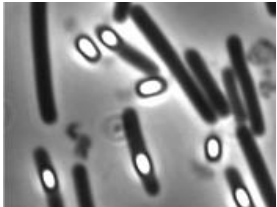


Clostridioides difficile: clinique, physiopathologie, diagnostic, traitement, prévention

Pr Frédéric Barbut

Laboratoire *Clostridium difficile* associé au
Centre National de Référence des Bactéries Anaérobies
Hôpital Saint Antoine

DIU STPPI, 2024



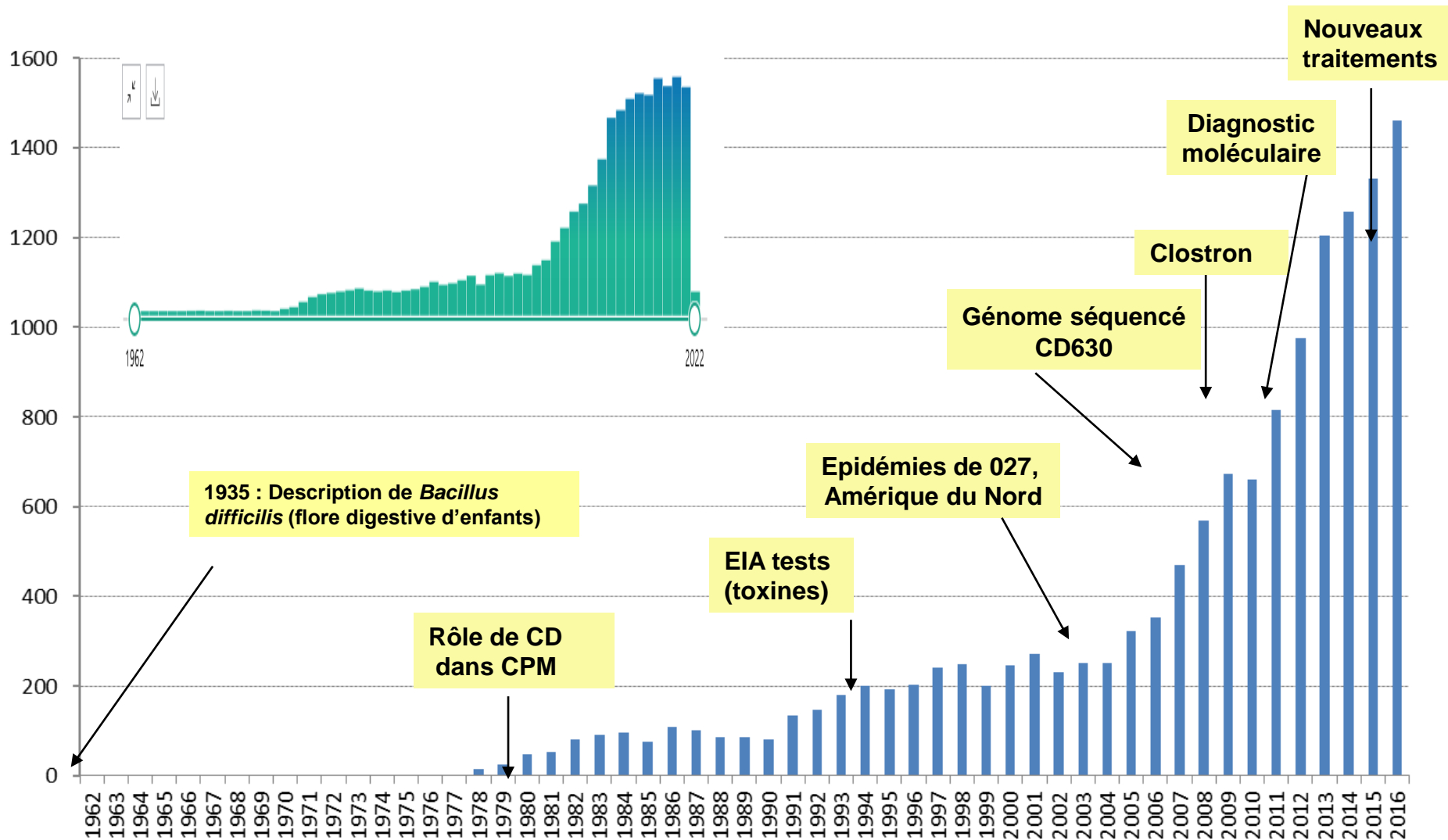
Hôpital
Saint-Antoine
AP-HP



Université
de Paris

Une littérature exponentielle

(Web of science, request on January 2014, Key word = «*C.difficile*»)



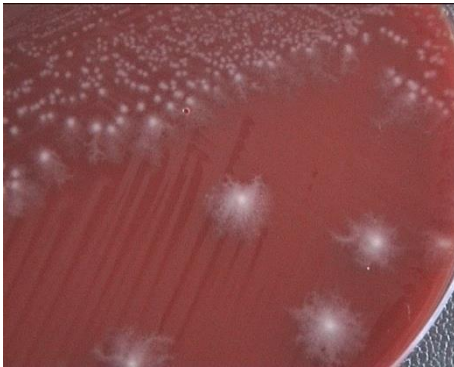
Clinique, Physiopathologie



Clostridium difficile

Microbiologie

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



Infections à *C. difficile* (ICD) : CLINIQUE

- 10-25% des diarrhées simples post-antibiotiques
- > 95% des colites pseudomembraneuses (CPM)
- 10% des diarrhées nosocomiales
- 3% de porteurs asymptomatiques (50-70% chez 6 m-1an)

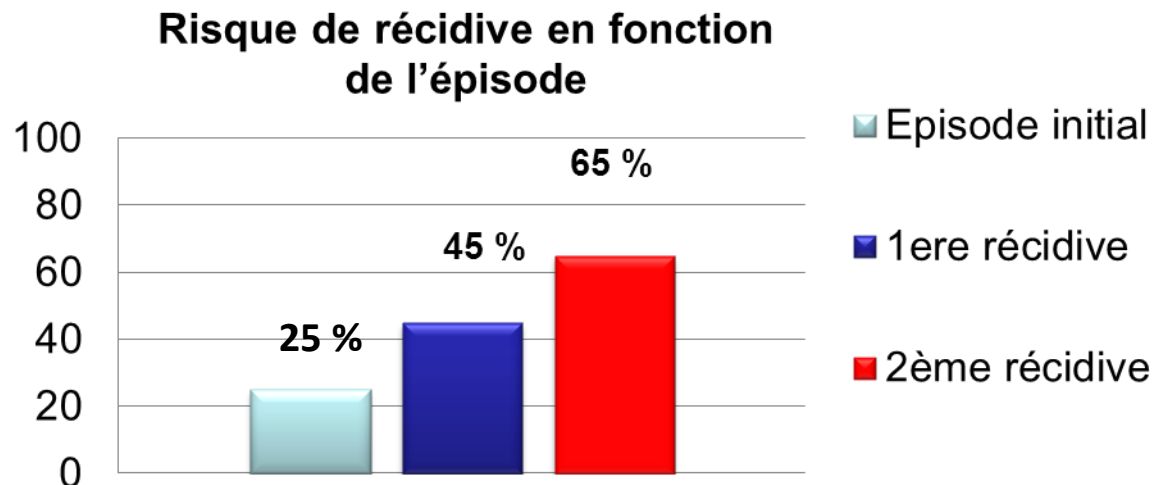
Bartlett JG et al., Ann Int Med. 2006

Leffler DA, Lamont JT. N Engl J Med. 2015 16;372(16):1539-48.

Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. Infect Dis Clin North Am. 2015 Mar;29(1):123-34

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
- Récidives :



– 50% des récurrences sont des réinfections (*Barbut F. , 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
- **Présence de leucocytes fécaux = 50%**
- **Endoscopie :**
 - pseudomembranes (colon + rectum)
 - plaques jaunes friables (qq mm à 2 cm)
- **Complications (<5%)**
 - mégacôlon toxique – perforation- choc septique
 - ileus, ascite,



FACTEURS DE RISQUE D'ICD

Patient

- Age > 65 ans
- Co-morbidités (cancer, insuf. rénale, diabète..)
- Immunodépression (hématologie, greffés..)
- ATCD d'ICD
- Faible taux d'Ac anti toxines

Dysbiose intestinale

- ATB < 3 mois
- Chimiothérapie
- IPP
- Lavements, laxatifs...

Exposition à C. difficile

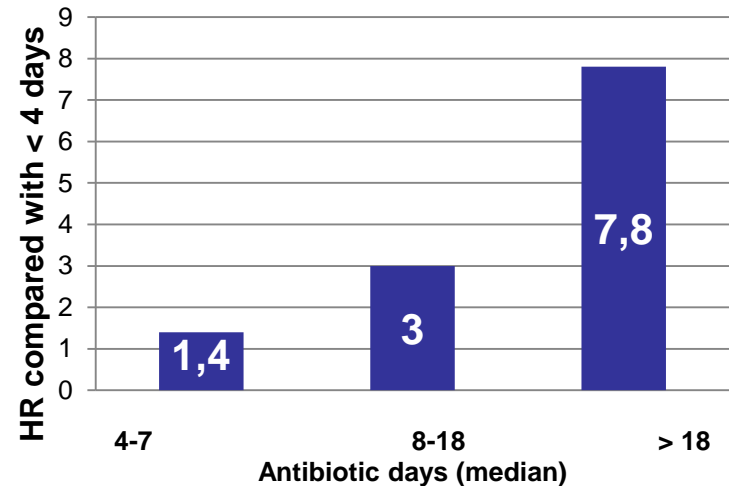
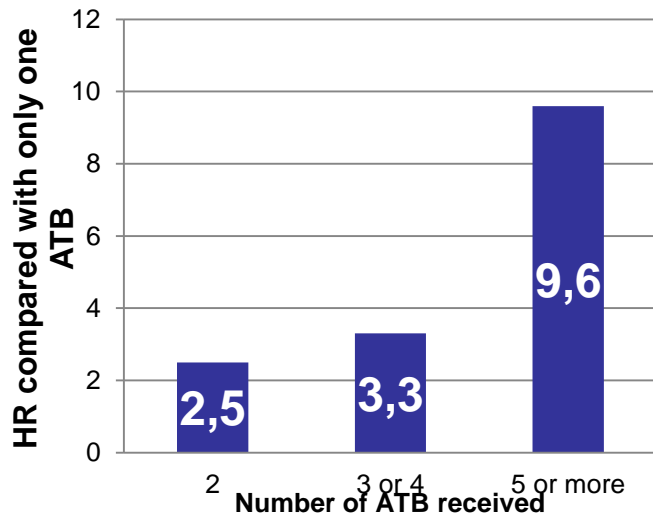
- Hospitalisations répétées, longs séjours
- Voisin de chambre contaminé
- Pression de colonisation
- Chambre précédemment occupée par un patient ICD+

FACTEURS DE RISQUE

- Antibiotiques +++

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

- Une seule dose d'ATB est suffisante

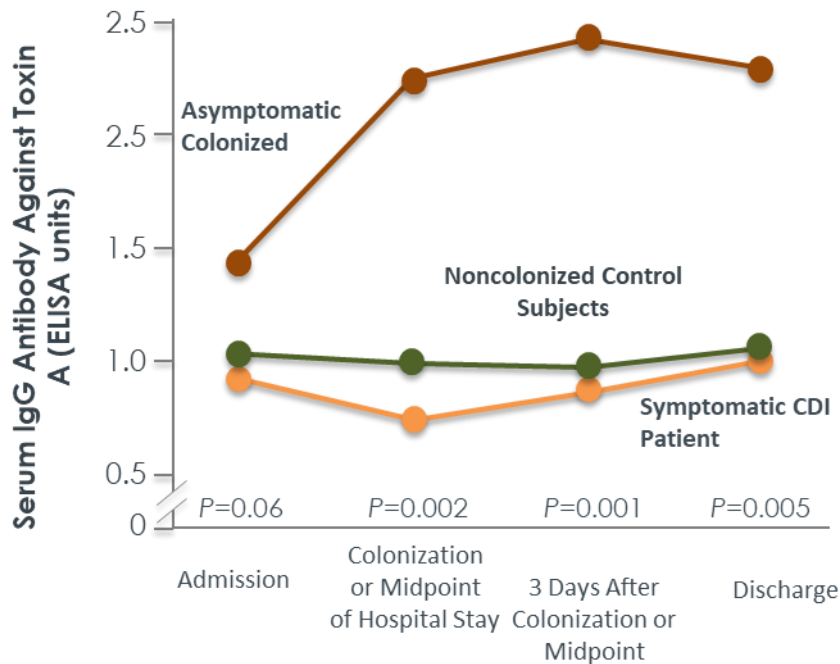


RÔLE DE L'IMMUNITÉ

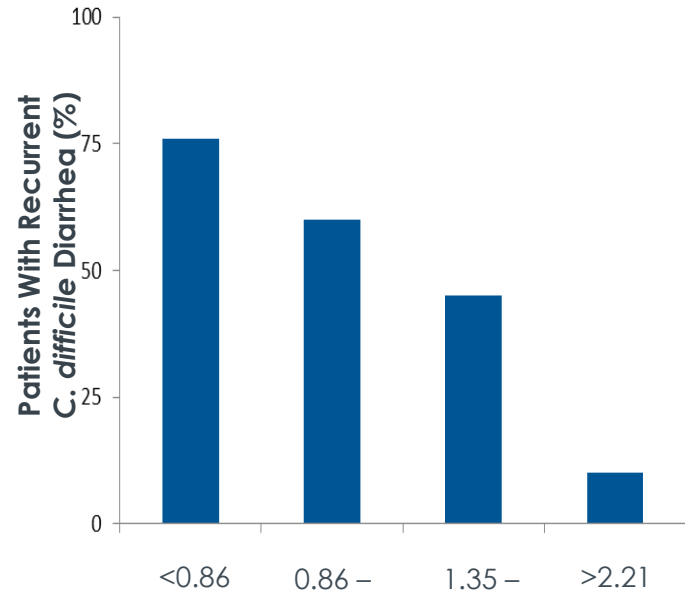
Taux d'IgG anti-toxine chez les patients infectés par *C. difficile*

Relation entre les taux d'IgM anti-toxine A et la survenue de récides

A. IgG Antitoxin A

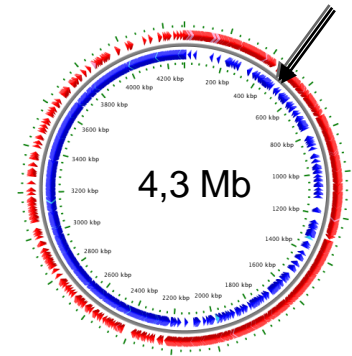


B. IgM Antitoxin A



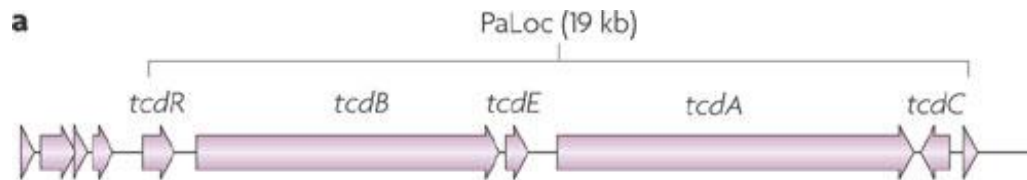
- CDI = *C. difficile* infection; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M.
- Figures from *The New England Journal of Medicine*, Ciarán P. Kelly, J. Thomas LaMont, *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever, Volume 359, Page 1937. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. Reprinted and adapted with permission from Massachusetts Medical Society.
- 1. Kelly CP, LaMont JT. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–1940. 2. Kelly CP, Kyne L. *J Med Microbiol*. 2011;60:1070–1079.

VIRULENCE DES SOUCHES



Large clostridial toxins (LCT) +++

- Toxine A : entérotoxine, TcdA (308 kDa)
- Toxine B : cytotoxine, TcdB (270 kDa)
- Toxines protéiques
- Glucosylation des petites protéines Rho
- Polymorphisme du PaLoc : toxinotypage (33 toxinotypes ou variants toxiques)



VIRULENCE

- **Autres facteurs**

- **Toxine binaire (ADP-ribosyl transférase spécifique de l'actine)**

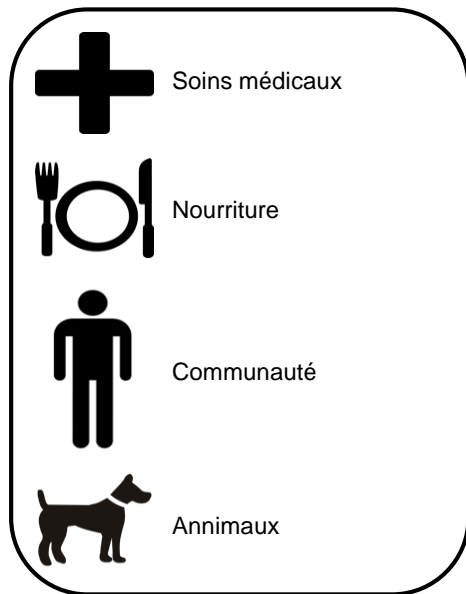
- CDTa (48kDa) : sous-unité enzymatique
 - CDTb (99kDa) : sous-unité ligand
 - ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine
 - présent chez ~ 20 % des souches toxigènes

- **Adhésion** à la muqueuse digestive : protéines S-layer, Cwp66, flagelles, Fbp68, GroEL (*Borriello SP., JMM 1988; Janoir C., RFL, 2005*)

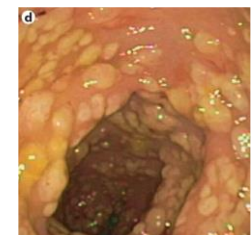
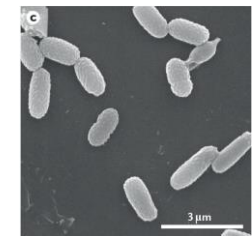
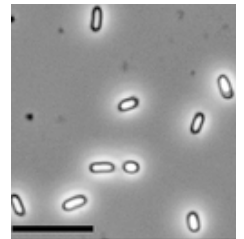
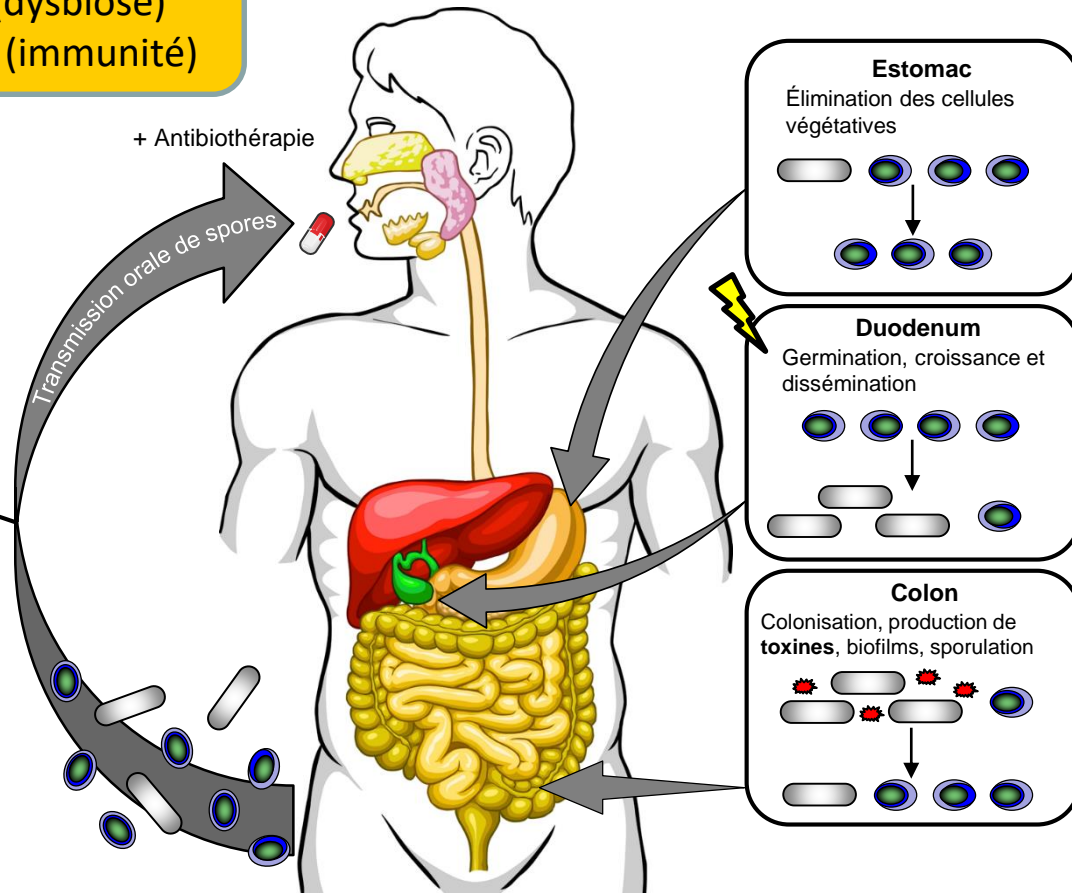
- **Sécrétion d'enzymes hydrolytiques** : hyaluronidase, chondroïtine-4 sulfatase, gélatinase (*Seddon SV., JCM 1990*)

CYCLE INFECTIEUX DE *C. DIFFICILE*

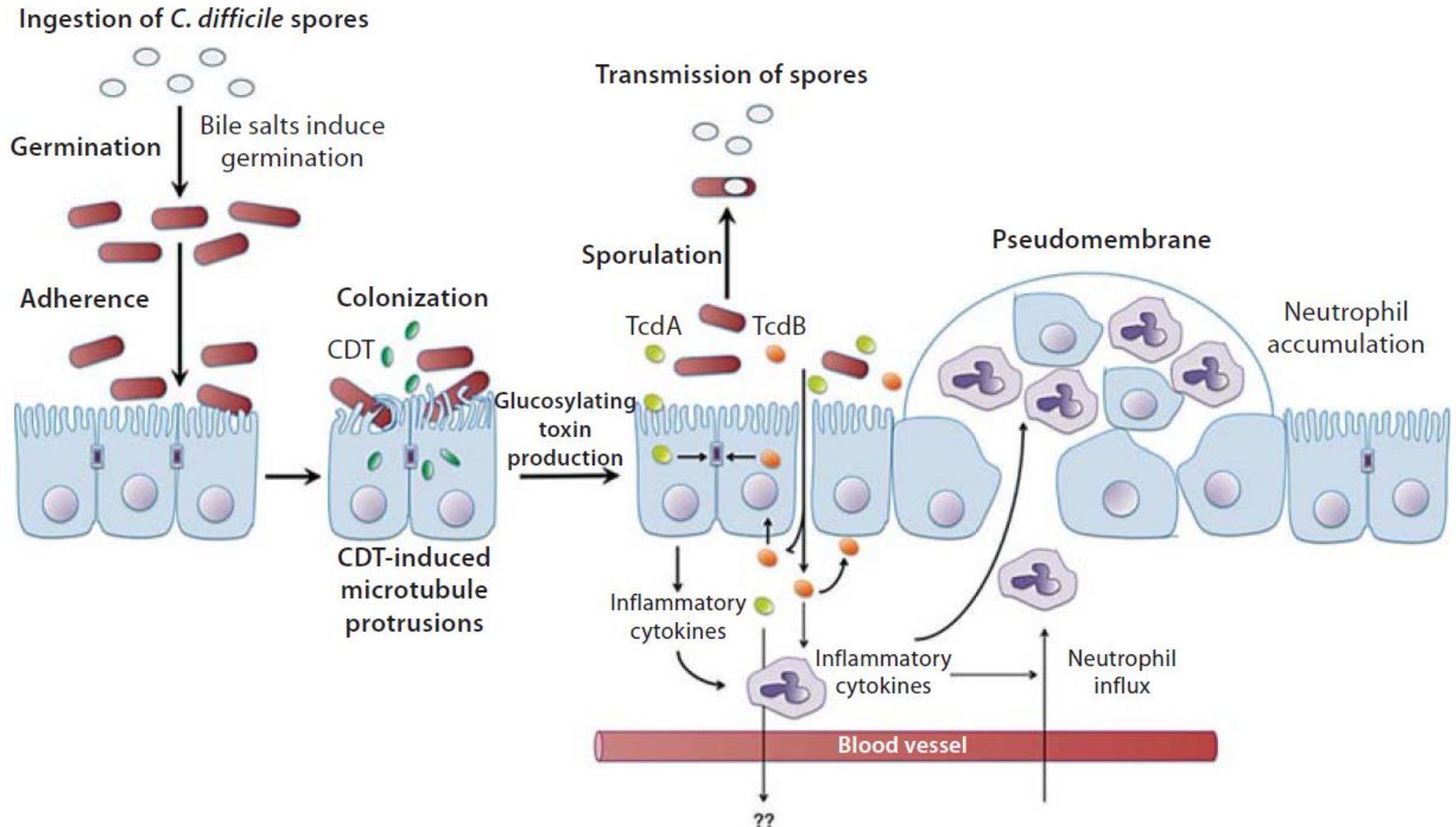
- Présence de CD toxinogène
- Facteur déclenchant (dysbiose)
- Facteur lié au patient (immunité)



One Health



PATHOGENIE



Actualités épidémiologiques

EVOLUTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DES ICD A PARTIR DE 2003

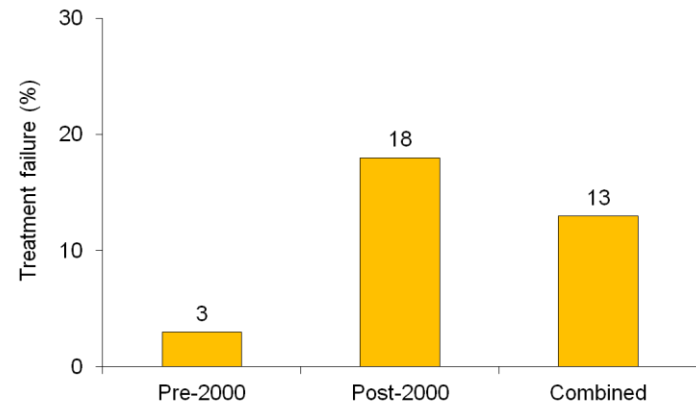
- Les ICD sont plus **fréquentes**
 - x 3-8 en Amérique du Nord en 10 ans

McDonald et al, EID 2006

- Les ICD sont plus **sévères**
 - Mortalité (5% en 1990 vs 13.8% in 2003)
 - Complications (6% vs 18.2%)

Pépin et al., CMAJ, 2004

- Les ICD sont plus souvent **réfractaires aux traitements standards**
 - Echec du MTZ X2.5 (9.6% vs 25.7%)
 - Récidives x2 chez les patients >65 y (28.9% vs 58.4%).



Musher DM et al., CID, 2005; Aslam Lancet Inf Dis, 2005

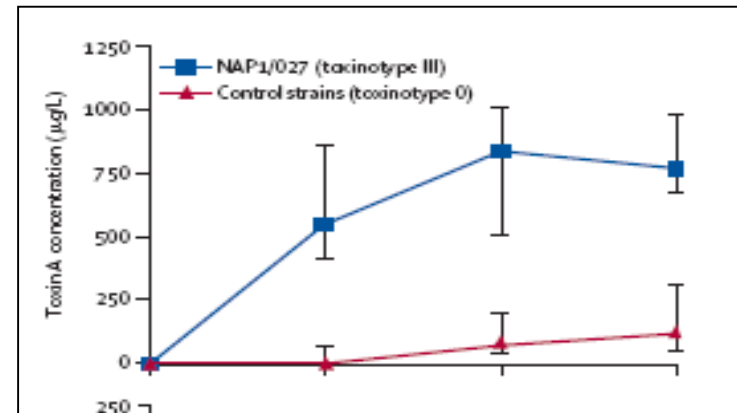
EMERGENCE D'UN CLONE EPIDEMIQUE

- Emergence d'un clone épidémique (NAP1/027/BI)

- USA et Canada (2003)
- Europe : 2004-2005
- Asie, Australie
- Endémique aux US (50%), au Québec (80%) et UK (20%) mais rare avant 1990 (<0,3%)
- Toujours présent et prédominant en 2015 (Europe :18.5%)

- Caractéristiques

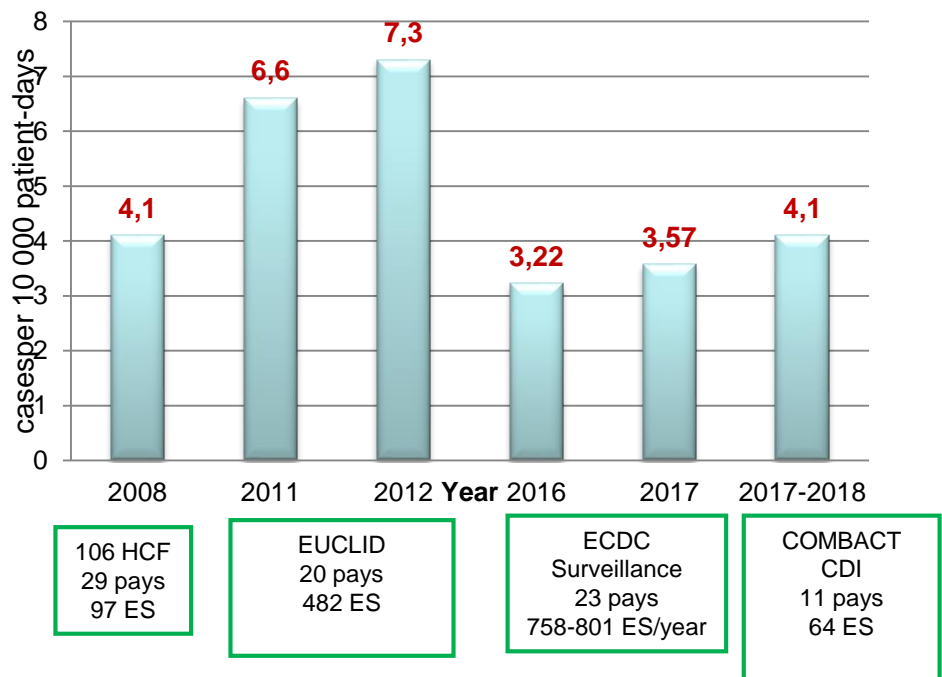
- Sensible au MTZ et à la VA/ Résistant aux FQ
- Production accrue *in vitro* de toxines A et B (*Warny M, Lancet 2005*)
- Toxine binaire +
- Meilleure capacité à sporuler ? (*Merrigan M., J. Bact 2010*)
- Meilleure translocation de la toxine B ? (*Lanios JM, Plos Path 2010*)



INCIDENCE DES ICD

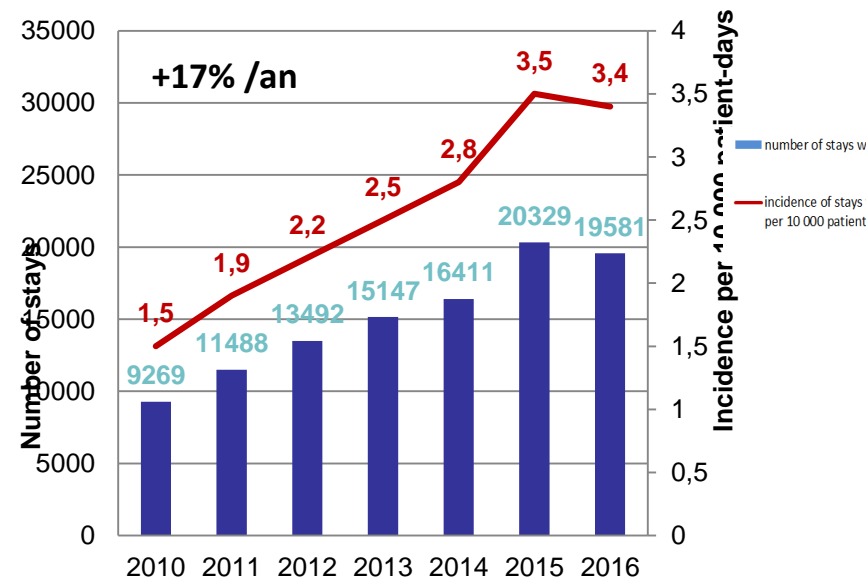
- Evolution de l'incidence en Europe ^{1-4, 6-7}
 - Amélioration des techniques diagnostiques
 - Sensibilisation croissante des cliniciens
 - Diffusion du clone NAP1/027/BI en Europe de l'Est

Europe, 2008-2018



1. Lyytikäinen et al. Emerg Infect Dis 2009;15:761-5;
 2. Søres et al. Euro Surveill 2009;14:pii19176;
 3. Soler et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:887-9;

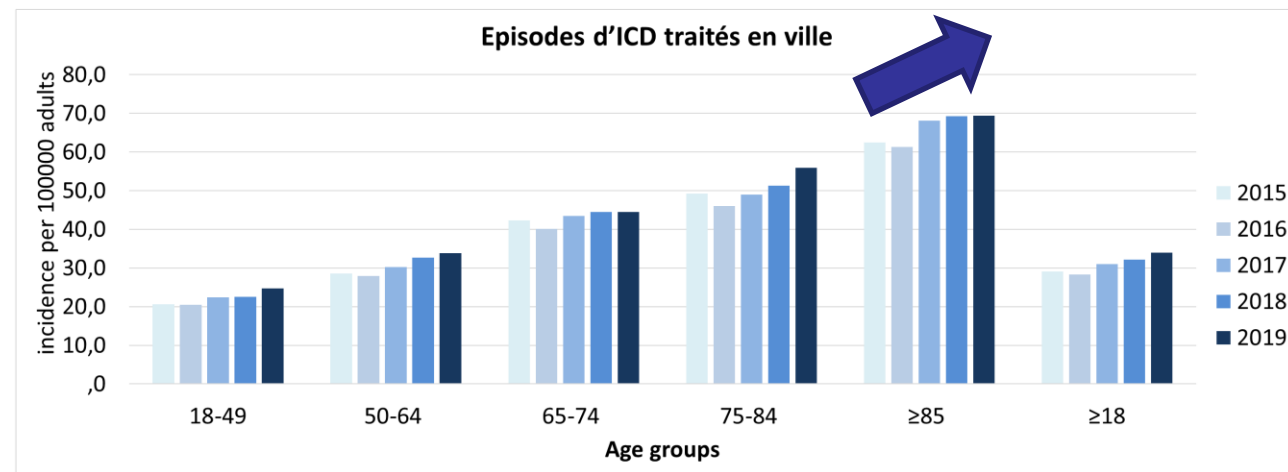
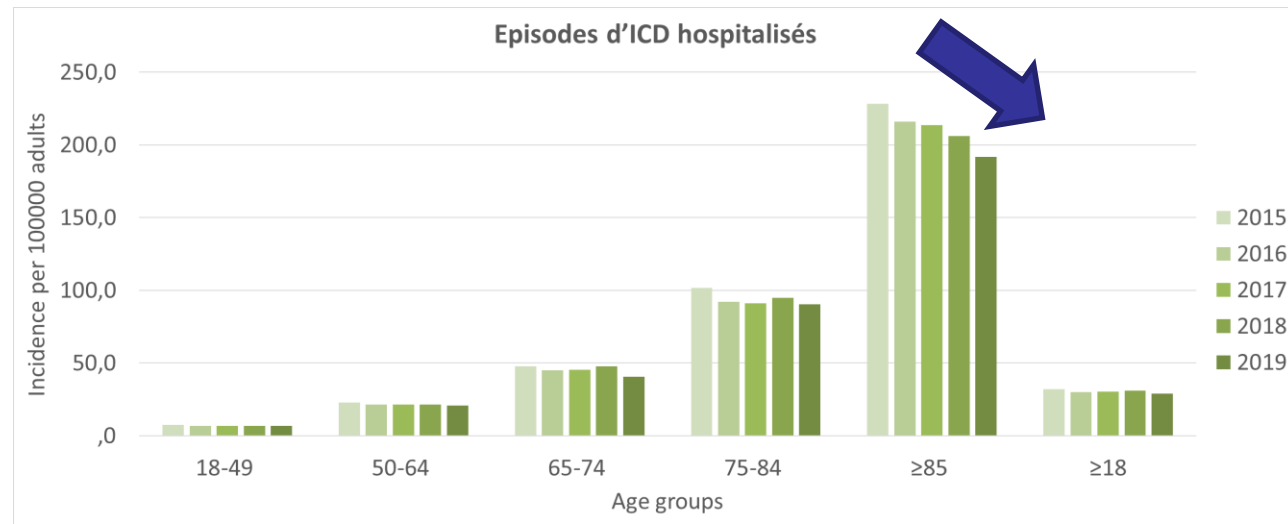
France, PMSI 2010-2016



4. Vonberg et al. Emerg Infect Dis 2007;13:179-80;
 6- Bauer et al. Lancet 2011;377:63-73.
 7. Davies, Lancet Inf. Dis 2014, 14, 1208-19
 8-Barbut F. Presse médicale 2015 Apr;44(4 Pt 1):e75-83

Etude CLODICIA, France 2015-2019

- Etude rétrospective à partir des données du système national des données de santé (SNDS).
- Inclusions : patients ≥ 18 ans ayant un diagnostic d'ICD entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019.



POIDS DES ICD EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS

• Etats-Unis



- 223 900 ICD/an¹ (CDC,2019)
- 12 800 décès/an
- 1^{er} agent responsable d'IAS (12,5%)²
- Menace urgente (CDC)

• Europe



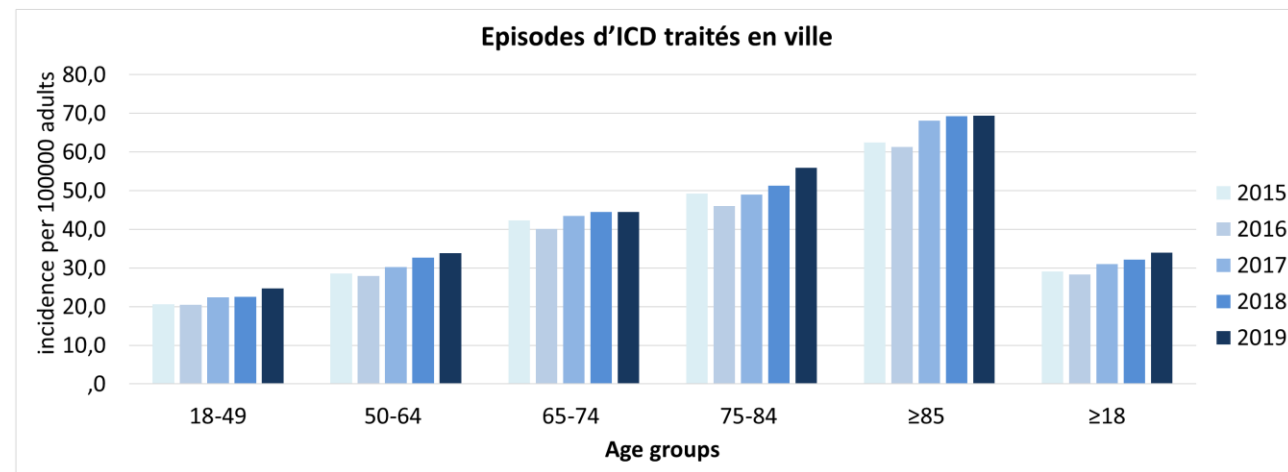
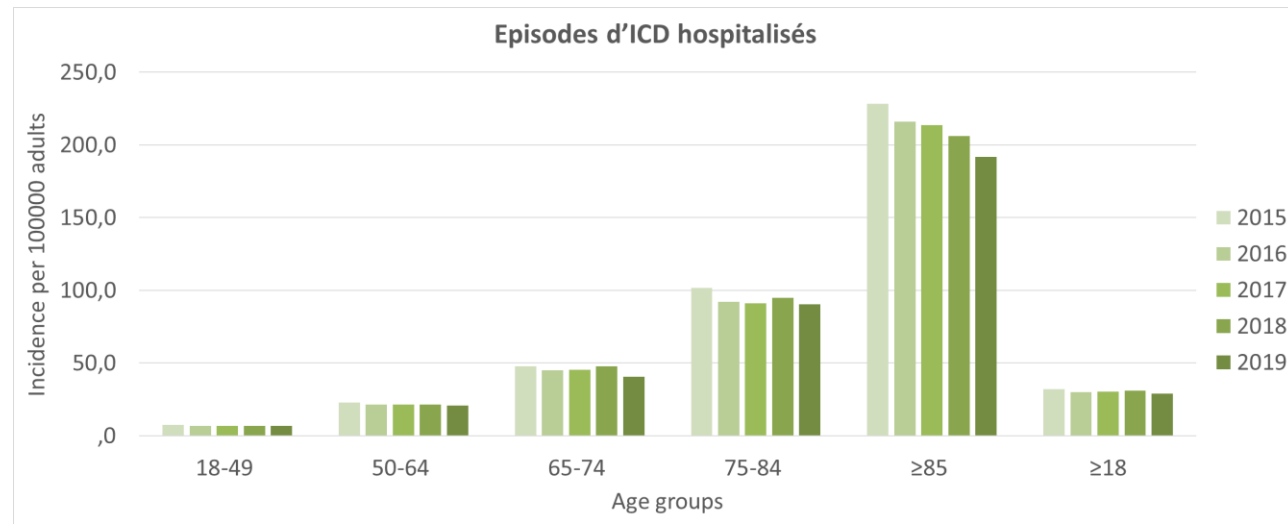
- 124 000 ICD/an
(IC 95% 61 000 – 285 000, HA=CDI \geq 3 j, ES court séjour)
- Mortalité attribuable: 3%
(3 700 décès attrib./an)
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5,4%)³

² Magill *et al*, NEJM 2014

[Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/antibiotic-resistance/threats-in-the-us-2019/)

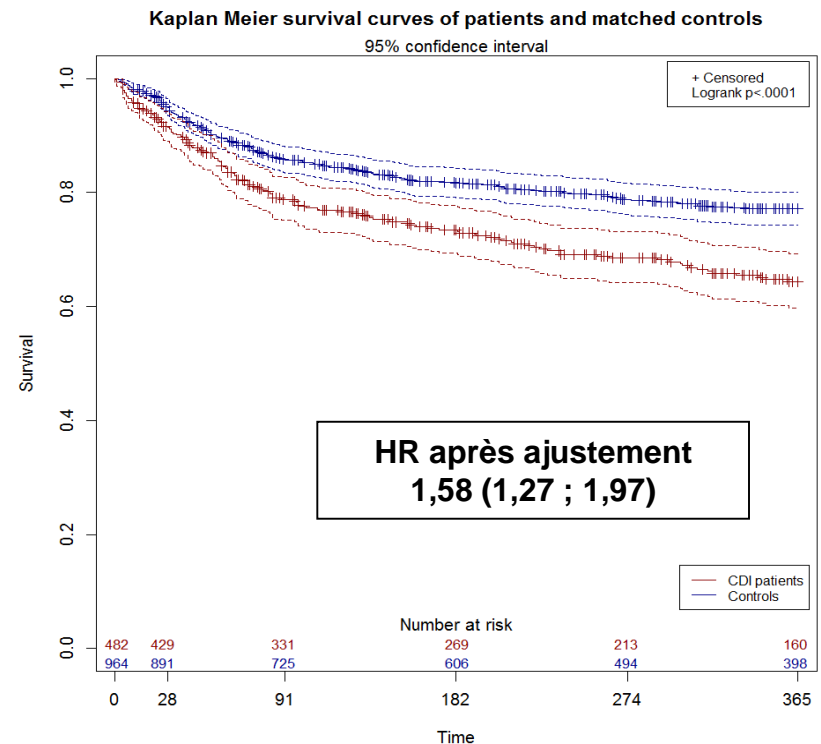
Etude CLODICIA, France 2015-2019

- Etude rétrospective à partir des données du système national des données de santé (SNDS) et du PMSI.
- Inclusions : patients ≥ 18 ans ayant un diagnostic d'ICD entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019.



IMPACT DES DIARRHÉES À *C. DIFFICILE*

- **Durée de séjour¹ :**
 - Diagnostic principal : 5-13,6 jours (**médiane 7 j**)
 - Diagnostic associé : + 2,7-21,3 jours (**médiane 7 j**)
- **Mortalité :**
 - 0,6-1,5% pour les diarrhées simples^{2,3}
 - 30-50% si megacôlon ou perforation⁴
 - **Surmortalité liée aux ICD** vs contrôles sans diarrhée⁵
- **Coût:**
 - **Surcoût : 9 024 € par séjour (étude ECODIFF⁶)**



1. Gabriel L., JHI 2014
2. Olson, ICHE, 1994
3. Miller, ICHE 2002
4. Morris, Am J Surgery, 1990
5. Barbut F., JHI 2018
- 6- Le Monnier et al., JHI 2015

Actualités thérapeutiques

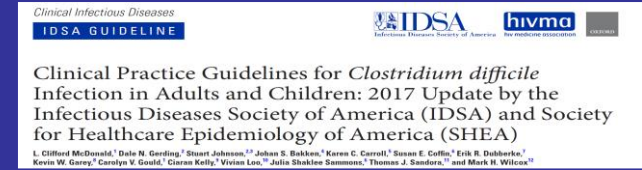
International Guidelines



ECCMID 2014



IDSA/SHEA 2018



ECCMID 2021
(close to IDSA/SHEA 2018)



REVIEW



Diagnostic and therapy of severe *Clostridioides difficile* infections in the ICU

Benoit Guery^{a,b,c,f}, Frédéric Barbut^{b,d,e,f}, and Sarah Tschudin-Sutter^{f,g}

Curr Opin Crit Care 2020, 26:450–458

Mesures générales

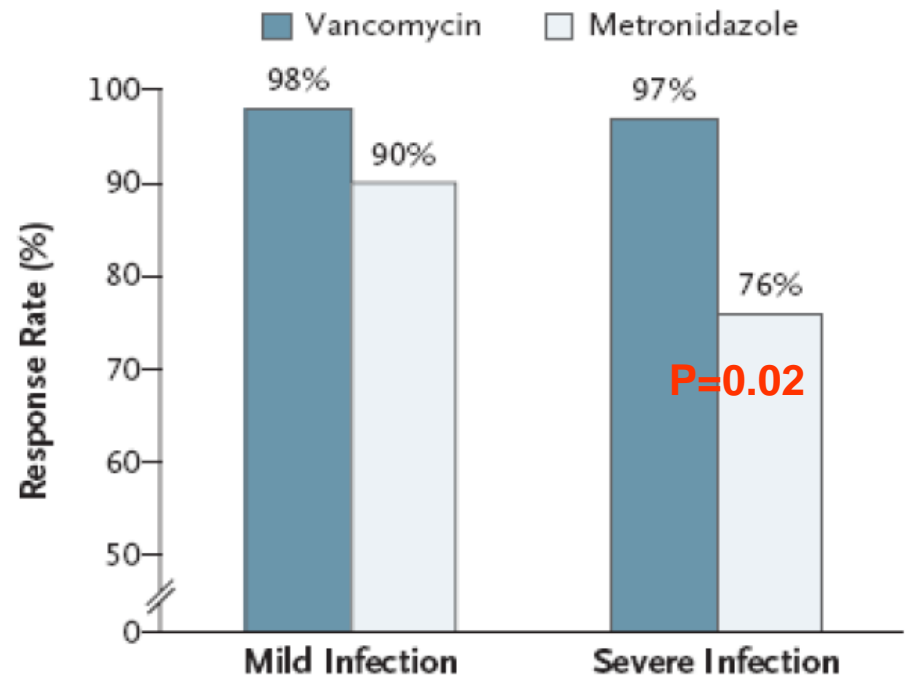
- Diagnostic rapide
- Corriger les troubles hydro-électrolytiques
- Arrêter si possible l'antibiotique inducteur
- Eviter les ralentisseurs de la motilité intestinale
- Précautions complémentaires « contact »
 - Hygiène des mains à l'eau et au savon
 - Gants
 - Désinfection avec produit sporicide

Traitement médical

	Vancomycine per os 125 mgx4/j	Métronidazole per os (IV possible) 500 mgx3/j	Fidaxomicine (depuis fin 2012) 200 mgx2/j
Spectre	Etroit	Large	Etroit
Effet sur microbiote intestinal	++	++++	+/-
Absorption	Non	Oui	Non
Effets secondaires	Rares	Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique	Rares
Concentrations fécales (/g de selles)	3100 µg/g	0.4-14.9 µg/g	1433.3 µg/g
CMI ₉₀	0.75-2 µg/ml	0.2-2 µg/ml	0.125 µg/ml
Souches résistantes	3% souches espagnoles (CMI 4-16 µg/ml)	6.3% CMI >16 µg/ml (hétérorésistance)	Très rares
Impact clinique	Non	???	-
Coût (10 jours)	\$ 61	\$ 5	1300 €

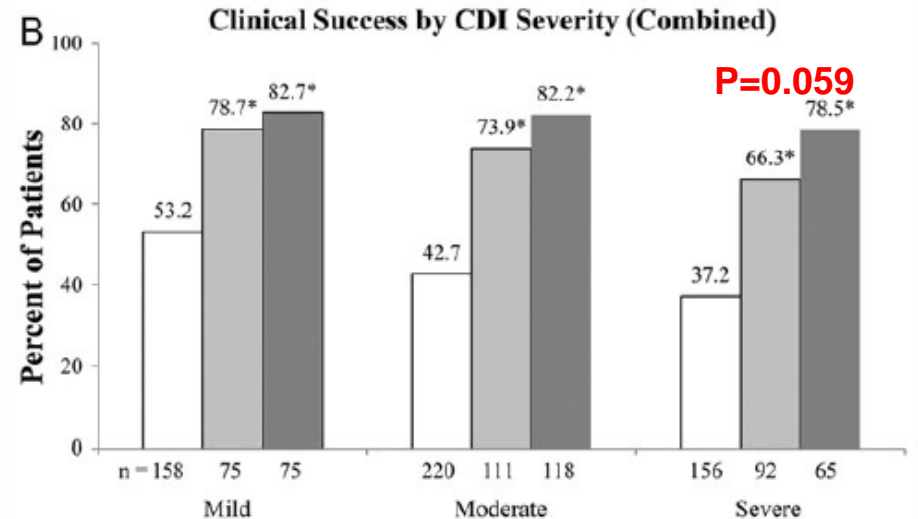
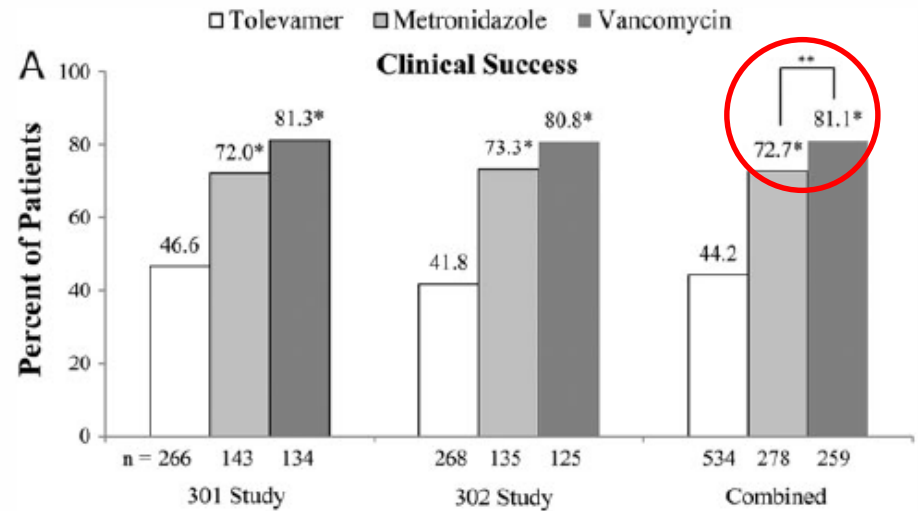
Comparaison Vancomycine /métronidazole

- Etude prospective randomisée double aveugle (150 patients) (1994-2002)
- Suivi pendant 21 jours
- Guérison : amélioration ou disparition des symptômes à J+6 et test négatif pour la toxine A à J10
- Définition de la sévérité: ≥ 2 points
 - Age > 60 ans : 1 pt
 - T > 38°C : 1 pt
 - Alb. < 2.5 mg/dl 1 pt
 - Leuco > 15000/mm³ 1 pt
 - CPM : 2 pts
 - ICU 2 pts



Comparaison Vancomycine /métronidazole

- 2 études multicentriques, prospectives randomisées double aveugle (2005-2007)
- 289 pts MTZ 375 mgx4/j
- 266 pts Va 125 mgx4/j
- Suivi pendant 10 jours
- Guérison : résolution des symptômes
- Définition de la sévérité: nb de selles/j, GB, douleurs abdominales



Comparaison vancomycine /métronidazole

Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection

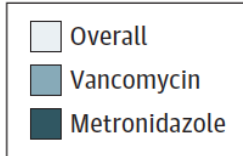
Vanessa W. Stevens, PhD; Richard E. Nelson, PhD; Elyse M. Schwab-Daugherty, PharmD(Cand); Karim Khader, PhD;
Makoto M. Jones, MD; Kevin A. Brown, PhD; Tom Greene, PhD; Lindsay D. Croft, PhD; Melinda Neuhauser, PharmD;
Peter Glassman, MBBS, MSc; Matthew Bidwell Goetz, MD; Matthew H. Samore, MD; Michael A. Rubin, MD, PhD

- Etude de cohorte rétrospective, USA 2005-2012 (7 ans),
- **Inclusion :**
 - 47 471 patients (95,9% d'hommes, 4,1% de femmes)
 - ICD (clinique et EIA 2005-2009 puis PCR) traitée par VA ou MZ
 - 37 % d'épisodes sévères (PN>15 000/mm³ , Créatinine x 1,5 baseline)
 - Appariement sur les scores de propension
- **Critères de jugement :** récurrence et mortalité 30 jours
 - **Récidive** : nouveau test laboratoire + entre 14 jours et 56 jours
 - **Mortalité** : toutes les causes de mortalité

Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection

Vanessa W. Stevens, PhD; Richard E. Nelson, PhD; Elyse M. Schwab-Daugherty, PharmD(Cand); Karim Khader, PhD; Makoto M. Jones, MD; Kevin A. Brown, PhD; Tom Greene, PhD; Lindsay D. Croft, PhD; Melinda Neuhauser, PharmD; Peter Glassman, MBBS, MSc; Matthew Bidwell Goetz, MD; Matthew H. Samore, MD; Michael A. Rubin, MD, PhD

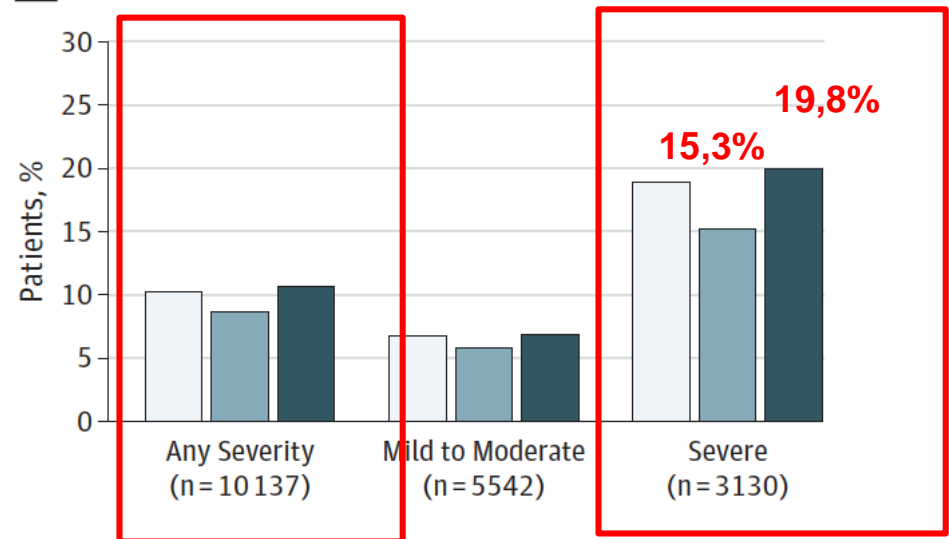
Significativement plus de Mortalité à 30 jours bras métronidazole vs vancomycine



Définition sévérité IDSA :

- $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$
- Créatinine x 1,5 ou plus (dans les 4 jours ICD) /baseline (90 jours avant l'ICD)

B All-cause 30-d mortality by disease severity

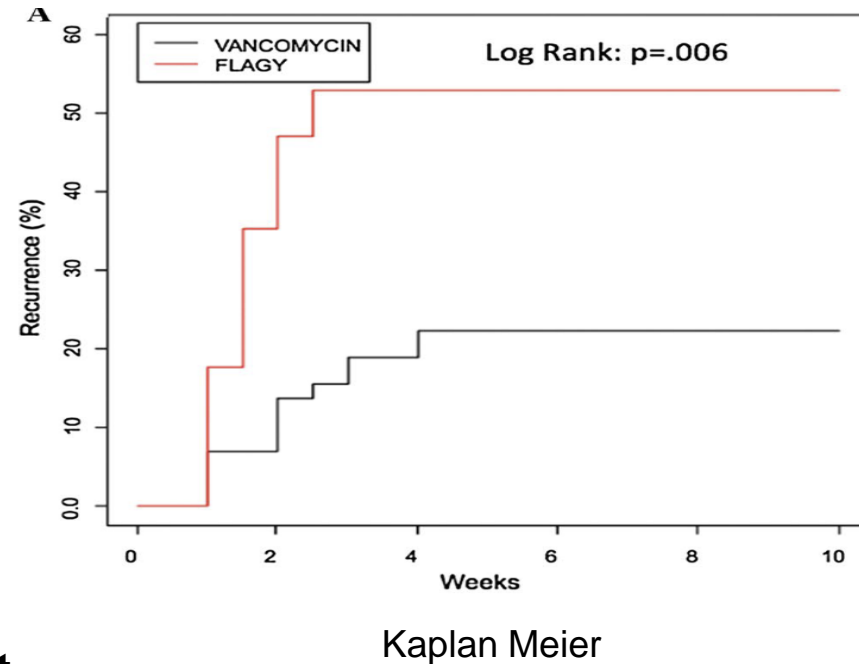


Métronidazole / vancomycine et récides

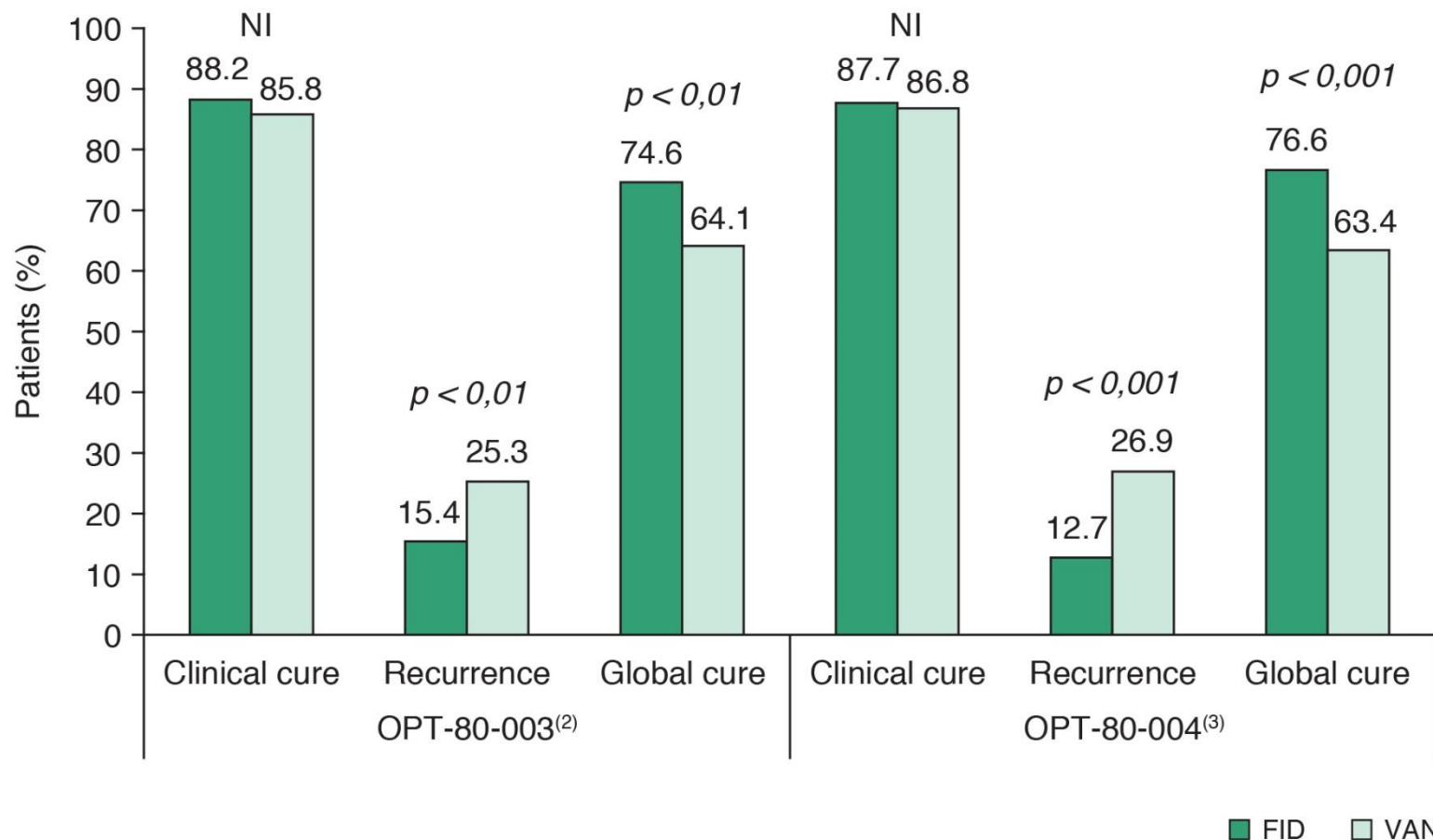
Clinical Predictors of Recurrence After Primary *Clostridioides difficile* Infection: A Prospective Cohort Study

Jessica R. Allegretti^{1,2} · Jenna Marcus¹ · Margaret Storm¹ · Jessica Sitko¹ · Kevin Kennedy³ · Georg K. Gerber^{2,4} · Lynn Bry^{2,4}

- Etude prospective longitudinale (2015-2018)
- 75 épisodes initiaux d'ICD non compliquée.
- Récidives (diarrhée + EIA positif) évaluées dans les 8 semaines.
- 22 patients (29%) ont développé une récide
- **Le traitement par MZ (HR 3.27 95% CI 1.31–8.19, p = 0.01) est significativement associé à la récide**



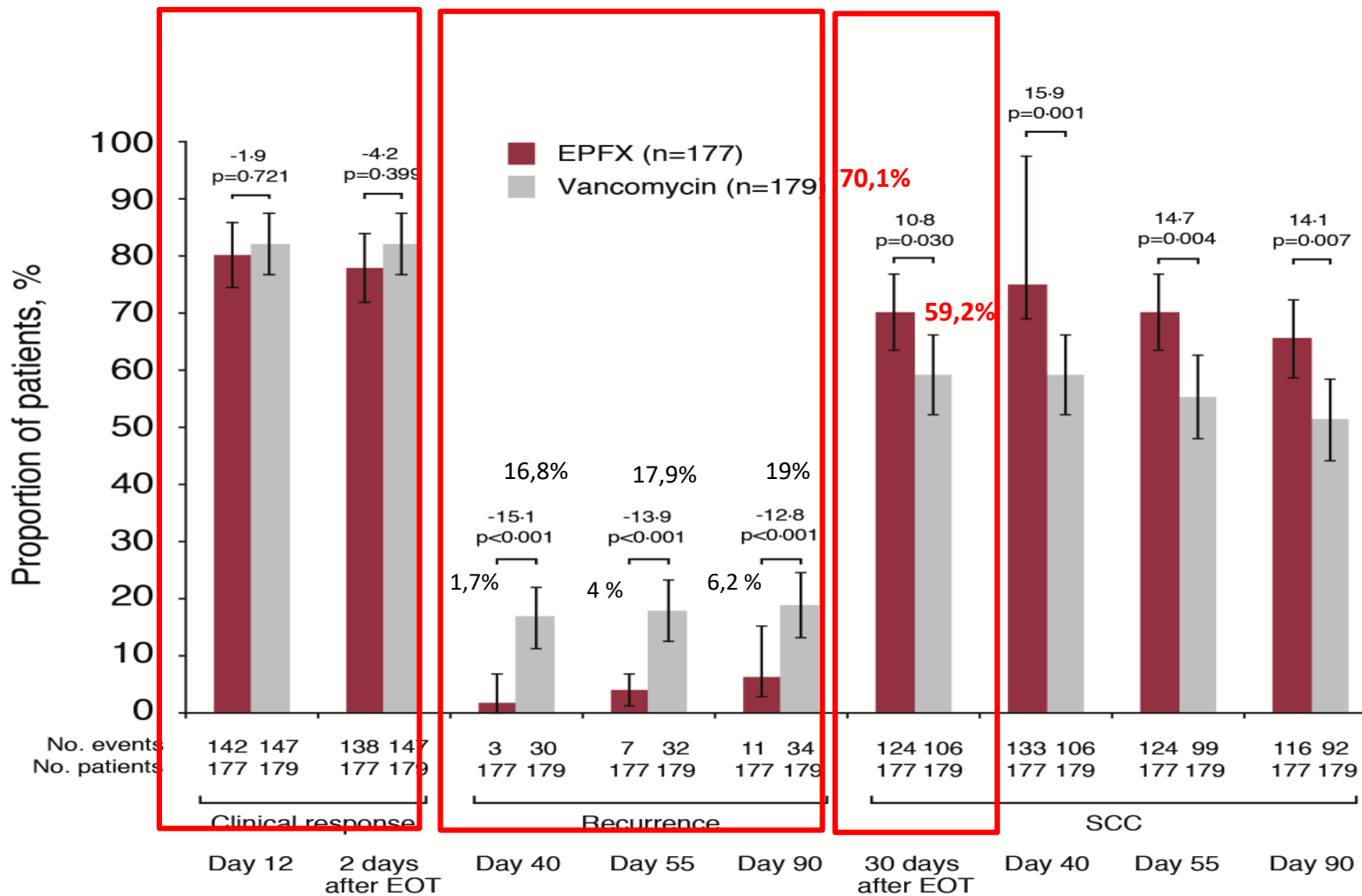
Comparaison Fidaxomicine / Vancomycine



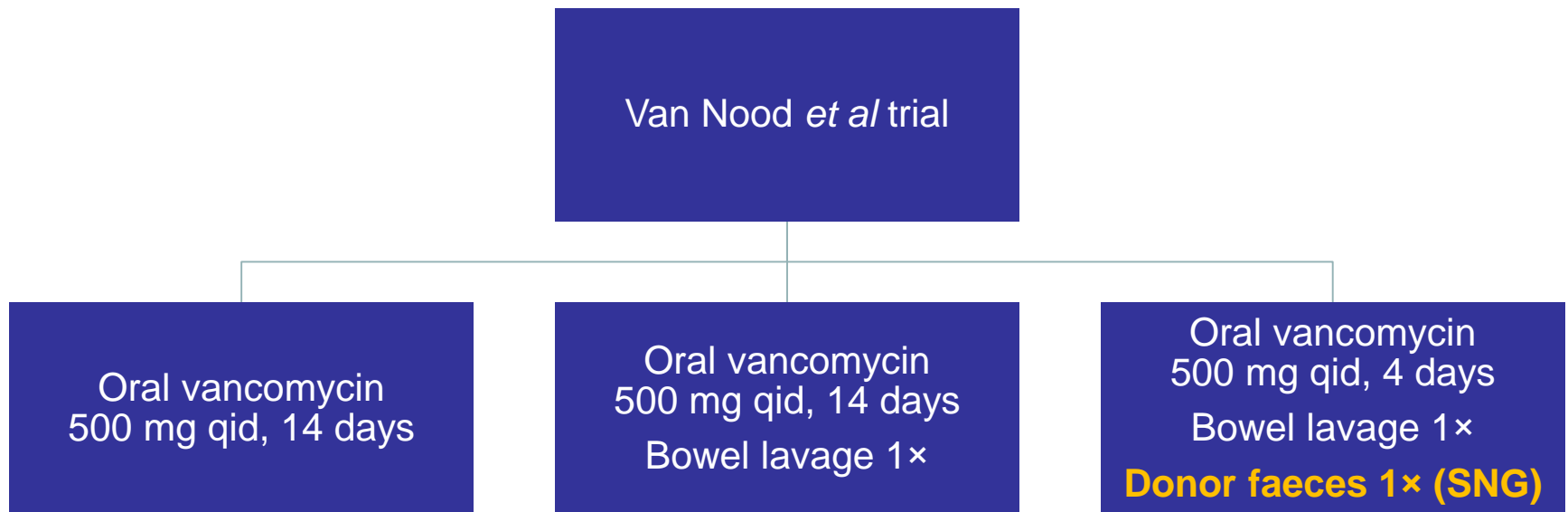
- souches 027 :différence NS entre FDX et VA pour les récidives (23.3% vs 31.2%)
- Sélection VRE plus faible dans groupe FDX : 7% vs 31% ($p < 0.001$)

NI = non inferior

EXTEND



TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL



Inclusion : Patients avec au moins une récurrence d'ICD

Exclusion : Patients sous ATB et immunodéprimés

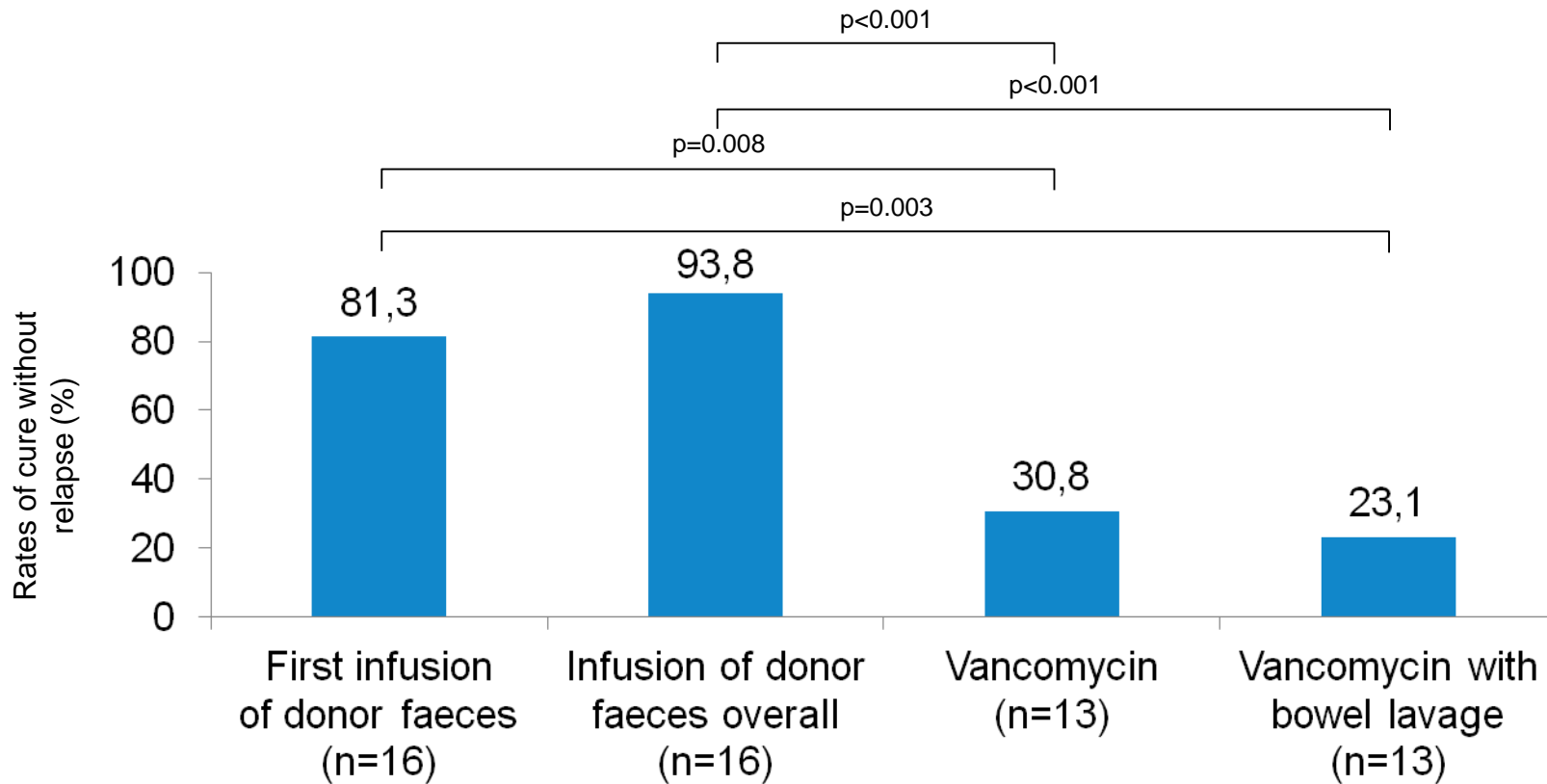
Suivi^{1,2} : Arrêt de la diarrhée (< 3x/j) sans récurrence dans les 10 semaines

1. *van Nood et al. N Engl J Med 2013;368:407–15;*

2. *Protocol to: van Nood et al. N Engl J Med 2013;368:407–15.*

qid, four-times daily

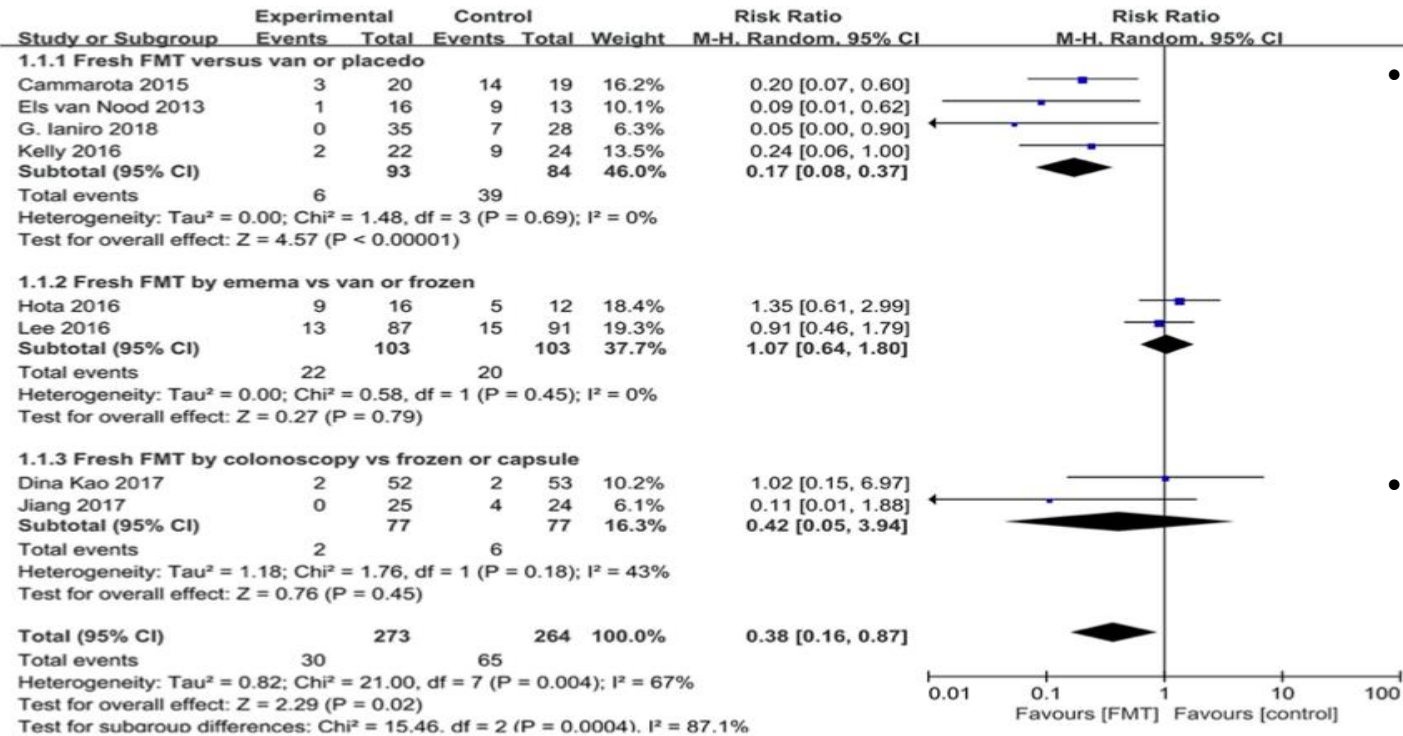
TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL



- **Absence de différence significative au niveau des effets indésirables**

TMF : méta-analyse

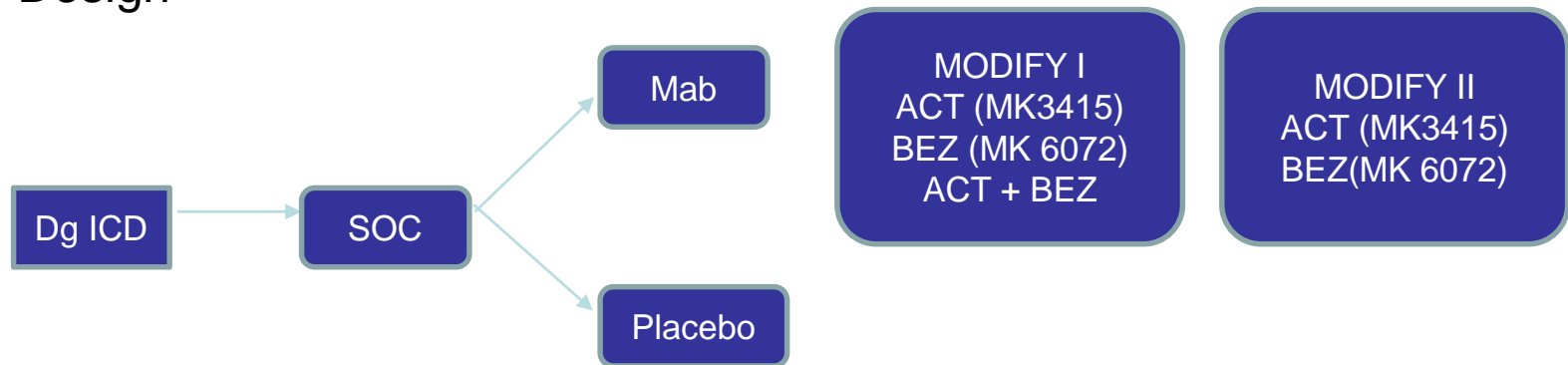
Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis



- L'utilisation de la TMF diminue significativement le taux de récurrence comparé à traitement ATB ou placebo (11% vs 24,6%).
- Il n'y a pas de différence significative entre TMF selles fraîches vs selles congelées par colonoscopie ou lavement ou capsules

Anticorps monoclonaux anti toxine B de *C. difficile* (Zinplava)

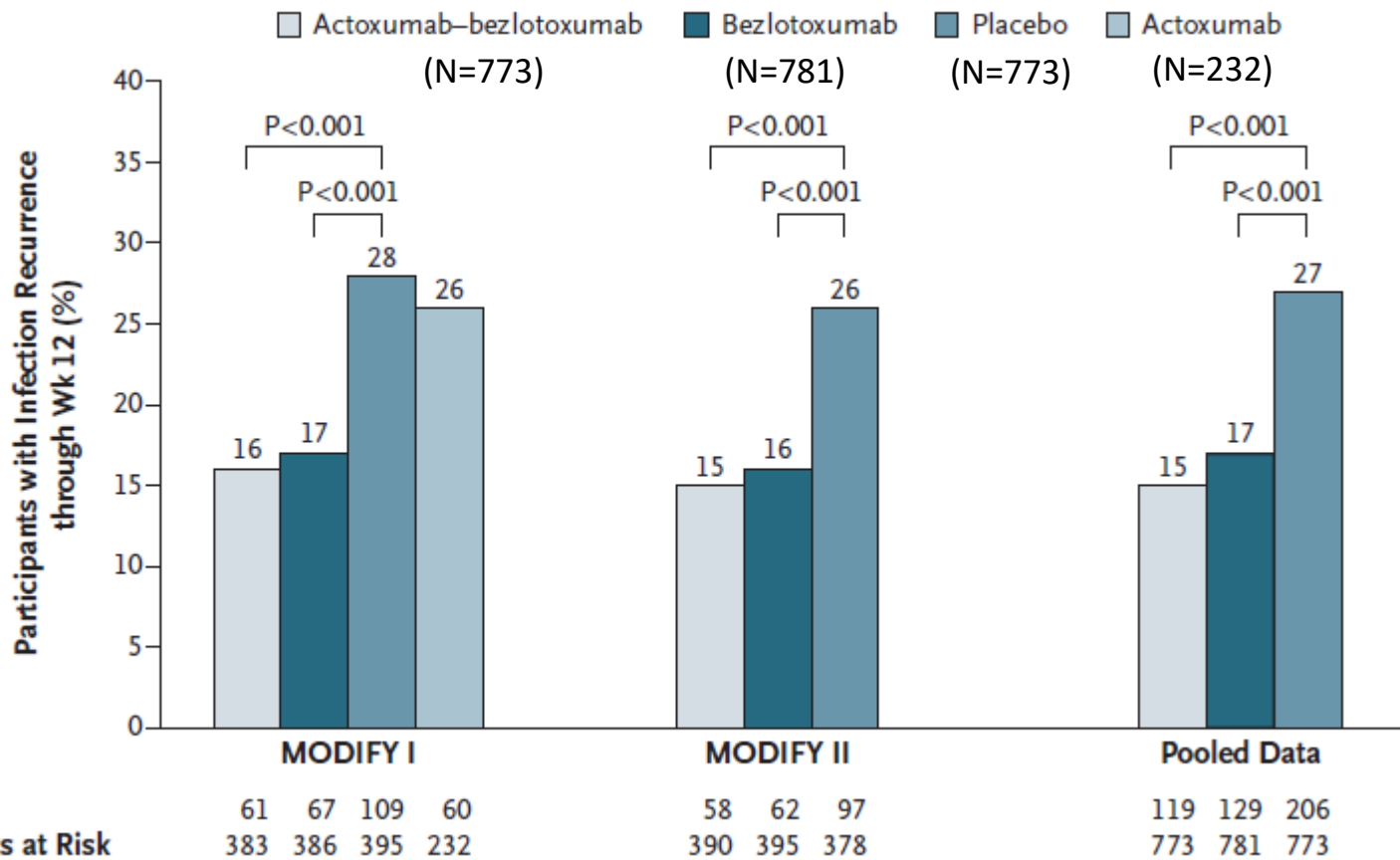
- Ac monoclonaux humanisés anti toxines A et B de *C. difficile* (MSD)
 - Anti toxine A (ACT ou MK3415), anti-toxine B (BEZ MK 6072, Zinplava)
- Dirigés contre la partie ligand des toxines (C-terminal)
- 2 essais de Phase 3 double aveugle versus placebo (Modify I et II)
- Inclusions : patient avec une ICD
- Design



Critère principal : récidive à 3 mois (essai de supériorité)

Critères secondaires : taux de guérison globale, analyse en sous groupe

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-TOXINE DE *C. DIFFICILE* (ZINPLAVA)



Commission de la transparence

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017

bezlotoxumab

ZINPLAVA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion


B/1 flacon (CIP : 34009 300 887 7 7)

- Indication ZINPLAVA (AMM):
prévention des récurrences d'ICD chez
des adultes à haut risque de récurrence
d'ICD :
 - âge ≥ 65 ans,
 - antécédent d'ICD au cours des 6 mois
précédents,
 - ICD sévère (score Zar ≥ 2),
 - immunodépression.

- en association à un traitement
antibiotique contre l'ICD
(métronidazole, vancomycine et
fidaxomicine)

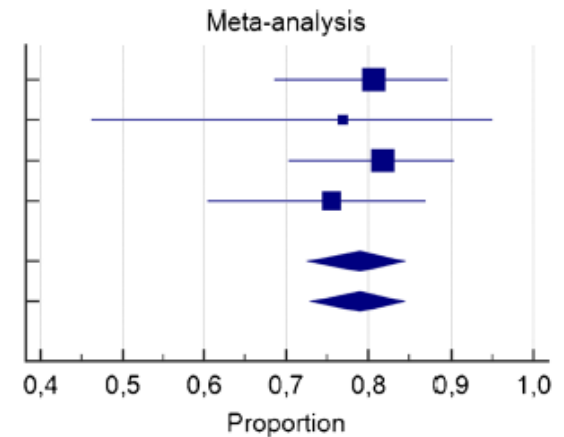
Tigécycline

Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence

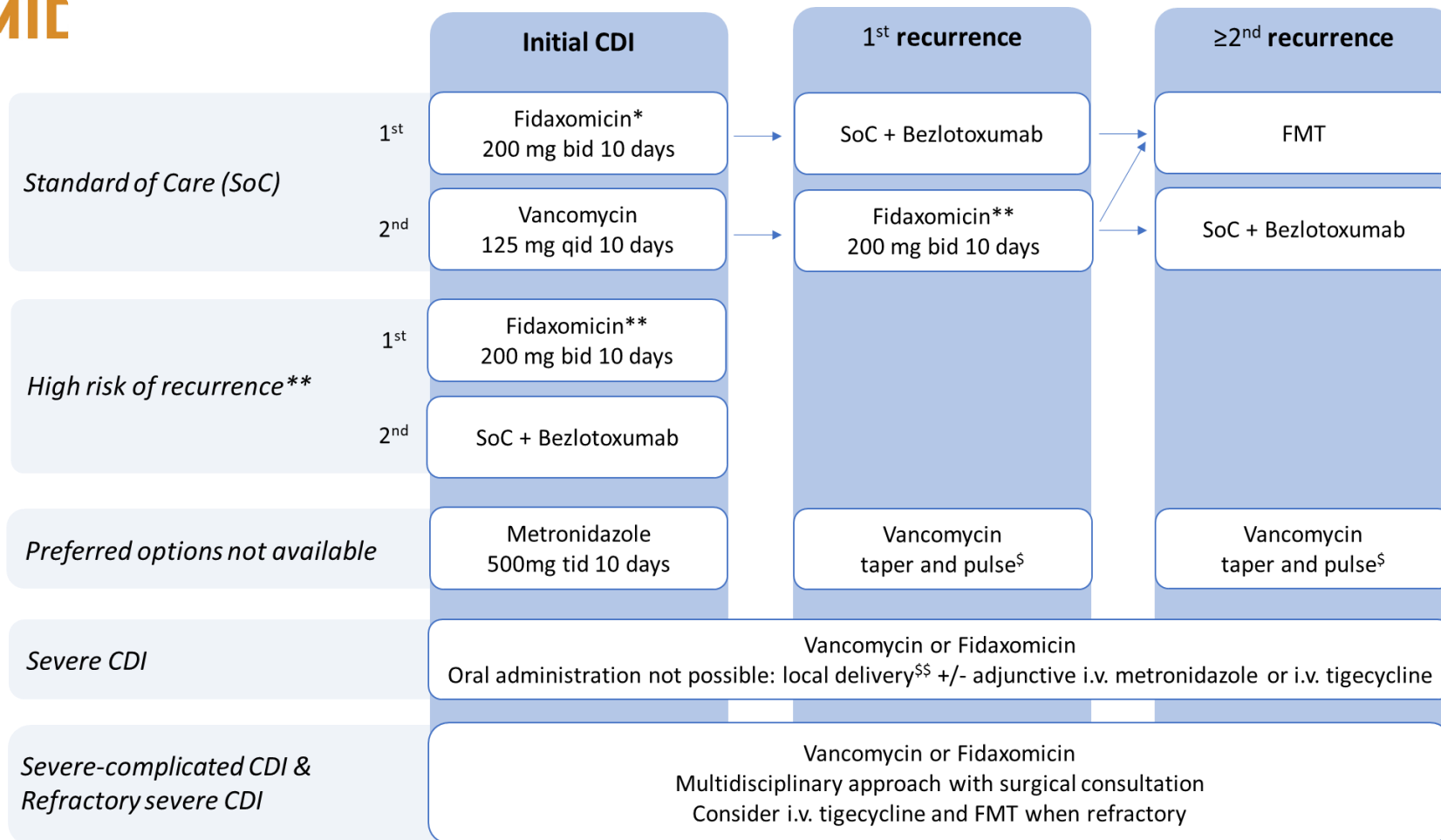
Konstantinos S. Kechagias¹ · Stamatia Chorepsima¹ · Nikolaos A. Triarides^{1,2} · Matthew E. Falagas^{1,2,3} 

- Glycylcycline
- Actif *in vitro* sur *C. difficile*
- 2015-2018 : 6 études rétrospectives, 1 prospective, 1 série de cas et 2 case reports
- 186 patients
- Guérison clinique : 79% (IC95% 73,0% 84,5%)
- Efficacité ++ sur les formes sévères
- Pas d'études randomisées

Manea E, 2017
Bishop EJ, 2017
Brinda BJ, 2017
Gergely Szabo, 2016
Total (fixed effects)
Total (random effects)



Actualisation des recommandations européennes



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

§ Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

§§ Rectal or nasoduodenal delivery

Définitions (ESCMID 2022)

FDR de récurrences

- Age >65-70 ans
- ATB concomitante.
- Hospi. <3mois, CDI noso
- PPI

Formes sévères

- T > 38.5°C
- Leuco. > 15.10⁹/L
- Créat > 50% valeur de base

Formes compliquées

Hypotension, choc septique, élévation des lactates, iléus, mégacolon toxique, perforation intestinale, évolution fulminante

Recommandations américaines, 2018



Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of $\leq 15,000$ cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days • Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days 	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of $\geq 15,000$ cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days 	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present. 	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR • Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode 	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN in a tapered and pulsed regimen, OR • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR • Fecal microbiota transplantation^c 	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

(Essais enregistrés au niveau du US Institute of Health)

Companies	Drug	Indication	Development
Acurx Pharmaceuticals	ibezapolstat	ICD treatment	Phase II
Summit	Ridinilazole (formerly known as SMT19969)	ICD treatment	Phase III on going
ViroPharma	VP20621 ¹	Recurrence prevention	Phase II

<https://clinicaltrials.gov/>

¹ Gerding DN, JAMA. 2015 May 5;313(17):1719-27. doi: 10.1001/jama.2015.3725.

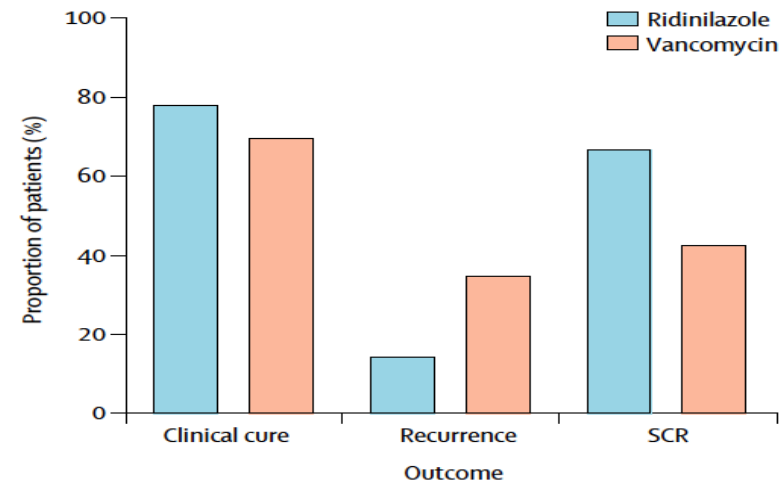
² Lowy et al., NEJM 2010, 362, 197

Ridini­lazole versus Vancomycine

Efficacy and safety of ridini­lazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study

Richard J Vickers, Glenn S Tillotson, Richard Nathan, Sabine Hazan, John Pullman, Christopher Lucast, Kenneth Deck, Bruce Benedict Maliakkal, Yves Pesant, Bina Tejura, David Roblin, Dale N Gerding, Mark H Wilcox, for the CoDIFY study group*

- ✓ Phase 2, randomisée, double-aveugle, Etude de non infériorité.
- ✓ 100 patients : 36 RDN, 33 VA
- ✓ 33 centres USA et Canada
 - Ridini­lazole oral (200 mg /12 h)
 - Vancomycine orale (125 mg /6 h) pour 10 jours.
- ✓ Critère évaluation principal : réponse clinique soutenue
 - Guérison clinique
 - Pas de récurrence dans les 30 jours

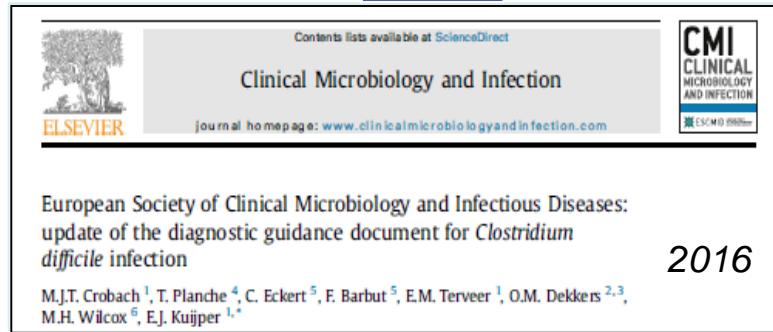


	28	23	4	8	24	14
Number of events						
Number of patients	36	33	28	23	36	33

	Ridini­lazole (n=36)	Vancomycin (n=33)	Treatment difference (90% CI)	p value
Sustained clinical response	24 (66.7%)	14 (42.4%)	21.1% (3.1 to 39.1)*	0.0004†

Actualités diagnostiques

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE



Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

L. Clifford McDonald,¹ Dale N. Gerding,² Stuart Johnson,^{2,3} Johan S. Bakken,⁴ Karen C. Carroll,⁵ Susan E. Coffin,⁶ Erik R. Dubberke,⁷ Kevin W. Garey,⁸ Carolyn V. Gould,⁹ Ciaran Kelly,¹⁰ Vivian Lee,¹¹ Julia Shaklee Sammons,¹² Thomas J. Sandora,¹¹ and Mark H. Wilcox¹²

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Edward Hines Jr Veterans Administration Hospital, Hines, and ³Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; ⁴St Luke's Hospital, Duluth, Minnesota; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; ⁷Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; ⁸University of Houston College of Pharmacy, Texas; ⁹Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹⁰McGill University Health Centre, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ¹¹Boston Children's Hospital, Massachusetts; and ¹²Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, United Kingdom

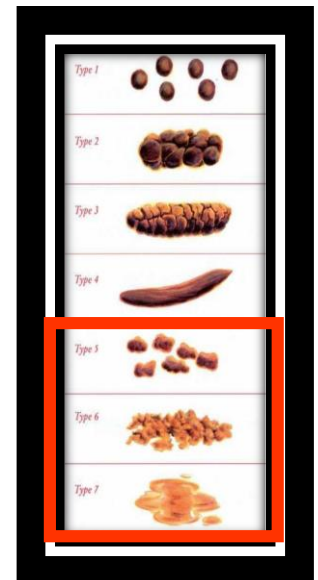
- Une ICD est définie par “(i) un tableau clinique compatible avec une toxine libreOU (ii) une PCR positive avec un CT bas ou une culture toxigénique positive OU (iii) une colite pseudomembraneuse + présence de CD tox” **(ESCMID 2021)**

An *episode of CDI* is defined as (1) clinical findings compatible with CDI and microbiological evidence of *C. difficile* free toxins by enzyme immunoassay without reasonable evidence of another cause of diarrhoea OR (2) a clinical picture compatible with CDI and a positive nucleic acid amplification test (NAAT) preferably with a low cycle threshold (Ct) value [11, 12], or positive toxigenic *C. difficile* culture OR (3) pseudomembranous colitis as diagnosed during endoscopy, after colectomy or on autopsy, in combination with a positive test for the presence of toxigenic *C. difficile* [4, 13-16]. Diarrhea is defined as ≥ 3 loose stools, i.e. Bristol stool scale 6-7 [17], in 24 hours. Diagnostic methods vary between studies, and many studies used PCR-only detection of toxigenic *C. difficile*. Relying solely on NAAT may result in overdiagnosis of CDI, though in RCTs randomization should account for this.

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

- **Recommandations générales**

- Selles diarrhéiques (Echelle de Bristol : 5, 6, 7)
- Pas de recherche chez enfants < 2 ans
- **Recherche systématique en cas de diarrhée associée aux soins**
- **Coproculture de contrôle en fin de traitement non recommandée**



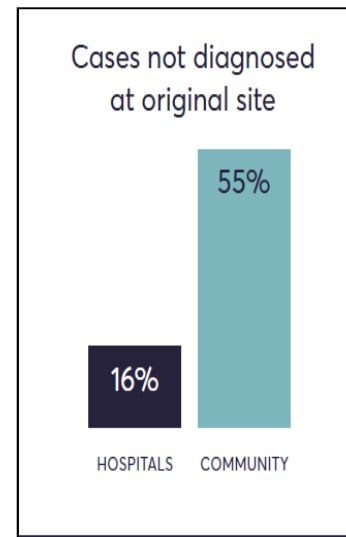
LE SOUS-DIAGNOSTIC DES ICD EST MAJEUR

- **Etude EUCLID, 2012/13**

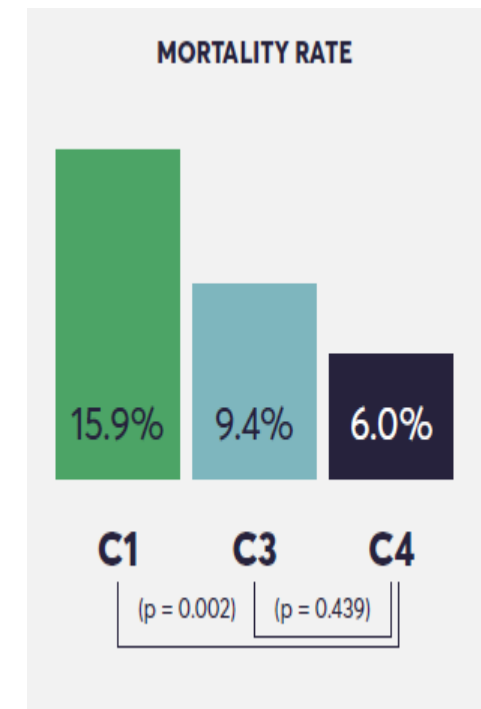
- 20 pays, 482 sites, 7312 selles
- 23% de cas non diagnostiqués

- **COMBACT CDI, 2019**

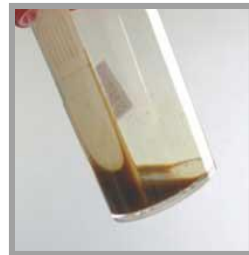
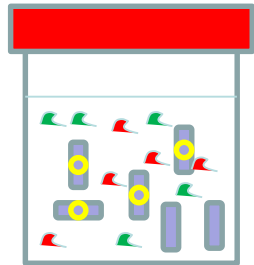
- 12 pays , 119 sites, 3163 selles
- 16% des cas non diagnostiqués à l'hôpital
- 55% non diagnostiqués en milieu communautaire



C1 = 94	positive for <i>C. difficile</i> toxin
C3 = 34	positive for <i>C. difficile</i> but NOT <i>C. difficile</i> toxins
C4 = 444	controls (negative by all tests)



MÉTHODES DIAGNOSTIQUES DES ICD



~~Sérologie~~

Mise en évidence des **toxines libres**

Mise en évidence de **la présence de *C. difficile***

Mise en évidence d'une **souche toxigène**

Test de cytotoxicité des selles (CTA)

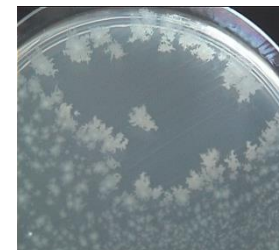


EIA
Toxines A+B

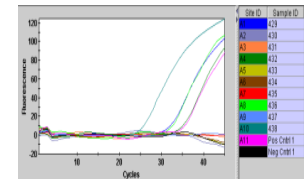


EIA GDH
(glutamate deshydrogenase)

Culture
Toxigénique
(CT)

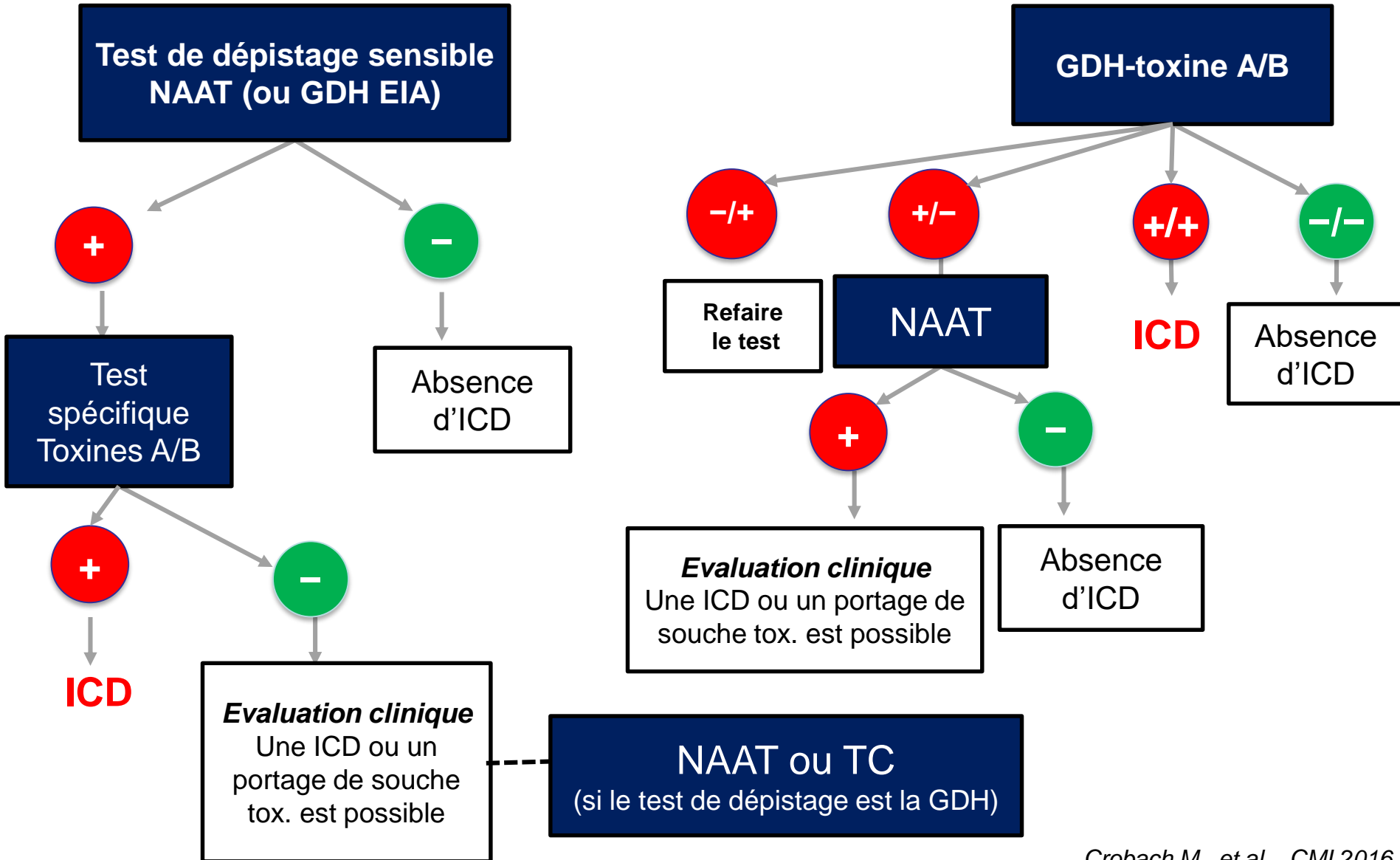


Méthodes
moléculaire
(*tcdA*, *tcdB*)



EIA, enzyme immunoassay;
GDH, glutamate deshydrogenase, NAAT: nucleic acid amplification tests

Recommandations de l'ESCMID, 2016



Contrôle et prévention des infections à *C. difficile*

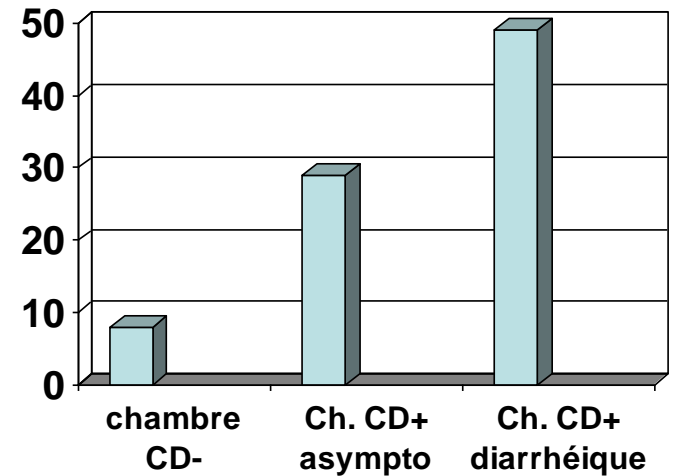
TRANSMISSION *C. difficile*

- **Modes de transmission**

- Mains du personnel
- Environnement ++

- **Facteurs favorisant la transmission**

- ◆ La diarrhée (La transmission est corrélée à l'intensité de la contamination environnementale du cas)
(Samore *et al.* Am J Med 1996)
- ◆ La résistance des spores
- ◆ La promiscuité des patients
- ◆ Occuper la chambre d'un patient ayant eu une ICD
- ◆ La pression antibiotique
- ◆ La pression de colonisation
(Duberke E., Arch Intern Med 2007)



McFarland LV, NEJM 1989

CONTRÔLE ET PRÉVENTION



Prévention primaire

**Bon usage & restriction
des antibiotiques à haut risque
Vaccin**



Transmission croisée

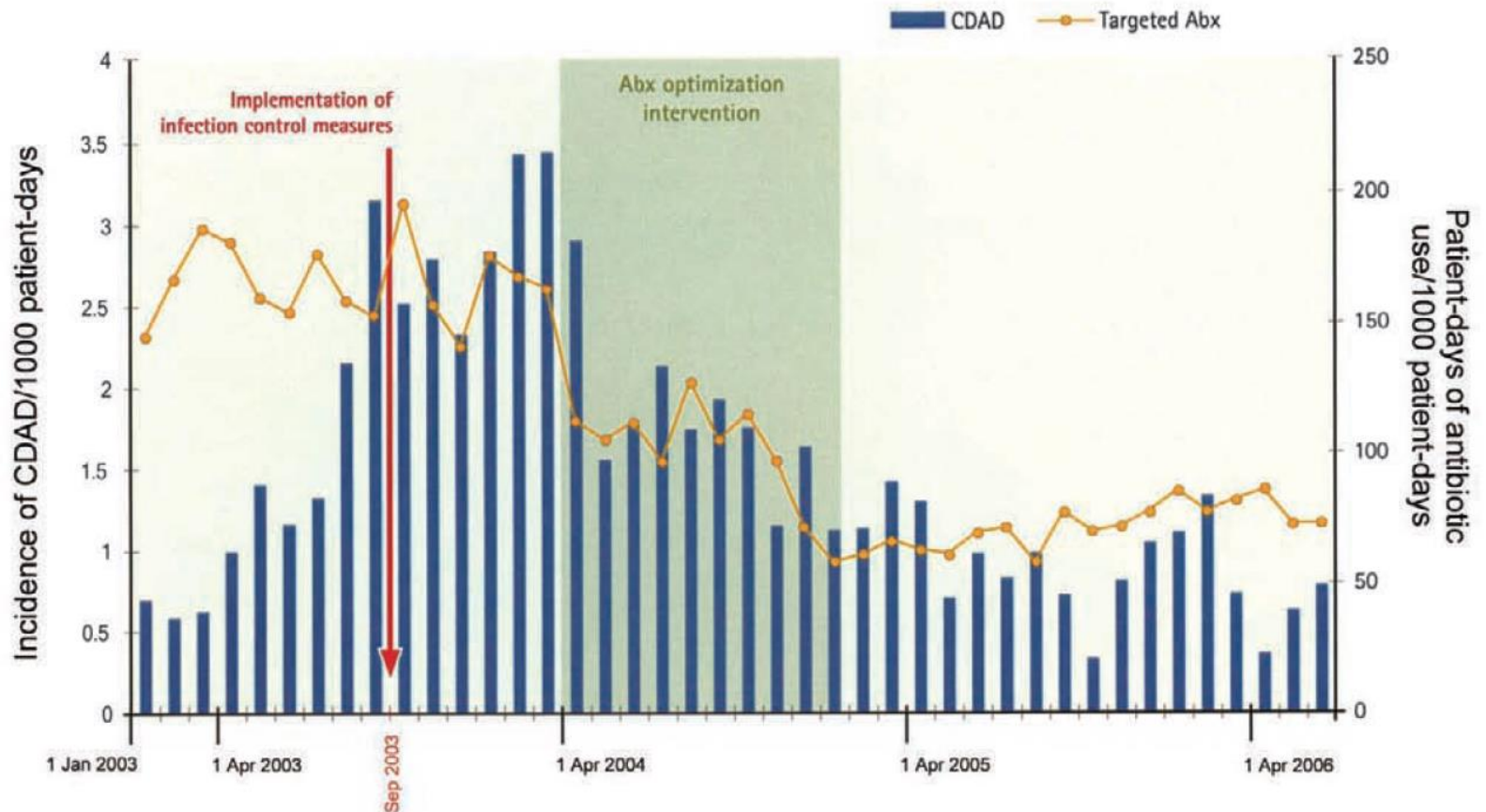
**Précautions « contact »
renforcées
Gants, tenues protection,
Hygiène des mains
Environnement**

Diagnostic précoce

IMPACT DE LA RESTRICTION DES ATB

Comparaison de séries temporelles, période épidémique 027

-23% consommation ATB (-53 % ATB ciblés) et -60% ICD nosocomiale



Prévention de la transmission croisée

Précautions « Contact »

- Chambre seule avec toilettes individuelles
- Gants en entrant dans la chambre
- Renforcement de l'Hygiène des mains
- Amélioration du nettoyage et désinfection des chambres (produit sporicide)
- Précautions à maintenir pendant la durée de la diarrhée

Vaccination

Vaccine SANOFI

- Vaccin toxoïde à partir de toxines A et B inactivées au formol
- Plusieurs essais de phase 1/2 et un essai de phase 3 (9302 patients)
- Etude intermédiaire non concluante → abandon du vaccin

Bruyn, G. et al. LID 2021

Vaccine PFIZER

- Vaccin → toxines A et B recombinantes inactivées
- Phase 1: bonne tolérance et immunogénicité
- Phase 3 (17524 participants; prévention de 31% (96.4% CI -38.7, 66.6) contre le 1er épisode d'ICD, diminution de la durée et la sévérité des épisodes)

Vidunas, E. et al. JPS 2016

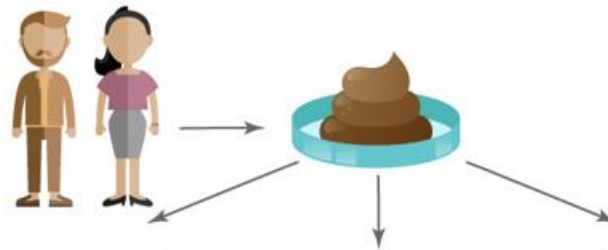
Vaccine VALNEVA

- Vaccin protéine chimérique recombinante (domaine c-ter, 12 aa)
- Phase 2: séroconversion 83% tox B et 97% tox A
- Protéine chimérique ≠ épitopes toxine sauvage

Bezay, N. et al. Vaccine 2016

Prévention des récurrences: Microbiota derived therapies (SoHo) and Live biotherapeutic products (LBP)

RBL : rebyota
SER : Seres
VE : Vedanta



PRODUCT NAME	RBL	SER-109	VE303
PRODUCT TYPE	FMT-DERIVED		BACTERIAL CONSORTIA
STOOL PROCESSING	Dilution (0.9% saline/polyethylene glycol)	Spore enrichment (50 – 70% v/v EtOH 2-hrs treatment)	Bacterial culture (8 strains of Clostridiales)
FORM OF DELIVERY	 Liquid enema	 4x oral capsules	 2x / 10x oral capsules low dose / high dose 
RELATIVE REDUCTION OF rCDI	13.1%	28.0%	8.5% / 31.7%
BATCH-TO-BATCH VARIATION	● YES	● YES	● NO
CHARACTERIZATION OF COMPOSITION	● NO	● NO	● YES
PATHOGEN TRANSMISSION	● POSSIBLE	● POSSIBLE	● NO

CONCLUSION

- **Augmentation puis stabilisation de l'incidence des ICD en France**
 - mais le diagnostic d'ICD est sous-estimé
- **Absence de méthode idéale de diagnostic:**
 - Les méthodes moléculaires sont d'interprétation délicate
 - Les méthodes détectant les toxines manquent de sensibilité
 - Algorithme = meilleur compromis
- **Plus de place pour le MZ oral en milieu hospitalier**
- **La transplantation de microbiote fécal est très efficace en cas de récurrences multiples**
- **Perspectives d'avenir :** Vaccin, techniques de restauration ou préservation du microbiote intestinale (SoHo, LBP)

Vaccins

Cdiffense (Sanofi Pasteur)

NTC01887912

- Toxoids A and B
Phase III, placebo controlled, randomized clinical trial
 - End point : CDI prevention in patients >50 y at high risk of CDI

Schéma : J0 J7 J30

N : 16500

Début : Juill

Fin : Oct 2019

Dijon, Cochin, Noges, Lyon, Montpellier,
Cochin, Pringy, Saint Etienne,
en Jarez, Tourcoing, Tours

Arrêt de la phase III après analyse intermédiaire
(1/12/2017)

Clover (Pfizer)

NCT 03090191

- Recombinant vaccine
Phase III placebo controlled, randomized clinical trial
- End point : CDI prevention in patients > 50a at high risk of CDI

Schéma : J0 M1 M6

N : 15779

Début : mars 2017

Fin : septembre 2020

Dijon, Cochin, Tours

CONCLUSION

Non sévère



VA ou
FDX si facteurs de
risque récidives

± Bezlo : à évaluer

Sévère



VA
ou
FDX

Complicquée



VA SNG ou lavement
+ MZ IV

Chirurgie
Boucle d'iléostomie

Tigécycline à évaluer
TMF à évaluer

1^{ère} récurrence



FDX
ou
VA

TMF à évaluer

Récidives multiples



TMF

VA doses
décroissantes

FDX doses
décroissantes
(pas d'AMM)