




Infections à *Clostridioides difficile*

Docteur Nicolas LEFEBVRE

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

nicolas.lefebvre@chru-strasbourg.fr

- 
- Clinique/définitions
 - Facteurs de risque d'infection et de récurrence
 - Guide la prise en charge
 - Diagnostic microbiologique et bonnes pratiques
 - Traitement
 - Abandon du métronidazole
 - Ac monoclonal

CLINIQUE/DEFINITIONS



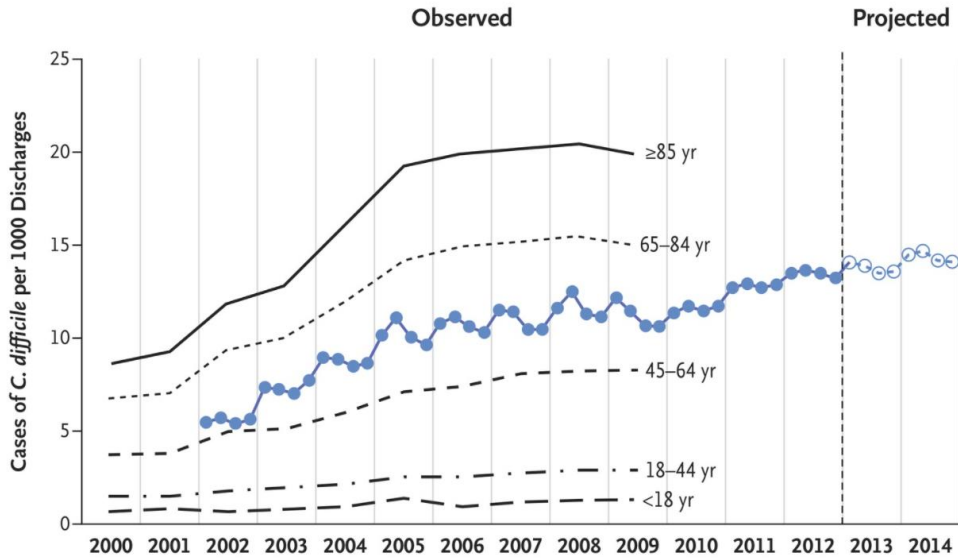
Colonisation fréquente à *C. difficile* à partir de l'environnement :

- 4 à 15% chez l'adulte sain
- jusqu'à 21% des adultes hospitalisés
- 15 à 30% des patients en institution

- **Infection sévère** : Leucocytes >15 G/L ou créatinine >150 μmol/L (ou x1,5 par rapport au chiffre de basse)
- **Colite fulminante** : Infection sévère **et** hypotension ou choc ou iléus ou mégacôlon
- **Réfractaire** : absence de réponse clinique après 3-5 jours d'antibiothérapie
- **Récidive** : nouvel épisode dans les 8 (voire 12) semaines

FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION

Age



IPP?

Outcome	Incident events, n (%)		Pantoprazole, 40 mg od, vs placebo	
	Pantoprazole, 40 mg od (n = 8791)	Placebo (n = 8807)	OR (95% CI)	P value
Gastric atrophy	19 (0.2)	26 (0.3)	0.73 (0.40-1.32)	.30
<i>Clostridium difficile</i>	9 (0.1)	4 (<0.1)	2.26 (0.70-7.34)	.18

Type d'antibiothérapie

Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.*

Class	Association with <i>C. difficile</i> Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon

* Specific antibiotics are listed if their association with *C. difficile* infection differs from that of most other antibiotics in their class.

Durée de l'antibiothérapie

Duration of treatment (days)	Total number (%)
≤3	29 (6.9) ^b
4-7	30 (10.5)
8-10	35 (13.0)
10-21	120 (12.9)
>21	80 (14.5)
Total	294 (12.0)

p=0,001

Diarrhées aux antibiotiques, dont *C. difficile*

Hospitalisation

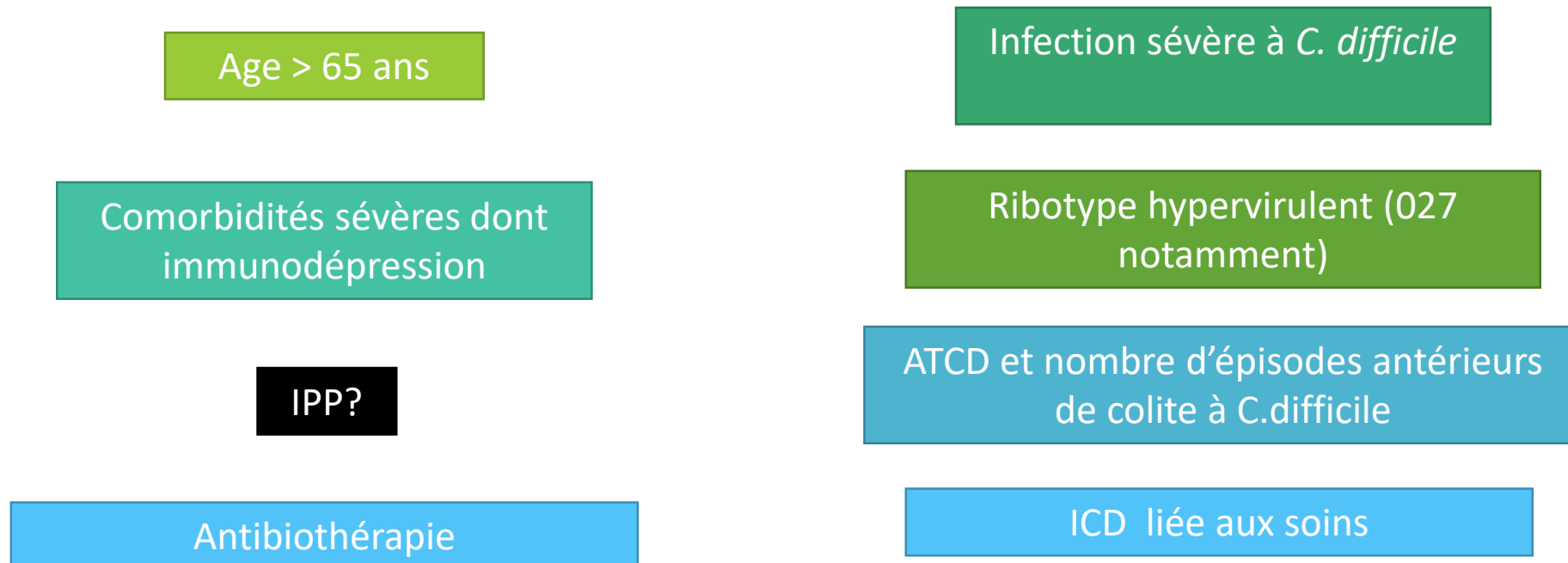
Déficit immunitaire

Défaut d'IgG anti-toxine A

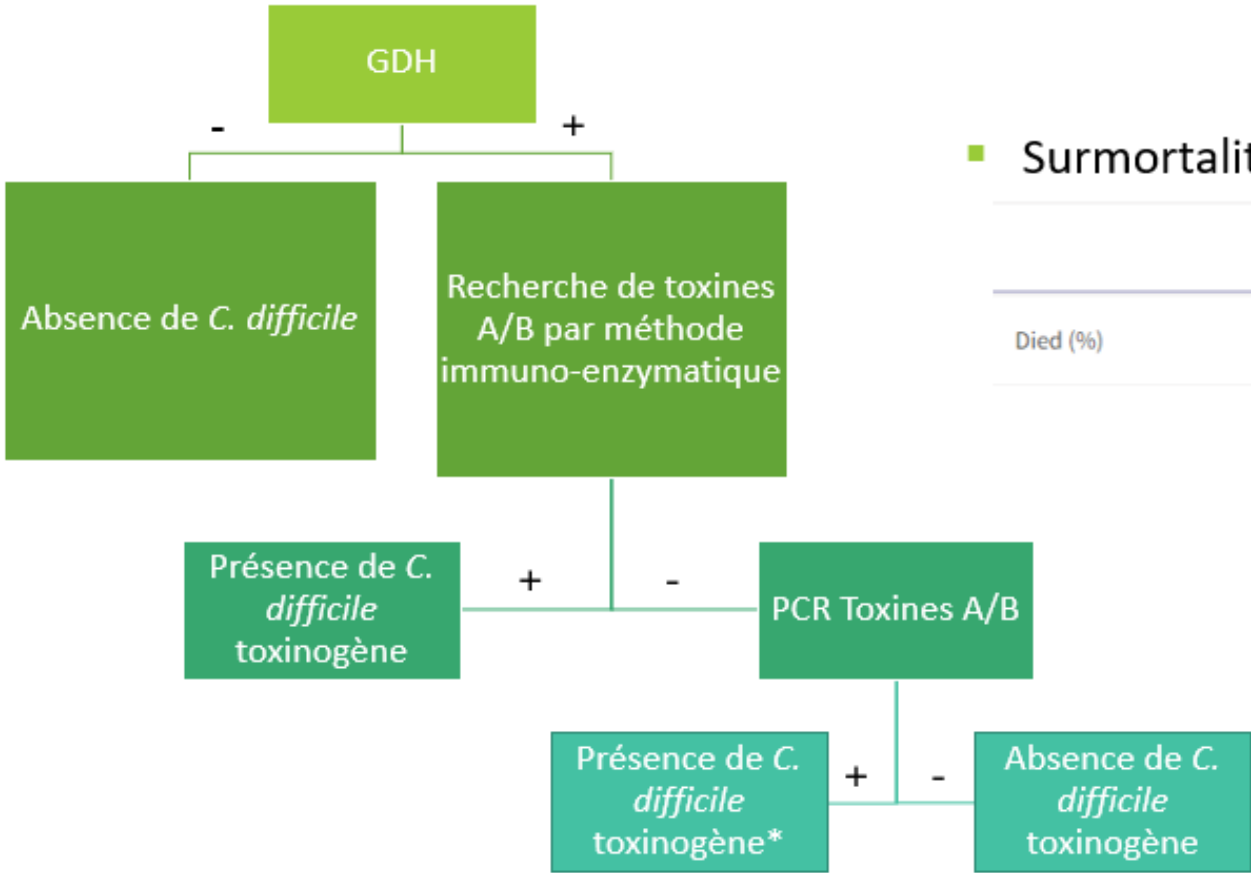
Leffler. NEJM. 2015.
 Wilström. JAC. 2001
 Moayyedi. Gastroenterology. 2019

FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE

- 20-25% de récurrence après un 1^{er} épisode
- Environ 35-45% après un 2^{ème} épisode,
- Environ 45-65% après un 3^{ème} épisode.



EXEMPLE D'ALGORITHME DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE



- Surmortalité si toxines positives par EIA

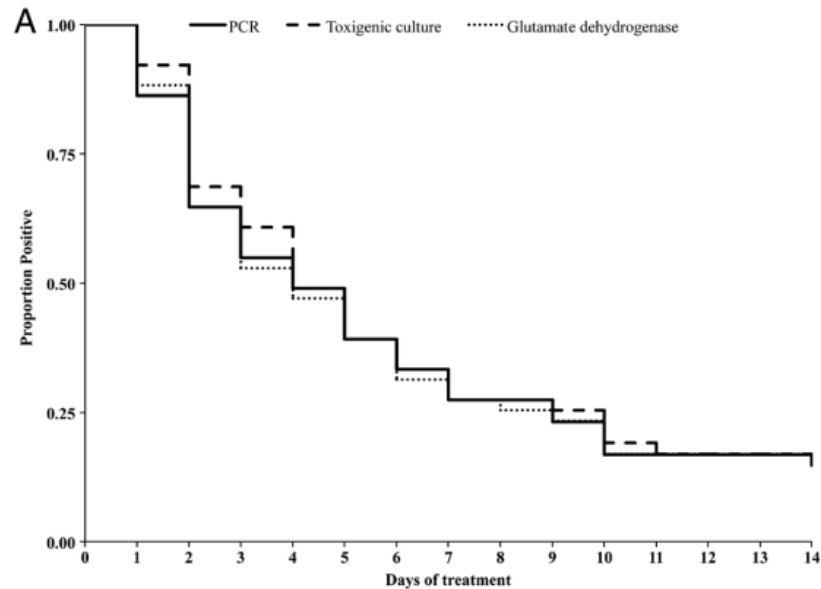
	CTA positive	NAAT positive/CTA negative	CTA and NAAT negative
Died (%)	72/435 (16.6%)	30/311 (9.7%)	349/3943 (8.9%)

p=0,004
p=0,606

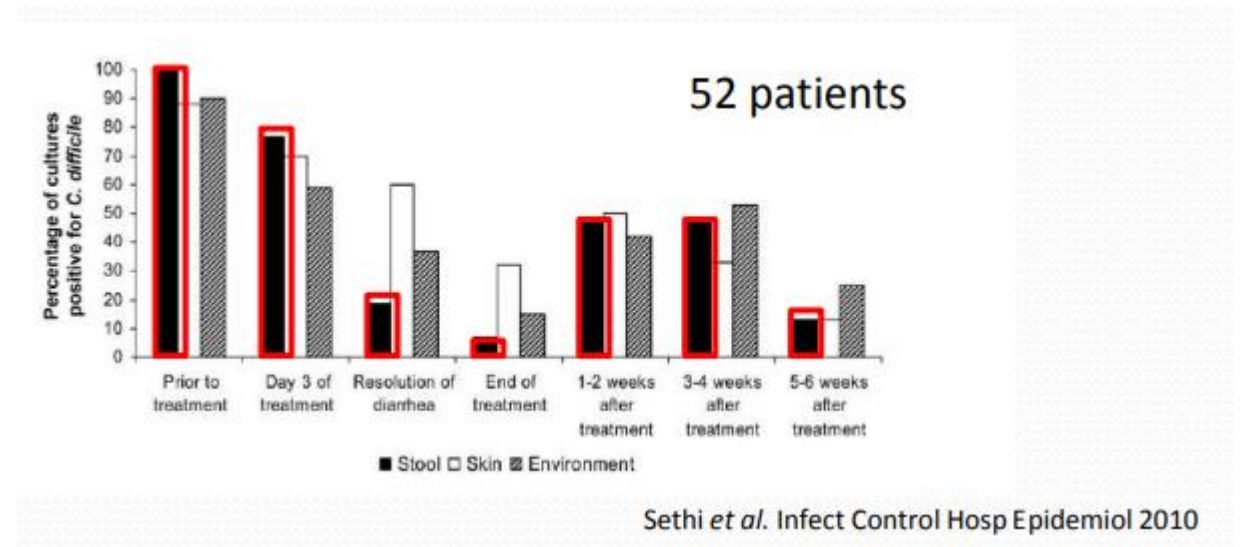
* Infection avec production d'une faible quantité de toxine ou colonisation

BONNES PRATIQUES POUR LE DIAGNOSTIC (1)

- **Ne pas répéter la recherche** (gain diagnostic très faible et risque de faux positif par manque de spécificité des tests)
- **Recherche uniquement si ≥ 3 selles non moulées/jour**
- **Prélever avant de traiter**



Sunkesula. CID. 2013



- **Ne pas contrôler après traitement**

BONNES PRATIQUES POUR LE DIAGNOSTIC (2)

Reconsidérer le diagnostic si :

- Diarrhée chronique
- Symptomatologie intermittente ou non aggravée sans traitement
- Alternance diarrhée-constipation
- Echec de la vancomycine dans une forme non sévère

Si diagnostic douteux, envisager une coloscopie (l'aspect endoscopique normal et l'histologie normale éliminent le diagnostic)

25% des patients développent une colopathie fonctionnelle dans les suites d'une infection à *C. difficile* (forme diarrhéique ou mixte)

Réponse au traitement à évaluer après **minimum 72h** d'antibiothérapie

TRAITEMENT : GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES

METRONIDAZOLE

- Per os ou IV
- Prescription et délivrance possible en ville
- Posologie : 500mg 3x/jour

VANCOMYCINE

- Per os
- Prescription et rétrocession hospitalière
- Posologie : 125mgx4/jour sauf colite fulminante
- 45 € le traitement de 10 jours

FIDAXOMICINE

- Seul représentant des antibiotiques macrocycliques
- Spectre étroit (BG+ anaérobies) = moindre impact sur la flore
- Per os. Très peu absorbée
- Inhibe la sporulation et la synthèse de toxine
- Prescription et rétrocession hospitalière
- Posologie 200mgx2/jour
- Coût : 1280€ pour un traitement de 10 jours

2021-LA FOIRE AUX RECOMMANDATIONS!

- American College of Gastroenterology (ACG), mai 2021
- IDSA, juin 2021
- American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), août 2021
- ESCMID, septembre 2021

Liens d'intérêt ?

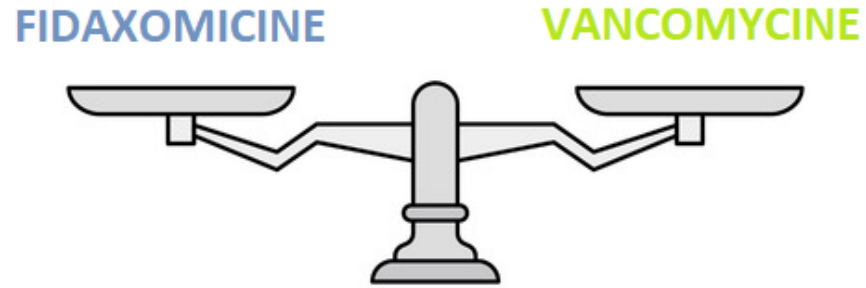
- IDSA : Panel de 7 experts dont 3 ayant reçu des honoraires ou assuré du conseil scientifique pour Merck et 1 ayant assuré du conseil scientifique + financement de recherche par Astellas Pharma.
- ACG : Panel de 7 experts dont 2 ayant reçu des honoraires ou assuré du conseil scientifique pour Merck

POUR COMMENCER...

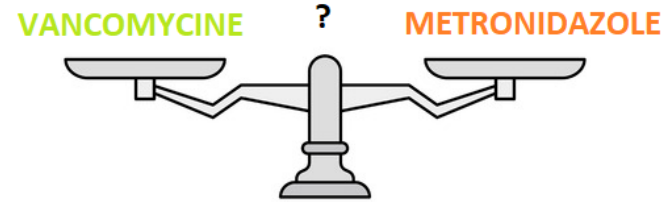
- **Arrêt des antibiotiques inutiles**
- **Surveillance simple (forme non sévère) 48h**
 - Situation non épidémique,
 - Souche non hypervirulente
 - Surveillance rapprochée
- **Hydratation – Equilibre hydro-électrolytique**
- **Eviter les ralentisseurs du transit**
- **Eviter l'utilisation des IPP**

EN RÉSUMÉ :

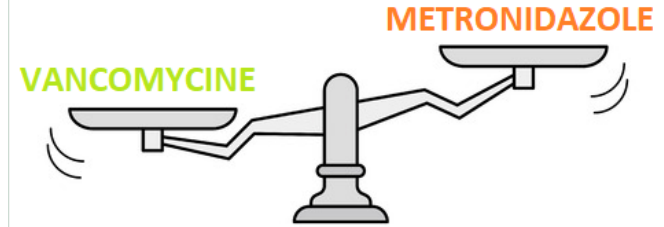
Guérison



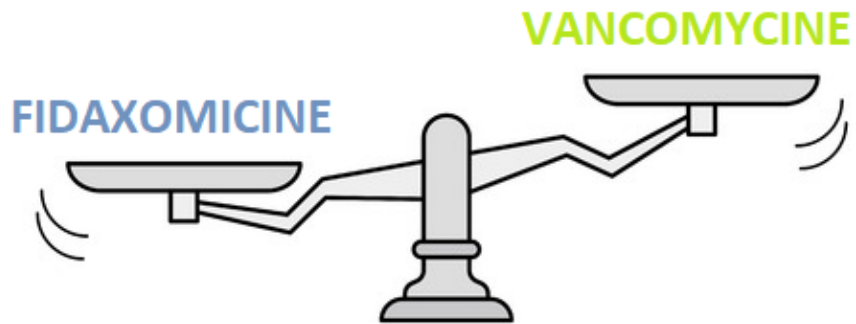
Forme non sévère



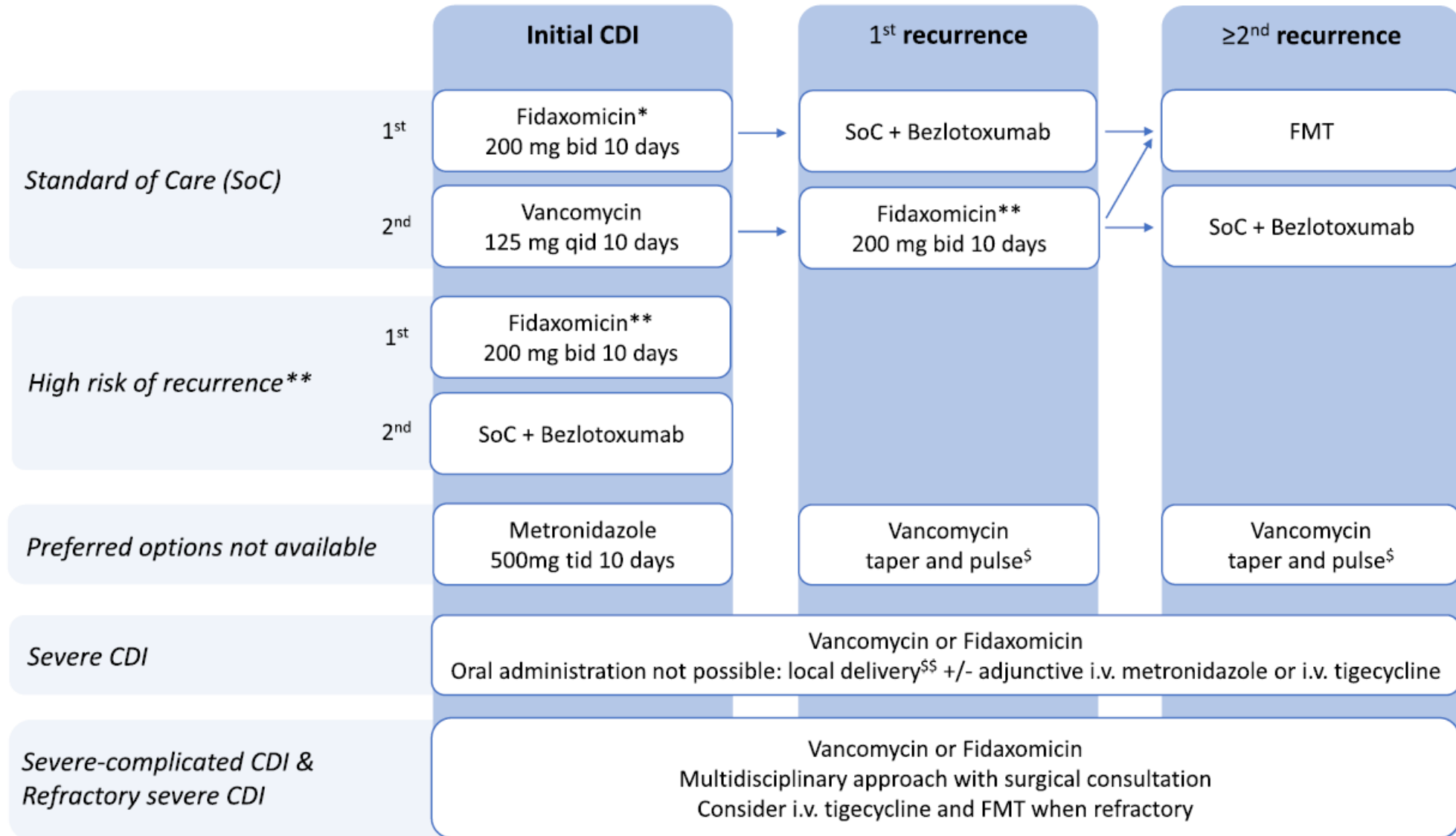
Forme sévère



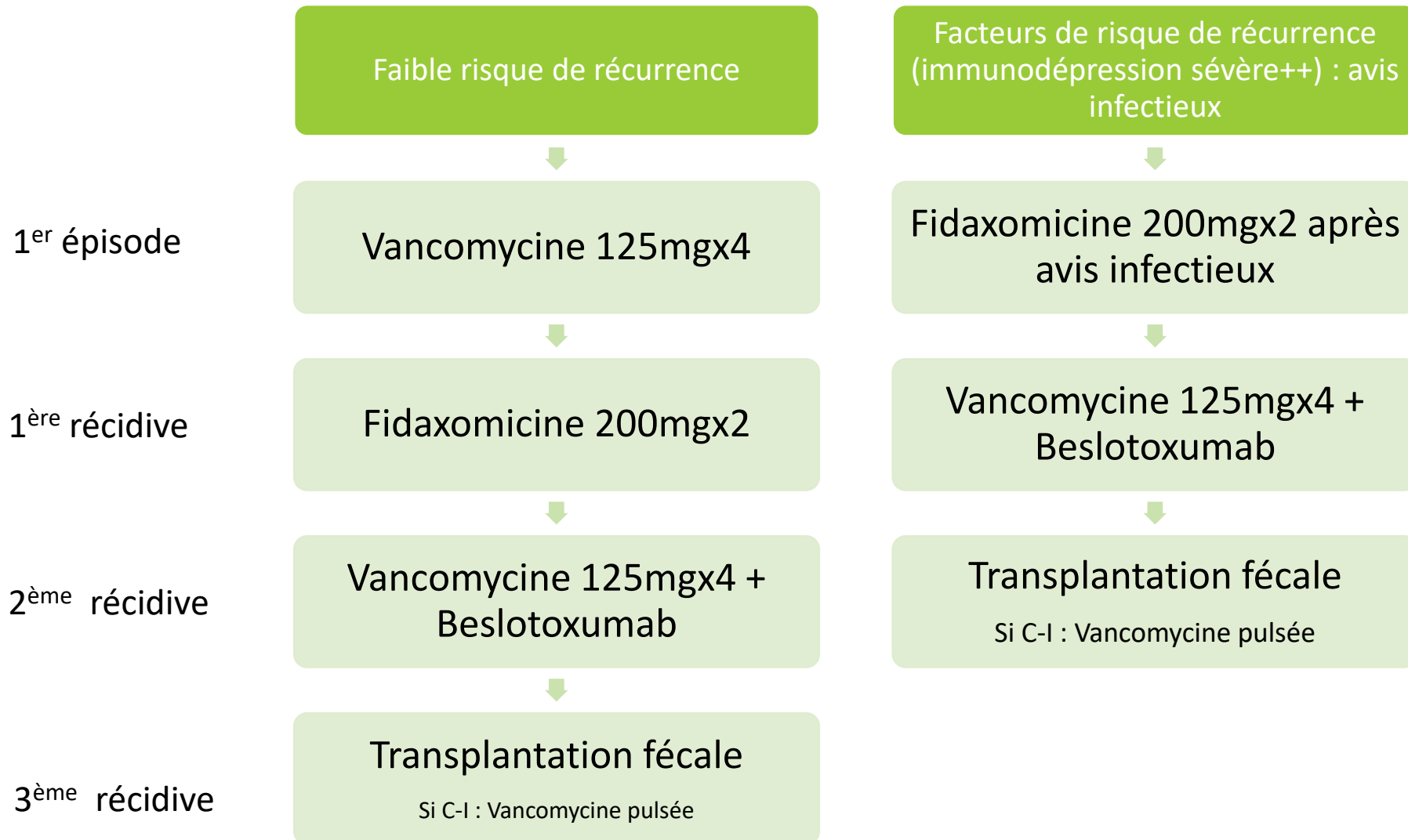
Récidives



CONCLUSION : ALGORITHME ESCMID 2021



CONCLUSION : ALGORITHME AUX HUS HORS COLITE FULMINANTE



2 OPTIONS THERAPEUTIQUES RECENTES

① **La transplantation fécale.** 2 indications :

- A partir de la 2^{ème} récurrence d'infections : 15-20% de récurrence après une 1^{ère} transplantation, <5% de récurrence après une 2^{ème} transplantation
- Pour les colites sévères/fulminantes réfractaires (pour éviter le recours à la chirurgie)



② **Le beslotoxumab** : Anticorps monoclonal anti-toxine B Attention chez le patient insuffisant cardiaque

- 1 perfusion à administrer durant le traitement antibiotique de l'épisode pour réduire le risque de récurrence

Prix : 2655€!

COLITE FULMINANTE

Vancomycine 500mg 4x/jour (SGN +/- lavage rectal si iléus) + Metronidazole IV

- 0 donnée pour la fidaxomicine
- Pas d'essai randomisé : Case report ou études rétrospectives.

Fulminant CDI	Vancomycin 500 mg 4 times daily by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal vancomycin, particularly if ileus is present
---------------	--

9. Patients with fulminant CDI should receive medical therapy that includes adequate volume resuscitation and treatment with 500 mg of oral vancomycin every 6 hr daily (strong recommendation, very low quality of evidence) for the first 48–72 hr. Combination therapy with parenteral metronidazole 500 mg every 8 hr can be considered (conditional recommendation, very low quality of evidence).

IDSA

ASG

<i>Severe CDI</i>	Vancomycin or Fidaxomicin Oral administration not possible: local delivery ⁵⁵ +/- adjunctive i.v. metronidazole or i.v. tigecycline
<i>Severe-complicated CDI & Refractory severe CDI</i>	Vancomycin or Fidaxomicin Multidisciplinary approach with surgical consultation Consider i.v. tigecycline and FMT when refractory

Severe-complicated or fulminant

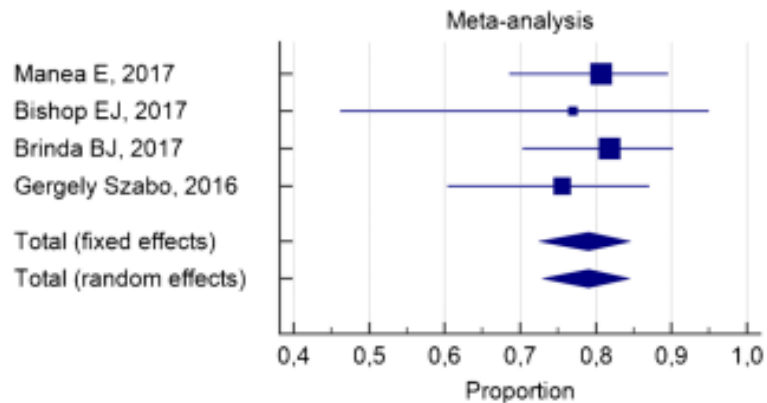
- Vancomycin 500mg 4 times a day orally and metronidazole 500mg intravenously 3 times a day
- For patients with ileus, consider adding vancomycin per rectum
- Early surgery consult

ESCMID

ASCRS

N.B : Vancomycine 500mg + 100mL de NaCl 0,9% 4x/jour en lavage rectal

TIGÉCYCLINE DANS LES COLITES FULMINANTES ?



- ¼ des patients en monothérapie
- Durée de traitement non renseignée
- Hétérogénéité de sévérité (non sévère, sévère, fulminante)
- Case report et études rétrospectives

Test for heterogeneity

Q	0,8215
DF	3
Significance level	P = 0,8443
I ² (inconsistency)	0,00%
95% CI for I ²	0,00 to 52,85

Fig. 2 Pooled analysis of clinical cure among patients with severe *C. difficile* infections treated with tigecycline. (Squares = proportion in each study; horizontal lines = 95% CI; diamonds = pooled proportion for all studies)

Pas de différence en terme de mortalité ou de rechute, mais taux de guérison clinique significativement plus élevé que le schéma vancomycine+metronidazole dans une autre étude rétrospective.