

**Journée Maurice Rapin  
01 Octobre 2010**

*Clostridium difficile*  
**Prévention et traitement des rechutes**

JR Zahar  
Hygiène Hospitalière  
Necker – Enfants Malades

# Plan de la présentation

- Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile*
- Comment expliquer les rechutes?
- Pouvons nous prédire les patients à risque?
- Prévention des rechutes
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- Traitement des rechutes
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

# Plan de la présentation

- **Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile***
- Comment expliquer les rechutes?
- Pouvons nous prédire les patients à risque?
- Prévention des rechutes
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- Traitement des rechutes
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

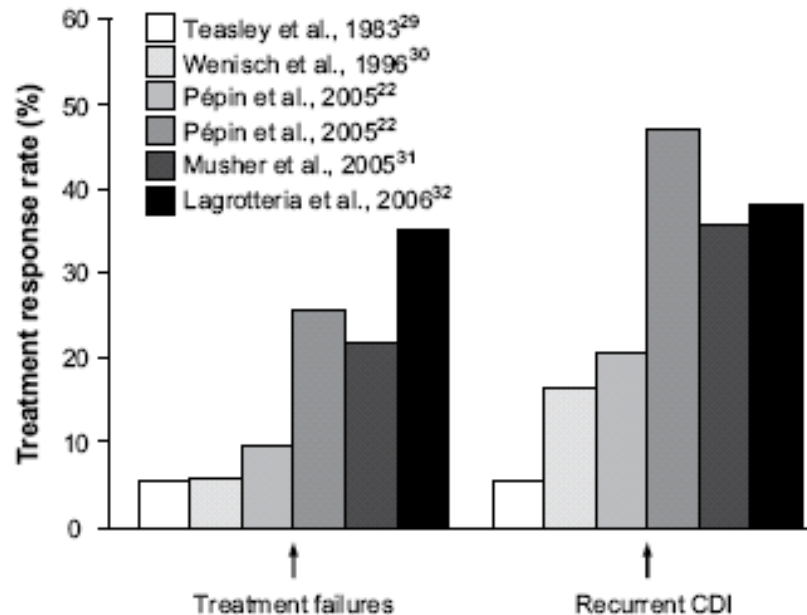
# Epidémiologie des rechutes

- Surviennent dans 20% des cas après un 1<sup>er</sup> épisode  
Johnson et al, *Clin Inf Dis* 1998  
Mc Farland et al, *JAMA* 1994
- Souches B1/NAP1/O27: l'incidence atteint 35% des cas
- Les récurrences semblent plus graves (perforation, choc, décès dans 11% des cas)  
Pépin et al, *Clin Inf Dis* 2006
- Une seconde rechute survient dans 45% des cas  
Mc Farland et al, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999  
Mc Farland et al, *Am J Gastroenterol* 2002

# Epidémiologie des rechutes

- Risques élevés de rechutes secondaires
- Fréquence variable de 1 à 14 rechutes

Mc Farland, *Am J Gastroenterol* 2002

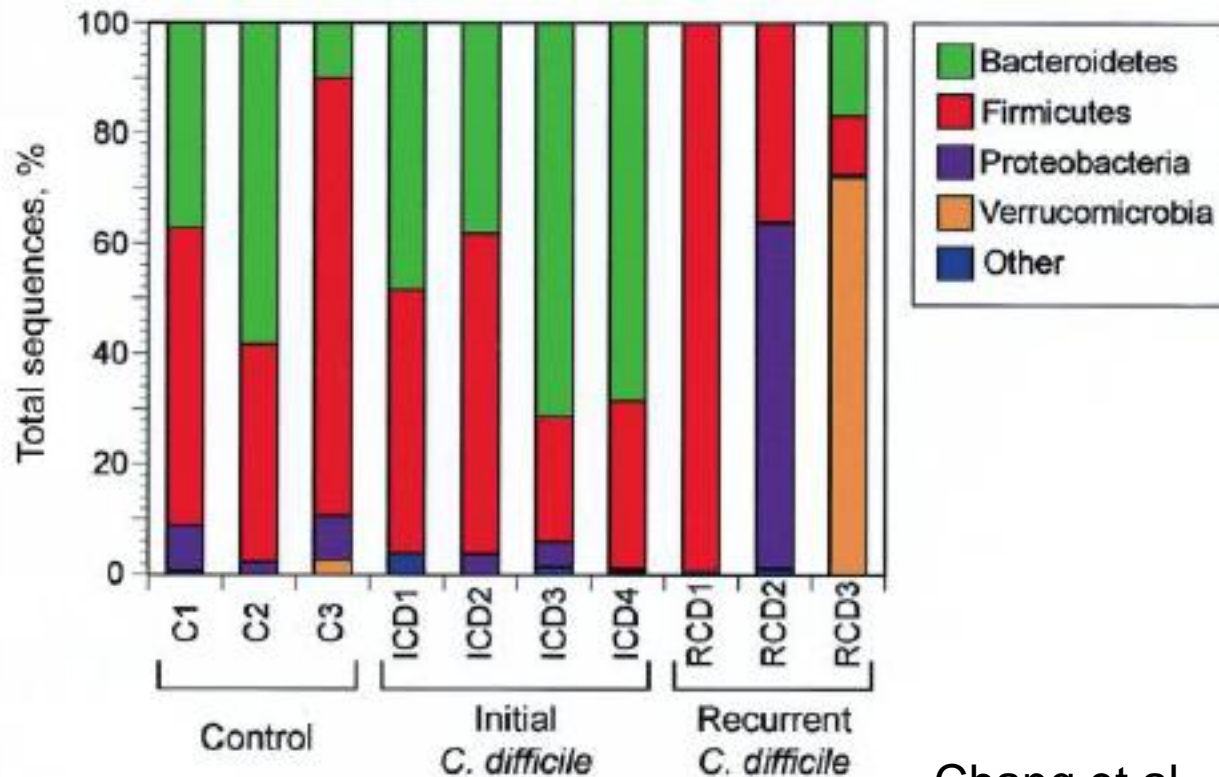


# Plan de la présentation

- Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile*
- **Comment expliquer les rechutes?**
- Pouvons nous prédire les patients à risque?
- Prévention des rechutes
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- Traitement des rechutes
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

# Pouvons nous expliquer les rechutes ?

- Modification de la flore colique
  - Flore pauvre et diversité rare



# Pouvons nous expliquer les rechutes ?

- Modification de la flore colique

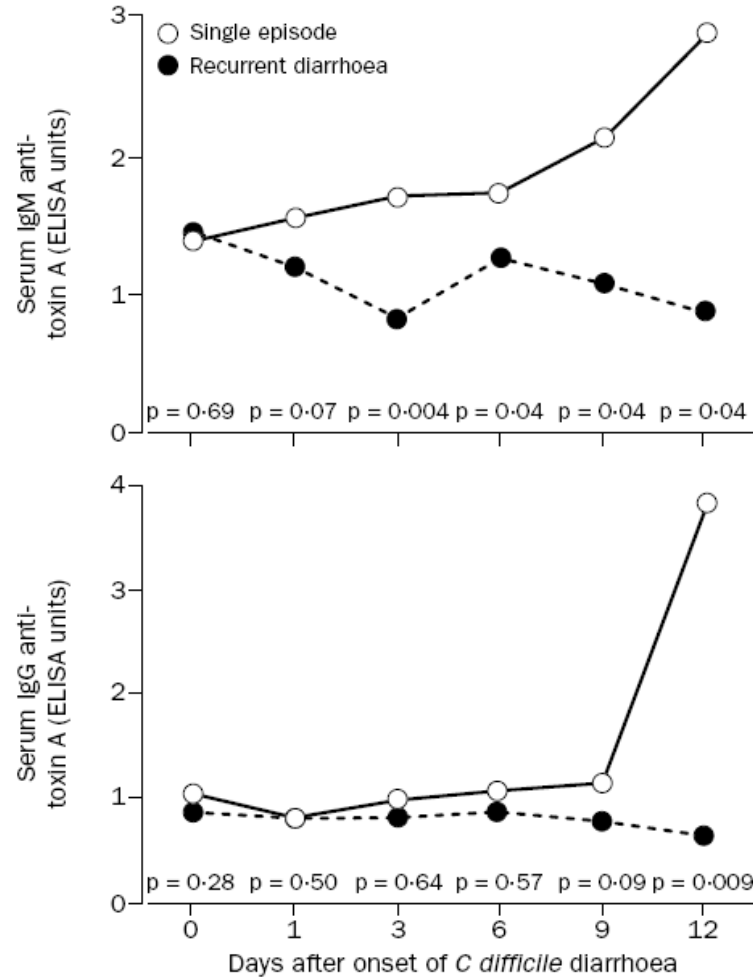
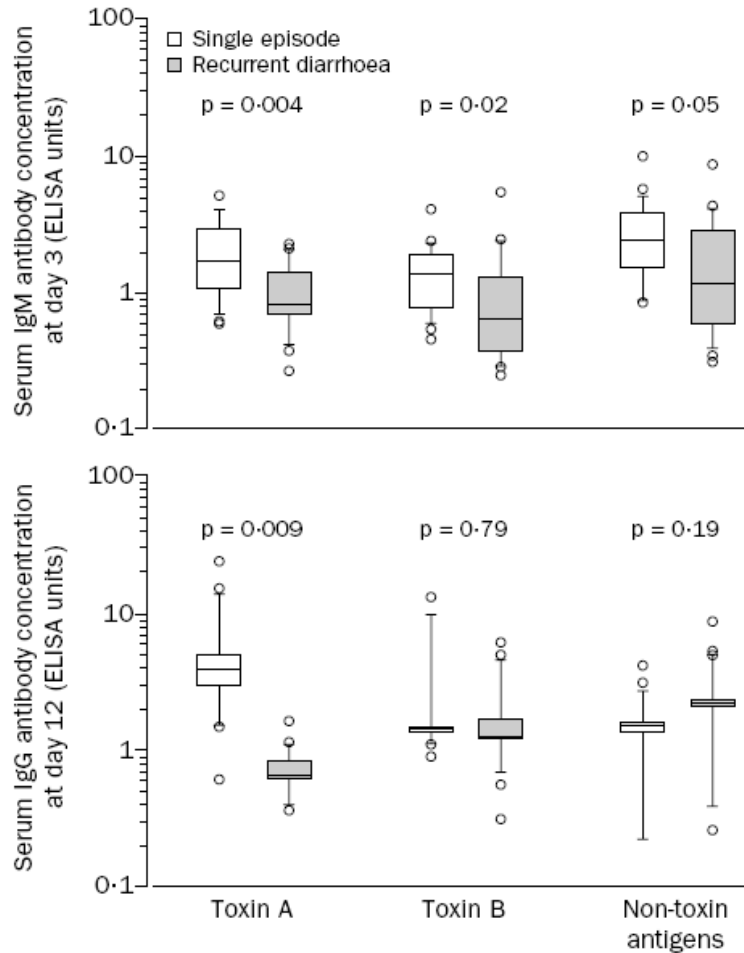
- Flore pauvre et diversité rare Chang et al, *J Inf Dis* 2009
- Raréfaction des espèces anaérobies Louie et al, *ECCMID* 2006

- Déficit immunitaire ?

- En cas de rechutes, taux d'Ig G anti toxine A plus bas Warny et al, *Infect Immun* 1994
- Etude de la cinétique des IgG, IgM, comparaison des épisodes uniques et des rechutes Kyne et al, *Lancet* 2001



# Pouvons nous expliquer les rechutes ?



# Pouvons nous expliquer les rechutes ?

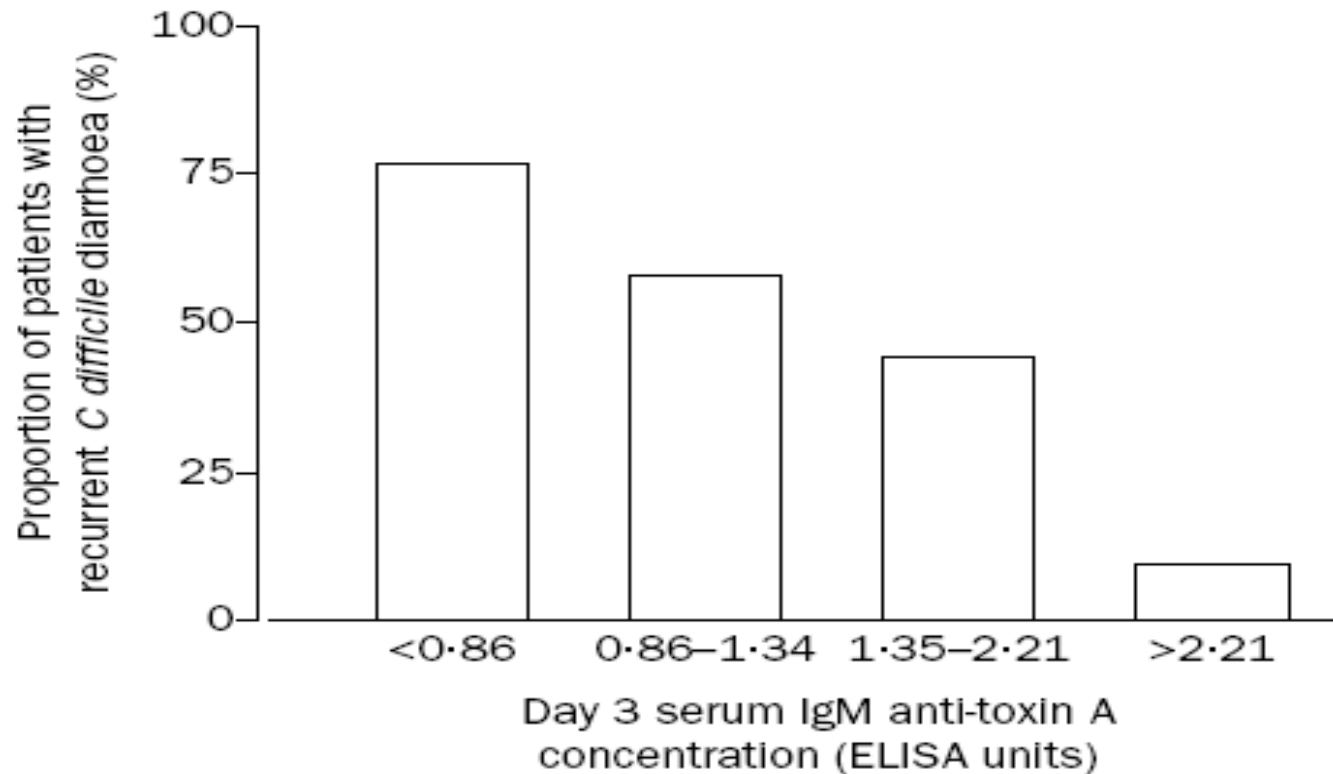


Figure 3: **Relation between serum concentrations of IgM against toxin A and recurrent diarrhoea in 44 patients**

# Pouvons nous expliquer les rechutes ?

- Modification de la flore colique
  - Flore pauvre et diversité rare Chang et al, *J Inf Dis* 2009
  - Raréfaction des espèces anaérobies Louie et al, *ECCMID* 2006
- Déficit immunitaire ?
  - En cas de rechutes, taux d'Ig G anti toxine A plus bas
  - Taux d'IgG, IgM, significativement supérieur à J3 et J12 chez les patients avec un seul épisode
- Et si ce n'était pas une rechute .....

# Plan de la présentation

- Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile*
- Comment expliquer les rechutes?
- **Pouvons nous prédire les patients à risque?**
- Prévention des rechutes
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- Traitement des rechutes
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

# Pouvons nous prédire les patients à risque ?

- **Plusieurs facteurs identifiés**

- Nombre d'épisodes antérieurs
- Printemps !
- Antibiothérapie maintenue
- Sexe féminin
- Taux anticorps anti toxine faible *Fekety Clin Inf Dis 1997*
- Comorbidités *Mc Farland et al, Nat Clin Pract Gastroenterol hepatol 2008*
- Age *Bartlett Clin Inf Dis 2008*
- Inhibiteurs de la pompe à proton *Pépin Clin Inf Dis 2008*

# Pouvons nous prédire les patients à risque ?

Table 1 Important risk factors for the development of recurrent *Clostridium difficile* infection.

- Inadequate antitoxin antibody response
- Persistent disruption of the colonic flora
- Advanced age
- Continuation of non-*C. difficile* antimicrobial therapy following a first episode of CDI
- Long hospital stays
- Concomitant receipt of antacid medications

CDI, *Clostridium difficile* infection.

Johnson, *J Hosp Inf* 2009

- Méta analyse incluant 48 études

– Antibiotique	4.2	(2.09 – 8.54)	p<0,0001
– Anti ulcère	2.15	(1.13 – 4.07)	p=0.019
– Personne âgée	1.61	(1.12 – 2.35)	p=0.012

Garey et al, *J Hosp Inf* 2008

# Plan de la présentation

- Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile*
- Comment expliquer les rechutes?
- Pouvons nous prédire les patients à risque?
- **Prévention des rechutes**
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- Traitement des rechutes
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

# Prévention des rechutes antibiotiques

- Modalités d'administration
  - Décroissance « par pallier »
    - Etude observationnelle, 164 patients (McFarland 2002)
    - Taux de rechute significativement inférieur dans le groupe « par pallier »
  - Nouvelles molécules?
    - Rifamixine
    - Autres ?



# Prévention des rechutes antibiotique

- Rifamixin dans les suites du traitement d'attaque
  - Antibiotique faiblement absorbé, actif sur les BGN et CGP
  - Concentration élevée dans les selles (8000 µg/g de selles)
  - Peu de résistance connue ( O'Connor et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2008)
  - 1200 mg/24 heures pendant 15 jours, puis 200mg 3 fois par semaine pendant 15 jours
  - Etudes cliniques: faibles effectifs et résultats contradictoires

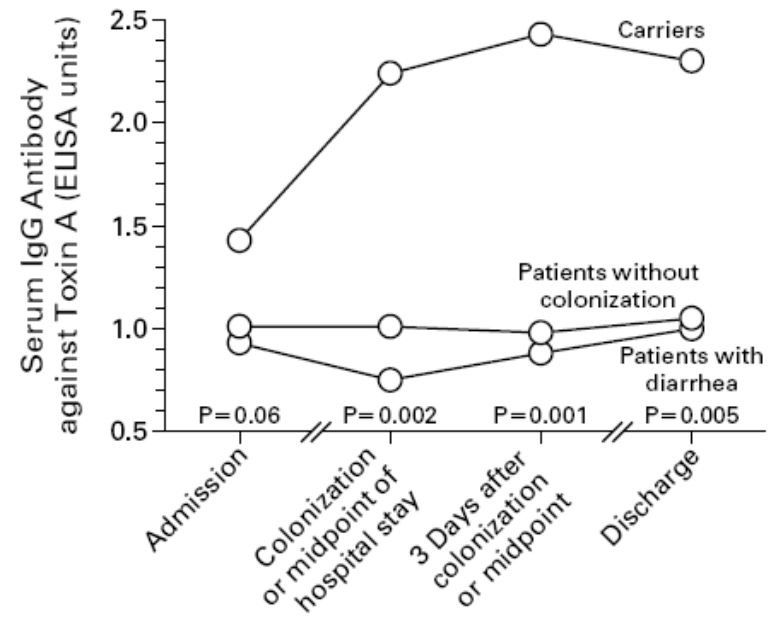
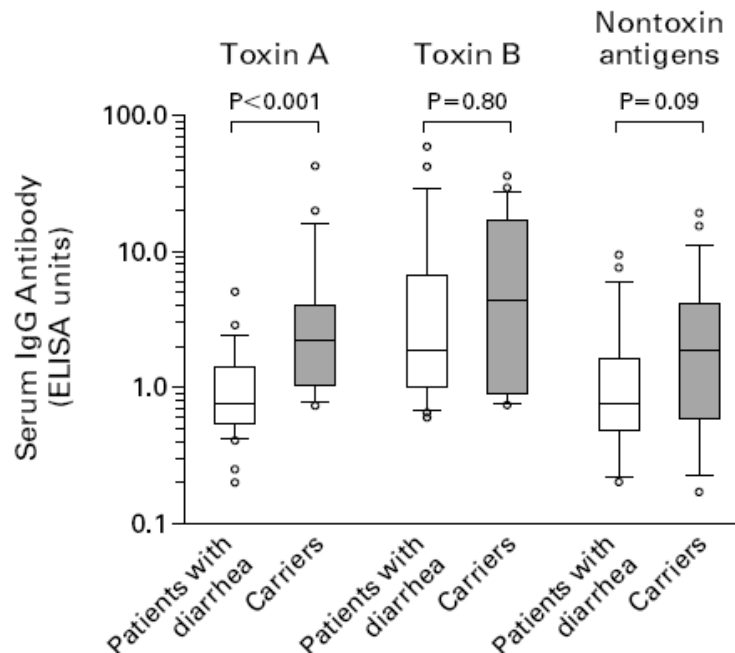
Johnson et al, *Anaerobe*, 2009

Garey et al, *J Clin Gastroenterol*, 2009

# Prévention des rechutes

## Immunologie

- Ce que nous savons
  - 60% de la population a des anticorps dans le sérum et dans le colon (Viscidi et al, *J Inf Dis* 1983, Kelly et al, *Gastroenterology* 1992)
  - Rôle protecteur potentiel (Warny et al, *Infect Immun* 1994)
  - Corrélation entre le taux d'Ig G anti toxine A et le portage asymptomatique (Kyne et al, *NEJM* 2000)



# Prévention des rechutes

## Immunologie

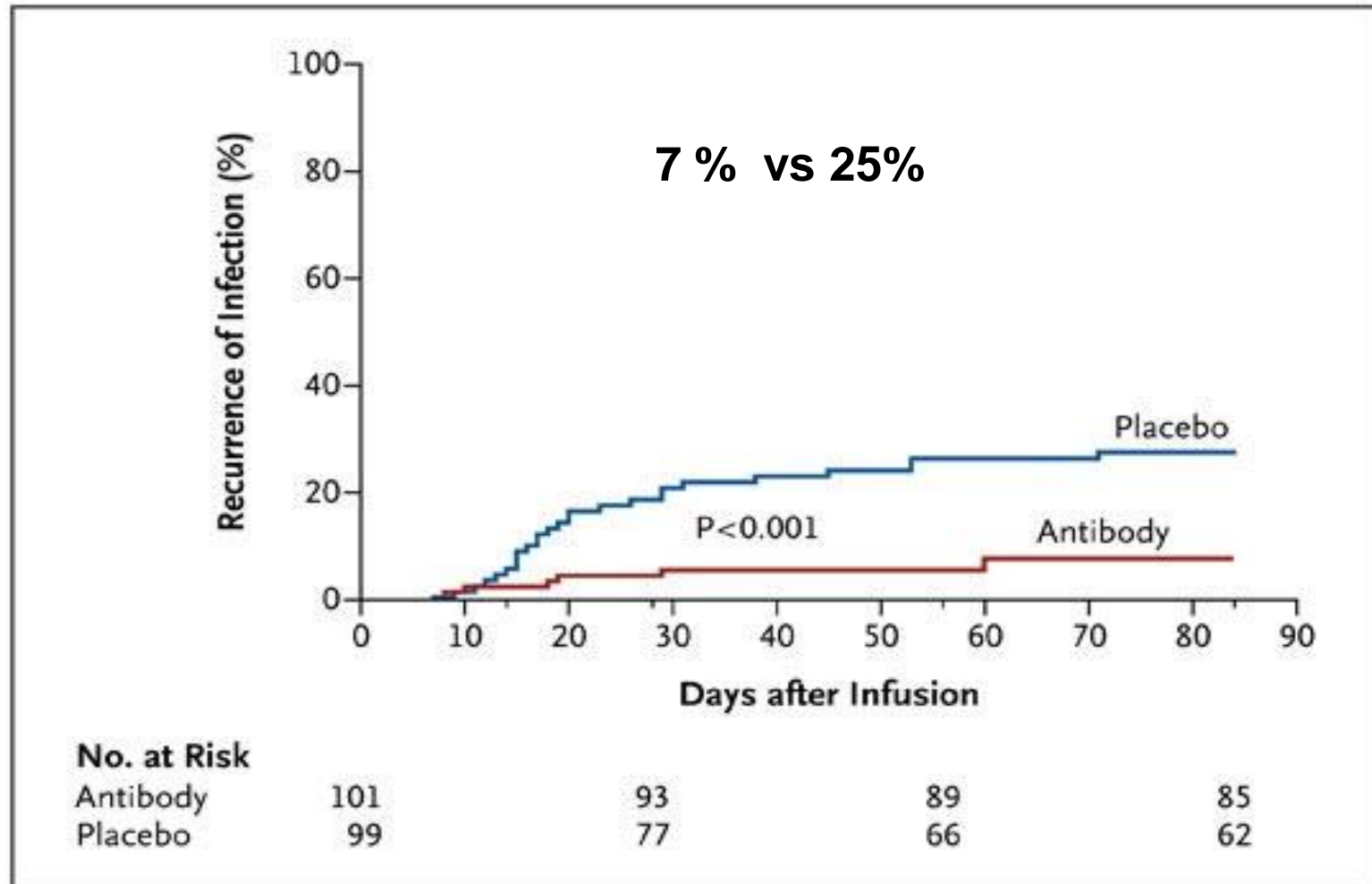
- Ce que nous savions
  - 60% de la population a des anti corps dans le sérum et dans le colon (Viscidi et al, *J Inf Dis* 1983, Kelly et al, *Gastroenterology* 1992)
  - Rôle protecteur potentiel (Warny et al, *Infect Immun* 1994)
  - Corrélation entre le taux d'Ig G anti toxine A et le portage as
  - asymptomatique (Kyne et al, *NEJM* 2000)
  - Corrélation entre le Ac anti toxine et la survie des hamsters (Babcock et al, *Infect Immun* 2006)
  - Etudes cliniques: 4 observationnelles (dose variable, peu de patients)
- Ce que nous avons appris
  - L'Administration d'Ac monoclonal diminue le risque de rechute Lowy et al, *NEJM* 2010

# Prévention des rechutes

## Immunologie

- Etude randomisée double aveugle contrôlée versus placebo
- Inclusion de 200 patients (101 recevant des Ac, et 99 un placebo)
- Ac anti toxine A et anti toxine B (10mg/kg)
- Suivi jusqu'a J+ 84

# Prévention des rechutes la piste immunologique



# Prévention des rechutes

## Probiotiques

- Les probiotiques
  - Multiples organismes différents (*Lactobacili*, *bifidobacteria*, *Saccharomyces boulardii*)
  - Modèle animal:
    - **Permettrait de réguler l'expression de l'anti toxine A**  
(Buts et al *Pediatr Res* 1994, Qamar et al, *Infect Immun* 2001)
    - **Permettrait d'inhiber la prolifération des souches entéropathogènes**
    - **Permettrait d'inhiber la prolifération de *C difficile*** (Trejo et al, *Anaerobe* 2006)
    - **Inhiberait la toxine de *C difficile* par le biais d'une protéase qui hydroliserait la toxine A et B** (Pothoulakis et al, *Gastroenterology* 1993)

# Et en clinique?



6 méta analyses favorable en prophylaxie primaire

**Table 1**

Randomized, controlled clinical trials of probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* infections.

Probiotic	Population	Daily dose	Duration (days)	Frequency of CDI relapses in probiotic	Frequency of CDI relapses in controls	References
<i>S. boulardii</i>	124 adult patients on varied doses of vancomycin or metronidazole; recurrent and initial CDAD cases	$3 \times 10^{10}$	28, followed for another 4 weeks	15/57 (26.3%*)	30/67 (44.8%)	McFarland 1994 [35]
<i>S. boulardii</i>	National, 1993–1996, 170 adult patients recurrent CDAD; on vancomycin (500 mg/d, n = 83) or (2 g/d, n=32) or metro (1 g/d, n = 53)	$2 \times 10^{10}$	28, followed for another 4 weeks	Vanco (2g/d) 3 (17%*) Vanco (500 mg/d) 23 (51%) ns Metro (1g/d) 13 (48.1%) ns	7 (50%) 17 (44.7%) 13 (50%)	Surawicz 2000 [36]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	25 Adults on vancomycin or metronidazole, recurrent and initial CDAD	Not reported	21	4/11 36.4% ns	5/14 35.7%	Pochapin 2000 [37]
<i>L. plantarum</i> 299v	29 Enrolled, 20 adults finished, 9 sites, 1–5 prior episodes, Over 2 yrs	$5 \times 10^{10}$	38 days, followed until Day 70	4/11 (36%) ns	Metro only, 6/9 (67%)	Wullt 2003 [38]
<i>L. rhamnosus</i> GG and 64 mg inulin	15 Adults on vanco or metro with CDAD, Enrolled over 9 months	$8 \times 10^{10}$	Duration of abx + 21 days	3/8 (37.5%) ns	1/7 (14.3%)	Lawrence 2005 [39]

\* p < 0.05 compared to controls; ns not significant; abx antibiotics

# Et en clinique?

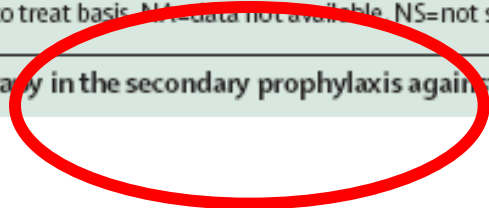
6 méta analyses favorable en prophylaxie primaire



	n	Patients	Dose (cfu per day)	Study period (days)		Relapse rate (%)		
				Treatment	Follow up	Intervention	Placebo	p value
<i>S. boulardii</i> <sup>0</sup>	124	CDAD/recurrent CDAD	2x10 <sup>10</sup>	28	28	26	45	0.03
<i>L. rhamnosus GG</i> <sup>1</sup>	15	Recurrent CDAD	5.6x10 <sup>11</sup>	(39)*	(78)*	38	14	NS
<i>S. boulardii</i> <sup>2</sup>	32	Recurrent CDAD	2x10 <sup>10</sup>	28	180	17	50	0.04
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v <sup>3</sup>	20	Recurrent CDAD	5x10 <sup>10</sup>	38	70	36	67	NS
<i>L. rhamnosus GG</i> <sup>4</sup>	25	CDAD	NA	NA	NA	36	35	NS

n=number of patients recruited on an intention to treat basis. NA= data not available. NS=not significant (p>0.05). \*Figures in parentheses are medians.

Table 1: Trials of probiotics as adjuvant therapy in the secondary prophylaxis against CDAD and recurrent CDAD



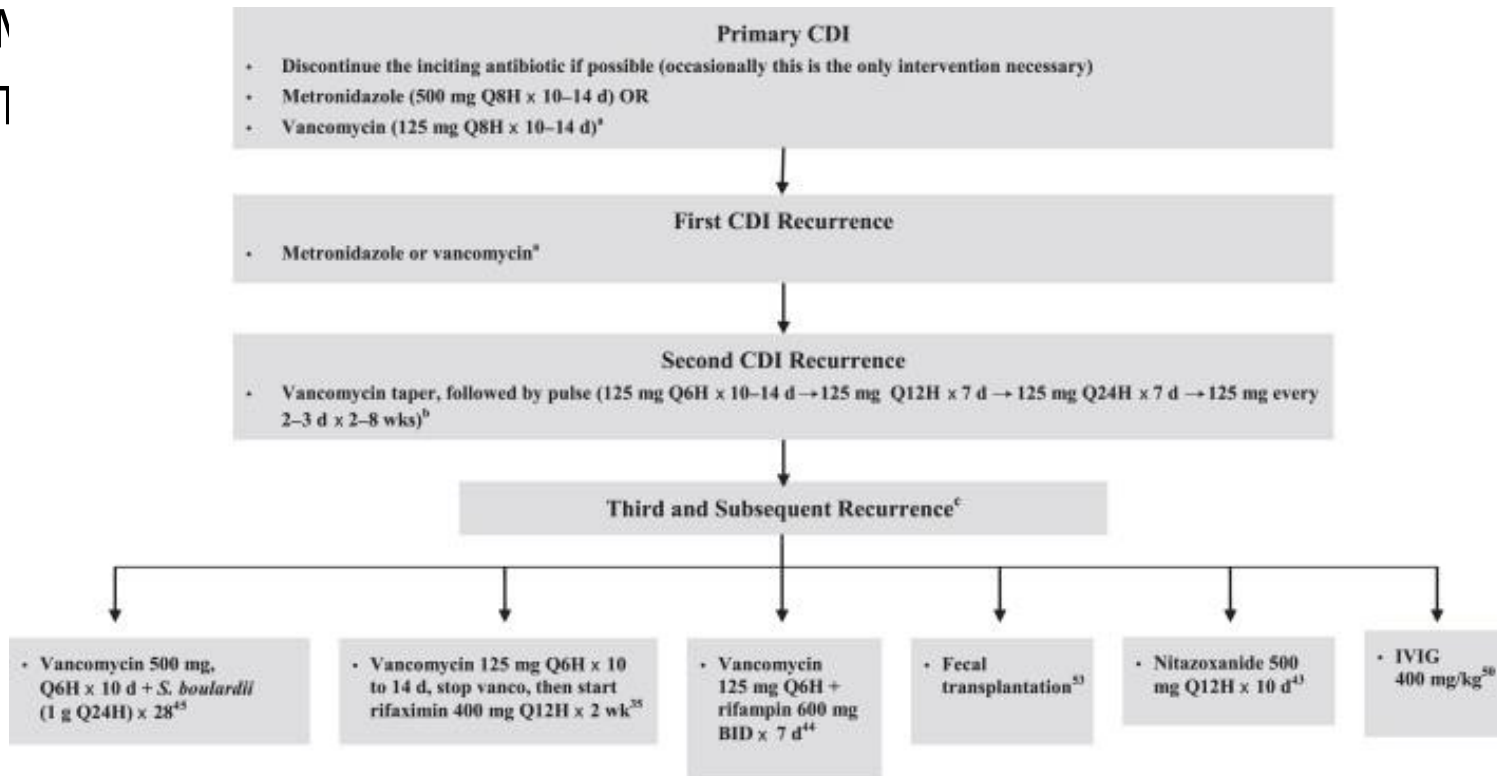


# Plan de la présentation

- Epidémiologie des rechutes de *Clostridium difficile*
- Comment expliquer les rechutes?
- Pouvons nous prédire les patients à risque?
- Prévention des rechutes
  - a-Antibiotique
  - b-Immunologique
  - c-probiotiques
- **Traitement des rechutes**
  - Du plus simple au plus compliqué
- Et si ce n'était pas une rechute?

# Traitement des rechutes

- 1
- 7



<sup>a</sup> If any episode is characterized as severe, vancomycin is recommended over metronidazole. The severity of CDI has not been consistently defined, but an elevated and rising leukocyte count, along with certain clinical findings, may be useful in making the determination.

<sup>b</sup> This regimen is empiric but has been used successfully by the author. Care should be taken to make sure that the patient's symptoms have resolved before initiating the taper or pulse regimen.

<sup>c</sup> There are no data to recommend one of the following approaches over another approach in patients with multiple recurrences of *Clostridium difficile* infection.

# La fécalothérapie

- F
- F

Author	Year	Cases (n)	Route of instillation		Cured (%)	Ref #
			Upper GI tract	Lower GI tract		
Eiseman	1958	4	1	3	4 (100)	[24]
Bowden	1981	16	1	15	13 (81)	[25]
Schwan	1984	1		1	1 (100)	[40]
Tvede	1989	6		6	6 (100)	[26]
Fløtterød	1991	1	1		1 (100)	[30]
Paterson	1994	7		7	7 (100)	[41]
Lund-Tønnesen	1998	18	1	17	15 (90)	[32]
Gustafsson <sup>a</sup>	1998	13		13	13 (100)	[33]
Persky	2000	1		1	1 (100)	[31]
Faust	2002	6		6	1 (100)	[42]
Aas	2003	16	16		15 (94)	[10]
Jorup-Rönström	2006	5		5	5 (100)	[28]
Nieuwdorp	2008	7	4	3	7 (100)	[34]
Total		100	24	76	89 (89)	

Alors que faire

?

# Et si ce n'était pas une rechute

- Plusieurs études monocentriques suggèrent que 38 à 56% des rechutes sont des récives

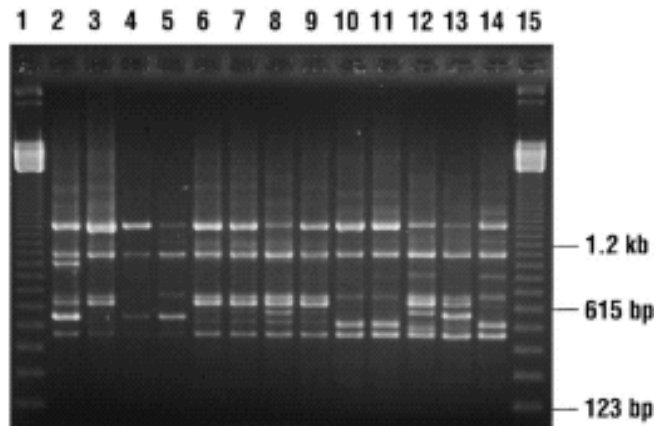
Johnson et al, *J Inf Dis* 1989

O'Neill et al, *Epidemiol Infect* 1991

Wilcox et al, *J Hosp Inf* 1998

- Etude de sérotypage et PCR-ribotyping: 48.4% de réinfection

Barbut et al, *J Clin Microb* 2000



Tang-Feldmann et al, *J Clin Microb* 2003



1



2

Paume de la main droite sur le dos de la main gauche et paume de la main gauche sur le dos de la main droite



3

entrelacés



Dos des doigts contre la paume de la main gauche et dos des doigts contre la paume de la main droite



5

au pouce droit enroulé dans la paume gauche et vice versa



Friction en rotation en mouvement de va-et-vient et les doigts joints de la main droite dans la paume gauche et vice versa

**LES ANTIBIOTIQUES  
C'EST PAS AUTOMATIQUE**

## Prévenir les infections



Limitier les dispositifs invasifs



Prévenir la transmission croisée



Vacciner les personnels et les patients

**pour prescrire moins**



Mieux utiliser les antibiotiques pour préserver leur efficacité

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

# MERCI DE VOTRE ATTENTION