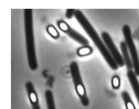


Dysbioses à *Clostridioides difficile* : nouveautés sur diagnostic et traitement

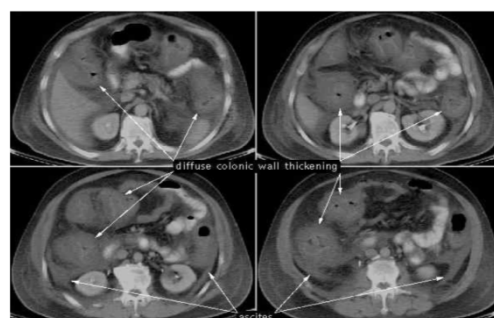
Frédéric Barbut, PU-PH
 CNR *Clostridium difficile*, Paris, France
 Hôpitaux Universitaires de l'Est parisien
 INSERM S-1139



Réseau infectio PACA -Est, 18/01/2023

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

- Seules les souches toxinogènes sont pathogènes
- Formes cliniques
 - > 95% CPM
 - 10-25% des diarrhées post ATB
 - 10 % diarrhées nosocomiales
 - **3% de porteurs asymptomatiques**
- Complications
 - Mégacôlon toxique, perforation, choc septique (<10%)
 - Colectomies ~ 1%
 - Récidives (2 mois) : ~ 20%



Barbut F., et al. Hepato Gastro et Oncologie médicale 2013, 20, 111-122
 Rupnik M, et al.. Nat Rev Microbiol. 2009 Jul;7(7):526-36

RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES : POIDS DES ICD

• Etats-Unis



- 223,900 CDI/an¹
- 12,800 décès
- 1st agent responsable d'IAS (12.5%)²
- Menace urgente (CDC)

• Europe



- 124 000 ICD/an
(IC 95% 61 000 – 285 000)
- Mortalité attribuable: 3%
(3 700 décès attrib./an)
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5,4%)³

• France

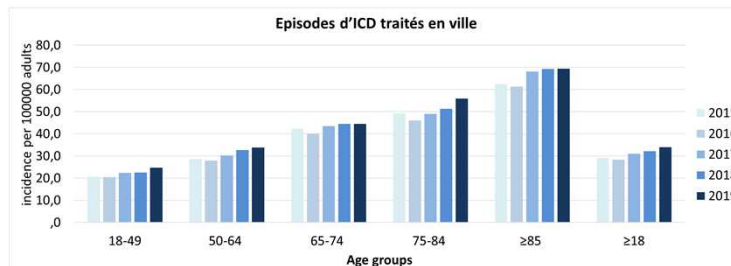
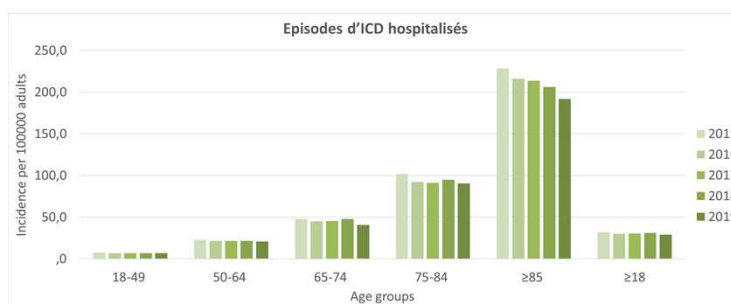


- 20 000 séjours ICD/an
- DP : 39%
- Mortalité J28 : 9%
- 9^{ème} agent responsable d'IAS (2,3%)³

¹ Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (cdc.gov); ² Magill et al, NEJM 2014 <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>
³ Barbut F, JHI 2018; 98, 21-28

Etude CLODICIA, France 2015-2019

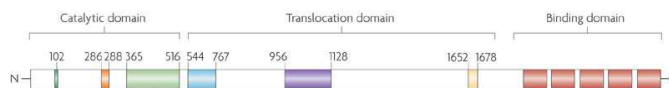
- Etude rétrospective à partir des données du système national des données de santé (SNDS).
- Inclusions : patients ≥18 ans ayant un diagnostic d'ICD entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019.



VIRULENCE DES SOUCHES

Large clostridial toxins (LCT) +++

- Toxine A : entérotoxine, TcdA (308 kDa)
- Toxine B : cytotoxine, TcdB (270 kDa)
- Toxines protéiques
- Glucosylation des petites protéines Rho
- **Cytotoxicité + effet pro-inflammatoires**



Toxine binaire (ADP-ribosyl transférase spécifique de l'actine)

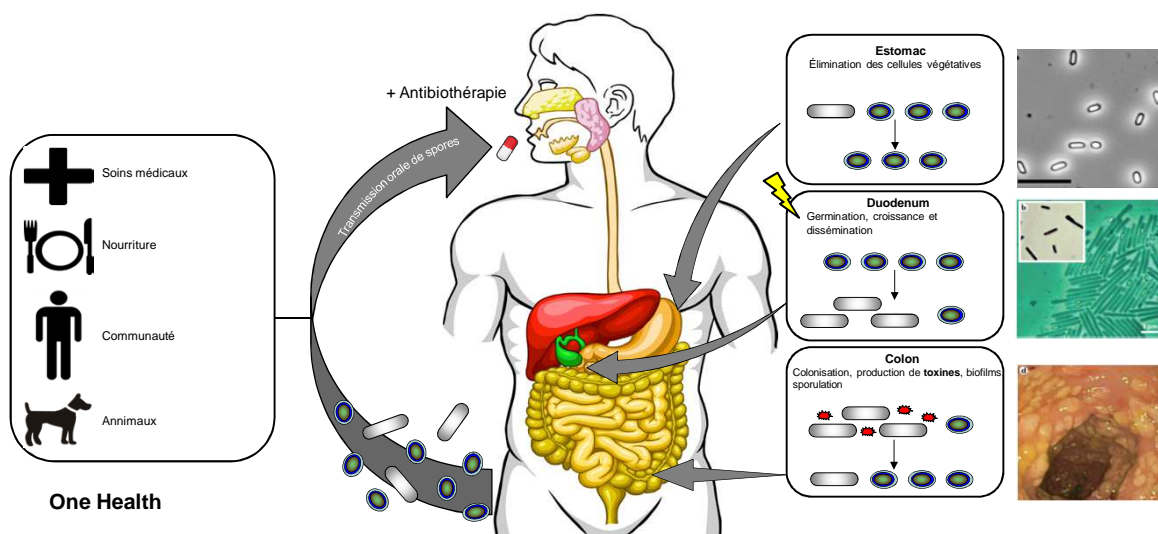
- CDTa (48kDa) : sous-unité enzymatique
- CDTb (99kDa) : sous-unité ligand
- ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine
- présent chez 22,3% des souches toxigènes



Rupnik M, et al. *Nature Reviews Microbiology* 2009;5:26-36

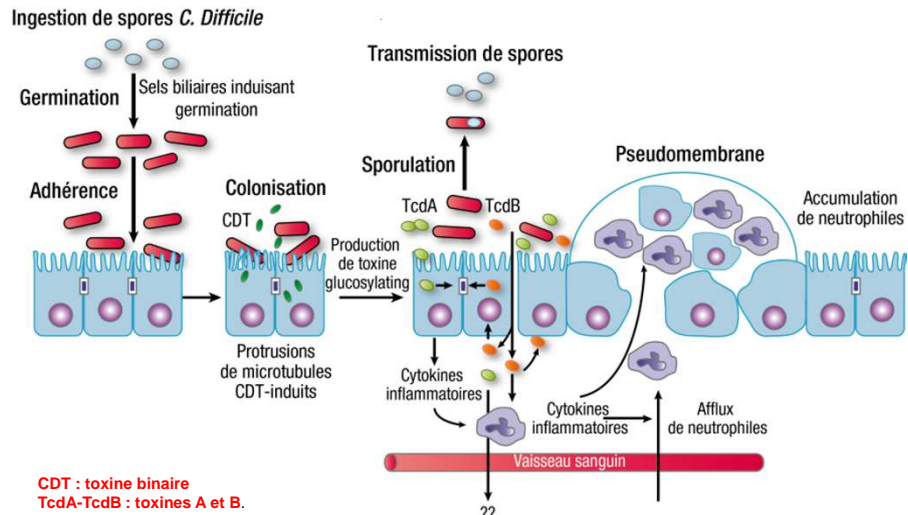
Gerding DN, *Gut Microbe* 2014;5:1-13.
Eckert C, et al. *Med Mal Infect* 2013;43:67-74

Cycle infectieux de *Clostridioides difficile*



Adapté de Smits et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016

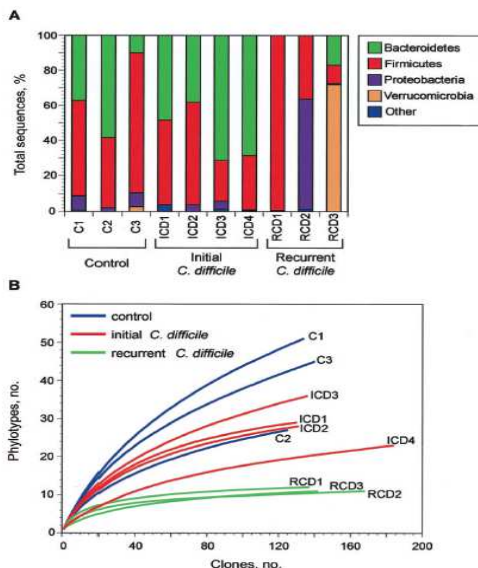
PATHOGÉNIE DES ICD



Shen A. J Innate Immun 2012;4:149-58.

Microbiote et *C. difficile*

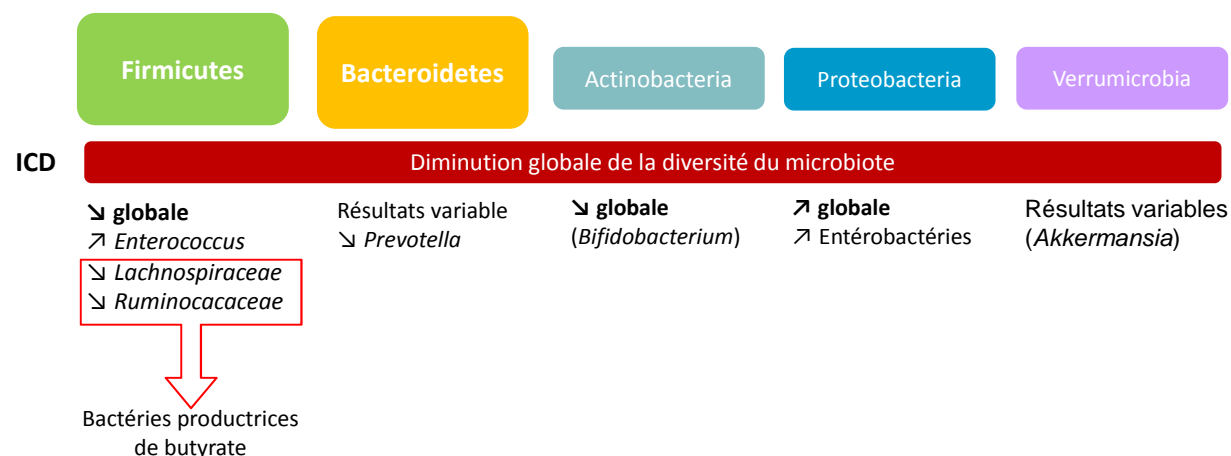
Dysbiose et ICD chez l'homme



- Sujets sains: 2 phyla majoritaires Bacteroidetes et Firmicutes
- Modification de la répartition des phyla (ICD récurrentes et 1^{er} épisodes)
- Diminution de la richesse et de la diversité
- Dysbiose plus prononcée chez les patients avec une récurrence

Chang et al. JID 2008, 197, 435-8

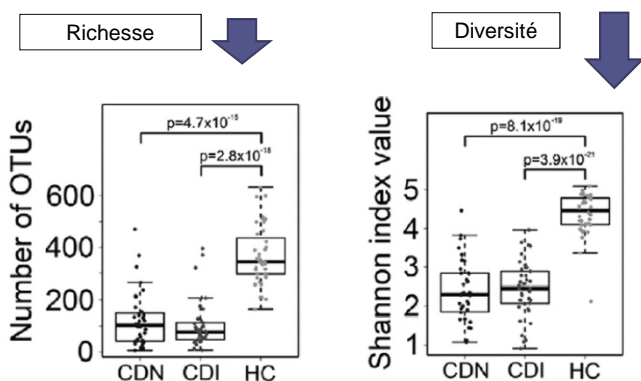
Dysbiose et ICD chez l'homme



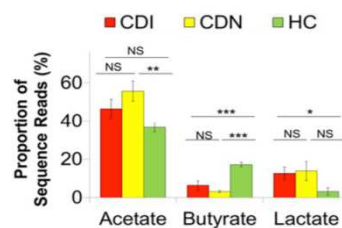
Antharam VC. et al., 2013 ; Vincent C. et al., 2013 ; Schubert AM. et al., 2014 & 2015 ; Theriot CM. & Young V., 2015 ; Tomkovitch S. et al., 2020 ; Martinez E. et al., 2022 ; Cao Y. et al., 2022

Dysbiose et ICD chez l'homme

- 40 contrôles
- 39 ICD
- 36 diarrhées nosocomiales (CD-)
- Pyroséquençage (V1-V3, 454, Roche)

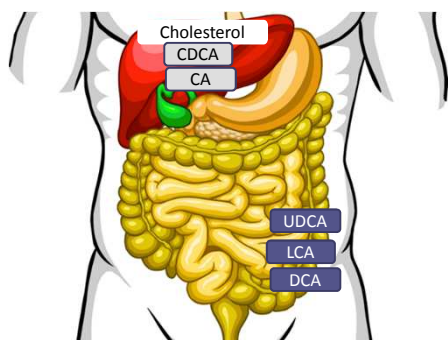


Déplétion *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* et producteurs de butyrate



Antharam V, JCM 2013

Comment la dysbiose favorise-t-elle les infections à *C. difficile* ? Altération de l'effet barrière par modulation de la niche environnementale



Acides biliaries primaires (I)
(conjugaison taurine, glycine)

Métabolisation par les bactéries du microbiote jéjunal et colique

Acides biliaries secondaires (II)

Bile salt hydrolases

Sels biliaries primaires conjugués

bsh

Prévalence importante des gènes *bsh* dans le microbiote humain (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria)

Acides biliaries primaires

7 α -dehydroxylases

bai

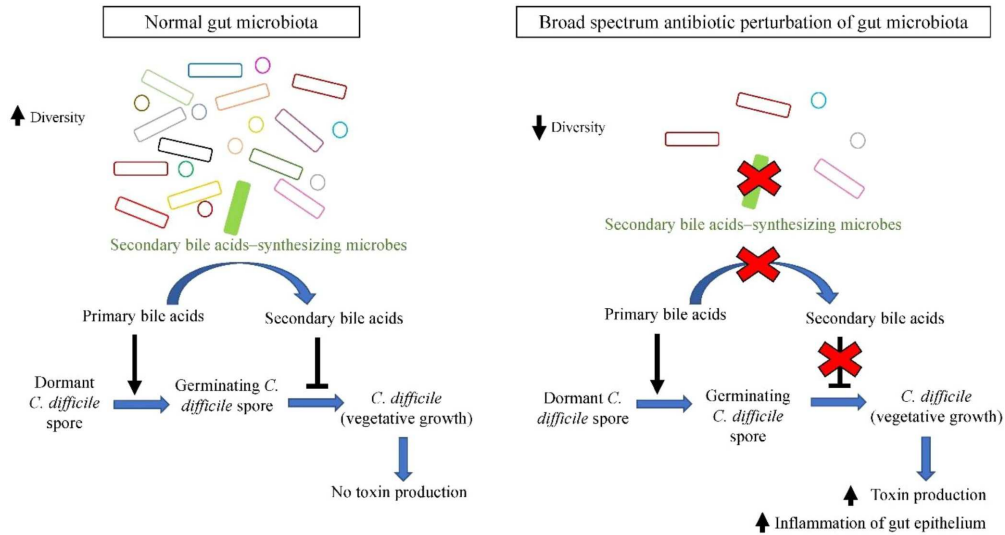
Prévalence faible des gènes *bai* dans le microbiote humain (*Clostridium* cluster XIVa et XI)

Acides biliaries secondaires

Acides biliaries	Effet sur la germination	Effet sur les formes végétatives
I		
Cholate et conjugués	Germinant	Neutre
Chenodéoxycholate	Inhibiteur	Inhibiteur
Déoxycholate	Germinant +/-	Inhibiteur
II		
Lithocholate	Inhibiteur	-
UDCA	Inhibiteur	-

Buffie CG. et al., 2015 ; Francis et al., Plos Path, 2013 ; Abt et al., 2016 ; Lawler AJ. et al., 2020

Dysbiose et métabolisme des acides biliaires



Kho, Z., *Front. Microbiol.*, 2018

Actualités diagnostiques

Le sous-diagnostic des ICD est majeur

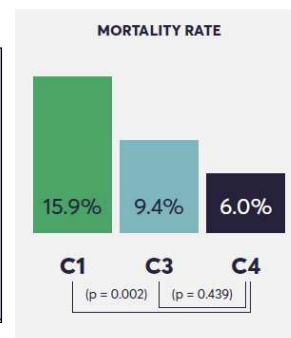
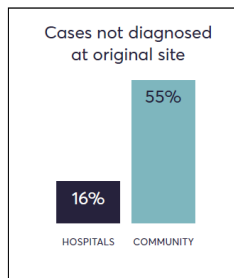
- **Etude EUCLID, 2012/13**

- 20 pays, 482 sites, 7312 selles
- 23% de cas non diagnostiqués

- **COMBACT CDI, 2019**

- 12 pays, 119 sites, 3163 selles
- 16% des cas non diagnostiqués à l'hôpital
- 55% non diagnostiqués en milieu communautaire

C1 = 94	positive for <i>C. difficile</i> toxin
C3 = 34	positive for <i>C. difficile</i> but NOT <i>C. difficile</i> toxins
C4 = 444	controls (negative by all tests)



Viprey VF et al. Zurosurveillance 2021
 Barbut F. Presse médicale 2015 Apr;44(4 Pt 1):e75-83
 Davies KA, Lancet Infect Dis 2014, 14, 1208-19

RECOMMANDATIONS



Contents lists available at ScienceDirect
Clinical Microbiology and Infection
 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cmi

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection

M.J.T. Crubach¹, T. Flandre², C. Eckert³, F. Barbut⁴, E.M. Terveer¹, O.M. Dekkers^{2,3}, M.H. Wilcox⁵, E.J. Kuijper^{1,2}

2016



Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

L. Clifford McDonald¹, Dale N. Gerding², Stuart Johnson^{3,4}, Jehan S. Bakkon⁵, Karen C. Carroll⁶, Susan E. Coffin⁷, Erik R. Dubberke⁸, Kevin W. Garey⁹, Carolyn V. Gould¹⁰, Cieran Kelly¹¹, Vivian Luo¹², Julia Shakke Sammons¹³, Thomas J. Sandora¹⁴, and Mark H. Wilcox¹⁵

2018

Contents lists available at ScienceDirect
Clinical Microbiology and Infection
 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cmi

Commentary
The pitfalls of laboratory diagnostics of *Clostridium difficile* infection
 M. Krutova^{1,2,3}, M.H. Wilcox^{2,4}, E.J. Kuijper^{5,4}

Contents lists available at ScienceDirect
Clinical Microbiology and Infection
 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cmi

Narrative review
How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*
 C. Gateau¹, J. Couturier^{1,2}, J. Coia^{3,4}, F. Barbut^{1,2,4,5}

NABM : décision du 23 mai 2019 de l'Union nationale des caisses d'assurance Maladie

2. Au chapitre 19 Microbiologie médicale par pathologie : la rubrique : Infection à *Clostridium difficile* toxigène est créée. L'acte 1033 est créé. Au b) du nota de l'acte 5207 le mot clostridium est supprimé.

1033

Diagnostic d'une infection à *C. difficile*

Le diagnostic d'une infection à *C. difficile* s'inscrit dans le cadre d'une diarrhée (selles prenant la forme du récipient) chez un patient d'âge supérieur à 3 ans et dans les situations suivantes :

En établissement de soins :

- à l'admission, recherche systématique, à l'initiative du biologiste médical, en complément de la coproculture standard ;
- après 3 jours d'hospitalisation, seule la recherche de *C. difficile* toxigène doit être réalisée, en dehors de situation particulière (toxi-infections alimentaires collectives).

En dehors d'une hospitalisation ou chez un patient hébergé en établissement institutionnel : sur prescription médicale, ou à l'initiative du biologiste médical dans une des situations suivantes :

- patients âgés de plus de 65 ans, ou
- antécédent d'hospitalisation dans les 2 mois qui précèdent la diarrhée, ou
- antibiothérapie dans les 2 mois qui précèdent l'épisode de diarrhée.

Les résultats doivent être rendus dans les 24 heures.

1. Test de dépistage

- Détection de l'enzyme glutamate déshydrogénase (GDH)

Ou

- Détection des gènes de toxines par amplification génique
Si le test de dépistage est négatif, aucun autre test n'est nécessaire.

2. En cas de GDH positive

- Recherche des toxines ou de leurs gènes.

Après un résultat positif, l'acte n'est pas pris en charge pendant les 7 jours suivants. Aucun contrôle biologique n'est à faire après la fin du traitement.

L'acte 1033 comprend, en cas de diagnostic confirmé d'une infection à *C. difficile* toxigène, chez un patient en établissement de soins ou en institution, la conservation (recommandée) d'un échantillon de selles ou de la souche pendant 6 mois à une température inférieure ou égale à -20°C pour une éventuelle enquête épidémiologique.

0237 : identification toxine bact.

0215 : recherche bact nommément désignée

0238 : identifi toxine par pouvoir path experim

5292 : identifi antigénique ou bio d'une bact anaer

5229 : cotation supp. liée à inf. noso et conserv. souche

B 85

Cet acte est non cumulable avec les actes 0237,0215, 0238, 5292,5229.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

1. Seules les selles diarrhéiques doivent être testées

- définition : selles épousant la forme du contenant

2. Ne pas tester les selles des enfants < 3 ans

- portage asymptomatique fréquent (6 mois -1 an).

3. Prélever les selles avant le début du traitement ATB

4. Test en fin de traitement non recommandé¹



Crobach et al. Clin Microbiol Infect 2009;15:1053-66;

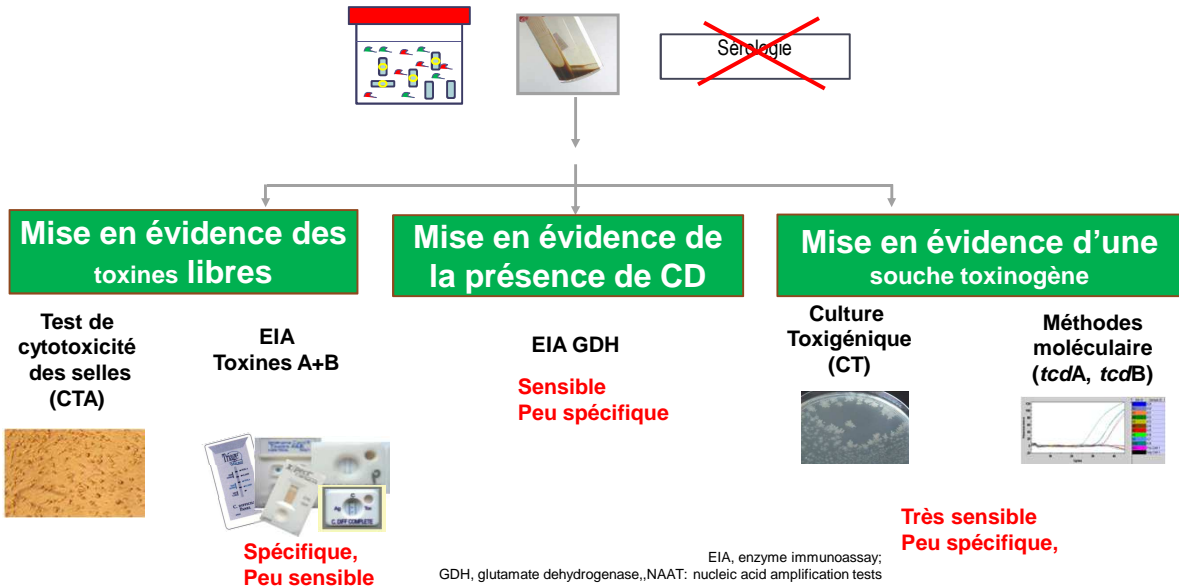
Sunkesula, CID 2013, 57, 494-500

Enoch ; A, Journal of Infection (2011) 63, 105e113; ;

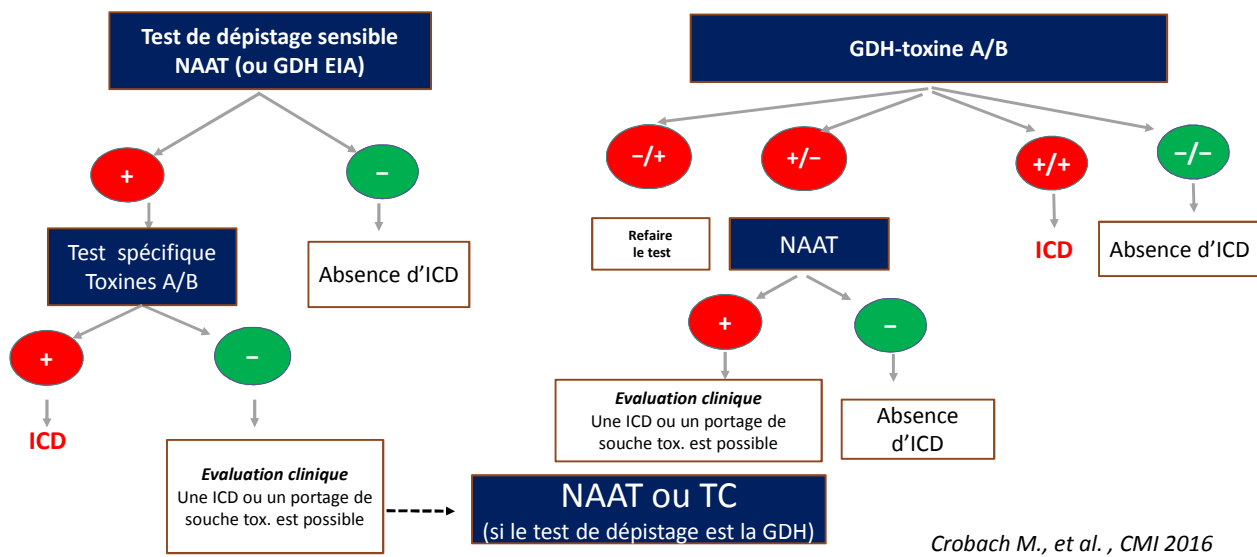
Sethi et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:21-7.

Schutz et cal. , Pediatrics 2013, 131, 1, 196-200.

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES DES ICD

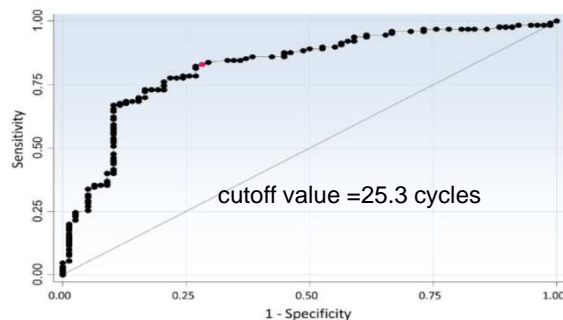
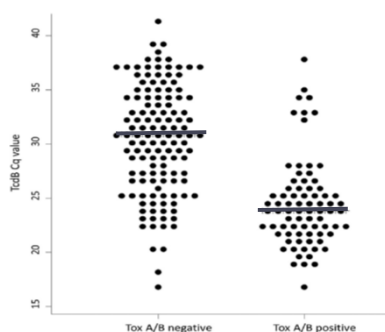


RECOMMANDATIONS de l'ESCMID, 2016



Intérêt de la quantification des tests NAAT

- Hypothèse : un diagnostic préliminaire pourrait être établi à partir des CT des méthodes moléculaires
- Analyse retrospective de 2 cohortes de patients (n=2669 avec 208 NAAT + et n= 1718 avec 113 NAAT +)
- La prédiction du résultat des toxines à partir de la valeur du CT était exacte respectivement dans 78.9% and 80.5%.



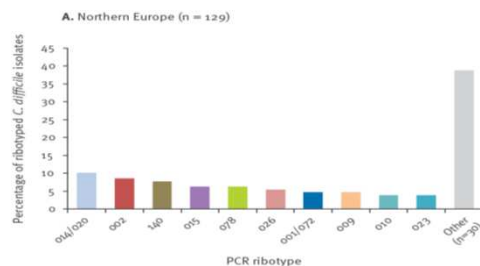
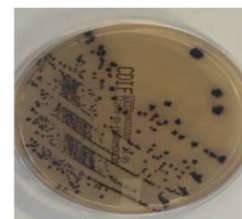
"CT values can serve as predictors of toxin status but, due to the suboptimal correlation between the two tests, additional toxin testing is still needed."

Crobach M., JCM 2018

CULTURE SUR MILIEU CHROMOGÉNIQUE

Envoyez
souche
au CNR

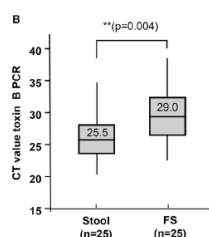
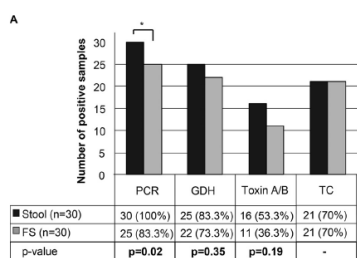
- Commercialisation de milieu chromogénique Sensibilité = 87%
 - Permet de repérer colonies en 24 h
- Certains PCR ribotypes ne produisent pas de colonies noires (**PCR ribotypes 023**) car ils n'hydrolysent pas l'esculine
- Soulignent la nécessité de regarder la morphologie des colonies (plus typique en 48 h)



Eckert, JCM 2013); Connor, JCM 2016; Reigadas et al., Anaerobe 2017

SELLES EN MILIEU CARY BLAIR

Les écouvillons déchargés dans milieu de transport entraînent une perte de sensibilité des méthodes de diagnostic



Detection of *C. difficile* using FS compared with stool samples (% [95% CI])^a

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
PCR	83.3 (64.5–93.7)		100 (83.4–100)	
Culture	85.7 (62.6–96.2)	66.7 (30.9–91)	85.7 (62.6–96.2)	66.7 (30.9–91)
GDH	88 (67.7–96.8)	100 (46.3–100)	100 (81.5–100)	62.5 (25.9–89.8)
Toxines	68.8 (41.5–87.9)	100 (73.2–100)	100 (67.9–100)	73.7 (48.6–89.9)

Jazmati N., JCM 2018, Jun 25;56(7):e00426-18

Actualités thérapeutiques



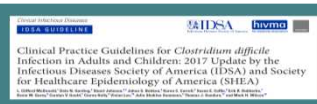
International Guidelines



ECCMID 2014



IDSA/SHEA 2018



ECCMID 2021 (close of IDSA/SHEA 2018)



REVIEW




Diagnostic and therapy of severe *Clostridioides difficile* infections in the ICU

Curr Opin Crit Care 2020, 26:450–458

Benoit Guery^{1,2,3,4,5,6,7}, Frédéric Barbut^{1,2,3,4,5,6,7}, and Sarah Tschudin-Sutter^{1,8}

Traitement médical

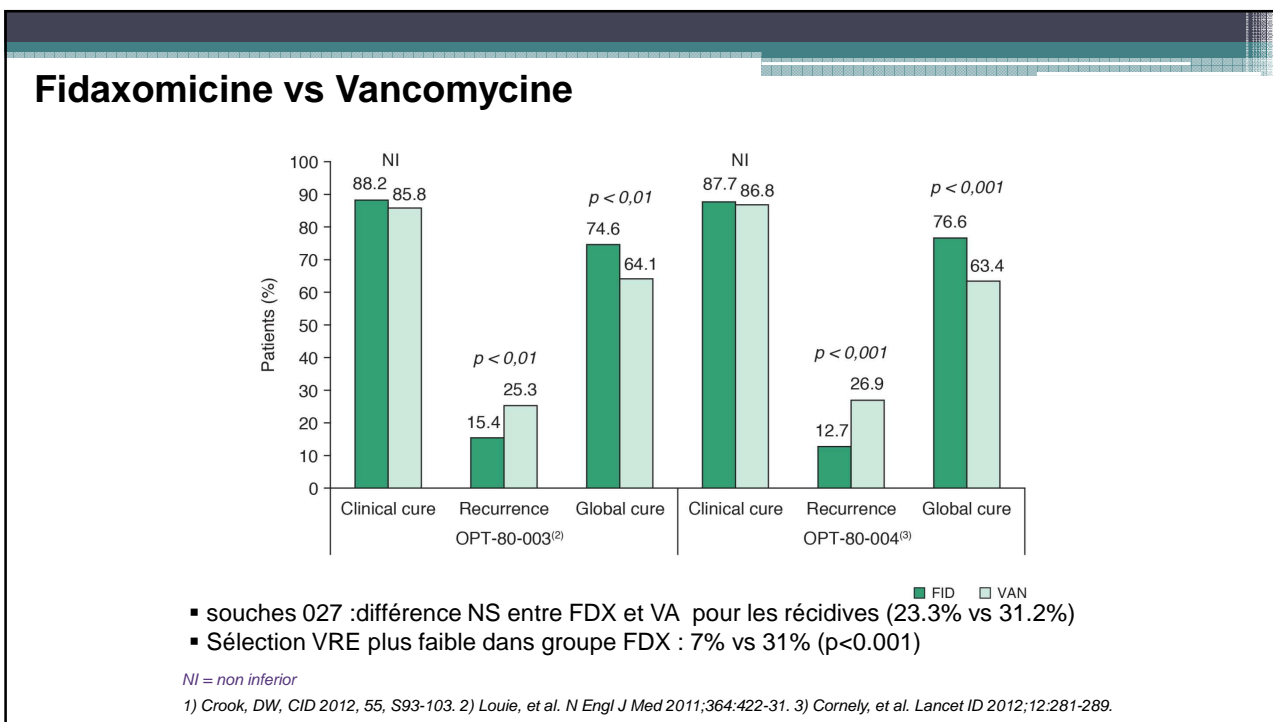
	Vancomycine per os 125 mgx4/j	Métronidazole per os (IV possible) 500 mgx3/j	Fidaxomicine (depuis fin 2012) 200 mgx2/j
Spectre	Moyen	Large++	Etroit
Dysbiose intestinale	+	+++	+/-
Absorption	Non	Oui	Non
Effets secondaires	Rares	Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique	Rares
Concentrations fécales (/g de selles)	3100 µg/g	0.4-14.9 µg/g	1433.3 µg/g
CMI ₉₀	0.75-2 µg/ml	0.2-2 µg/ml	0.125 µg/ml
Coût (10 jours)	\$ 61	\$ 5	1300 €



Metronidazole vs. Vancomycin

Outcomes	No. of Participants (No. of Studies)	Percentage Resolution	Relative Effect ^a (95% CI)	PValue	Quality of Evidence (GRADE) ^b	Reference, First Author
Direct comparisons of metronidazole and vancomycin						
Resolution of diarrhea at end of (10 days) treatment	RCTs prior to 2000: 156 (2)	95 (MTR) 98 (VAN)	RR, 0.97 (.91–1.03)	.4		Teasley [168] Wenisch [310]
	RCTs since 2000: 687 ^c (3)	75 (MTR) 85 (VAN)	RR, 0.89 (.82–.96)	.002		Zar [188] Johnson [170]
	All RCTs: 843 (5)	78 (MTR) 87 (VAN)	RR, 0.89 (.85–.96)	.0008	⊕⊕⊕⊕ High	
Resolution of diarrhea at end of treatment without CDI recurrence ~1 month after treatment	RCTs prior to 2000: 156 (2)	85 (MTR) 84 (VAN)	RR, 1.0 (.90–1.2)	1.0		Teasley [168] Wenisch [310]
	RCTs since 2000: 687 ^c (3)	59 (MTR) 70 (VAN)	RR, 0.84 (.74–.94)	.002		Zar [188] Johnson [170]
	All RCTs: 843 (5)	63 (MTR) 73 (VAN)	RR, 0.87 (.79–.96)	.003	⊕⊕⊕⊕ High	

Courtesy M. Vehrenschild, Mc Donald et al. Clin Infect Dis. 2018 Feb 15. doi: 10.1093/cid/cix1085.



Etude EXTEND

Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial

Benoit Guery, Francesco Menichetti, Veli Jukka Anttila, Nicholas Adamakoh, Jose Maria Aguado, Karen Bisnauthsing, Anri Georgopoli, Simon D Goldenberg, Andreas Karas, Gbenga Kazem, Chris Longshaw, Jose Alejandro Palacios-Fabrega, Oliver A Cornely, Maria G T Vrehschild, for the EXTEND Clinical Study Group*

- **Etude de phase IIIb/IV** randomisée, contrôlée, ouverte, en groupes parallèles
- **Population :**
 - Patients : ≥ 60 ans, 86 centres, 21 pays en Europe, Russie, Turquie
 - ICD confirmée (diarrhée + toxine A ou B dans les selles)
 - 1^{er} épisode, 1-2 récidives.
- **Traitement (allocation 1:1)**
 - Fidaxomicine 200 mg/12h de J1 à J5 puis 200 mg/24h un jour sur deux de J7 à J25
 - Vancomycine 125 mg/6h de J1 à J10
 - Suivi 12 semaines

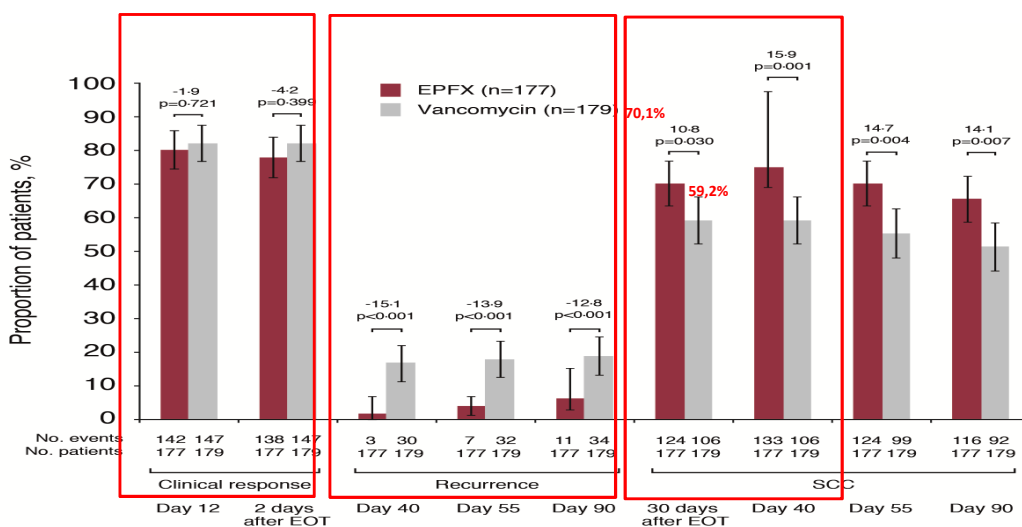
	J7										J25																			
Vanc	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V										
Fidax	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F										

F = fidaxomicin 200mg oral tablets
 V = vancomycin 125mg oral capsules

- **Objectif principal:** Guérison clinique soutenue (SCC) à J30 de la fin du traitement soit J55 pour FDX et J 40 pour Vanco.

Guery B., Lancet Infect Dis. 2018;18:296-307

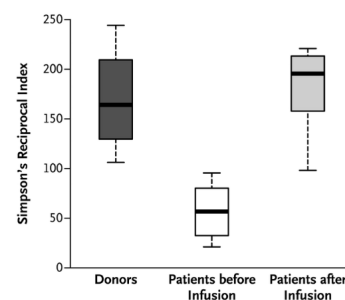
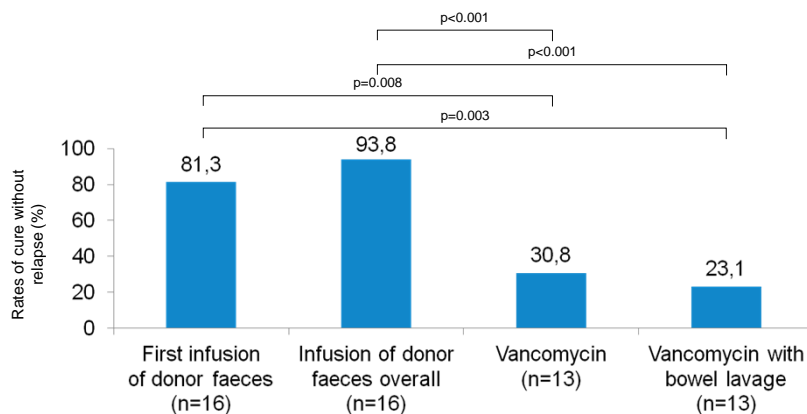
Etude EXTEND



Guery B., Lancet Infect Dis. 2018;18:296-307

TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL

- FMT : sonde naso-gastrique

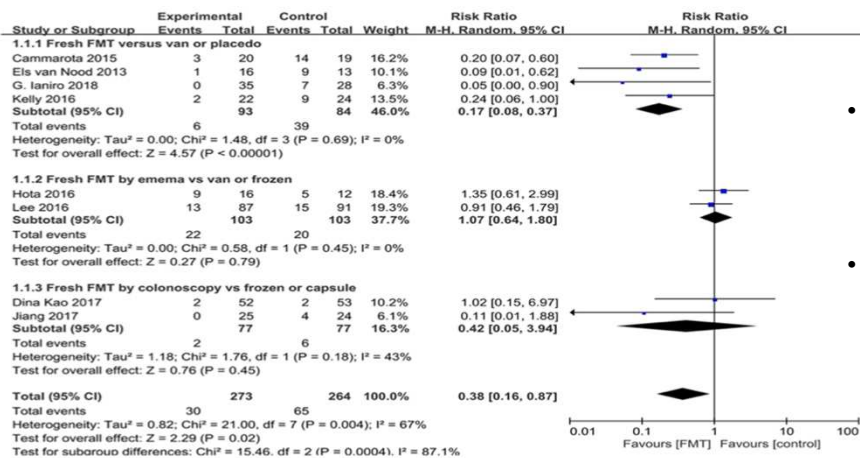


- Absence de différence significative au niveau des effets indésirables

van Nood E, et al. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.

TMF : méta-analyse

Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis



- L'utilisation de la TMF diminue significativement le taux de récurrence comparé à traitement ATB ou placebo (11% vs 24,6%).
- Il n'y a pas de différence significative entre TMF selles fraîches vs selles congelées par colonoscopie ou lavement ou capsules

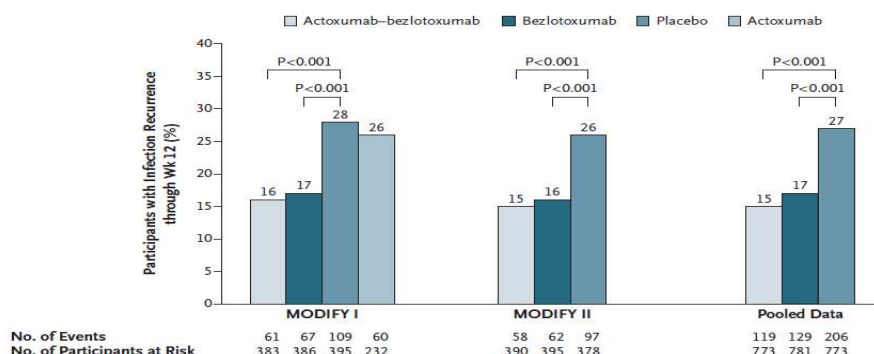
Hui et al, *PLoS ONE* 2019, 14(1): e0210016

Anticorps monoclonaux anti-toxine B de *C. difficile*

- Ac monoclonaux humanisés anti toxine B de *C. difficile* (MSD)
- Dirigés contre la partie ligand des toxines (C-terminal)
- 2 essais de Phase 3 double aveugle versus placebo (Modify I et II) (SOC + AcM)
- Inclusions : patient avec une ICD
- Critère principal : récurrence à 3 mois (essai de supériorité)

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gending, I.R. Poeton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryetski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*



Wilcox M. et al., NEJM 2017, 376, 305-317

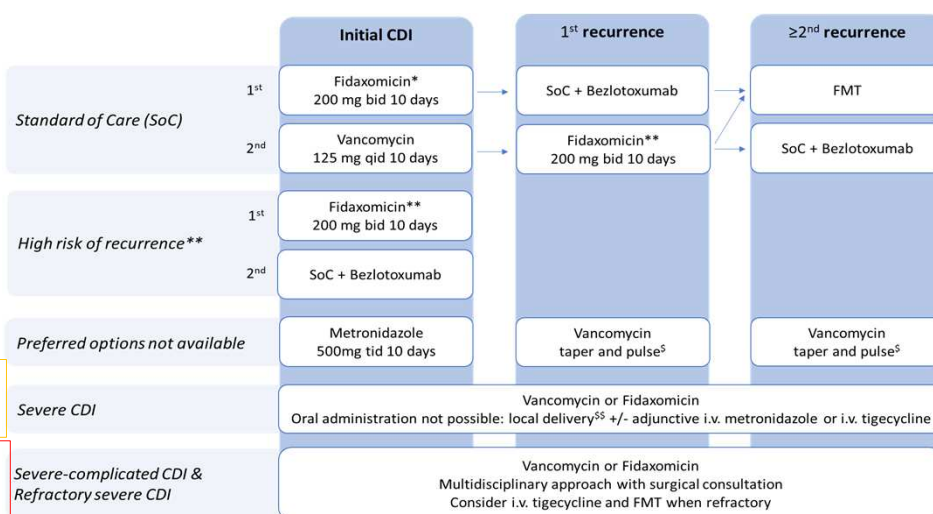
Actualisation des recommandations européennes



Age > 65-70
HA-CDI
ATB concom.
Hospi < 3 mois
PPI
CDI noso

T > 38.5°C
Leuco. > 15.10⁹/L
Créat > 50% valeur de base

Hypotension, choc septique, élévation des lactates, iléus, mégacolon toxique, perforation intestinale, évolution fulminante



* 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. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.
⁵ 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.
⁵⁵ Rectal or nasoduodenal delivery

van Prehn, CMI 2022

CONCLUSIONS

- Importance des formes communautaires et sous-diagnostic majeur :
recherche systématique de CD
- Algorithme de diagnostic avec méthodes dépistant les toxines
- Nouvelles recommandations thérapeutiques
 - Le MZ en première intention n'est plus recommandé
 - Stratifier les patients en fonction : 1^{er} épisode/récidive, patients à risque de récives et formes cliniques