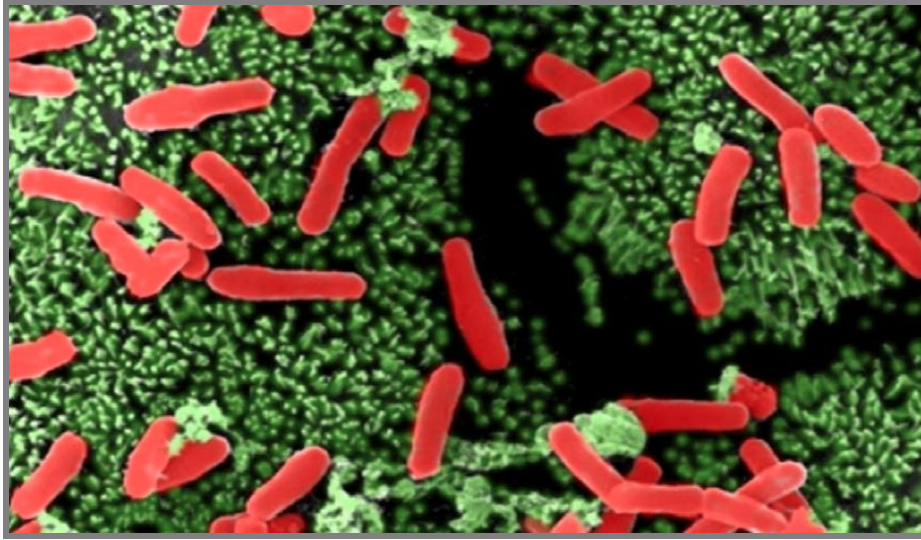




Clostridium difficile

Anciennes et nouvelles approches thérapeutiques

Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V
Afssaps - Commission d'AMM



Qu'est ce qui a changé en 15 ans ?

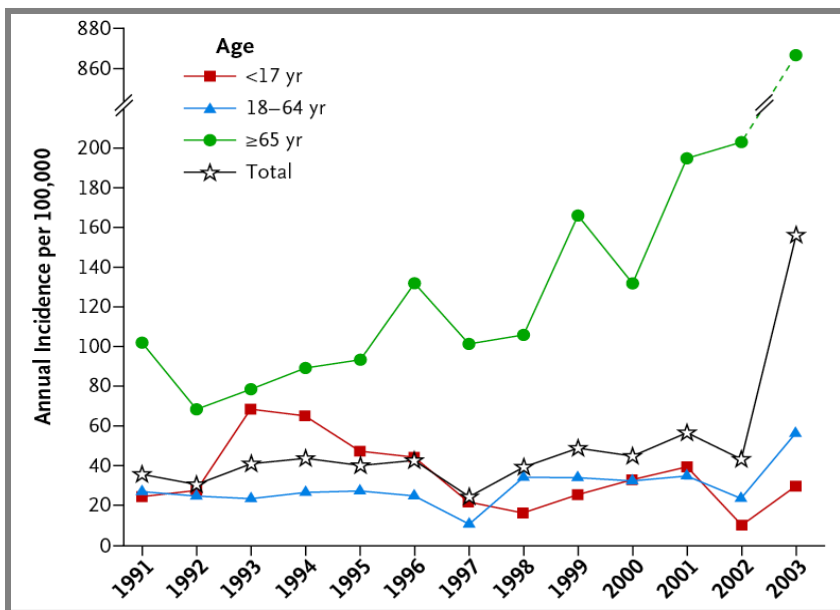


Figure 1. Annual Incidence (per 100,000 Population) of *C. difficile* Infection in Sherbrooke, Quebec, 1991–2003.

Figure 1. Voluntary laboratory reports of *C. difficile* positive faecal specimens: England, Wales and Northern Ireland** 1990 - 2009*

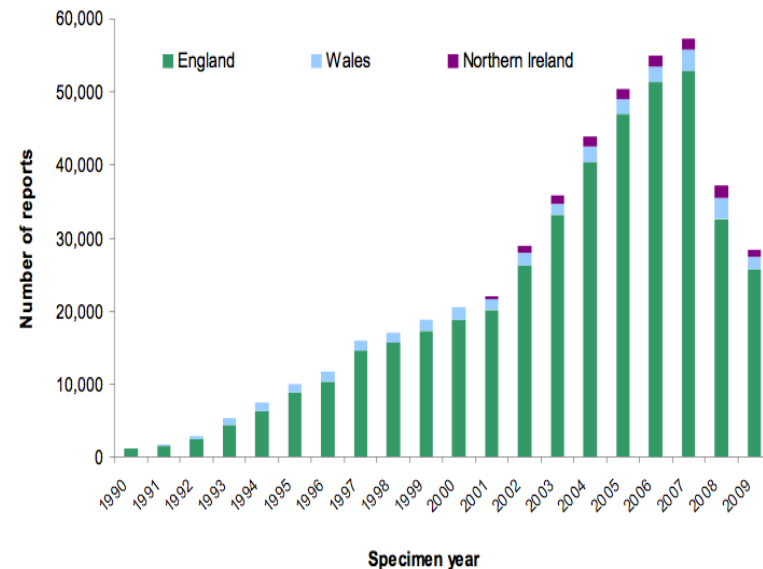
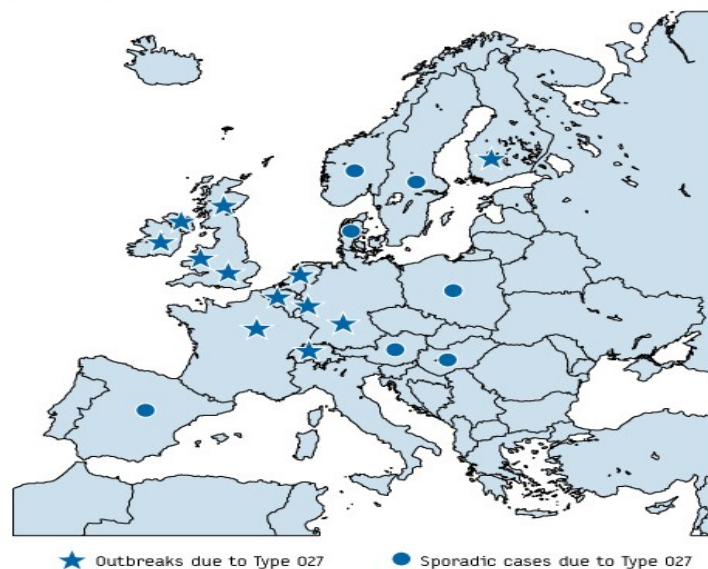


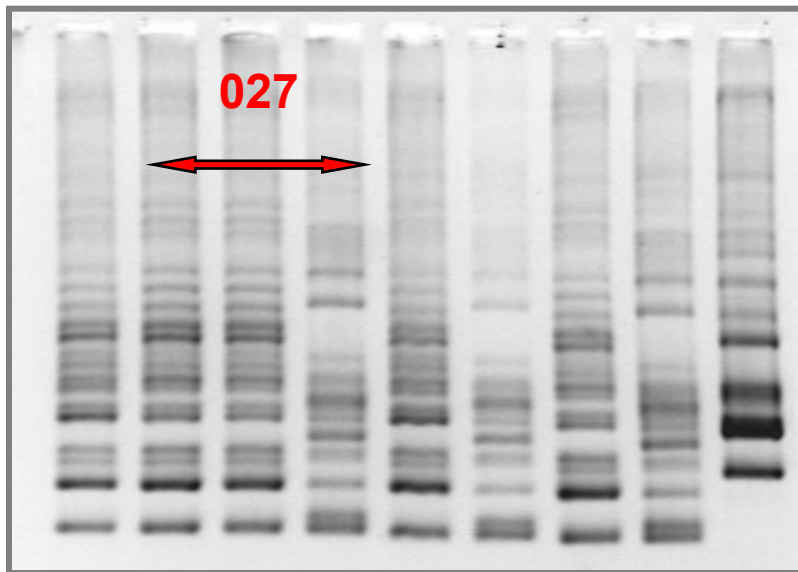
FIGURE
Distribution of *Clostridium difficile* Type 027 by country in Europe* as of June 2008



Pepin J CMAJ 2004
www.eurosrveillance.org
www.hpa.org.uk

Emergence du clone 027

- Dissémination rapide aux USA et au Canada
- Hypervirulent
- Hyper producteur de toxines A et B
Role de la toxine binaire ?
- “Sporule” mieux
- Résistant aux FQ (facteur de risque)



Loo V NEJM, 2005
McDonald LC NEJM 2005
Barbut F CMI 2007

Augmentation de la sévérité clinique

- ↗ de la mortalité (x3 entre 1990 et 2003)
- ↗ choc septique, perforation, colectomie

Table 1: Patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in the Estrie region of Quebec who died within 30 days after diagnosis or who had complicated CDAD, 1991–2003

Period	No. of patients with CDAD*	No. (%) who died within 30 days after diagnosis	Adjusted OR (95% CI)†	No. (%) who had complicated CDAD‡	Adjusted OR (95% CI)†
1991–1992	169	8 (4.7)	1.0	12 (7.1)	1.0
1993–1994	217	11 (5.1)	1.7 (0.5–5.3)	14 (6.5)	1.0 (0.4–2.7)
1995–1996	215	13 (6.0)	1.6 (0.5–5.0)	17 (7.9)	0.9 (0.3–2.2)
1997–1998	192	11 (5.7)	1.1 (0.4–3.7)	13 (6.8)	0.6 (0.3–1.7)
1999–2000	248	19 (7.7)	1.5 (0.5–4.6)	28 (11.3)	1.2 (0.5–2.9)
2001–2002	244	21 (8.6)	1.6 (0.5–4.7)	28 (11.5)	1.1 (0.5–2.5)
2003	390	54 (13.8)	3.0 (1.1–8.4)	71 (18.2)	2.2 (1.0–4.9)
<i>p</i> value		< 0.001§	< 0.001¶	< 0.001§	0.001¶

Note: OR = odds ratio, CI = confidence interval.

*Includes only patients for whom enough information was available to assess these outcomes.

†Adjusted for age, sex, initial treatment, immune status, and tube feeding and surgery in the 2 months preceding diagnosis; 1991–1992 was used as the baseline period.

‡Presence of one or more of the following: megacolon, perforation, colectomy, shock requiring vasopressor therapy, death within 30 days after diagnosis.

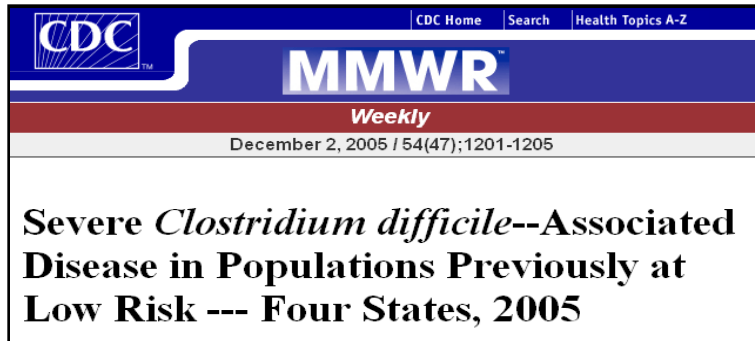
§ χ^2 test for trend.

¶ χ^2 test, comparing 2003 with all other years.





Dernières préoccupations...



Emergence dans populations à faible risque

- cas sévères communautaires (peri partum)
- patients jeunes sains
- 24% sans ATCD ATB !

- ***C. difficile* et pathologie animale**

- diarrhées et colites : veau, porc, porcelets, cheval...
- recouvrement des souches (y compris 027)
- transmission animal-homme documentée

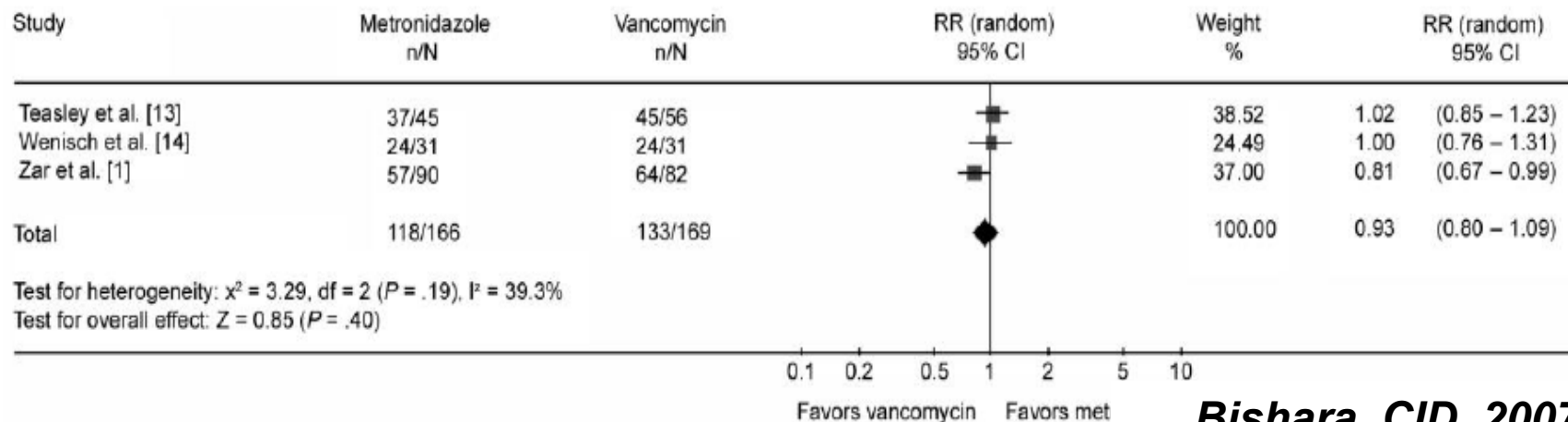
Keel K JCM 2007, Gould LH CID 2010

- ***C. difficile* et risque alimentaire**

10-50% des lots de viandes destinées à la consommation humaine et animale contaminées

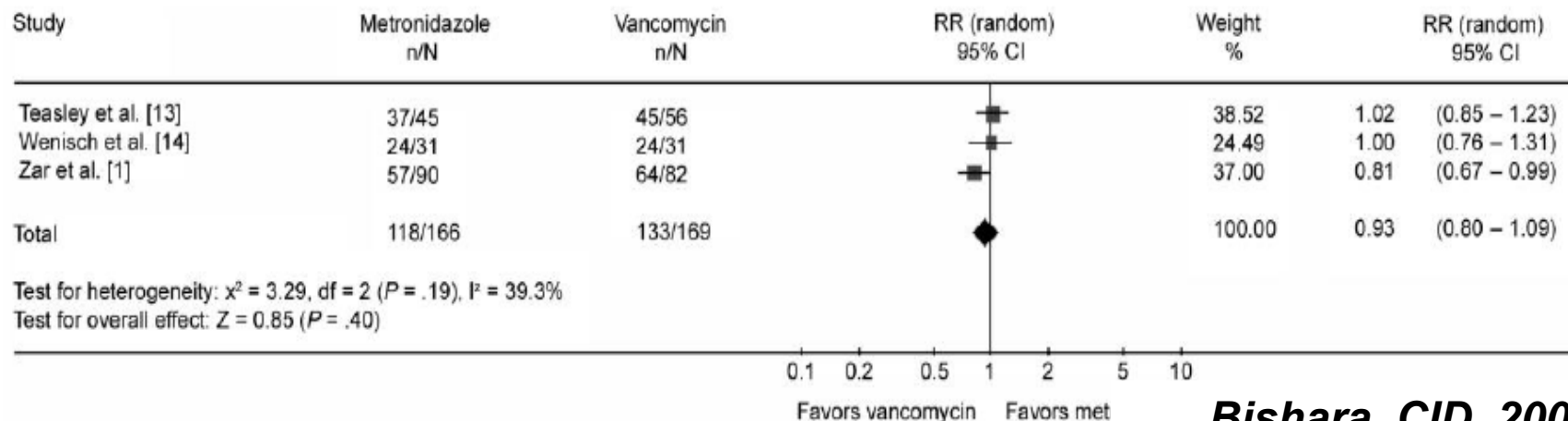
Rodrigues-Palacios EID 2007 Gould LH CID 2010

Métronidazole ou vancomycine ?



Bishara CID, 2007

Métronidazole ou vancomycine ?



Bishara CID, 2007

- MAIS remise en cause du métronidazole**

MTZ

Seules 50% ICD sont guéries

Echecs x 2.5 entre 2002 et 2004 (9.6% vs 25.7%)

Rechutes x 2 (28.9% vs 58.4%), si > 65 ans

Pepin J CID 2005, Musher DM CID 2005, Kelly CP NEJM 2008

***C. difficile* et résistance ?**

Métronidazole

- **CMI 90 [0,2-2,0 µg/ml]**
- **Etude rétrospective 93-2000**
→ **6.3% souches CMI>16mg/l**
Pelaez AAC2002
- **20 souches équines R**
- **Mécanismes non clarifiés**
- **Pas de réalité clinique**

Vancomycine

- **CMI 90 [0,75-2,0 µg/ml]**
- **3% des souches espagnoles**
CMI = 4-16 µg/ml
- **Mécanismes non clarifiés**
- **Pas de réalité clinique**

Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection

BMJ 2010; 340 : 641

J Shannon-Lowe,¹ N J Matheson,² F J Cooke,¹ S H Aliyu^{1,2}

Table 2 | Faecal concentrations of oral and intravenous vancomycin and metronidazole^{3 25 w35}

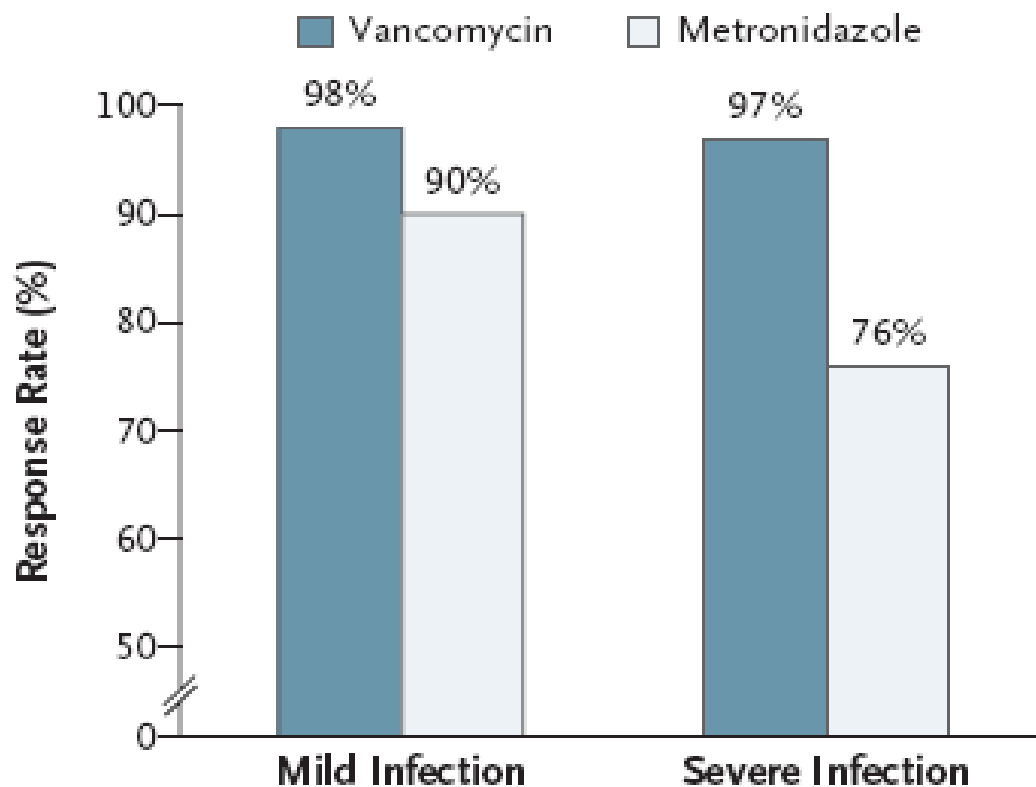
Drug preparation	Typical faecal concentration	MIC90* (µg/ml)
Oral vancomycin (total 2 g daily)	Mean 3100 µg/g stool	0.75-2.0
Intravenous vancomycin	Clinically irrelevant	
Oral metronidazole (total 1.2 g daily)	0.4-14.9 µg/g stool†	0.2-2.0
Intravenous metronidazole (total 1.5 g daily)	5.1-24.2 µg/g stool†	

*Minimum inhibitory concentration needed to inhibit 90% of strains.

A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity

CID 2007; 45: 302

Fred A. Zar,¹ Srinivasa R. Bakkanagari,² K. M. L. S. T. Moorthi,² and Melinda B. Davis¹



- **Métronidazole**
 - 250 mg x 3 / j
- **Vancomycine**
 - 125 mg x 4 / j
- **Infection sévère:**
 - pseudomembranes à la coloscopie
 - admission en réa
 - âge > 60 ans
 - T > 38,3 ° C
 - Alb < 25 g/l
 - GB > 15000/mm³

Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in associated *Clostridium difficile* diarrhea.

Louie T

ICAAC 2007 P-4259

- **Métronidazole vs vancomycine**
(250 mg x 3 /j) (125 mg x 4 /j)
- **Infection sévère:**
 - ≥ 10 bowel movements/j
 - GB $> 20000/\text{mm}^3$
 - douleurs abdo sévères

Table 2. Vancomycin versus metronidazole for treatment of *Clostridium difficile* infection.

Outcome	Proportion (%) of patients	
	Vancomycin	Metronidazole
Cure, by severity of disease		
All patients	109/133 (82)	103/143 (72)
Mild	23/27 (85)	26/33 (79)
Moderate	58/73 (80)	40/53 (75)
Severe	28/33 (85)	37/58 (65) ^a
Relapse	27/103 (23)	29/100 (29)

NOTE. Adapted from Louie et al. [33]. Data for tolevamer have been deleted.

^a $P < .05$.

AVIS

relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français ¹

20 juin 2008

SHEA-IDSA GUIDELINE

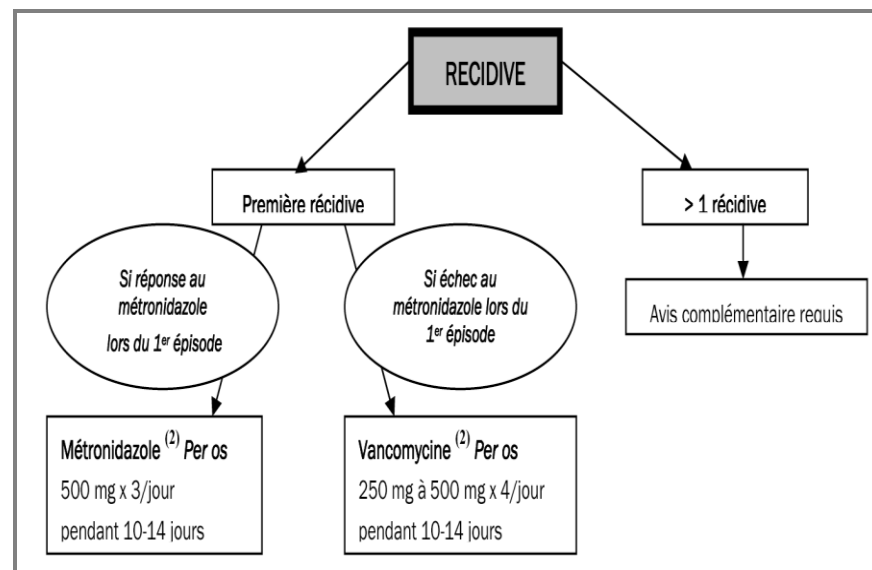
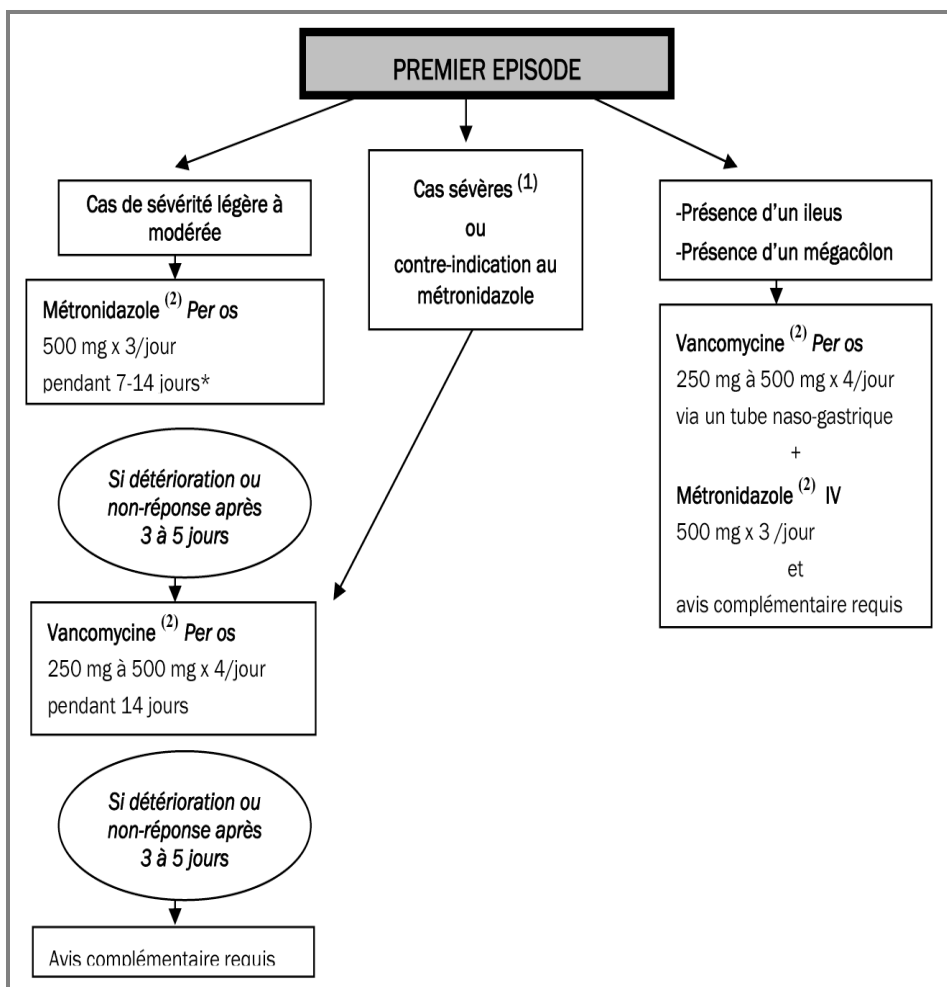
ICHE 2010; 31 : 431

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*
Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare
Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases
Society of America (IDSA)

Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection

BMJ 2010; 340 : 641

J Shannon-Lowe,¹ N J Matheson,² F J Cooke,¹ S H Aliyu^{1,2}



- **Porteurs asymptomatiques: traitement **non recommandé** car inefficace +++**
- **Pas de contrôle microbiologique de l'efficacité du traitement +++**

Pas de justification à un traitement par MTZ > 14 J

Posologie de la vancomycine?

- **Recommandation Française : posologie vancomycine supérieure (250 à 500 mg x 4 vs 125 mg x 4)**
Malgré l'absence d'élément en faveur ↗ de la posologie
- **US/UK : vancomycine 500 mg uniquement si «complications digestives»**

Posologie de la vancomycine?

- **Recommandation Française : posologie vancomycine supérieure (250 à 500 mg x 4 vs 125 mg x 4)**
Malgré l'absence d'élément en faveur ↗ de la posologie
- **US/UK : vancomycine 500 mg uniquement si «complications digestives»**

Justificatif : sélection ERV

Québec : épidémie d'infection à CD 027 traité par vancomycine

	2002	2003	2004
ERV	106	275	554

Jette Rapport 2004 Institut national de santé publique du Québec

Réponse clinique aux traitements

- **Contrôle diarrhée** **1 - 4 jours**
 - **Guérison clinique** **2 semaines**
 - **Rechutes** **12 - 24% après 1^{er} épisode**
 50 - 65% si > 2 épisodes
- dans 10 à 50% des rechutes : nouvelle souche**

**Retour à une flore N semble être une
des clefs du succès**

+

Emergence des VRE



Nécessité de nouveaux traitement

Dans les tuyaux de l'AMM

- **Phase III**

- Fidaxomicine
- Rifaximine
- Nitazoxanide
- Toxin-binding polymer

- **Phase II**

- CB-138 315 (lipopetdide)
- NVB 302
- Ac monoclonal anti
toxine A et B

Anecdote

- **Oritavancine ?**
Baines CID 2007
- **Tigécycline ?**
Herpes CID 2010

Fidaxomicine

- Nouvelle classe ATB : les macrocycliques

Inhibition de la RNA polymérase

- Absc

- Spec

- C

- C

- C

- a

Avantages

- Peu d'impact sur la flore digestive

Pas d'activité : *Bacteroides spp*

BGN

- Absence de sélection de VRE

- Activité bactéricide avec EPA de 10 h
- Fréquence de mutation faible $< 2 \cdot 10^8$
- Action sur la sporulation vs MTZ et vanco ?
- Tolérance : RAS de significatif

Fidaxomicine

Table 1: Summary of Efficacy Results from two Phase 3 Clinical Studies

Efficacy assessment	<u>Dificin</u> 200mg q12h	<u>Vancomycin</u> 125mg q6h	CI
Cure rate	442/481 (91.9%)	467/518 (90.2%)	-1.84, 5.28 ^{a,*}
Recurrence	67/474 (14.1%)	127/488 (26.0%)	-16.8, -6.8 ^{b,*}
Global Cure Rate [^]	407/539 (75.5%)	361/566 (63.8%)	6.3, 17.0 ^{b,*}

* Dificin was shown to be non-inferior to vancomycin for cure rate and superior to vancomycin ($p < 0.001$) in recurrence and global cure

[^] Global Cure is defined as cure without recurrence

Dans les formes sévères : récurrences 14% vs 30%
Délai de récurrence : 20 j vs 8 j
(réinfections plus que rechutes ?)

Rifamixine

- **ICD chez le hamster vs vancomycine**

- efficacité identique à la vancomycine
- récurrences : selon la souche soit identique soit moins fréquentes qu'avec la vancomycine

Kokkotoi F AAC 2008

- **Existence de données montrant des taux de résistances élevés**

- apparition sous traitement
- après exposition aux rifamycines

Curry SR CID 2009; 48: 425

11/14 guérisons (suivi 4 à 29 mois)

Johnson S Anaerobes 2009

- **monothérapies**

rifamixicine 400 mg x 3 pdt 2 sem, puis 200 mg x 3 pdt 2 sem

5/6 guérisons

Garey KW J Clin Gastroenterol 2009

Nitazoxanide versus Vancomycin in *Clostridium difficile* Infection: A Randomized, Double-Blind Study

Daniel M. Musher,^{1,2} Nancy Logan,¹ Adam M. Bressler,^{3,4} David P. Johnson,⁵ and Jean-François Rossignol^{6,7}

- Nitazoxanide (n = 23) :
500 mg/12 h
- Vancomycine (n = 27)
125 mg/6 h
- Traitement de 10 jours

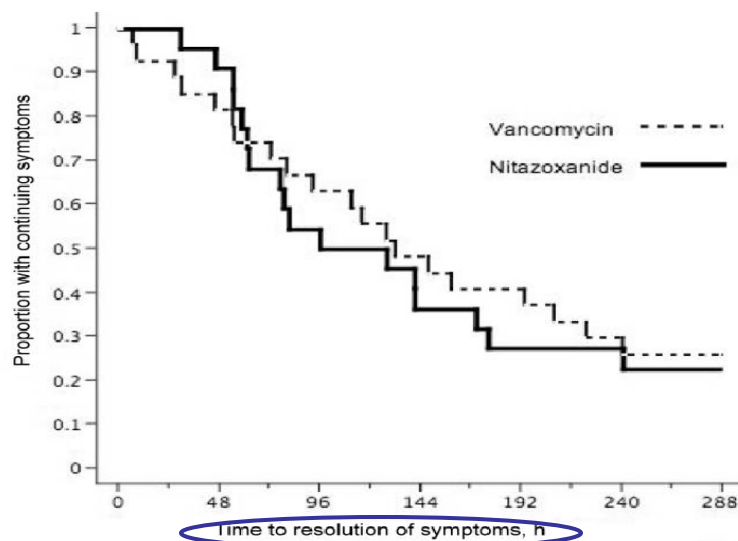


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of time to resolution of symptoms of *Clostridium difficile* infection. $P = .55$, by Prentice-modified Wilcoxon test.

Table 3. Responses to therapy in patients by severity of *Clostridium difficile* infection.

Therapy result	Severe disease		Not severe disease	
	Vancomycin group (n = 10)	Nitazoxanide group (n = 10)	Vancomycin group (n = 17)	Nitazoxanide group (n = 12)
End-of-treatment response ^a	7 (70)	8 (80)	13 (76)	9 (75)
Relapse	1 (10)	1 (10)	1 (6)	0 (0)
Sustained response	6 (60)	7 (70)	12 (71)	9 (75)

Au delà des ATB...

- **Probiotiques**

Esthétique...mais probablement pas d'efficacité

- ni pour le traitement

- ni pour la prévention des récives

Pillai A Revue Cochrane 2008

- **Transplantation de flore fécale**

Très peu esthétique...mais probablement efficace

Cas cliniques → 1 série de 84 pts - 90 % succès

Aas J Am J Gastroenterol 2000

Yoon SS J Clin Gastroenterol 2010

Silverman MS Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Khoruts A J Clin Gastroenterol 2010

- **Plus esthétique...**

ICCAC 2010

F1-2127b

Phase 1 Evaluation of an Oral Suspension of VP 20621, Spores of a Non-Toxigenic *C. difficile* Strain (NTCD), in Healthy Older Subjects Pretreated With Oral Vancomycin

S. A. VILLANO¹, W. TATAROWICZ¹, M. SEIBERLING², D. N. GERDING³, A. GOMEZ¹, E. MONNOT-CHASE¹;

¹ViroPharma Inc., Exton, PA, ²Covance Clinical Res. Unit AG, Basel, Switzerland, ³Hines VA Hosp., Hines, IL.

- **Volontaires sains < 65 ans prétraités par 5 j vanco orale**
 - réalisation environnement favorable à la colonisation
 - «mimant» la situation où récidives surviennent)
- **VP 20621 (10⁴, 10⁶ ou 10⁸ spores) pdt 14 j**
- **Pas de problème de tolérance**
- **En fin traitement , à J21 et J28**
 - aucune souche toxine + détectée dans les selles
 - coproculture : VP 2061 chez tous les pts à J14
inconstant à J21 et J28

- **Thuricin CD**

Constitué de 2 peptides produit par *Bacillus thuringiensis*

Activité antimicrobienne sur *C. difficile* (y compris 027)

Pas d'effet sur autres commensales digestifs

Rea MC Proc Nativ Acad Sci USA 2010

Tolvamer

- Adsorbant de toxines : Toxin binding polymer
- Phase III arrêtée
 - ITT non-inférieure/vancomycine et MTZ non démontrée
 - 50 % des pts sortis de l'étude par les investigateurs
 - ↗ échecs avec ↗ de la gravité

MAIS, chez les pts avec succès en fin de traitement moins de récurrences dans le groupe tolevamer
tolvamer 6%, Vanco 18% ($p=0,009$), MTZ 19% ($p=0.006$)

- Depuis : inefficacité dans modèle humain d'ICD

Immunoglobulines

- 5 études rétrospectives + 10 cases report
- 2 séries rétrospectives ICAAC 2010



191 patients

- Posologies variables de 200 à 1250 mg/kg
- 1 injection → 5 jours

Immunoglobulines

- 5 études rétrospectives + 10 cases report
- 2 séries rétrospectives ICAAC 2010



191 patients

- Posologies variables de 200 à 1250 mg/kg
- 1 injection → 5 jours

Aucun bénéfice démontré (data insuffisant)

Posologie

Rythme et durée d'administration

Indications : gravité

échec au traitement standard

récidives

Efficacité si mauvaise tolérance systémique (?)

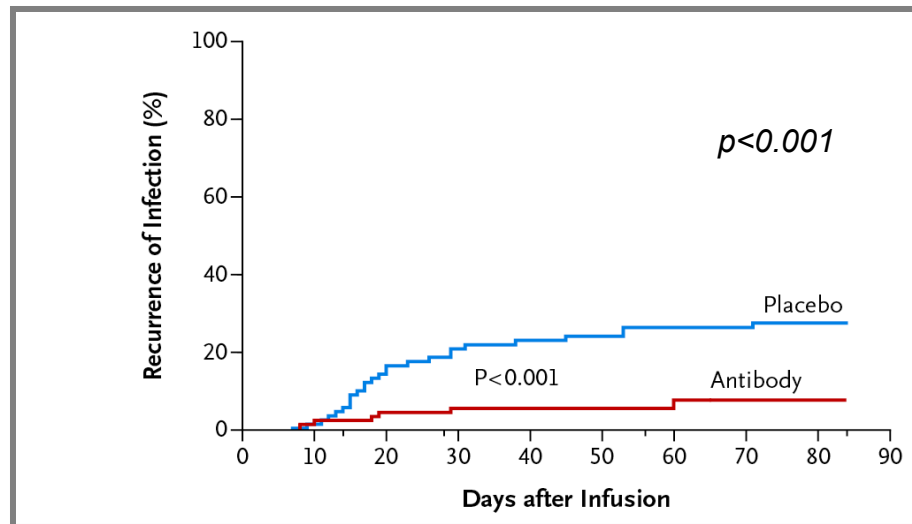


Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

Etude de phase II

Ac anti toxine A/B (n=101) vs placebo (n=99)



- **Récidives**
 - souche 027 : 8 vs 32% ($p=0.06$)
 - antécédent > 1 épisode ICD : 7 vs 38% ($p=0.006$)
- **Peu/pas d'effet sur évolution de l'infection en cours**

Vaccin



Study of a Clostridium Difficile Toxoid Vaccine (ACAM-CDIFF™) in Subjects With Clostridium Difficile Infection

- **Phase II - USA/UK**
- **Etude randomisée en double aveugle vs placebo**
- **Critères d'inclusion :**
 - **1er épisode d'infection à CD traité de façon standard**

Conclusions

- **Nouveaux ATB ne révolutionneront sans doute pas la prise en charge des ICD**
- **Nouvelles approches prometteuses pour « casser » le cycle de *C. difficile***
 - **Ac monoclonal**
 - **vaccin anti-toxine**
 - **transplantation de flore fécale**
- **Immunoglobulines : besoin urgent étude contrôlée randomisée en X2 aveugle**
- **Peptide antimicrobien ?**



A confirmer