

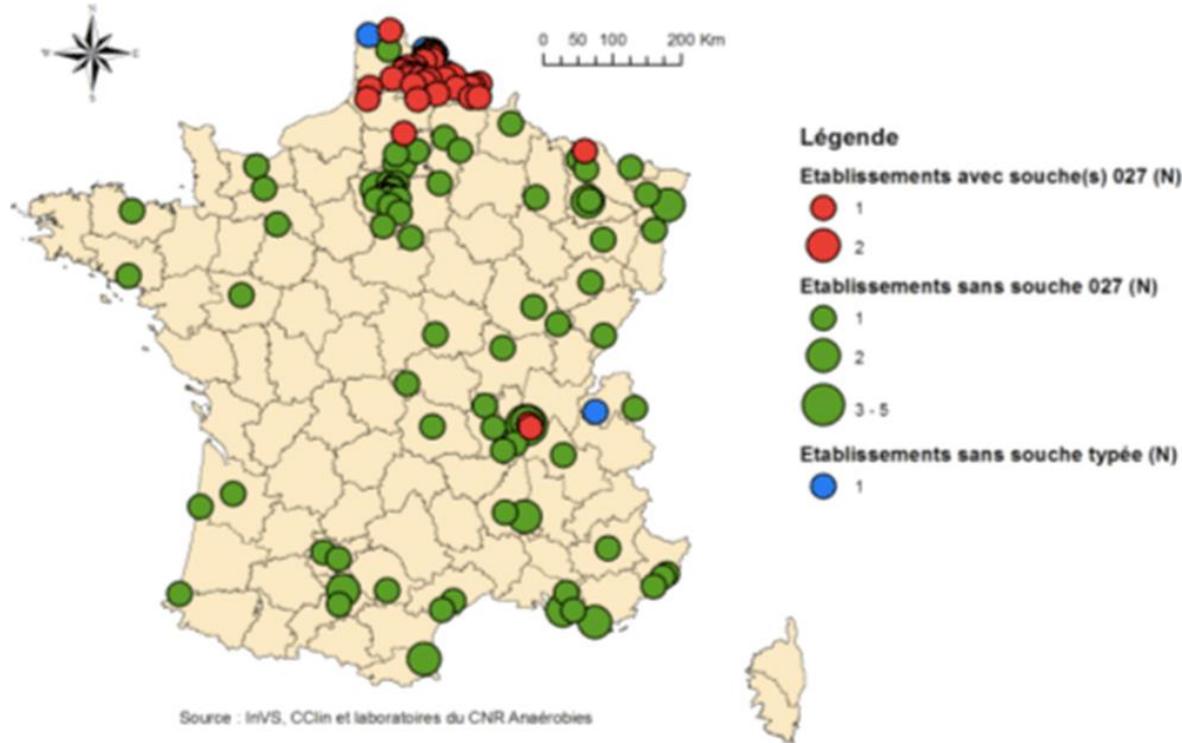
Les infections à *Clostridium difficile* et leur prise en charge

BOSCH Alexie
Chef de clinique en maladies infectieuses
Service du Pr Chidiac
Hôpital Croix rousse

Epidémiologie

- 1^{er} agent de diarrhée infectieuse nosocomiale
- Incidence de 1 à 10 pour 1000 admissions en France
- Les ICD sont plus **fréquentes** McDonald et al, EID 2006
 - x 3-8 en Amérique du Nord en 10 ans
- Les ICD sont plus **sévères** Pépin et al., CMAJ, 2004
 - Mortalité (5% en 1990 vs 13.8% in 2003)
 - Complications (6% vs 18.2%)
- 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 Musher DM et al., CID, 2005;
Aslam Lancet Inf Dis, 2005
(28.9% vs 58.4%).

Emergence de Clone épidémique (ex: 027 Hyperproduction de toxines A et B x16 à 23)

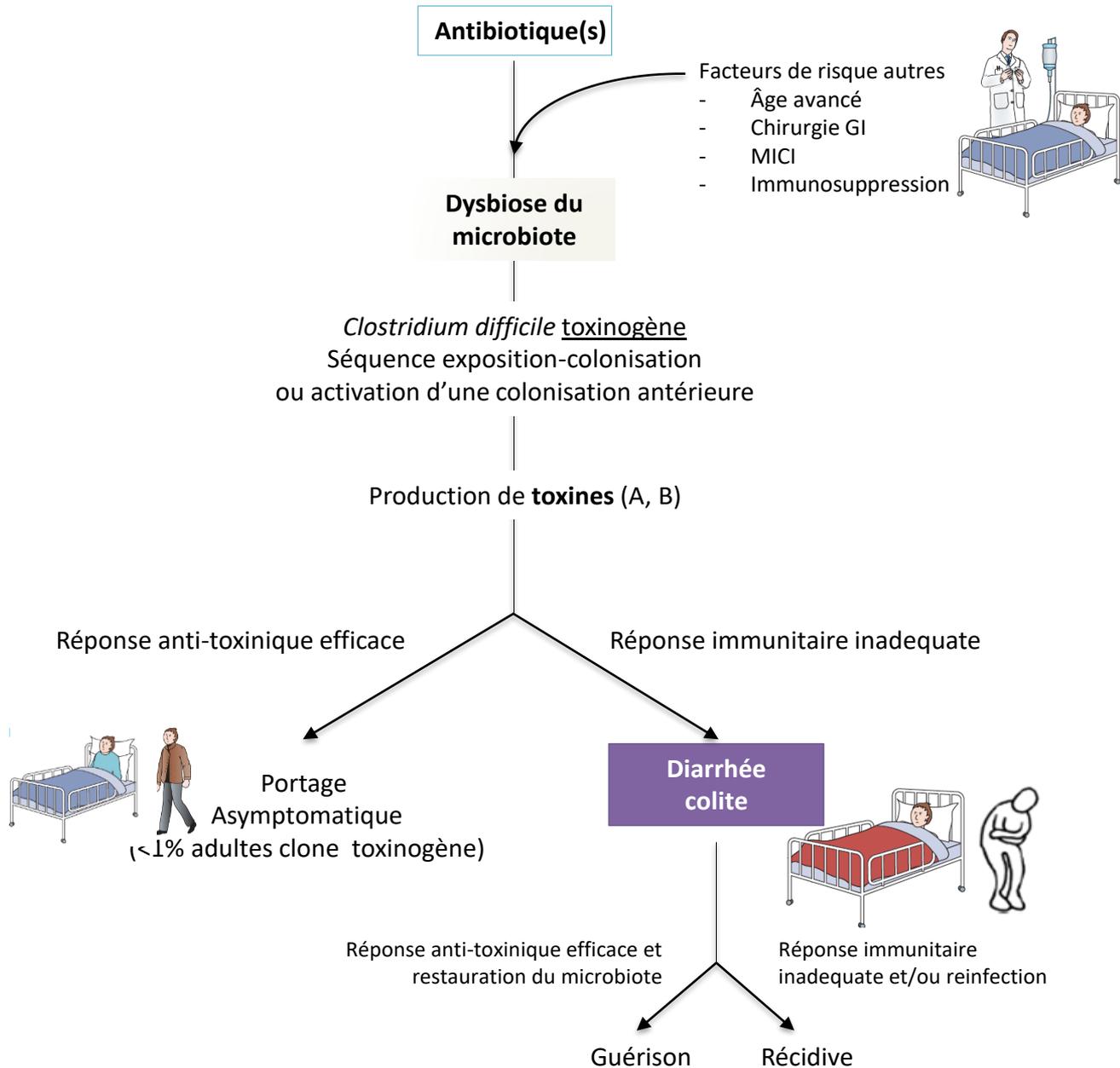


Le nombre de cas communautaires est en progression

- **ECDIS 2008** (Europe) (509 ICD) (Bauer et al., Lancet 2011)
20% communautaires
- **RAISIN 2009** (France) (1316 cas) (Eckert et al. MMI 2013)
28% communautaires

Profils de patients atypiques

- Patients jeunes sains (femmes en peripartum, enfants)
- 24-54 % sans ATCD ATB (formes communautaires)



Modes de transmission:

- Manuportage
- Environnement++ (surfaces inertes contaminées)

Facteurs favorisant la transmission:

- **DIARRHEE** = transmission est corrélée à l'intensité de la contamination environnementale du cas
- Grande résistance des spores sur les surfaces inertes
- promiscuité des patients (chambres doubles !)
- pression antibiotique
- **charge en soins pour les personnels soignants+++**

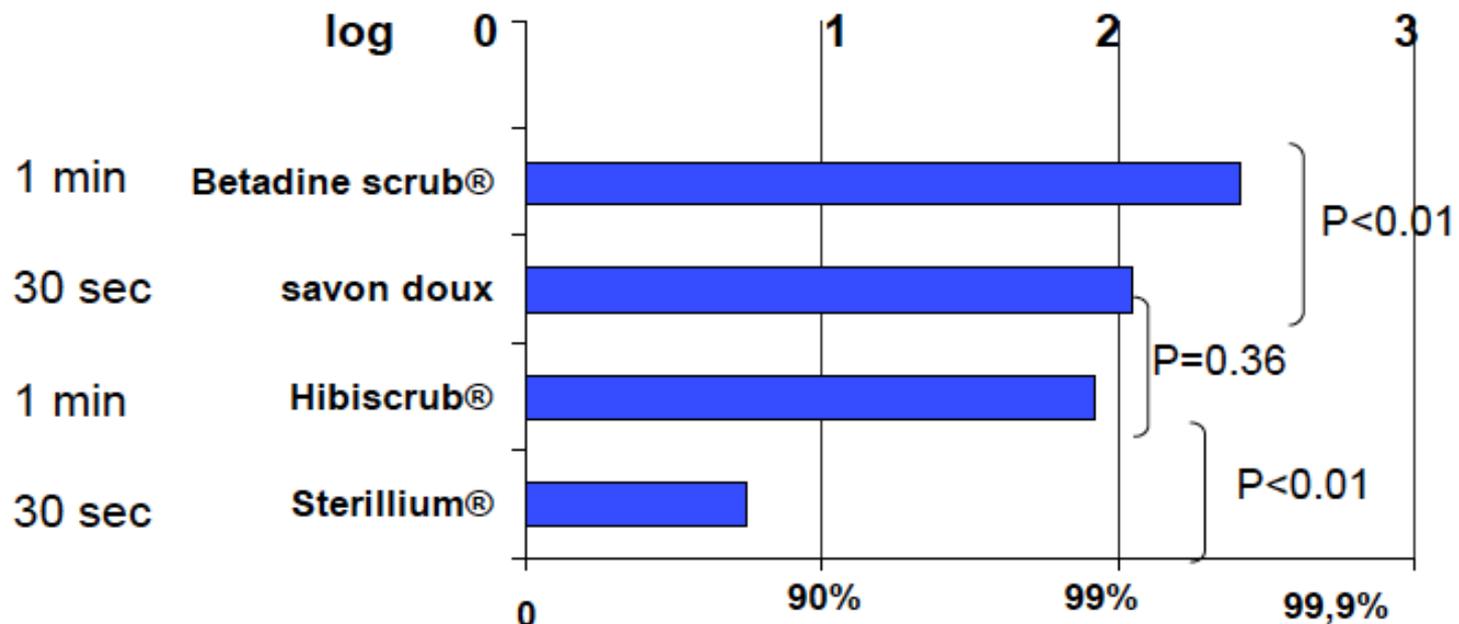
Etudes expérimentales de l'activité des savons sur les mains contaminées par *C. difficile*

(Barbut F. et coll., *Hygiènes*, 2003, 5, 449-55)

Contamination expérimentale des mains de 14 volontaires

Contamination initiale : 4.2 à 4.8 log₁₀ UFC/ml

Méthode du jus de gants



	Précautions « contact »	Spécificités en cas d'ICD
Chambre individuelle	Oui (ou à défaut regroupement)	Oui (ou à défaut regroupement)
Lavage des mains	Hygiénique*	Hygiénique.* Importance de l'action mécanique du lavage. A effectuer après avoir enlevé ses gants
Gants	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre
Masque, lunettes	Standard	Standard
Surblouse	Contact avec le patient ou son environnement	Contact avec le patient ou son environnement
Linge	Standard	Standard
Petit matériel et dispositif médicaux	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables
Entretien de l'environnement		Utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif
Transport du patient	A limiter	A limiter

* : anciennement appelé antiseptique

Antibiotic classes and their association with *Clostridium difficile* infection

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.

Tableaux cliniques compatibles

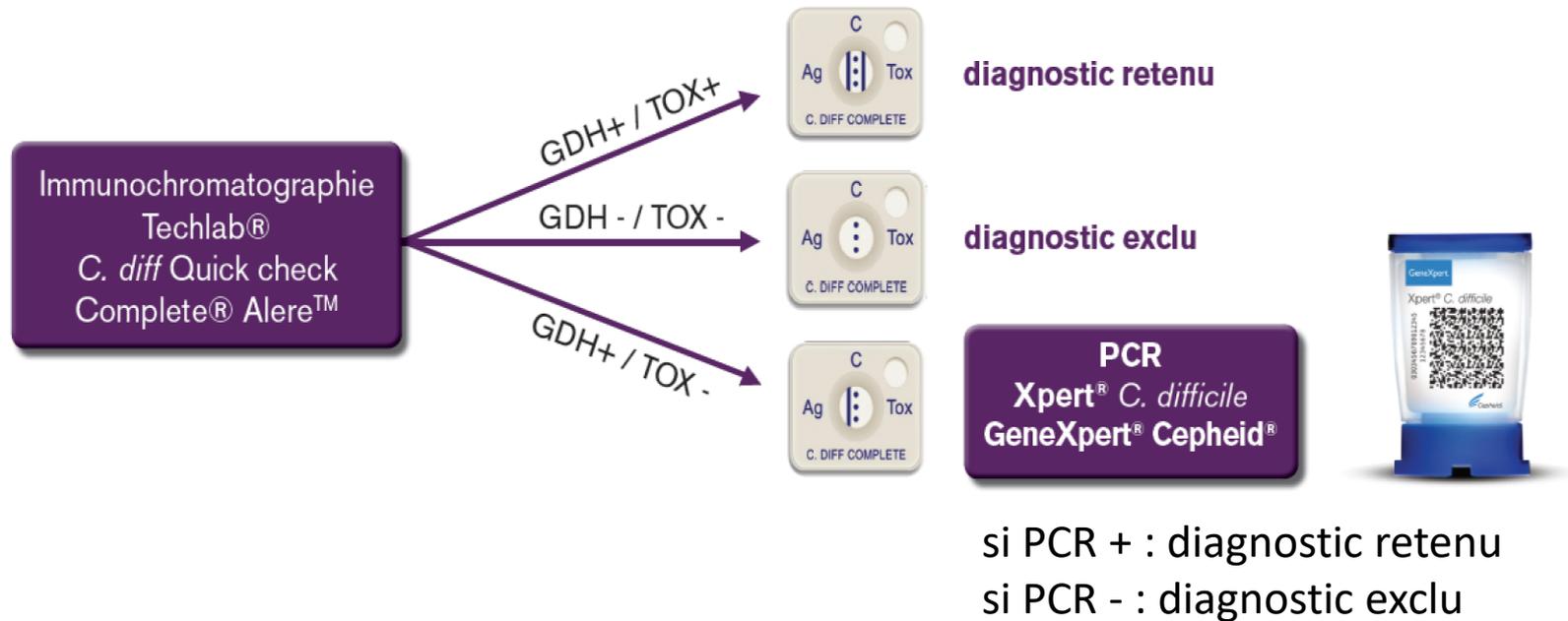
Signes/symptômes	Définition
Diarrhée	Selles liquides (Bristol 5-7) avec une fréquence supérieure à 3/24h
Iléus	Altération du transit avec vomissements, absence de selles, et signes radiologiques de distension intestinale
Mégacolon toxique	Distension colique radiologique (Diamètre > 6 cm) et syndrome inflammatoire systémique sévère

tout patient présentant :

- une diarrhée > 48h sous ATB ou post-ATB
- Diarrhée > J3 d'hospitalisation

doit faire rechercher une ICD

Diagnostic rapide laboratoire CHU de Lyon



- Envoi d'une selle fraiche liquide avec une demande spécifique de recherche de *Clostridium difficile* toxinogène
- Résultats disponibles dans les 2h après arrivée effective au laboratoire pendant les heures ouvrables

Signes de gravités

Catégorie	Signes et symptômes
Examen physique	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre > 38,5° C• Frissons• Instabilité hémodynamique• Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique• Péritonite• Iléus colique <p><i>La présence de sang dans les selles est rare dans les ICD et sa corrélation avec le niveau de gravité n'est pas claire.</i></p>
Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none">• Leucocytose > 15 000/mm³• Créatininémie > 50% au dessus de la valeur de base• Lactatémie ≥ 5 mmol/L• Albuminémie < 30 g/L
Coloscopie ou sigmoïdoscopie	<ul style="list-style-type: none">• Colite pseudomembraneuse 
Imagerie	<ul style="list-style-type: none">• Distension colique (diamètre > 6 cm).• Épaississement de la paroi colique, incluant un épaississement transmural hypodense.• Densité de la graisse péricolique.• Ascite

Facteurs associés avec la gravité (ou l'augmentation du risque de développer une forme grave)

Caractéristiques	Niveau de recommandation
Age \geq 65 ans	A
Hyperleucocytose ($>15 \cdot 10^9/L$)	A
Albuminémie < 30 g/L	A
Elévation de la créatininémie > 133 mcM	A
Co-morbidité	B

Complications:

- Choc septique
- Iléus
- Péritonite
- Mégacolon toxique
- perforation

=>incidence globale: 1% des ICD

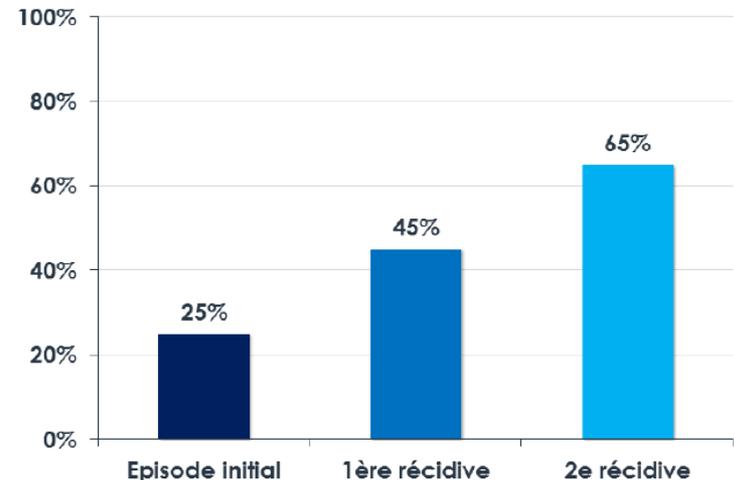
=> 19 à 71 % de mortalité

Le problème des récurrences

Réapparition de l'infection à *Clostridium difficile* dans les 8 semaines suivant un précédent épisode résolutif sous traitement.

Concerne environ 20 % des patients

- Altération persistante de la flore digestive (aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- Réponse immunitaire inadéquate (absence de synthèse d'anticorps anti-toxines)
- Persistance des spores (absence d'éradication par métronidazole ou vancomycine)



Facteurs associés à la récurrence (ou l'augmentation du risque de récurrence)

Caractéristiques	Niveau de recommandation
Age \geq 65 ans	A
Poursuite d'une antibiothérapie	A
Co-morbidité	A
Antécédent d'ICD	A
Utilisation d'anti-acides (IPP)	B
Gravité initiale	B

Mesures générales

- **Mise en place des mesures d'hygiène spécifiques** (Vonberg *et al*, CMI 2008)
- **Arrêt des antibiothérapies en cours si possible**
 - 25% guérissent avec le seul retrait de l'ATB
 - Résolution de la diarrhée en 54 h si pas d'antibiothérapie concomitante
97 h si antibiothérapie concomitante
- 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

Traitements médicamenteux actuels

- **Métronidazole :**

- Faible coût
- Le seul disponible en ville

- **Vancomycine orale** (forme destinée à l'IV) :

- Faible coût
- Prescription hospitalière
- Rétrocession

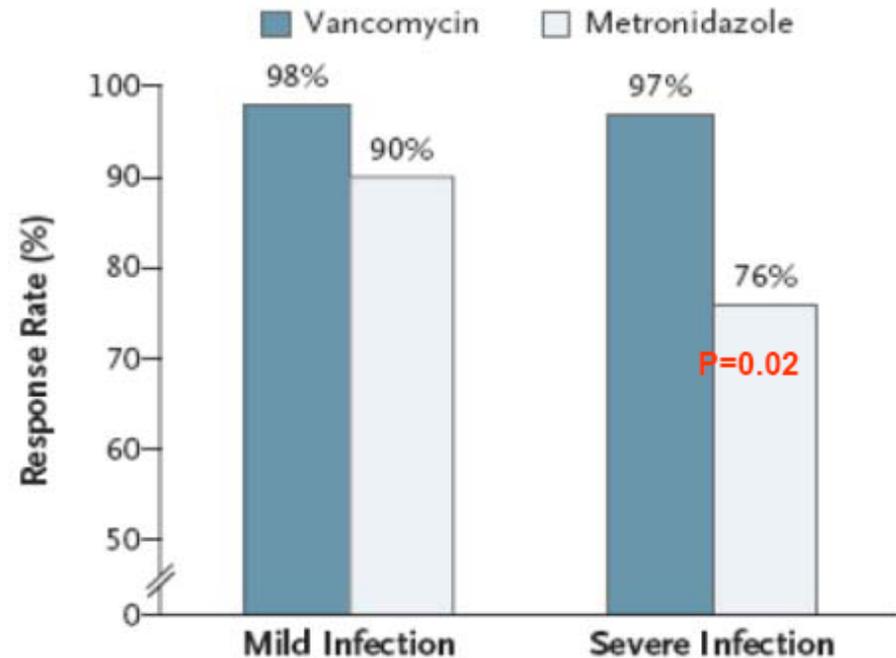
- **Fidaxomicine (Dificlir*) :**

- Coût élevé (1387 €)
- Prescription hospitalière
- Rétrocession

A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

(Zar et al., CID 2007, 45, 302-307)

- Prospective randomized, double blind, placebo-controlled study on 150 patients (1994-2002)
- Follow up for 21 days
- Cure : resolution of symptoms D6 and negative test for toxin A at D6 and D10
- Definition of severity: ≥ 2 points
 - Age > 60 ans : 1 pt
 - T > 38°3 : 1 pt
 - Alb. < 2.5 mg/dl 1 pt
 - WBC > 15000/mm³ 1pt
 - PMC : 2 pts
 - ICU 2 pts



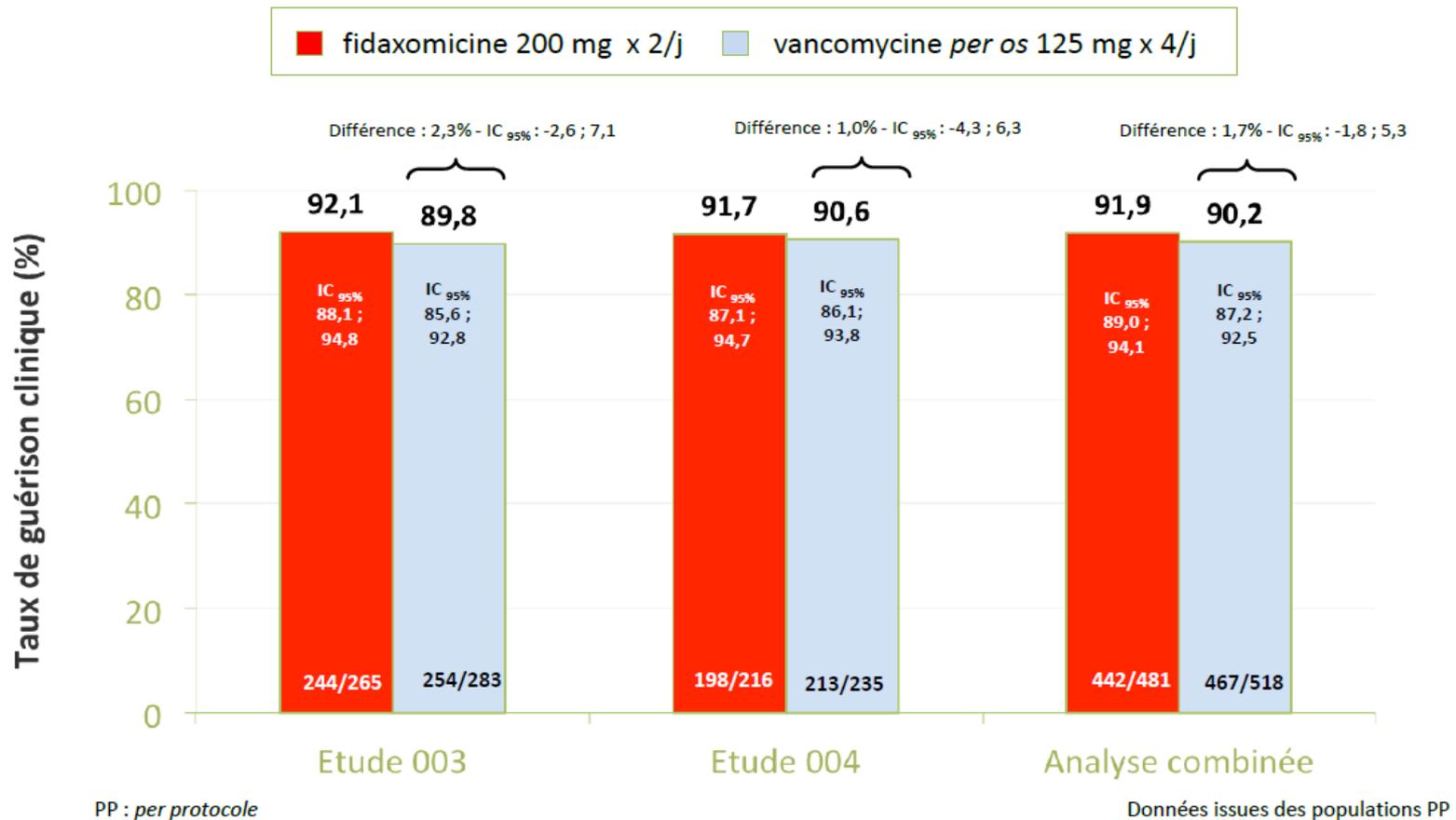
Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials

Derrick W. Crook,^{1,2} A. Sarah Walker,^{1,2} Yin Kean,³ Karl Weiss,⁴ Oliver A. Cornely,⁵ Mark A. Miller,⁶ Roberto Esposito,⁷ Thomas J. Louie,^{8,9} Nicole E. Stoesser,^{1,2} Bernadette C. Young,^{1,2} Brian J. Angus,¹ Sherwood L. Gorbach,^{3,10} and Timothy E. A. Peto^{1,2} for the Study 003/004 Teams

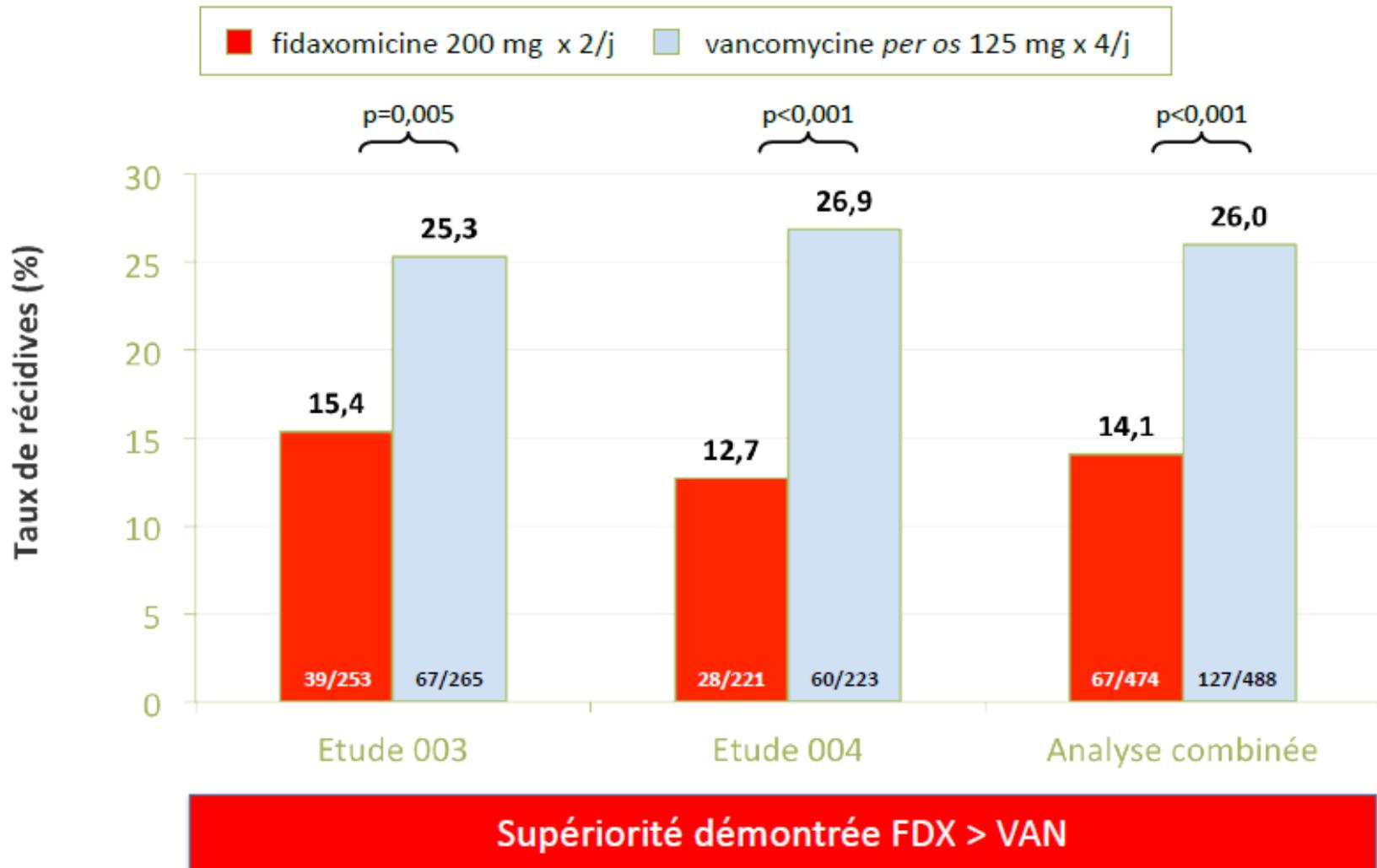
Clinical Infectious Diseases 2012;55(S2):S93–103

- Comparer l'efficacité et la tolérance de FDX, 200 mg x 2/j versus vancomycine per os 125 mg x 4/jour pendant 10 jours chez des patients atteints de diarrhée à *C. difficile*.
- 1 105 patients répondant aux critères d'éligibilité ont été randomisés pour recevoir pendant 10 jours la FDX par voie orale (administré en deux prises de fidaxomicine de 200 mg plus deux doses de placebo correspondant) ou la vancomycine per os (administrée à la dose de 125 mg × 4/j). Une analyse combinée des 2 études pivots a été réalisée.

FDX vs VAN : Taux de Guérison à J10 (Critère Principal) en PP



FDX vs VAN PO : Récidive dans les 4 Semaines après la Fin du Traitement en ITT



1^{er} épisode non grave

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Métronidazole 500 mg/8h PO pendant 10 jours	A-I
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours	B-I
Fidaxomicine 200 mg/12h PO pendant 10 jours	B-I
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 10 jours	C-I
Arrêt des antibiotiques et surveillance avec ré-évaluation à 48h	C-II
Si voie orale impossible : métronidazole IV 500 mg / 8h pendant 10 jours	A-II

Forme grave

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours	A-I
Fidaxomicine 200 mg/12h PO pendant 10 jours	B-I
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 10 jours	B-III
Si voie orale impossible : - métronidazole IV 500 mg / 8h pendant 10 jours plus vancomycine en lavements 500 mg dans 100 mL de SSI/6h en intracolique et/ou vancomycine 500 mg/6h / sonde nasogastrique ou - tigécycline IV 50 mg /12h pendant 14 jours	B-II C-III

Forme modérée : 1ère récurrence ou risque de récurrence

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Fidaxomicine 200 mg/12h PO pendant 10 jours	B-I
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours	B-I
Métronidazole 500 mg/8h PO pendant 10 jours	C-I
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 10 jours	C-III
Si voie orale impossible : métronidazole IV 500 mg / 8h pendant 10 jours	A-II

Pas d'étude spécifique sur les formes récidivantes avec la fidaxomicine : ce n'est pas le traitement des formes récidivantes mais le traitement des formes à risque de récurrence +++

Récurrences multiples

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Fidaxomicine 200 mg/12h PO pendant 10 jours	B-II
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours, puis doses dégressives jusqu'à 125 mg/j	B-II
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours puis 125 mg tous les 2-3 jours pour 2-8 semaines	B-II
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 10 jours	C-II

Stratégie de décroissance vancomycine buvable

‡ A tapered and pulsed regimen involves the administration of vancomycin as follows: 125 mg four times a day for 1 week, 125 mg three times a day for 1 week, 125 mg twice a day for 1 week, 125 mg daily for 1 week, 125 mg once every other day for 1 week, and 125 mg every 3 days for 1 week.

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 4 jours puis lavage intestinal et greffe de flore fécale	A-I