

Actualités thérapeutiques des infections à *Clostridium difficile* en 2018

En 10mn, donc avec plein de raccourcis.....

Dr S. Alfandari
CH Tourcoing

Mesures générales

- **Mise en place des mesures d'hygiène spécifiques (Vonberg et al, CMI 2008)**
- **Arrêt des antibiothérapies en cours si possible**
- **Rééquilibration hydro-électrolytique**
- **Pas de traitement ralentisseur du transit**
- **Ré-évaluation de l'indication des IPP**
- **Les probiotiques, les résines anti-toxines, et l'immunothérapie ne sont pas recommandés, seuls ou en association dans le traitement curatif des ICD**

Menu

- **Métronidazole vs vancomycine**
- **Fidaxomycine vs vancomycine**
- **Fidaxomycine étendue vs vancomycine**
- **Bezloutuxumab**
- **Stratégies**

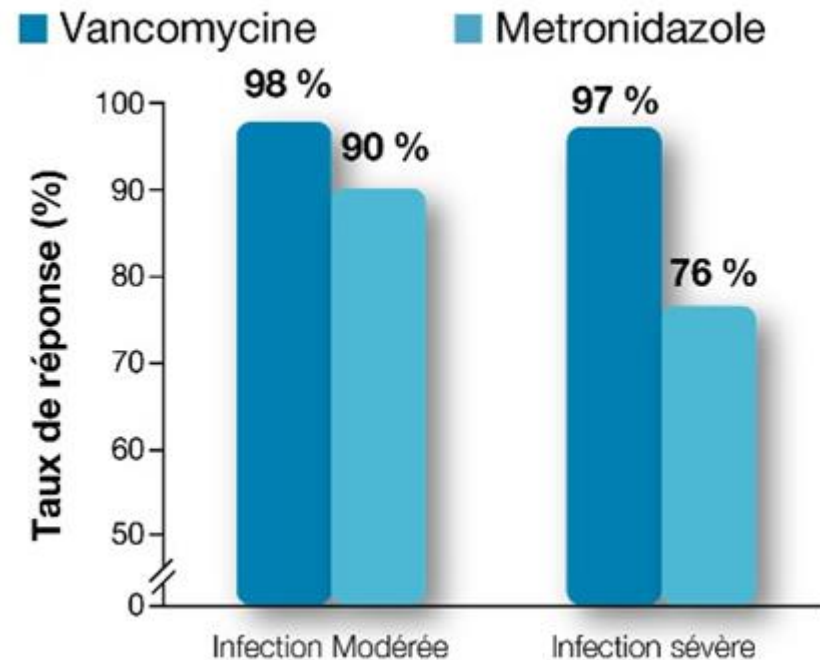
Menu

- **Métronidazole vs vancomycine**
- **Fidaxomyine vs vancomycine**
- **Fidaxomyine étendue vs vancomycine**
- **Bezlotoxumab**
- **Stratégies**

Métronidazole vs vancomycine

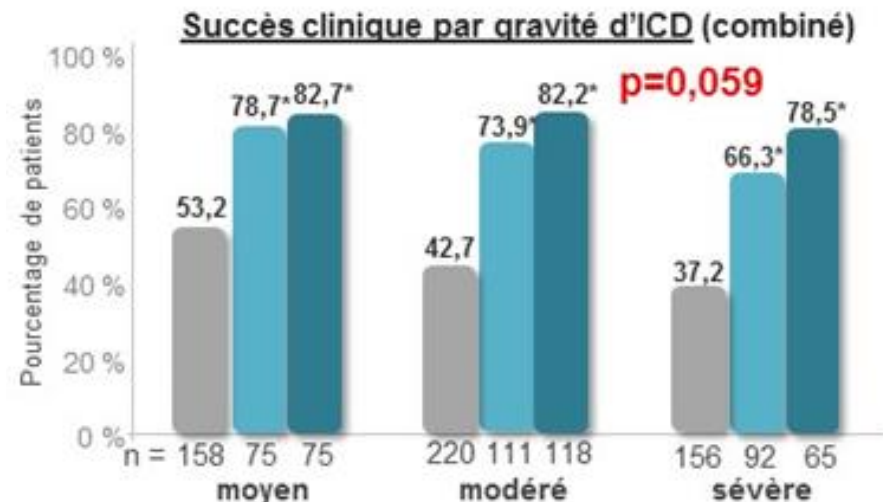
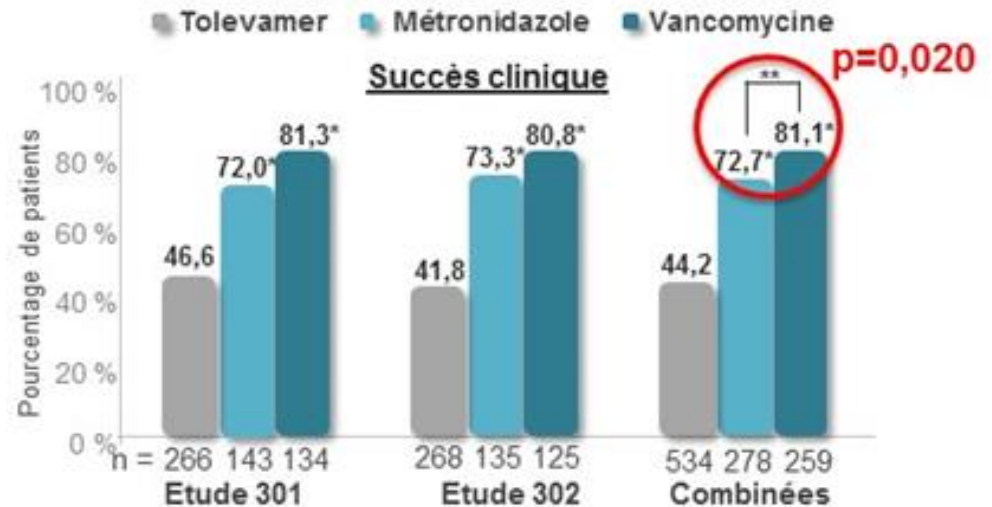
- Etude randomisée
 - 150 patients
 - Suivi **J21**
- VAN = MTZ / pas graves
- VAN > MTZ / graves

Disease severity	No. of patients cured/ no. of patients treated (%)			P ^a
	Mtz group	Vm group	Total	
Mild	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	.36
Severe	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	.02
All	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	



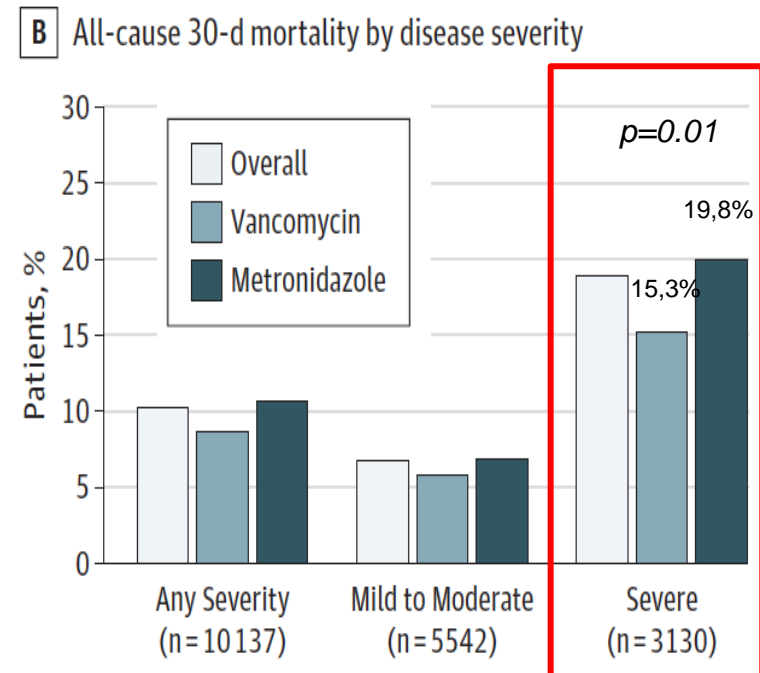
Métronidazole vs vancomycine vs tolevamer

- 2 Etudes randomisées
 - 555 patients van ou mtz
 - Suivi **J10**
- **VAN > MTZ**



Métronidazole vs vancomycine

- **Etude de cohorte rétrospective, USA 2005-2012 (7 ans)**
 - Appariement sur scores de propension
 - Inclusion : ICD (clinique et EIA 2005-2009 puis PCR) et van ou mtz
 - Critères de jugement : récurrence et mortalité 30 jours
- **Mortalité à 30 jours**
 - VAN > MTZ / forme graves



Place du Métronidazole ?

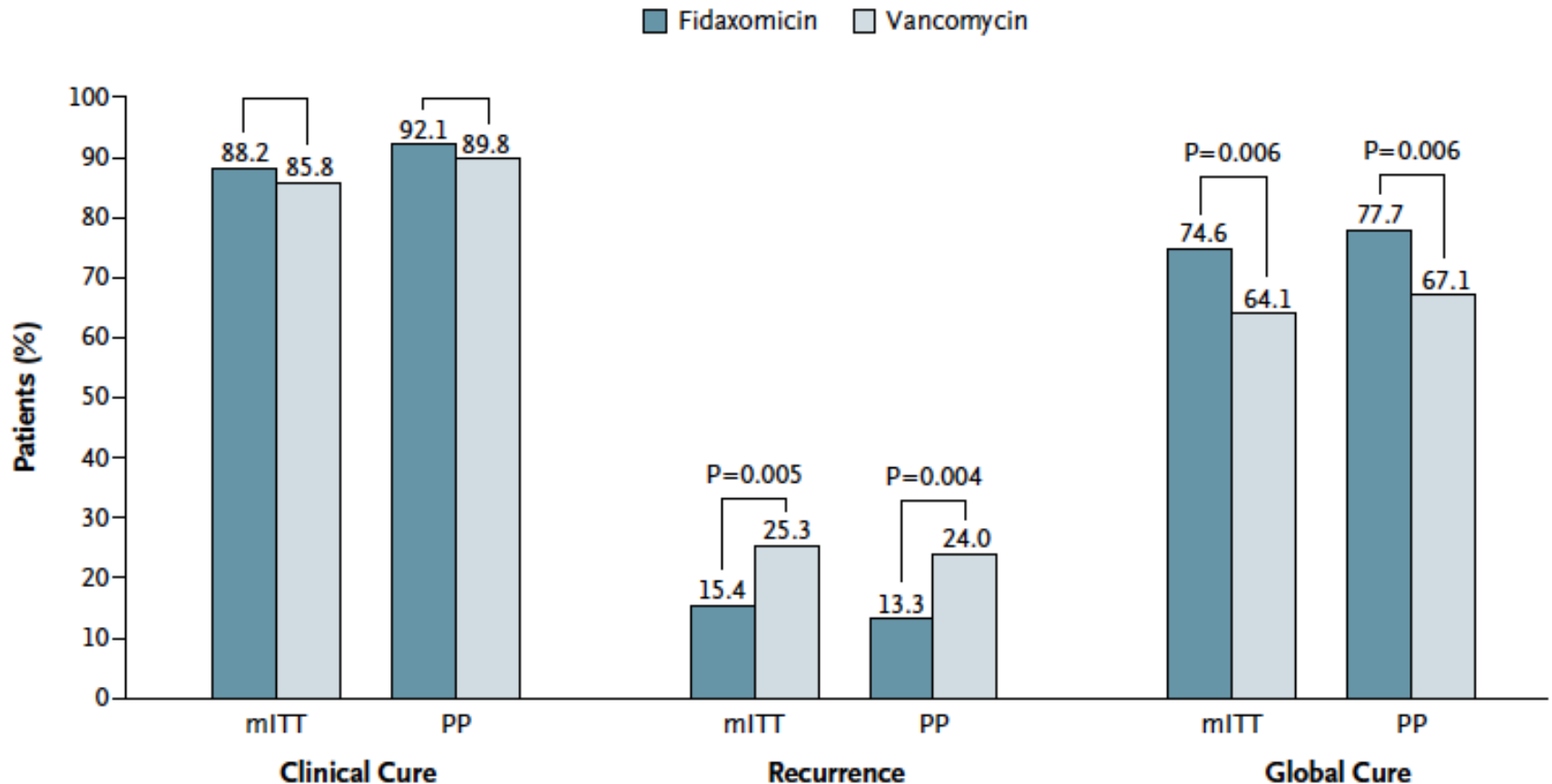
- **ESCMID: ne pas utiliser dans :**
 - ICD graves
 - Récidives
 - si FDR de récurrence
- **IDSA**
 - En 3ème choix pour ICD non graves (IDSA 2018)
 - IV associé à VAN formes compliquées
- **Mais:**
 - Seule molécule disponible en EHPAD sans PUI

Menu

- Metronidazole vs vancomycine
- **Fidaxomycline vs vancomycine**
- Fidaxomycline étendue vs vancomycine
- Bezlotoxumab
- Stratégies

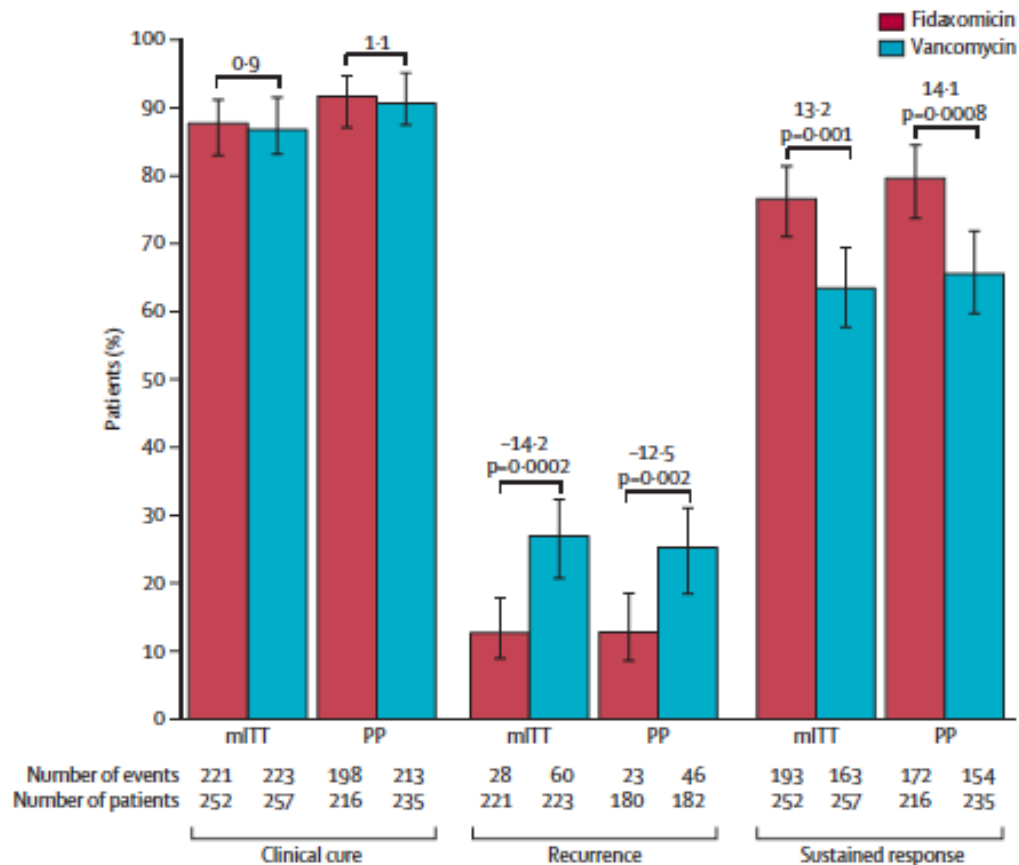
Fidaxomicine vs vancomycine

- Etude randomisée / 596 patients / Suivi **J30**



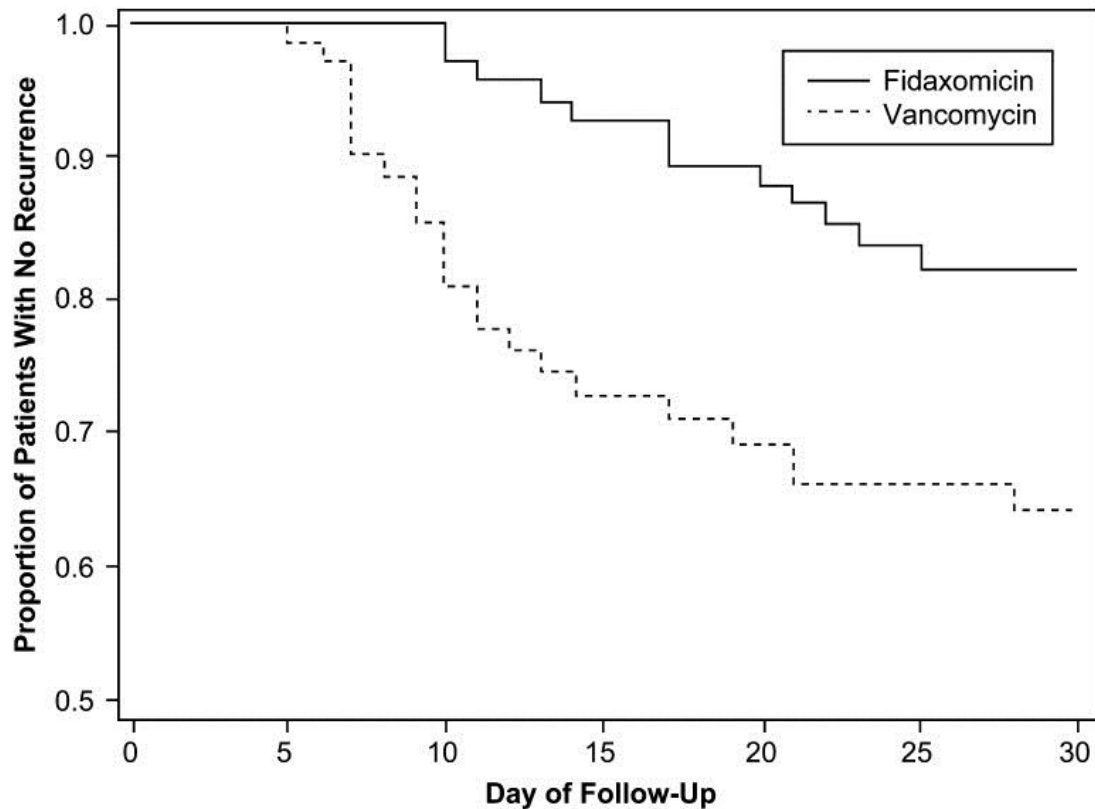
Fidaxomicin vs vancomycin

- Etude randomisée / 509 patients / Suivi **J30**



Fidaxomicine et 1^{ère} récurrence

- Pool des 2 études précédentes (étude post hoc)



Fidaxomicine en résumé

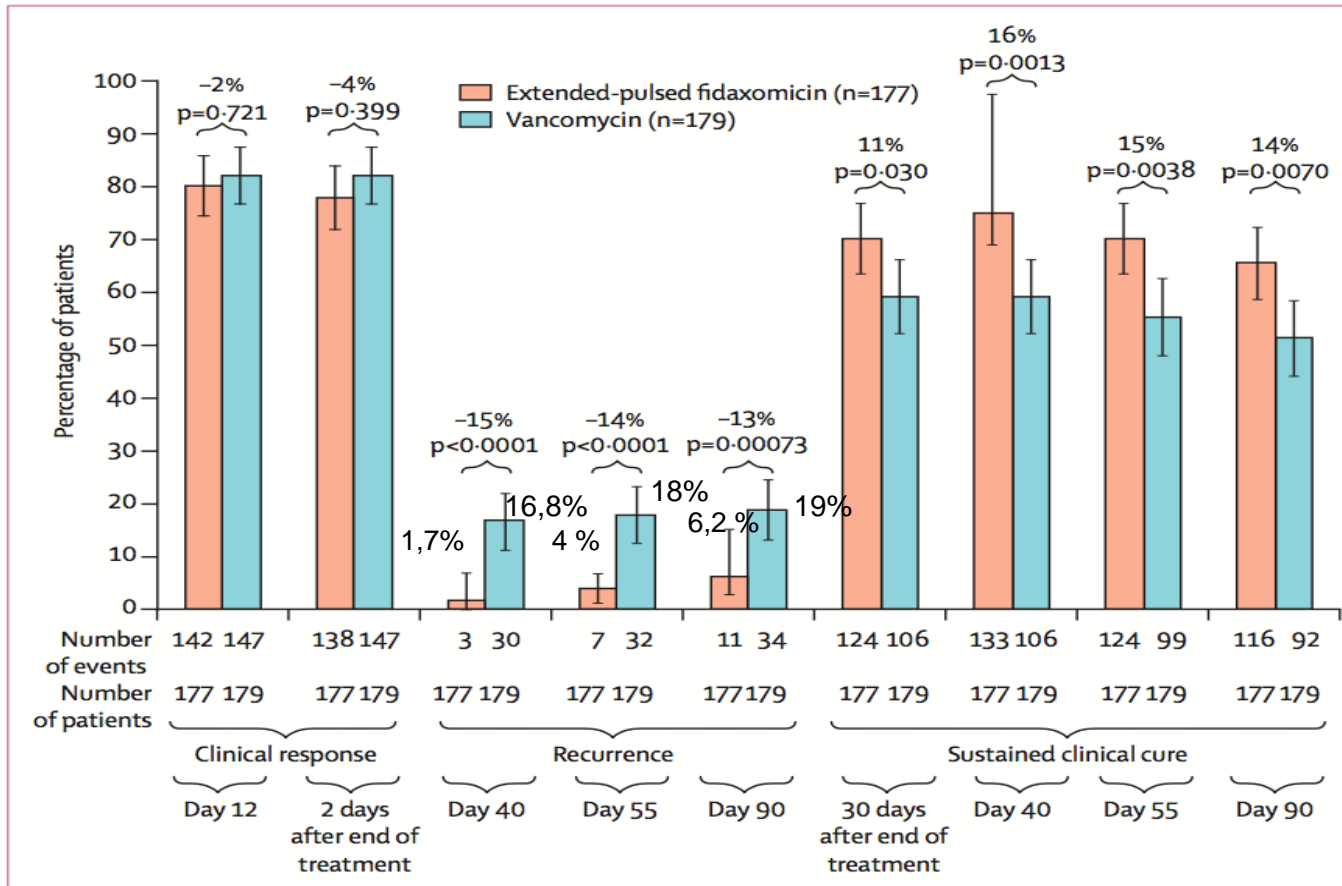
- **FDX = VAN / guérison épisode**
- **FDX > VAN / guérison prolongée à S4**
 - Diminution significative des récurrences
 - 1er épisode/1ère récurrence
 - y compris si FDR de récurrence (> 65 ans, ATB, oncologie, IR, ICD sévère), sauf ribotype 027.
- **Limites, pas de données :**
 - S8
 - formes multi récurrentes (>2)
 - formes compliquées
 - MICI

Menu

- Metronidazole vs vancomycine
- Fidaxomycine vs vancomycine
- **Fidaxomycine étendue vs vancomycine**
- Bezloutuxumab
- Stratégies

Fidaxomycline étendue vs vancomycine

- Etude randomisée / 362 patients / Suivi **J90**
- 200 mg x2/j - 5 j puis 200 mg 1 j/2 - 20 jours

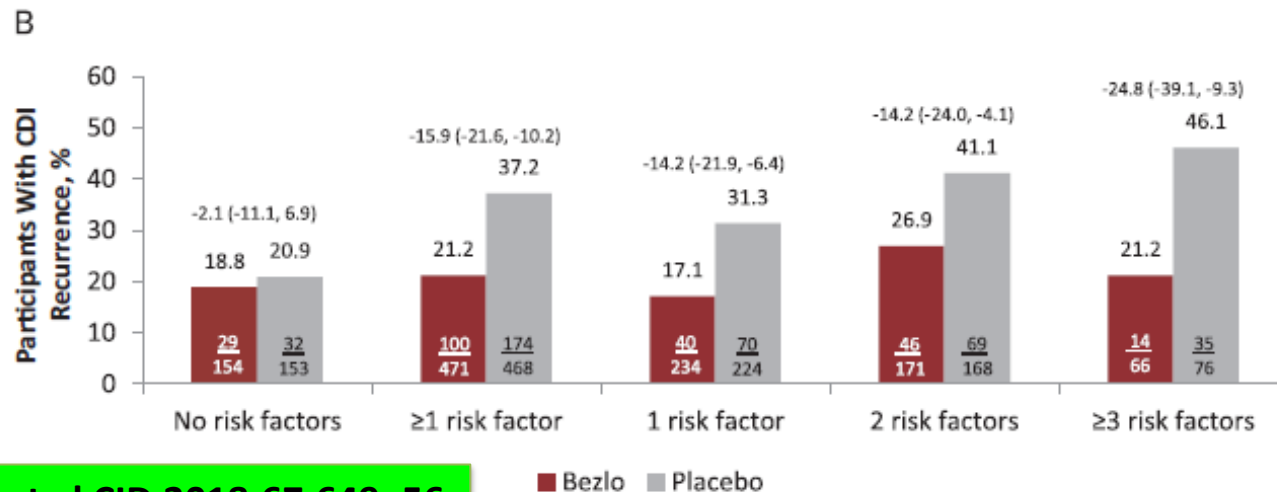
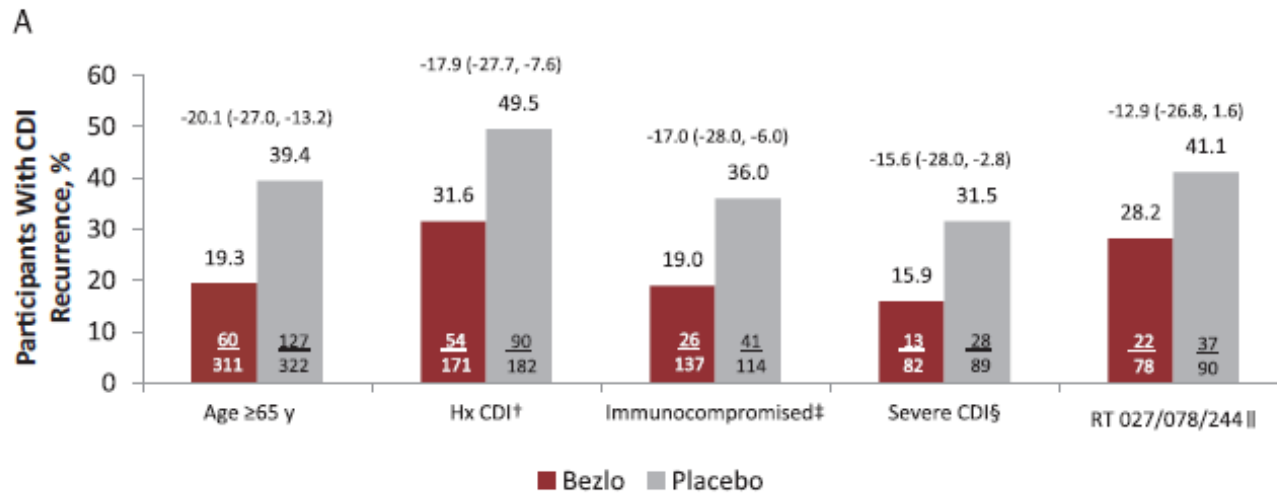


Menu

- Metronidazole vs vancomycine
- Fidaxomycine vs vancomycine
- Fidaxomycine étendue vs vancomycine
- **Bezloutuxumab**
- Stratégies

Bezlotoxumab: Ac anti toxine B

- Intérêt: prévention des récurrences en 1 seule injection



Menu

- Metronidazole vs vancomycine
- Fidaxomyline vs vancomycine
- Fidaxomyline étendue vs vancomycine
- Bezlotoxumab
- **Stratégies**

Recos ESCMID 2014

ICD

ICD non grave

(risque de) Première récurrence

Récidives multiples

Formes graves ou compliquées*

Traitement oral impossible

Traitement antibiotique oral

Traitement non antibiotique

Traitement antibiotique oral

Traitement antibiotique oral

Traitement non antibiotique

Traitement antibiotique oral

Métronidazole PO
500 mg x 3/j
10 jours (A-I)

Fidaxomicine PO
200 mg x 2/j
10 jours (B-I)

Vancomycine PO
125 mg x 4/j
10 jours (B-I)

Arrêt des antibiotiques inducteurs + surveillance clinique 48h (C-II)
Immunothérapie avec anticorps monoclonaux humains (C-I) ou protéines de lactosérum (C-II)
Probiotiques (D-I)
Fixateurs de toxines (D-I)

Fidaxomicine PO
200 mg x 2/j
10 jours (B-I)

Vancomycine PO
125 mg x 4/j
10 jours (B-I)

Métronidazole PO
500 mg x 3/j
10 jours (C-I)

Fidaxomicine PO
200 mg x 2/j
10-14 jours (B-II)

Vancomycine PO
doses décroissantes / intermittentes (B-II)

Vancomycine PO
500 mg x 4/j
10 jours (C-II)

Métronidazole PO
500 mg x 3/j
10 jours (D-II)

Transplantation de flore fécale (A-I)

Probiotiques (D-I)

Immunothérapie passive avec protéines de lactosérum (D-I)

Vancomycine PO
125 mg x 4/j
10 jours (A-I)**

Fidaxomicine PO
200 mg x 2/j
10 jours (B-I)***

Métronidazole PO
500 mg x 3/j
10 jours (D-I)

ICD non sévère :
Métronidazole iv
500 mg x 3/j
10-14 jours (A-II)

ICD sévère :
Métronidazole iv
500 mg x 3/j
+ **Vancomycine voie entérale**
500 mg x 4/j
14 jours (B-III)

Recos IDSA 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 	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p> <p>Weak/High</p>
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 	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p>
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. 	<p>Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)</p>
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 	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Moderate</p>
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 	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Strong/Moderate</p>

Recos Tourcoing 2019

- **1er épisode ET patient sans facteur de risque de gravité**
 - Métronidazole (Flagyl®) 500mg/8h per os 10j
- **Patient avec FdR de gravité:**
 - 1er choix: fidaxomicine: 200 mg x2/j pendant 10 jours
 - 2ème choix: vancomycine PO 125 mg/6h pendant 10 jours
- **Forme grave, OU récidive, OU échec d'un autre traitement:**
 - 1er choix : fidaxomicine: 200 mg x2/j pendant 5 jours puis 200 mg 1 jour sur deux pendant 20 jours
 - 2ème choix : vancomycine PO 125 mg/6h pendant 10 jours
- **Forme compliquées (choc, sepsis grave, iléus, mégacôlon), associer 10j**
 - Métronidazole (Flagyl®) 500mg/8h IV ET
 - Vancomycine 500mg/6h voie entérale (sonde NG, lavements),
 - demander un avis chirurgical.
- **Récidives multiples**
 - Discussion au cas par cas (autres molécules en ATU, TMF) : avis spécialisé

Take home messages

- **Pas de métronidazole si forme grave ou à risque de récurrence**
- **Moins de récurrences avec fidaxomicine**
- **L'étude qui manque (pour l'instant)**
 - Fidaxomicine « extend » +/- bezlotoxumab