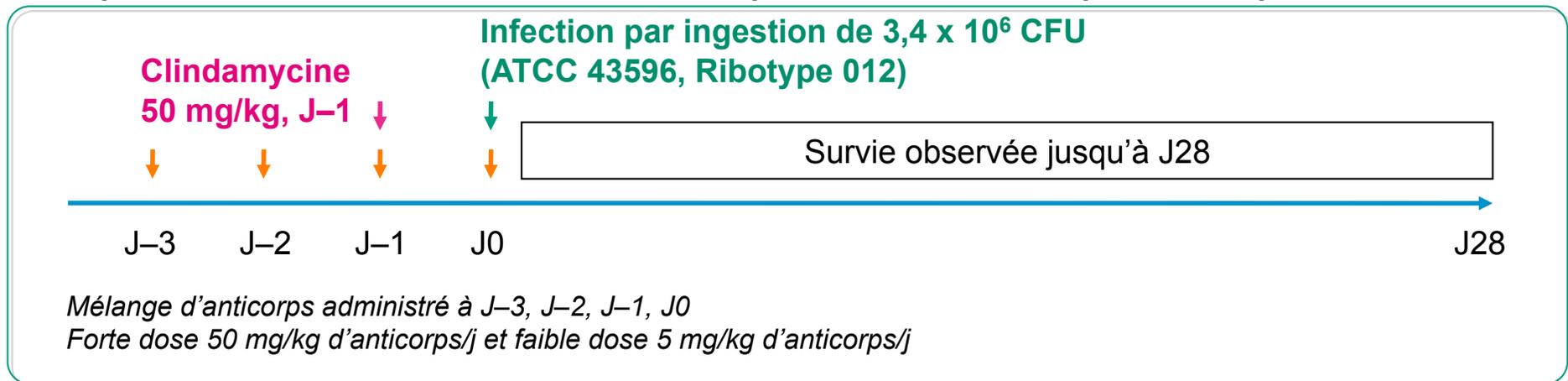
# Immunoglobulines

- 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%)

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

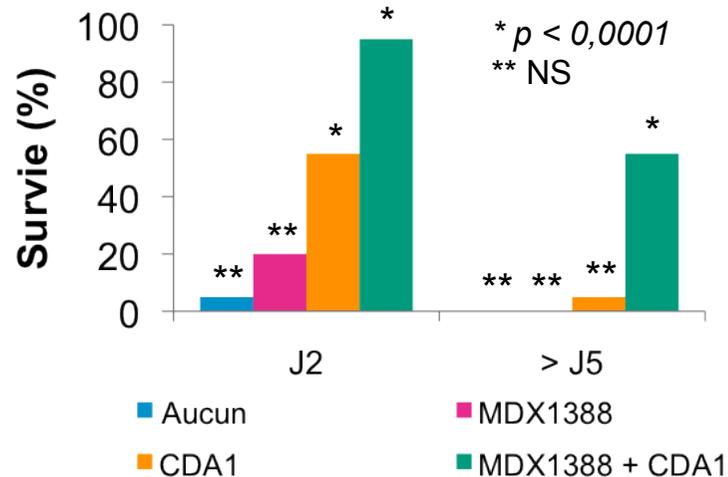
# Immunothérapie passive pour les infections à *Clostridium difficile* (ICD)

- **Plusieurs challenges dans la prise en charge des ICD actuellement**
  - Diminuer la durée et la gravité des ICD
  - Diminuer les rechutes
- **Des travaux encourageants concernent l'immunothérapie passive avec même un essai de phase III en cours**
- **Objectif : rapporter l'efficacité d'un mélange de 3 anticorps différents (1 antitoxine A et 2 antitoxines B) sur un modèle (hamster) d'ICD**



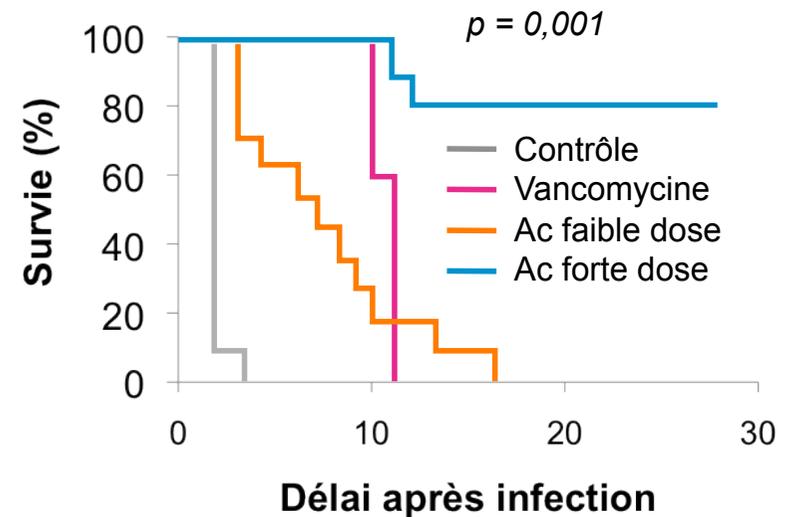
# Immunothérapie passive pour les infections à *Clostridium difficile* (ICD)

- ✓ Une immunothérapie associant un mélange d'anticorps semble plus efficace sur la survie des hamsters
- ✓ 50 % de survie même après J5 pour des hamsters ne recevant aucun antibiotique



Délai après l'infection par *Clostridium difficile*

- ✓ L'immunothérapie associée à la vancomycine améliore la survie des hamsters présentant une ICD



Immunothérapie efficace, même sur les *Clostridium difficile* hyperproducteurs de toxines (ribotype 027)

# Probiotiques

- Multiples organismes différents (*Lactobacili*, *bifidobacteria*, *Saccharomyces boulardii*)

## – Modèle animal:

Permettrait de réguler l'expression de l'anti toxine A

(Buts et al *Pediatr Res* 1994, Qamar et al, *Infect Immun* 2001)

Permettrait d'inhiber la prolifération des souches entéropathogènes

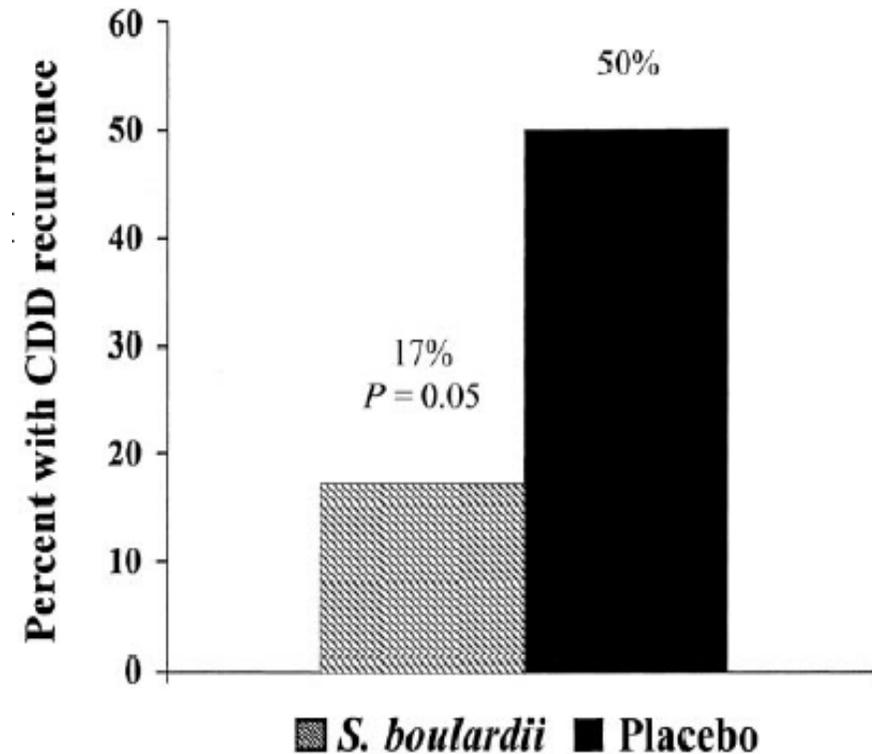
Permettrait d'inhiber la prolifération de *C difficile*

(Trejo et al, *Anaerobe* 2006)

Inhiberait la toxine de *C difficile* par le biais d'une protéase qui hydroliserait la toxine A et B (Pothoulakis et al, *Gastroenterology* 1993)

# Probiotiques : *S. boulardii*

- 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***



	n	Patients	Dose (cfu per day)	Study period (days)		Relapse rate (%)		
				Treatment	Follow up	Intervention	Placebo	p value
<i>S. boulardii</i> <sup>70</sup>	124	CDAD/recurrent CDAD	$2 \times 10^{10}$	28	28	26	45	0.03
<i>L. rhamnosus GG</i> <sup>71</sup>	15	Recurrent CDAD	$5.6 \times 10^{11}$	(39)*	(78)*	38	14	NS
<i>S. boulardii</i> <sup>72</sup>	32	Recurrent CDAD	$2 \times 10^{10}$	28	180	17	50	0.04
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v <sup>73</sup>	20	Recurrent CDAD	$5 \times 10^{10}$	38	70	36	67	NS
<i>L. rhamnosus GG</i> <sup>74</sup>	25	CDAD	NA	NA	NA	36	35	NS

n=number of patients recruited on an intention to treat basis. NA=data not available. NS=not significant (p>0.05). \*Figures in parentheses are medians.

**Table 1: Trials of probiotics as adjuvant therapy in the secondary prophylaxis against CDAD and recurrent CDAD**

# Ac Monoclonaux

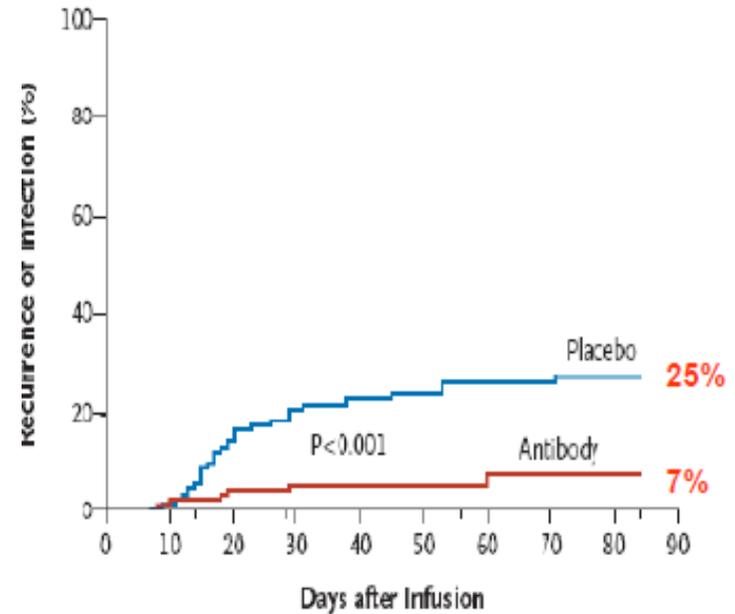
## Etude randomisée double aveugle (Phase II)

- 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)

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



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

## Taux de récurrences d'infection à *C. difficile* (ICD) dans les groupes de patients recevant le placebo ou les anticorps monoclonaux en association avec un traitement standard

Sous-groupes	Anticorps monoclonaux (n = 101) (%)	Placebo (n = 99) (%)	p
Statut du patient à l'inclusion			
Hospitalisé	14	25	0,21
Non hospitalisé	0	26	< 0,001
Traitement antibiotique à l'inclusion			
Vancomycine	10	32	0,08
Métronidazole	6	23	0,003
Souche isolée à l'inclusion			
027/BI/NAP1	8	32	0,06
Non-027/BI/NAP1	8	20	0,09
Antécédents d'ICD			
Multiple	7	38	0,006
Unique	7	18	0,07

# La fécalothérapie



Author	Year	Cases (n)	Route of instillation		Cured (%)	Ref #
			Upper GI tract	Lower GI tract		
Eiseman	1958	4	1	3	4 (100)	[24]
Bowden	1981	16	1	15	13 (81)	[25]
Schwan	1984	1		1	1 (100)	[40]
Tvede	1989	6		6	6 (100)	[26]
Fløtterød	1991	1	1		1 (100)	[30]
Paterson	1994	7		7	7 (100)	[41]
Lund-Tønnesen	1998	18	1	17	15 (90)	[32]
Gustafsson <sup>a</sup>	1998	13		13	13 (100)	[33]
Persky	2000	1		1	1 (100)	[31]
Faust	2002	6		6	1 (100)	[42]
Aas	2003	16	16		15 (94)	[10]
Jorup-Rönström	2006	5		5	5 (100)	[28]
Nieuwdorp	2008	7	4	3	7 (100)	[34]
Total		100	24	76	89 (89)	

- 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*

- VP 20621
  - Volontaires sains <65 ans Prétraitement par vancomycine (5j)
  - Administration de VP20621 (104, 105, 108 spores pendant 14j)
  - Contrôles à J+14 (présence de CD), J+21 et J+28 (présence inconstante)

*(Villano et al., ICAAC 2010)*

# 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<sup>er</sup> épisode d'ICD (en complément d'un traitement standard)
  - End point : taux de rechutes

# Conclusion

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

