

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

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales –CHU de Nantes

2021 : Nouvelles recommandations européennes

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) S1–S21



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

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

Joffrey van Prehn¹, Elena Reigadas², Erik H. Vogelzang³, Emilio Bouza²,
Adriana Hristea⁴, Benoit Guery⁵, Marcela Krutova⁶, Torbjorn Norén⁷,
Franz Allerberger⁸, John E. Coia⁹, Abraham Goorhuis¹⁰, Tessel M. van Rossen³,
Rogier E. Ooijevaar¹¹, Karen Burns¹², Bente R. Scharvik Olesen¹³,
Sarah Tschudin-Sutter¹⁴, Mark H. Wilcox¹⁵, Maria J.G.T. Vehreschild^{16,17},
Fidelma Fitzpatrick^{18,19}, Ed J. Kuijper^{1,20,*}, The Guideline Committee of the European
Study Group on *Clostridioides difficile*

Définition

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Diarrhée :

Bristol 5-7

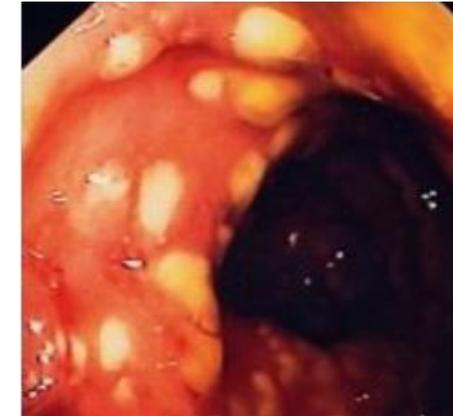
+

≥ 3 selles/j

ou nbre > normale pour l'individu

OU

Colite pseudomembraneuse



Recherche de toxines libres positive

OU NAAT (biologie moléculaire) avec Ct bas

OU Culture toxigénique positive

En l'absence d'autre cause raisonnable de diarrhée (attention patients onco-hémato p. ex.)

La PCR seule surestime l'incidence.

Catégorisation des algorithmes de diagnostic des ICD

2016
UPDATE

Diagnostic
biologique

	Test de dépistage	Test de confirmation
Optimale	Méthode moléculaire	Détection des toxines (EIA)
	GDH et détection des toxines (EIA)	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
Sub-optimale	GDH	Méthode moléculaire ou culture toxigénique
	Méthode moléculaire	Aucun
Incomplète	Autres algorithmes	

Formes sévères : définitions

Forme sévère :

≥ 1 des facteurs suivants

- Température > 38,5 °C
- Hyperleucocytose > 15 000/ mm³
- Élévation de la créatinine > 50 % par rapport à baseline

± critères d'imagerie :

- Distension colique
- Épaississement de la paroi colique
- Diminution de la prise de contraste de la paroi
- Infiltration de la graisse péricolique

Forme sévère-complicquée

(fulminante) :

≥ 1 des facteurs suivants

- Hypotension
- Choc septique
- Lactate > 5 mmol/L

- Iléus, mégacôlon toxique
- Perforation intestinale

Réponse au traitement

- L'amélioration doit survenir dans les 3 (fidaxomicine, vancomycine) à 5 j (métronidazole) de traitement.
- Le retour à un transit totalement normal peut prendre plusieurs semaines.
- Récidive :
 - Après résolution de l'épisode initial, récurrence des symptômes dans les 8 semaines (12 pour certains auteurs).

Mesures thérapeutiques systématiques

- Arrêt des antibiotiques inutiles
- Ré-équilibration hydro-électrolytique
- Arrêt des anti-diarrhéïques
- Revoir l'indication des IPP

Cas particulier

- **Dans le cas** d'un épisode non sévère, survenant sous antibiotiques dont l'indication ne paraît pas indispensable
 - **ET** en l'absence de situation épidémique
 - **ET** en l'absence de clone hypervirulent
-
- On peut tenter l'arrêt de l'antibiothérapie, sans autre traitement
 - Et voir si amélioration dans les 48 h

Traitement de l'épisode initial ?

1^{ère} intention : Fidaxomicine 200 mg X 2/j PO X 10 j

2^{ème} intention :

- **Pas de FDR de récurrence*** : Vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j
- **FDR de récurrence*** :
 - privilégier fidaxomicine, en discutant protocole d'administration étendue
 - Si non disponible : vancomycine 125 mg X 4/j PO X 10 j, et discuter ajout Bezlotoxumab

3^{ème} intention :

- Métronidazole, uniquement si ni la fidaxomicine ni la vancomycine ne sont disponibles

***Facteurs de risque de récurrence :**

- > 65 ans
- Survenue de l'ICD en institution
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois
- Antibiothérapie concomitante ne pouvant être interrompue
- IPP débutés durant l'épisode actuel et ne pouvant être interrompus
- Episode antérieur d'ICD

Etude Extend

Table 1 Dosing Regimens

Day		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Vancomycin	am	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
	pm	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V															
EPFX	am	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F
	pm	F	F	F	F	F		F		F		F		F		F		F		F		F		F		F

EPFX: extended pulsed fidaxomicin arm.

F = fidaxomicin 200 mg oral tablets

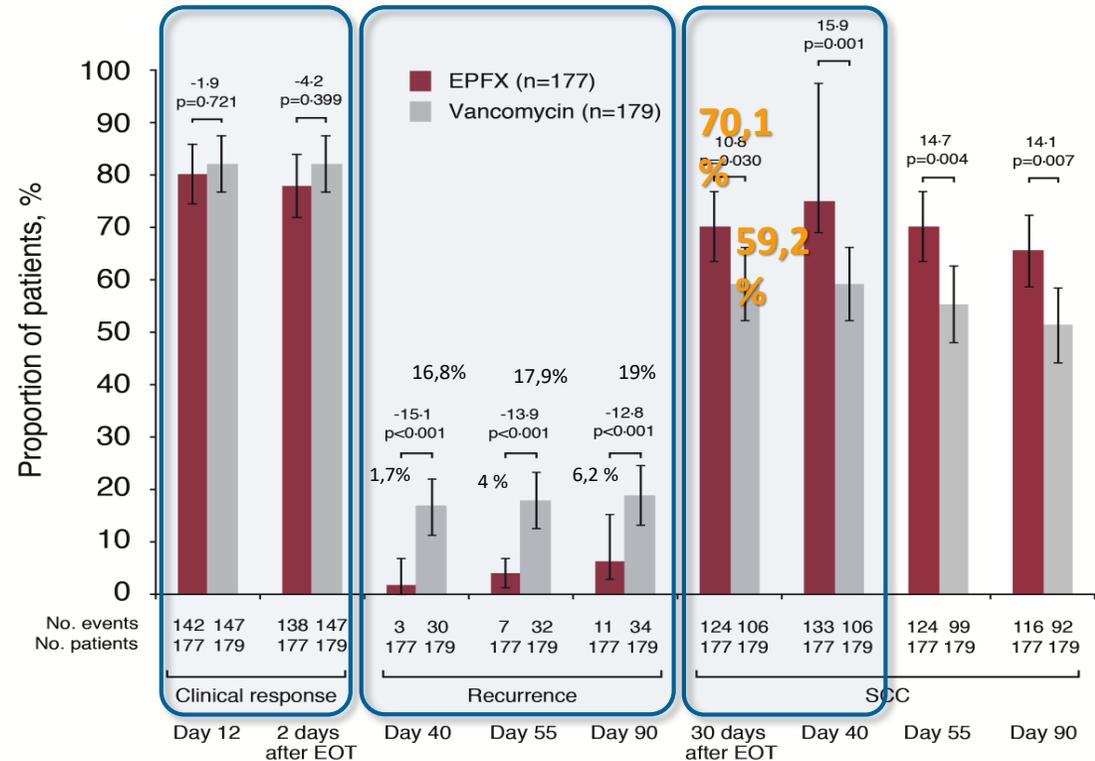
V = vancomycin 125 mg oral capsules

Etude internationale, multicentrique.

364 patients.

Age ≥ 60 ans

Impact sur la récurrence d'une stratégie « étendue »
d'utilisation de la Fidaxomicine vs Vancomycine.



ICD sévère et sévère-complicquée

Forme sévère : Fidaxomicine 200 mg x 2/j PO x 10 j **OU** Vancomycine 125 Mg x 4/j PO x 10 j

Forme sévère-complicquée :

- Fidaxomicine ou Vancomycine
- Envisager l'ajout de Tigécycline IV 100 mg dose de charge puis 50 mg x 2/j
- Avis chirurgical systématique (iléostomie sur baguette +++)

Formes sévères-complicquées : place et timing de la chirurgie

Indications :

- Détérioration malgré AB maximale
- Mégacôlon toxique
- Péritonite
- Iléus sévère

Le plus tôt possible
Avant que le lactate sérique soit > 5 mmol/L

Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage

An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease

- 42 patients, comparés à une cohorte historique de 42 colectomies

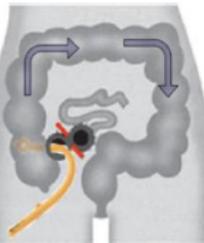


TABLE 2. Demographics and Outcomes in Patients with Severe, Complicated CDAD Treated with Ileostomy or Colonic Lavage Versus Colectomy

	Ileostomy/Lavage	Colectomy	P
Age, y	65.3 ± 13	62.1 ± 14	0.28
Sex	45% women	45% women	1.0
APACHE-II (mean ± SD)	29.7 ± 5.5	28.5 ± 7.1	0.39
While blood cell count (mean ± SD)	25.4 ± 12.1	27.1 ± 13.2	0.54
Band count (mean ± SD)	21.4 ± 12.2	21.3 ± 12.9	0.97
Albumin (mean ± SD)	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.26
Intensive care unit	38/42 (90%)	38/42 (90%)	0.64
Intubated	27/42 (64%)	26/42 (62%)	0.82
Vasopressors	31/42 (74%)	32/42 (76%)	0.81
Immunosuppression	19/42 (45%)	17/42 (40%)	0.66
Postoperative death	8/42 (19%)	21/42 (50%)	0.006*

*Odds ratio = 0.24 (0.09-0.63).

Neal MD et al. Ann Surg 2011

Mortalité de la colectomie en urgence : 19- 71 %

Quand la voie orale n'est pas possible

- Administration de vancomycine ou Fidaxomicine par sonde nasogastrique si possible
- Ou lavements rectaux à la vancomycine (p. ex. 500 mg /100 ml X 4/j)
- ± Métronidazole IV 500 mg x 3/j
- Ou ± Tigécycline IV

En cas de forme réfractaire

1. S'assurer de l'absence de diagnostic alternatif.
2. En l'absence de détérioration et de signes de sévérité, essayer changement de molécule (vancomycine vs fidaxomicine ou vice-versa) et ré-évaluer à 72 h (avis personnel), **mais les échecs sont très rares dans les formes non sévères.**
3. Si aggravation, discuter chirurgie
4. TMF de sauvetage à envisager si chirurgie impossible (si disponible et équipe expérimentée).

Traitement de la 1^{ère} récurrence (≤ 8 sem de l'épisode initial)

1. Si ttt initial était vancomycine ou métronidazole : Fidaxomicine
2. Si ttt initial était Fidaxomicine : Fidaxomicine ou vancomycine \pm bezlotoxumab (si possible)
3. Si fidaxomicine ou bezlotoxumab non disponibles : Vancomycine posologies dégressives
 - 1 sem : 125 mg X 4/j
 - 1 sem : 125 mg X 2/j
 - 1 sem : 125 mg/j
 - 1 sem : 125 mg 1j/2
 - 1 sem : 125 mg 1j/3

≥ 2^{ème} récurrence

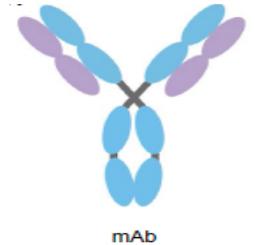
- TMF après pré-traitement standard (fidaxomicine ou vancomycine)
- En l'absence de disponibilité de la TMF, traitement standard + Bezlotoxumab (Zinplava*).

Immunothérapie

Rationnel : les individus qui synthétisent rapidement des anticorps anti-toxines sont ceux qui font les formes les moins sévères et qui récidivent moins.

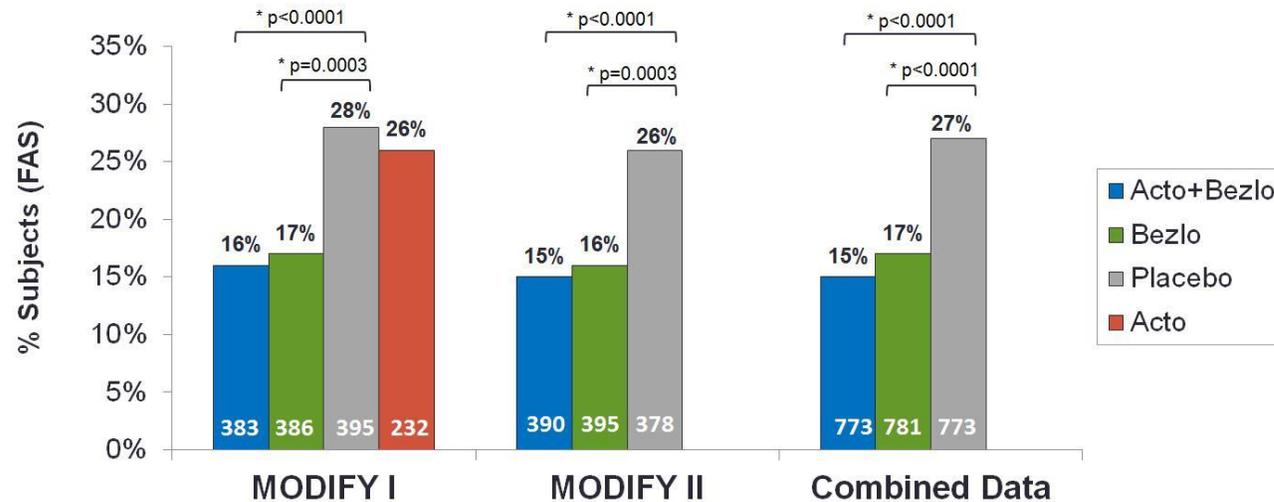
Anticorps monoclonaux

- **Bezlotoxumab (MK-6072) : anticorps anti-toxine B**



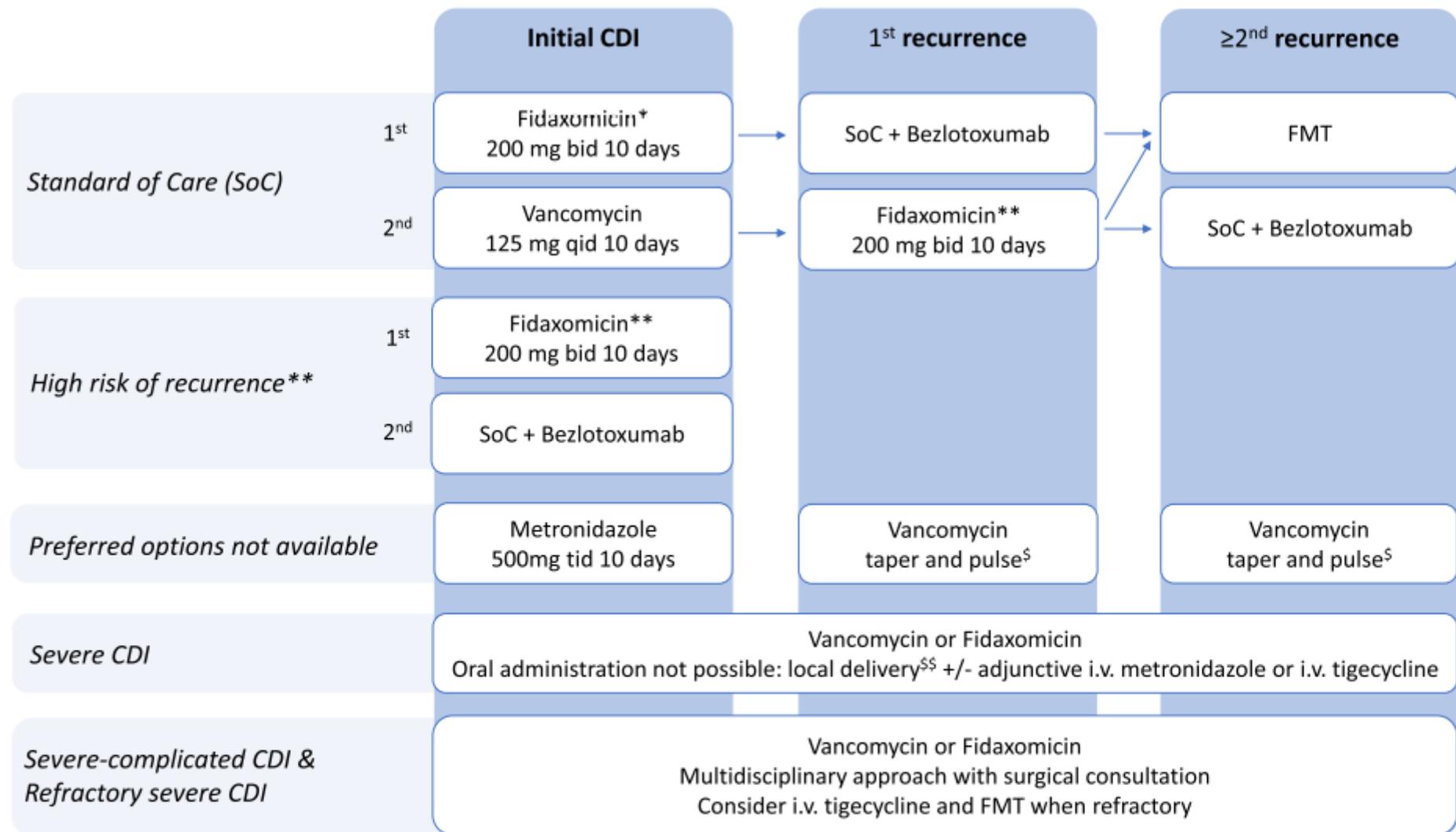
Primary Endpoint: CDI Recurrence

Both acto+bezlo and bezlotoxumab were superior to placebo in preventing CDI recurrence



Traitement préventif ?

1. Probiotiques : non recommandées (données contradictoires)
2. Par antibiotiques anti-ICD : non recommandés.
3. A discuter, au cas par cas, si multiples récurrences déclenchées par des antibiothérapies.



* 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 started during/after CDI diagnosis. 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

Fig. 1. Suggested treatment algorithm.

Conclusion : résumé des nouveautés

1. Le métronidazole n'est plus recommandé.
2. La fidaxomicine est le traitement de 1^{ère} intention du 1^{er} épisode et de la 1^{ère} récurrence.
3. Place du Bezlotoxumab :
 1. Lors de la 1^{ère} récurrence en plus du SOC, si la fidaxomicine a été utilisée pour l'épisode initial
 2. En association à la vancomycine en cas de haut risque de récurrence, quand la fidaxomicine n'est pas disponible
 3. En cas de 2^{ème} récurrence en plus du SOC, en alternative à la TMF
4. 2^{ème} récurrence :
 - TMF, ou Bezlotoxumab + standard of care