2ème Journée Scientifique de Broca

Infections à *Clostridium difficile* en gériatrie

Aurélien Dinh
Infectiologie
Hôpitaux universitaires Paris ile de France Ouest (R. Poincaré, A. Paré, Ste Périne)
APHP, UVSQ

Incidence

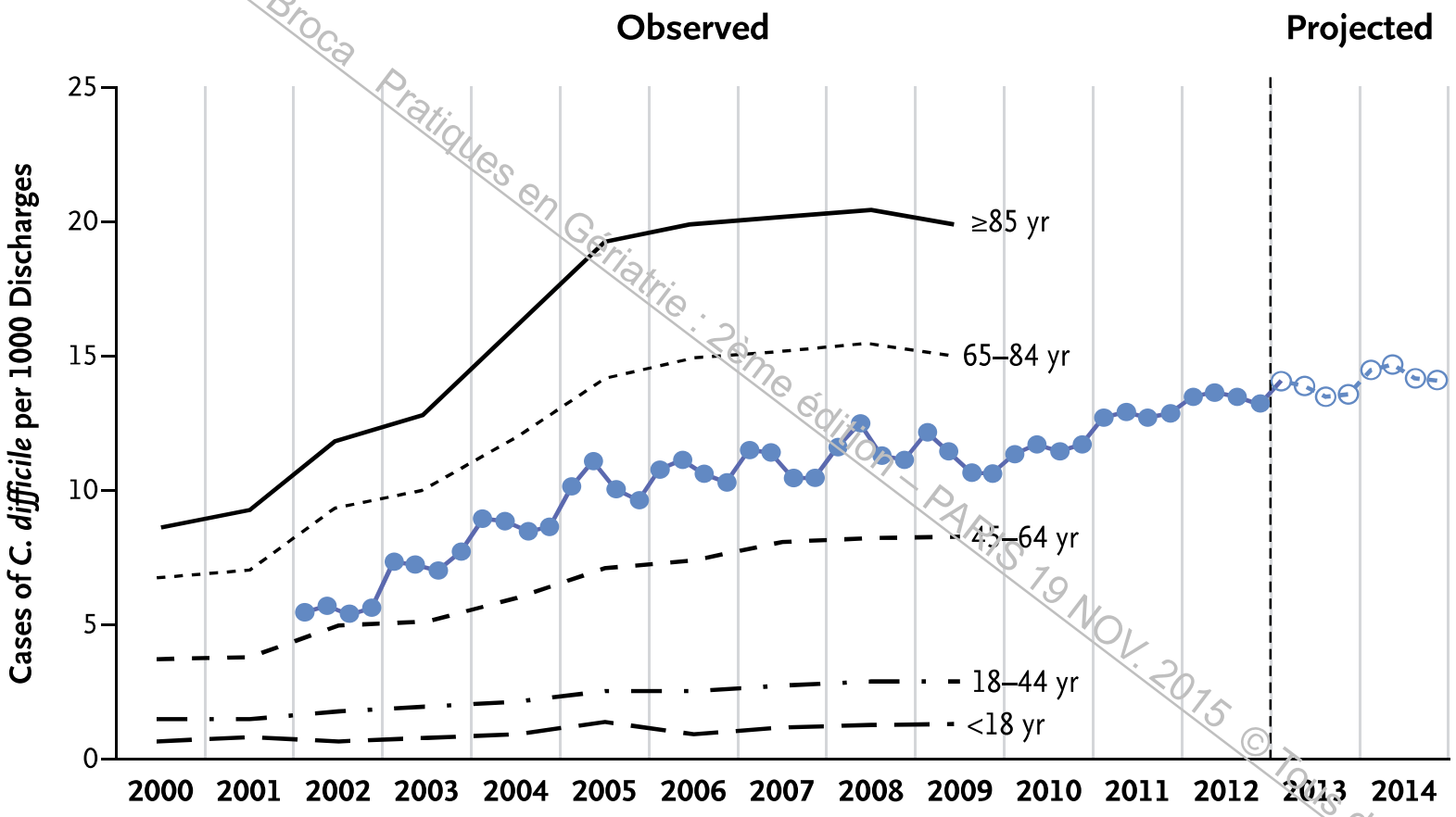


Figure 2. Incidence of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection.

The overall incidence of nosocomial *C. difficile* infection is shown by year (blue), as is the incidence according to patient age (black). Data are from Steiner et al.[18] and Lessa et al.[24]

NEJM 2015

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Facteur de risque principal d'ICD : Age !

- L'âge est le facteur de risque prédominant dans toutes les études rétrospectives et prospectives
- Exemple (Frost *et al.*)

Les personnes âgées ont un risque 16 à 30 fois plus élevé

Age	Incidence de CDAD
0-4	5,3
5-14	2,7
15-24	2,2
25-34	6,4
35-44	9,2
45-54	15,7
55-64	16,8
65-74	38,5
≥ 75	98,9

Estimated incidence of Clostridium difficile infection. Emerg Infect Dis. 1999 Mar-Apr;5(2):303-

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

L'âge est aussi un facteur de risque de mortalité !

Table 2. Age-Specific Incidence and Mortality Attributed to *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea.

Age	No. of Cases	No. of Cases/ 1000 Admissions*	Attributable 30-Day Mortality Rate
yr			%†
<40	76	3.5	2.6
41–50	85	11.2	1.2
51–60	191	20.0	3.2
61–70	272	24.4	5.1
71–80	523	38.3	6.2
81–90	458	54.5	10.2
>90	114	74.4	14.0

* Values are based on 1719 episodes of nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.
† Values are based on data from 1703 patients with nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.

Loo, Poirier, Miller et al. NEJM 2005; 53 : 2442-9

Journée Scientifique de Bréqua "Pratiques en Gériatrie" 2ème édition – PARIS 19 NOVEMBRE 2015 © Tous droits réservés

Age = facteur de mortalité

Table 2. Age-Specific Incidence and Mortality Attributed to *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea.

Age	No. of Cases	No. of Cases/ 1000 Admissions*	Attributable 30-Day Mortality Rate
yr			%†
<40	76	3.5	2.6
41–50	85	11.2	1.2
51–60	191	20.0	3.2
61–70	272	24.4	5.1
71–80	523	38.3	6.2
81–90	458	54.5	10.2
>90	114	74.4	14.0

* Values are based on 1719 episodes of nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.
† Values are based on data from 1703 patients with nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.

Loo, Poirier, Miller et al. NEJM 2005; 53 : 2442-9

Journée Scientifique de Boca_Pratiques en Gériatrie : 3ème édition – PARIS 19 NOVembre 2015 © Tous droits réservés

Epidémiologie
Une ILS ? Règle des 3 jours ?

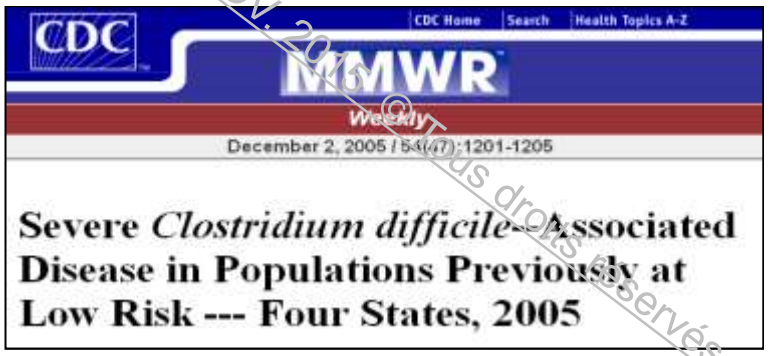
Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Modification de l'épidémiologie

- Plus fréquentes : X3-8 aux USA (Mac Donald *et al.* EID 2006)
- Plus sévères (Pépin et al. CMAJ 2004):
  - Mortalité X2,5-3 (5%>>13,8%)
  - Complications (6%>>18.2%)
- Plus de récidives : X2 (Musher DM et al. CID 2005)
- MTZ moins efficace (Aslam Lancet infect. Dis. 2005)

Nouveautés « récentes »

- Cas communautaires
  - ECDIS 2008 : 20% cas communautaires
  - ICD raisin 2009 : 28%
- Patients sans FDR (CDC MMWR 2005)
  - Patients jeunes
  - Femmes enceintes


CDC | CDC Home | Search | Health Topics A-Z

MMWR Weekly

December 2, 2005 / 54(47);1201-1205

Severe *Clostridium difficile*-Associated Disease in Populations Previously at Low Risk --- Four States, 2005

Symptomatologie

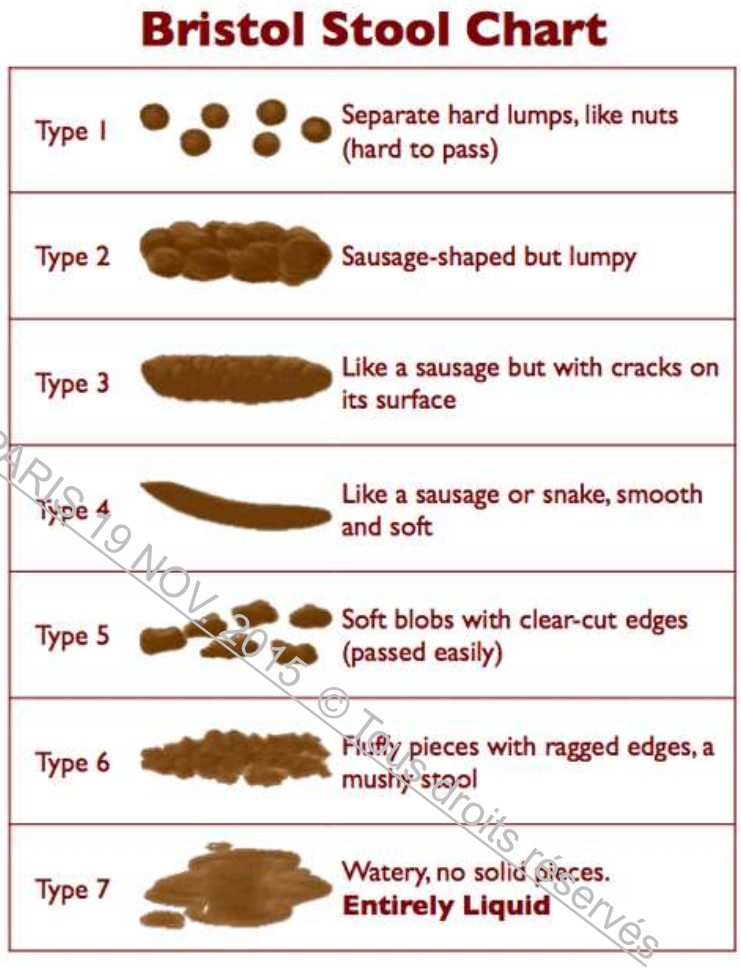
Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

ORIGINAL ARTICLE 10.1111/1469-0691.12418

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

TABLE 3. Clinical pictures compatible with *Clostridium difficile* infection. Adapted from refs [1,3,11,19,20]

Sign/symptom	Definition
Diarrhoea	Loose stools, i.e. taking the shape of the receptacle or corresponding to Bristol stool chart types 5–7, plus a stool frequency of three stools in 24 or fewer consecutive hours or more frequently than is normal for the individual.
Ileus	Signs of severely disturbed bowel function such as vomiting and absence of stool with radiological signs of bowel distension.
Toxic megacolon	Radiological signs of distension of the colon (>6 cm in transverse width of colon) and signs of a severe systemic inflammatory response.



FDR d'ICD

Factors favoring exposure	Factors favoring colonization	Host factors
High colonization rate	Antibiotic consumption (current or up to 6 months before)	Age: > 65 years
Prolonged hospital stay	Chemotherapy	Comorbidity and their severity
ICU stay	Proton pump inhibitors	Immunodepression
Roommate with an infected patient	Nasogastric tube and gastrointestinal surgery	Host immune response (rate of neutralizing antibodies)
Being hospitalized in a room just after an infected patient	Anti-acids	Women > men
	Enemas	Previous CDI episode
	Laxatives	

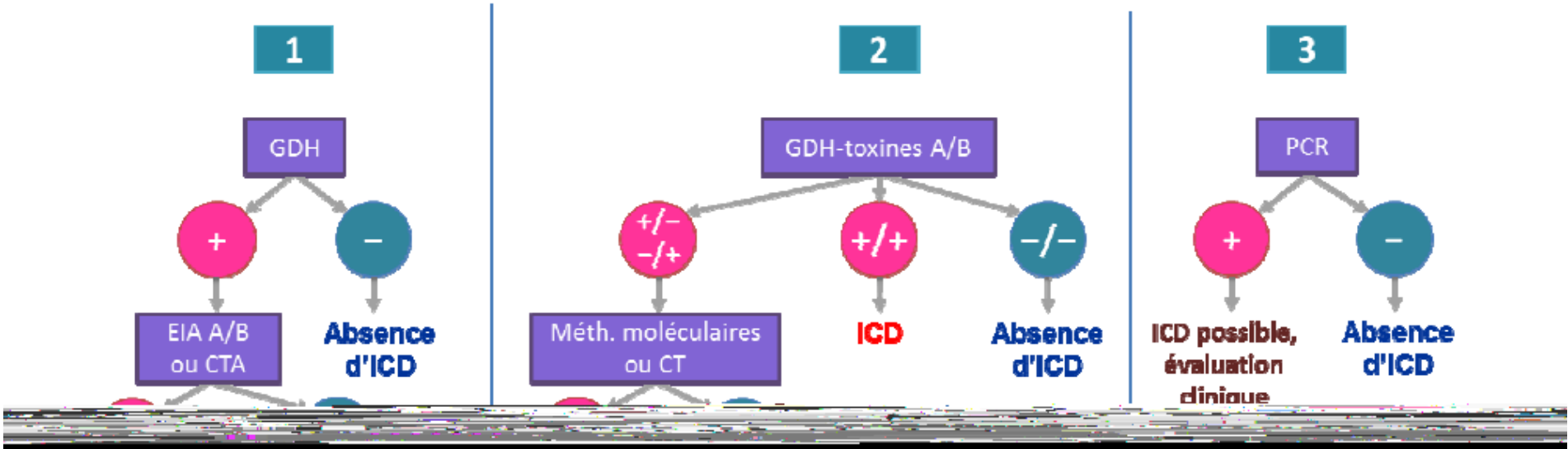
Alban Lemonnier MMI 2014

Journée Scientifique de Broca _ Pratiques en Infectiologie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

ATB à risque

NEJM 2015

Algorithmes diagnostiques



Marqueurs pronostiques

Prescription pour episode initial d'ICD en Europe

Treatments used in an initial episode of CDI in a recent European surve

Journée Scientifique de Rosca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Bauer et al. Lancet 2011;377:63 -73.

Comparaison MTZ vs Vanco

- Essai randomisé double aveugle versus placebo
- MTZ 250mgX4/j vs vanco 125mgX4/j
- 172 patients

Table 2. Rate of cure of *Clostridium difficile*–associated diarrhea by disease severity and treatment.

Disease severity	No. of patients cured/ no. of patients treated (%)			
	Mtz group	Vm group	Total	P^a
Mild	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	.36
Severe	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	.02
All	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	

Zar FA et al. CID 2007

Journée Scientifique de Focus Pratiques en Gériatrie, 2ème édition, PARIS 19 NOVEMBRE 2015 © Tous droits réservés

Vancomycine vs metronidazole

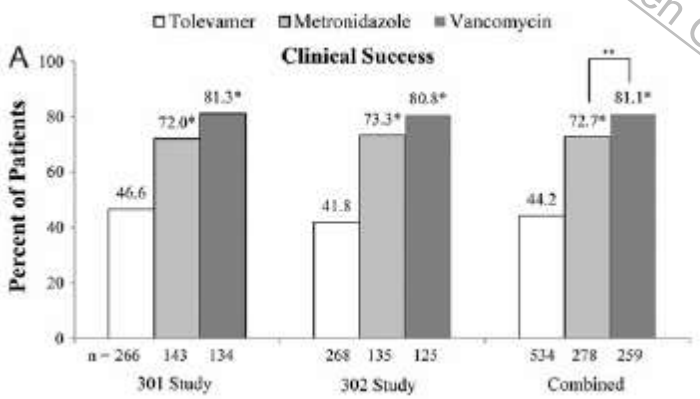
Critère	Vancomycine	Métronidazole
Résistance	Exceptionnelle	Très rare ; à surveiller
Concentration dans les selles	125 x 4 : CMI x 100	CMI x 10 si diarrhée CMI x 1 si selle moulée
Sélection d'ERG	+	+
Guérison clinique*	78 %	71 %
Récurrences	15-25 %	15-25 %
Coût	1,05 €/j	1,30 €/j

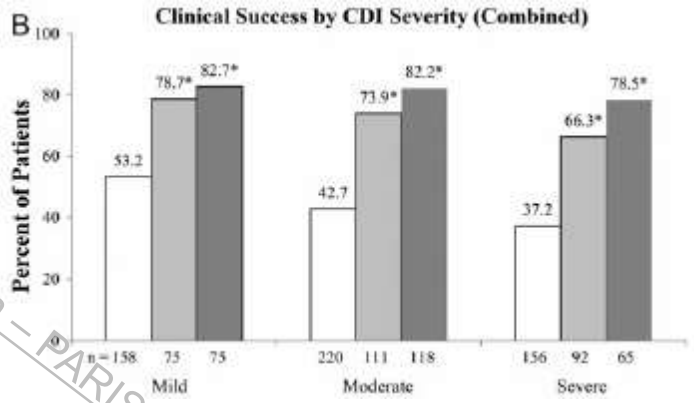
Méta-analyse Cochrane ; OR = 0,91 (0,81-1,03) ; niveau de preuve très faible

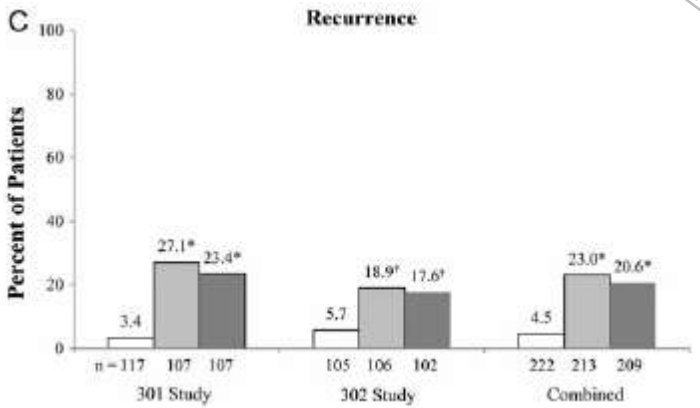
Kelsey. The Cochrane Library 2011

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection





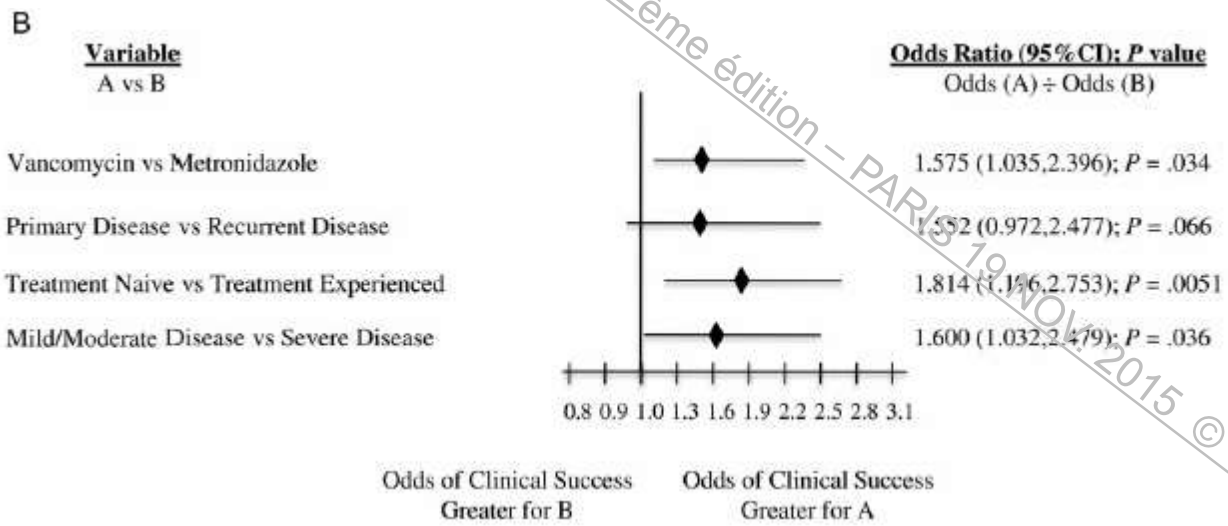


Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials

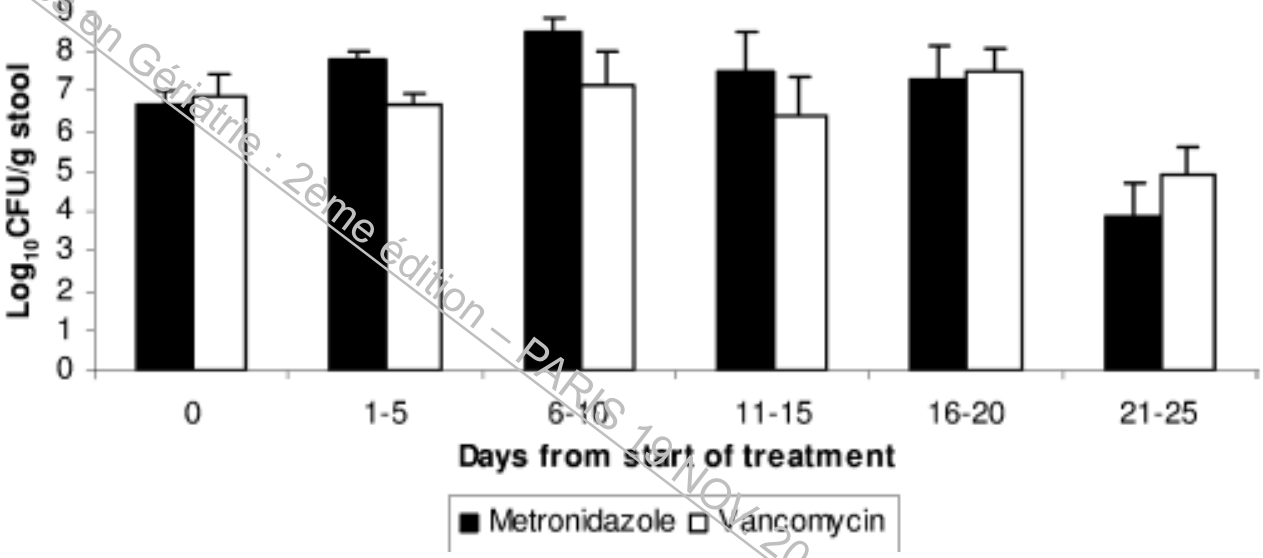
Stuart Johnson,[1] Thomas J. Louie,[2] Dale N. Gerding,[1] Oliver A. Cornely,[3] Scott Chasan-Taber,[4,a] David Fitts,[5] Steven P. Gelone,[5] Colin Broom,[5] and David M. Davidson[4,b]; for the Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV 2015 © Tous droits réservés



Risque d'ERV ?

- Etude prospective observationnelle
- Effet MTZ et vanco sur acquisition d'ERV et concentration d'ERV.
- 90 traitements pour CDAD
- 56 : pré existence d'ERV (37 MTZ et 19 vanco)>> décroissance significative 15j après fin de traitement
- 34 : pas de colonisation à ERV préalable
  - 3 acquisitions (14%) pour les 22 cures de MTZ
  - 1 acquisition (8%) pour les 12 cures de vanco



Al Nassir WN. *et al. AAC* 2008

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV 2015 © Tous droits réservés

Vancomycine vs teicoplanine

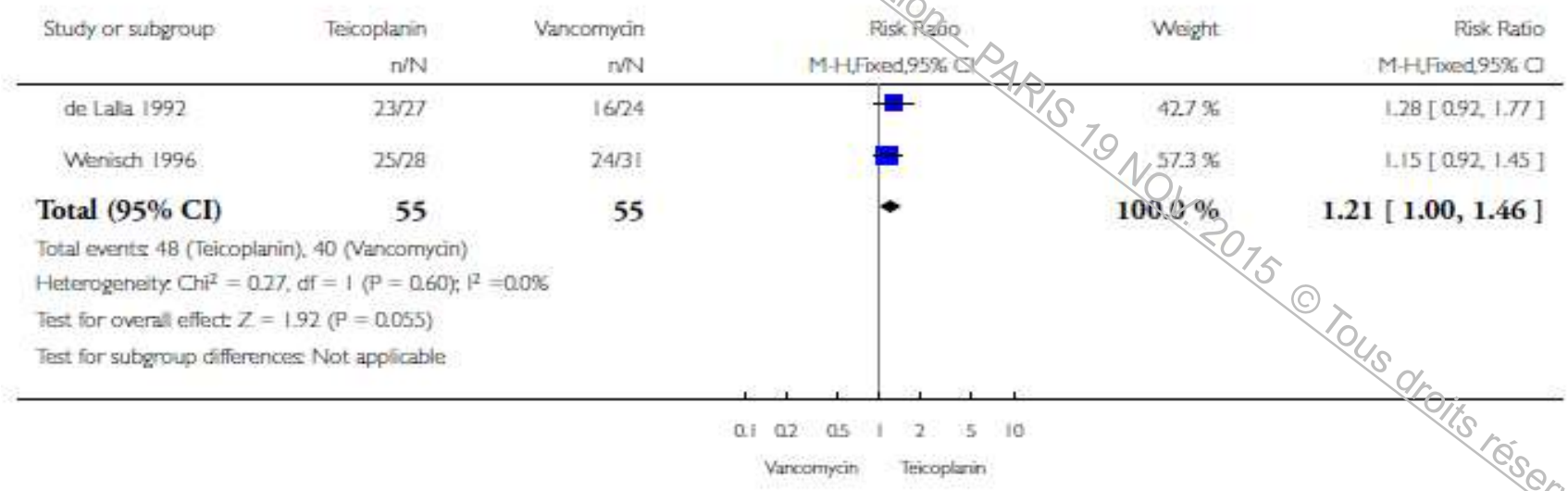
- Teicoplanine 100 mg x 2/j per os : alternative à la vancomycine
- 2 études : tendance à une efficacité supérieure à la vancomycine ;

Analysis 4.2. Comparison 4 Teicoplanin versus Vancomycin, Outcome 2 Symptomatic Cure.

Review: Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults

Comparison: 4 Teicoplanin versus Vancomycin

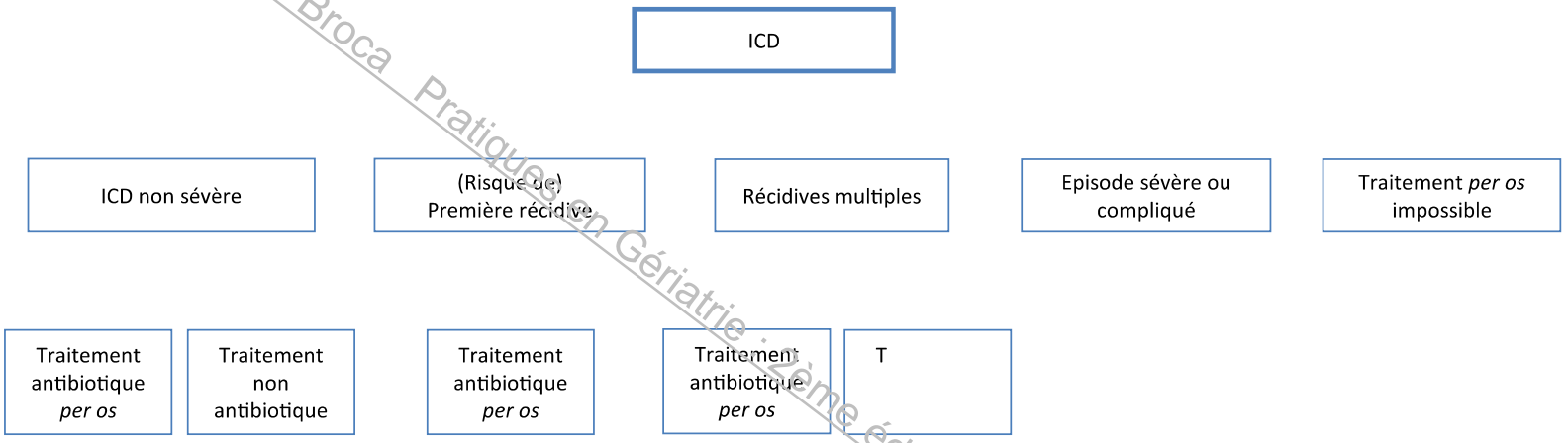
Outcome: 2 Symptomatic Cure



Kelsey. The Cochrane Library 2011

Journée Scientifique de Bron - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV 2015 © Tous droits réservés

Recommandations européennes



Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés
PROOF

Chirurgie

- Chirurgie (colectomie) : patients < 5 %
- Taux élevé de mortalité (jusqu'à 40 %).
- Le moment optimal pour la réaliser n'est pas établi.
  - avant que la maladie ne devienne trop sévère
  - ou que les lactates sériques dépassent 5 mmol/L

Journée Scientifique de Broca « Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Formes graves et Thérapeutiques de sauvetage

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

tracolonic Vancomycin

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Surg Endosc (2001) 15: 653–659
DOI: 10.1007/s004640080104

Surgical Endoscopy
Ultrasound and
Interventional Techniques

© Springer-Verlag New York Inc. 2001

Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis

K. Stefler,[1] R. Nieuwenhuis,[2] S. M. Wren,[2] G. Triadafilopoulos[1]

[1] Sections of Gastroenterology and Gastroenterology Division, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA
[2] Department of Surgery and General Surgery, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Avenue, Palo Alto, CA 94304, USA

Conclusion: Colonoscopic decompression and intracolonic vancomycin administration in the management of severe, acute, pseudomembranous colitis associated with ileus and toxic megacolon is feasible, safe, and effective in approximately 57% to 71% of cases.

Bibliothèque Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS - 19 NOV. 2018 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Brioude Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

AL RESEARCH

enous Immunoglobulin for the Treatment of Severe *Clostridium ile* Colitis: An Observational Study and Review of the Literature

S. Abougergi, MD[1]
Broor, MD[2]
ui, MD[3]
rd G. Jaar, MD, M

CONCLUSIONS: This is the largest case series describing IVIG use for pati[illegible] the hi[illegible]

Problème des récidives

- Taux de récurrences élevés >> un sous-groupe de patients (récurrences multiples : 35-65 % des sujets ayant fait une 1re récurrence en feront une 2e)
- Pourquoi ?
  - Poursuite ATB initiale
  - Prescription d'anti acide
  - inefficacité des antibiotiques sur spores de C. difficile
  - réponse immune muqueuse insuffisante
  - effet des antibiotiques, dont le traitement anti-Clostridium dans ses formes actuelles, sur la flore intestinale
- Comment les identifier ?
  - Âge (>65 ans)
  - Récidive
  - Autres ?

Chang *et al*, J Inf Dis 2009
Kyne *et al,* N Eng J Med 2000
Johnson *et al,* J hosp Inf 2009

Journée Scientifique de Bréval Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

FDR de récidive

TABLE 6. **Prognostic markers that can be used to determine (increased risk of) recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI)**

Characteristics	SoR[a]	QoE	Ref (s) not exhaustive	Comment(s)
Age (>65 years)	A	IIrh	[42,43,46,67]	Meta-analysis: [43]. Systematic review: [46]. Prospective validation study of risk factor: [42].
Continued use of (non-CDI) antibiotics after diagnosis of CDI and/or after CDI treatment	A	IIrh	[42,43]	Meta-analysis: [43]. Prospective validation study of risk factor: [42].
Comorbidity (severe underlying disease) and/or renal failure	A	IIh	[42,45,68]	Prospective validation study of risk factor: comorbidity conditions rated by Horns' index (scoring system for underlying disease severity) [42].
A history of previous CDI (more than one recurrence)	A	IIt	[26,40,69–71]	Data from randomized controlled trials: [26,70]. Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials [40].
Concomitant use of antacid medications (proton pump inhibitors)	B	IIrh	[43,72]	Meta-analysis on recurrent CDI: [43]. Meta-analysis on CDI: [72].
Initial disease severity	B	IIth	[42,67]	Prospective validation study of risk factor [42]. Long-term population based cohort study [67].

[a]SoR: degree of recommendation to use a (clinical) characteristic as a prognostic marker.

Journée Scientifique de Brocat Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Patient à risque de récidive

Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management

David W. Eyre,[1] A. Sarah Walker,[1,2] David Wyllie,[1] Kate E. Dingle,[1,3] David Griffiths,[1,2] John Finney,[1] Lily O'Connor,[1] Alison Vaughan,[1,2] Derrick W. Crook,[1,2] Mark H. Wilcox,[4,5] and Timothy E. A. Peto,[1,2] for the Infections in Oxfordshire Research Database

[1]NIHR Oxford Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, [2]Nuffield Department of Clinical Medicine, and [3]Department of Clinical Laboratories Sciences, Oxford University; [4]Department of Microbiology, The General Infirmary, Old Medical School, and [5]Leeds Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Symptomatic recurrence of *Clostridium difficile* infection (CDI) occurs in approximately 20% of patients and is challenging to treat. Identifying those at high risk could allow targeted initial management and improve outcomes. Adult toxin enzyme immunoassay–positive CDI cases in a population of approximately 600 000 persons from September 2006 through December 2010 were combined with epidemiological/clinical data. The cumulative incidence of recurrence ≥14 days after the diagnosis and/or onset of first-ever CDI was estimated, treating death without recurrence as a competing risk, and predictors were identified from cause-specific proportional hazards regression models. A total of 1678 adults alive 14 days after their first CDI were included; median age was 77 years, and 1191 (78%) were inpatients. Of these, 363 (22%) experienced a recurrence ≥14 days after their first CDI, and 594 (35%) died without recurrence through March 2011. Recurrence risk was independently and significantly higher among patients admitted as emergencies, with previous gastrointestinal ward admission(s), last discharged 4–12 weeks before first diagnosis, and with CDI diagnosed at admission. Recurrence risk also increased with increasing age, previous total hours admitted, and C-reactive protein level at first CDI (all $P < .05$). The 4-month recurrence risk increased by approximately 5% (absolute) for every 1-point increase in a risk score based on these factors. Risk factors, including increasing age, initial disease severity, and hospital exposure, predict CDI recurrence and identify patients likely to benefit from enhanced initial CDI treatment.

Journée Scientifique de Pratiques Infirmières : 2ème édition - Publié le 19 Nov. 2015 © Tous droits réservés

REVIEW 10.1111/1469-0691.12046

Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?

C. P. Kelly

Gastroenterology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS - 19 NOV 2015 © Tous droits réservés

Abstract

Although most patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) can be managed effectively with discontinuation of prescribed antibiotics and additional treatment with oral metronidazole or vancomycin, up to 25% experience disease recurrence, usually within 30 days of treatment. Failure to mount a systemic anti-toxin antibody response differentiates patients with CDI and recurrent CDI from symptomless carriers of toxinogenic *C. difficile*. The immunological senescence that accompanies ageing may lead to impaired immune responses to *C. difficile* and contribute to the significant association between advancing age and increased risk of CDI recurrence. Inadequate immunity may also explain why previous episodes of recurrence constitute a significant risk factor for further CDI recurrences. Other risk factors for recurrent CDI include concurrent use of antibiotics for non-*C. difficile* infections (which perpetuate the loss of colonization resistance), proton-pump inhibitors, and other gastric acid anti-secretory medications, prolonged hospitalization, and severe underlying illness (as reflected by a high Horn index score). Prominent risk factors have been examined to develop and validate a clinical prediction tool for recurrent CDI, with three factors (age >65 years, severe underlying disease (by the Horn index score), and continued use of antibiotics for non-CDI infections) being highly predictive of CDI recurrence. Such simple clinical prediction rules have the potential to identify patients at high risk of recurrent CDI, and can alert the treating physician to the need for prompt recognition, confirmatory diagnosis and treatment with regimens ideally designed to mitigate the risk of subsequent recurrences.

BMC Infectious Diseases

BioMed Central
The Open Access Publisher

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy

BMC Infectious Diseases 2013, 13:148 doi:10.1186/1471-2334-13-148

Mark A Miller (mmiller@lab.jgh.mcgill.ca)
Thomas Louie (thomas.louie@calgaryhealthregion.ca)
Kathleen Mullane (kmullane@medicine.bsd.uchicago.edu)
Karl Weiss (weisscan@aol.com)
Arnold Lentnek (arnold.lentnek@earthlink.net)
Yoav Golan (ygolan@tuftsmedicalcenter.org)
Yin Kean (ymkean@yahoo.com)
Pam Sears (psears@optimerpharma.com)

Table 1 Clinical and laboratory variables, along with their respective values and points, for determining the optimal scoring system which correlates with cure after CDI therapy

Parameter	0 points	1 point	2 points
Age	< 60 years	60 - 79 years	≥ 80 years
Treatment with systemic antibiotics during CDI therapy (≥ 1 day)	No	---------	Yes
Temperature	≤ 37.5 °C	37.6 – 38.5 °C	≥ 38.6 °C
Leukocyte count (total)	< 16,000	16,000 – 25,000	> 25,000
Albumin (serum)	> 35 g/L	26 – 35 g/L	≤ 25 g/L
Serum creatinine (as a measure of renal function)	≤ 120 μmol/L	121-179 μmol/L	≥ 180 μmol/L

Journée Scientifique de la Pratique en Gériatrie 2e édition – PARIS 16 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Un nouvel antibiotique !

- Fidaxomicin (OPT-80)
- Macrocyclic
- CMI_{90}: **0,25 µg/ml**
- Concentration fécale moyenne: **1225.1±759.0 µg/g** (31.7 - 4640.0)
- Inefficace sur B*acteroides* spp. (Louie *et al, AAC 2009)*

Duggan ST. *Drugs* 2011 ; 71 (18)

Features and properties of fidaxomicin (Dificid™, Dificlir™, OPT-80)	
Indication	
Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults	
Mechanism of action	
Macrocyclic antibacterial agent	Prevents bacterial protein synthesis through the inhibition of RNA synthesis by RNA polymerases
Dosage and administration	
Route of administration	Oral
Dose	200 mg
Frequency of administration	Twice daily
Duration of administration	10 days
Pharmacokinetic profile (200 mg single dose in healthy, male, adult volunteers)	
Mean peak plasma concentration (C_{max})	5.2 ng/mL
Mean time to C_{max}	2 h
Mean area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	62.9 ng • h/mL
Mean elimination half-life	11.7 h
Most frequent (≥5%) adverse events	
Nausea, vomiting and abdominal pain, gastrointestinal haemorrhage	

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition PARIS 30 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Données cliniques

- 2 études de phase III : 1 164 patients atteints d'une diarrhée à C. difficile (n = 1 105 ITTm)
- Population : diarrhée à *C. difficile :*
  - 17 % 1re récurrence ;
  - 38 % souche hypervirulente,
  - 40 % formes sévères)
- Critère de jugement principal (non-infériorité) : guérison clinique en fin de traitement
- Critères secondaires (supériorité) : survenue de récidives et guérison persistante

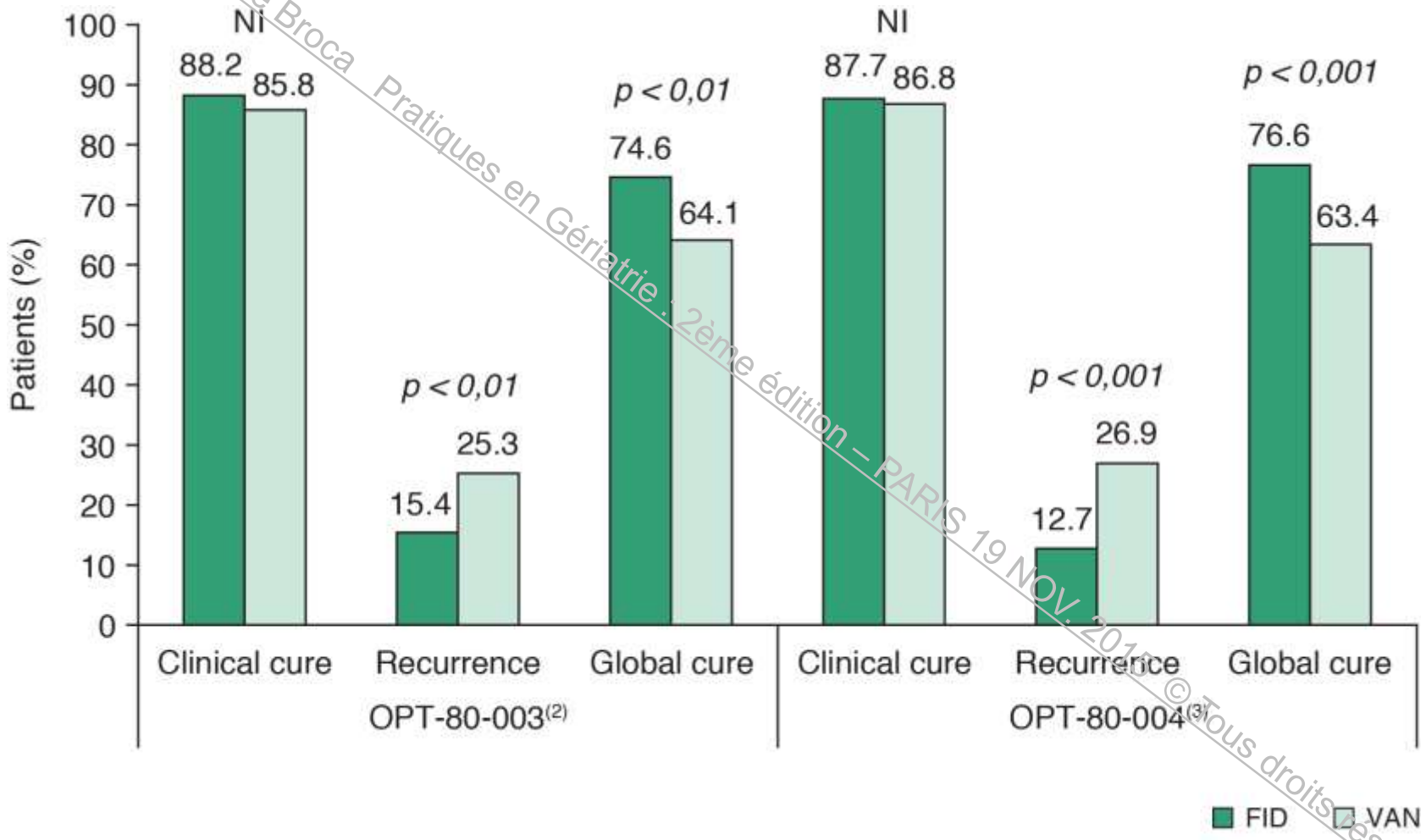
Essai	Description	Fidaxomicine	Vancomycine
Phase III (003)[1]	Etude multicentrique nord-américaine de 10 jours, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	200 mg x 2/jour (n = 302)	125 mg x 4/jour (n = 327)
Phase III (004)[2]	Etude multicentrique internationale de 10 jours, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	200 mg x 2/jour (n = 270)	125 mg x 4/jour (n = 265)

- Effets indésirables comparables dans les 2 groupes
- Concentrations fécales : 5 000 x CMI 90 de fidaxomicine pour C. difficile

Louie, et al. N Engl J Med 2011;364:422-31.
Cornely, et al. Lancet ID 2012;12:281-289.

Journée Scientifique de Procter Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 Nov. 2015 © Tous droits réservés

Résultats



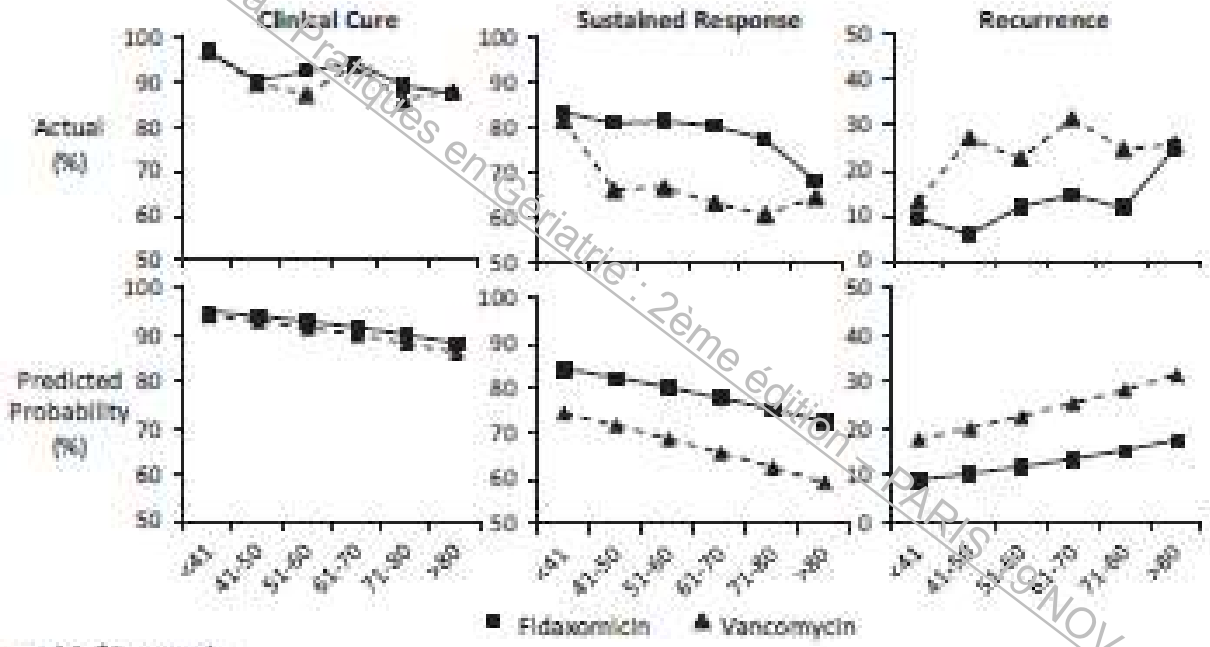
NI = non inferior

Duggan. Drugs 2011. Louie, et al. N Engl J Med 2011;364:422-31. Cornely, et al. Lancet ID 2012;12:281-289.

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Effect of Age on Treatment Outcomes in *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, MD, Mark A. Miller, MD,† Derrick W. Crook, MD,‡ Arnold Lentnek, MD,§ Louis Bernard, MD,‖ Kevin P. High, MD,# Youe-Kong Shue, PhD,** and Sherwood L. Gorbach, MD**††*



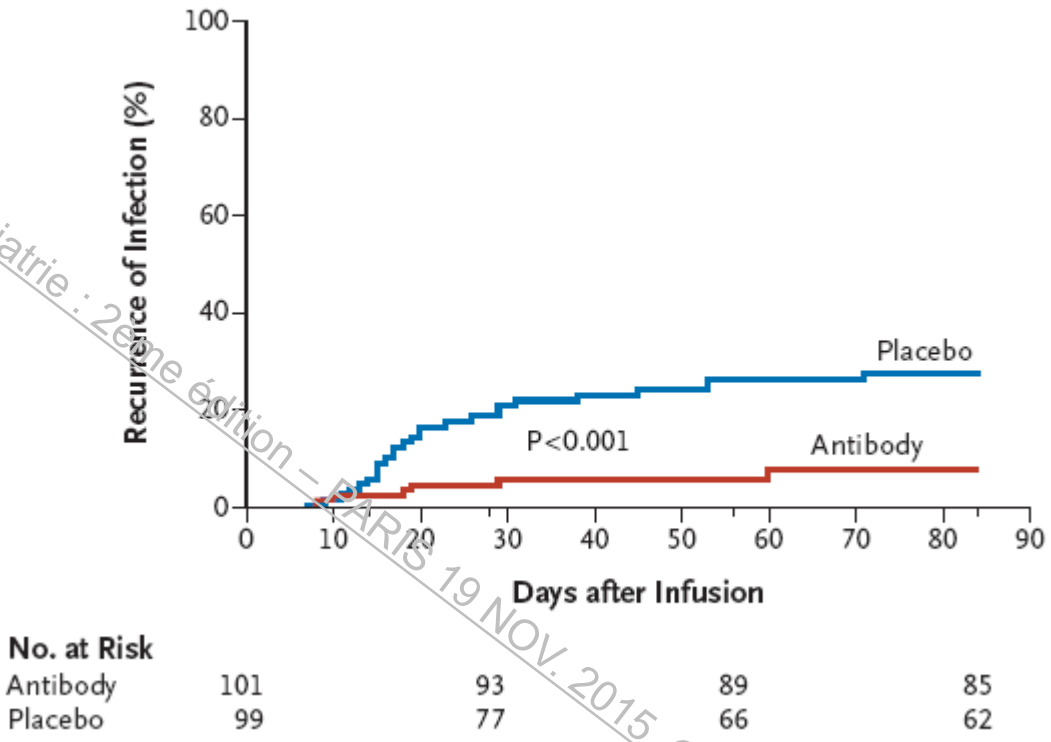
	Clinical Cure	Sustained Response	Recurrence
Fidaxomicin/Vancomycin			
Odds ratio (95% CI)	1.34 (0.80, 1.92)	1.86 (1.40, 2.47)	0.46 (0.32, 0.67)
P value	0.339	<0.001	<0.001
10-year increase in age			
Odds ratio (95% CI)	0.83 (0.72, 0.95)	0.87 (0.79, 0.94)	1.17 (1.04, 1.30)
P value	0.008	<0.001	0.007

Journal compilation © 2013, The American Geriatrics Society

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS - NOV. 2015 © Tous droits réservés

Immunoglobines

- Anticorps monoclonaux antitoxines A et B
- Injection unique 10mg/kg/j
- Associée à MTZ ou vanco
- Essai randomisé double aveugle
- Outcome : récidive à 84j (cli+bactério)
- 200 patients
- Résultats :
  - Efficacité (7% vs 25%)
  - Efficacité supérieure en cas de récurrences antérieures (7%vs 38%)
  - Efficacité sur souche hypervirulente (8%vs 32%)



Lowy. N Engl J Med 2010;362:197

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

Marmiton.org

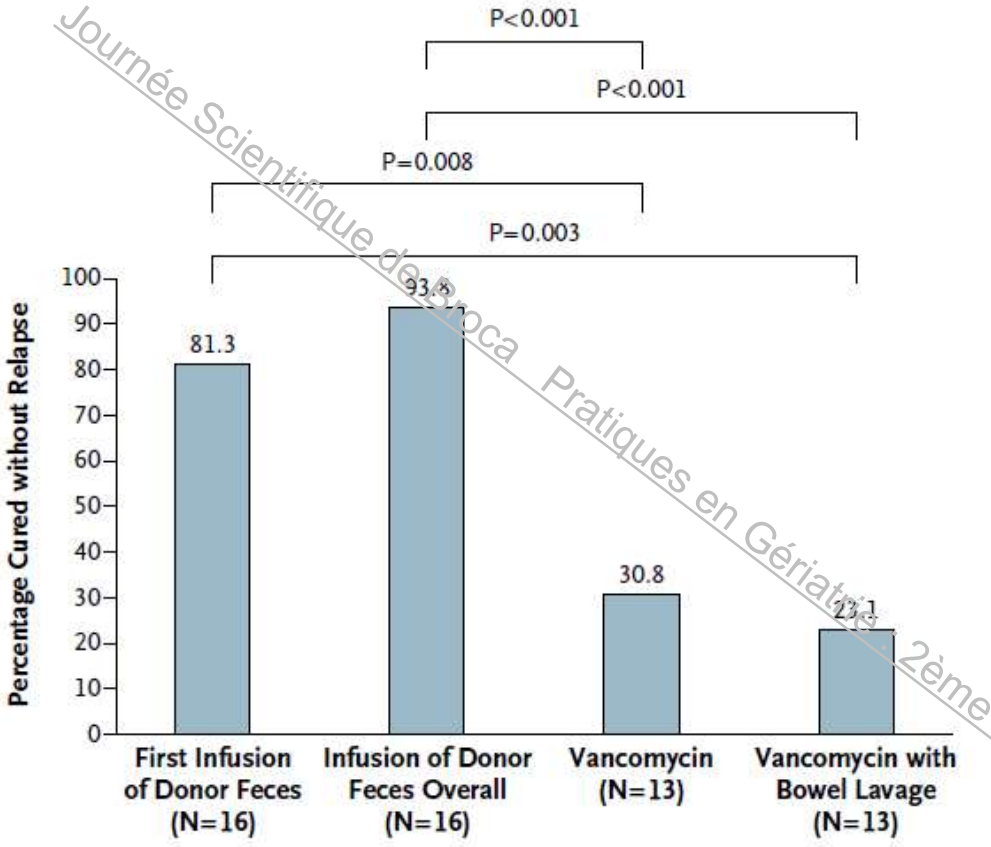


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Table 2. Adverse Events in 16 Patients in the Infusion Group.*

Adverse Event	On Day of Infusion of Donor Feces	During Follow-up
	no. of events	
Belching	3	0
Nausea	1	0
Vomiting	0	0
Abdominal cramps	5	0
Diarrhea	15	0
Constipation	0	3
Abdominal pain	2 (associated with cramping)	0
Infection	0	2†
Hospital admission	NA	1‡
Death	0	0
Other adverse event	1§	1‡

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 18 NOV. 2015 - Tous droits réservés

TMF quels risques ?

Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation

Neha Alang[1] and Colleen R. Kelly[2]

[1]Department of Internal Medicine, Newport Hospital, and [2]Division of Gastroenterology, Center for Women's Gastrointestinal Medicine at the Women's Medicine Collaborative, The Miriam Hospital, Warren Alpert School of Brown University, Providence, Rhode Island

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection. We report a case of a woman successfully treated with FMT who developed new-onset obesity after receiving stool from a healthy but overweight donor. This case may stimulate further studies on the mechanisms of the nutritional-neural-microbiota axis and reports of outcomes in patients who have used non-ideal donors for FMT.

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie: 2ème édition - Paris, 19 nov. 2015 © Tous droits réservés

/D W U D Q V S O D Q W D W L R Q G
son encadrement dans les essais cliniques

Journées Scientifiques de Broca-Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Toute dérogation à cette liste devra impérativement être justifiée.

	SANG	SELLE S
Bactéries	• *Treponema pallidum*	Coproculture standard et orientée: • *Clostridium difficile* • *Listeria monocytogenes* • *Vibrio cholerae / Vibrio parahemolyticus* • *Salmonella* • *Shigella* • Bactéries multirésistantes aux antibiotiques
Virus[1]	• Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)[2] • Virus T-lymphotropique humain (HTLV) • Virus des hépatites B et C (HVB[2] HVC[2]) • Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)[3]	• Adénovirus • Astrovirus • Calicivirus (norovirus, sapovirus) • Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) • Rotavirus • Virus des hépatites A et E

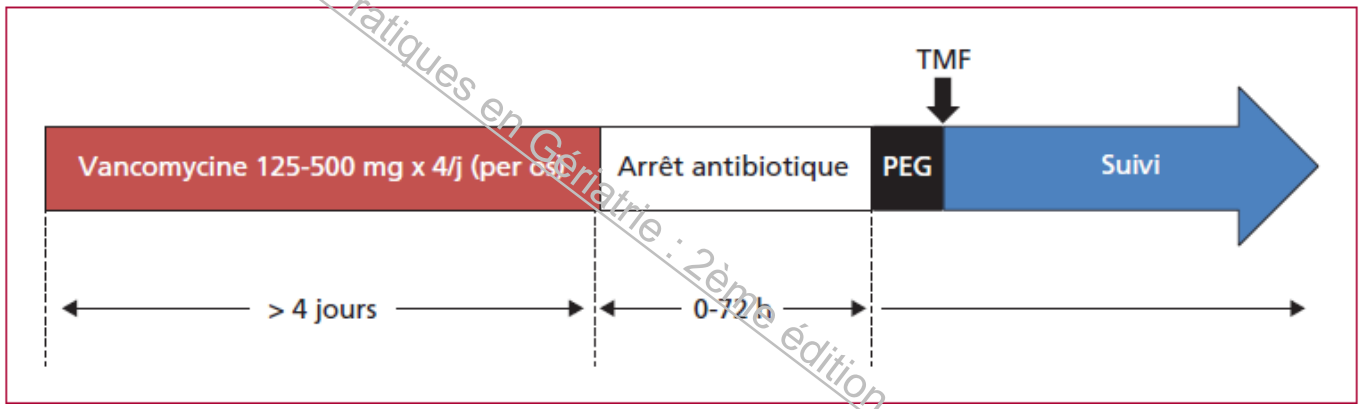
Recherches bactériennes sur un prélèvement de selles émis dans la semaine précédant le don

Bactéries	Méthode recommandée (sur selle)[1]
Bactéries productrices de carbapénémases	Culture sur deux milieux spécifiques différents
Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	
Campylobacter sp.	Recherche d'antigènes par technique ELISA[2]
C. difficile	Culture sur milieu spécifique permettant la germination des spores
E. coli producteur de vérotoxine	Recherche des gènes stx1 et stx2 par PCR[2]
Listeria sp.	Culture d'une selle sur milieu spécifique ALOA (Agar Listeria selon Ottaviani et Agosti)
Salmonella sp.	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
Shigella sp.	Culture sur milieu spécifique
Vibrio sp.	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
Yersinia sp.	Culture sur milieu CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin)

Journée Scientifique de Gériatrie Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante

Harry Sokol[1], Tatiana Galperine[2], Nathalie Kapel[3], Pierre Bourlioux[4][5], Philippe Seksik[1], Frédéric Barbut[6], Julien Scanzi[7], François Chast[4][8], Rui Batista[4][8], Francisca Joly[9], Anne-Christine Joly[10], Anne Collignon[11], Benoit Guery[2], Laurent Beaugerie[1], pour le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF)[12]



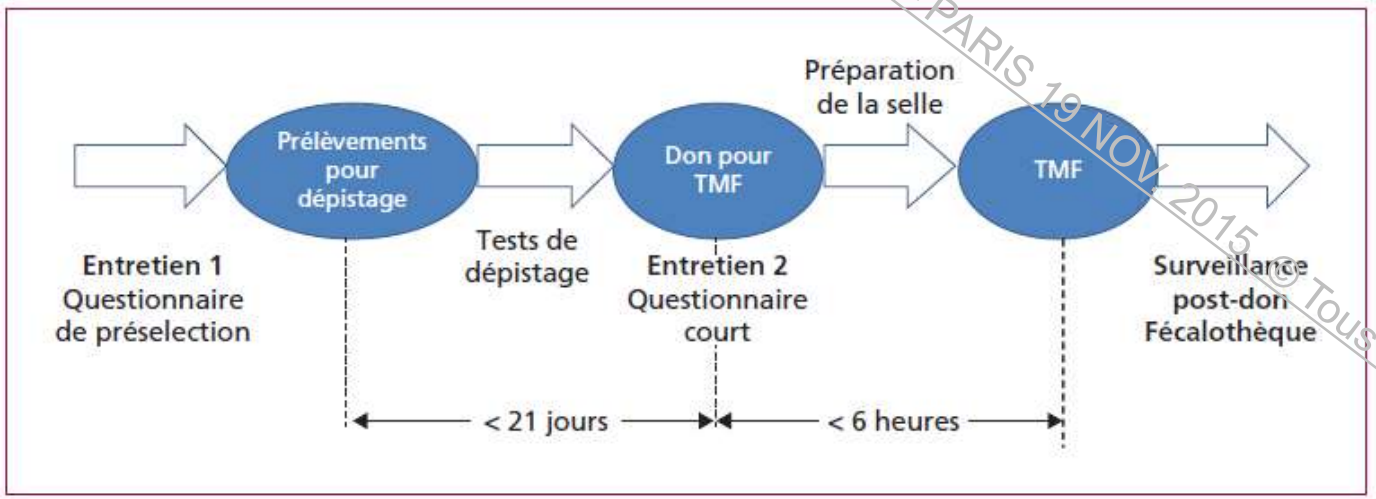


Tableau 1. Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)

Informations	Critères d'exclusion au don	Critères de sélection avec appréciation individuelle
Co-morbidités	■ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don ■ **Pathologie chronique connue** ■ **Antécédent de fièvre typhoïde**	Donneurs avec antécédents familiaux : – MICI (lien de parenté) – maladies auto-immunes (lien de parenté) – cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition) Donneurs avec antécédents personnels d'hypertension artérielle ou hypercholesterolemie non compliquée
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un **traitement au long cours**[1] Prises d'antibiotiques dans les 3 mois[1]	Traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholesterolemie non compliquée
Voyages	■ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ■ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ■ **Hospitalisations à l'étranger** de plus de 24 h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)[2]	Consommation de gibier (doit faire rechercher une trichinose dans le bilan de dépistage)
Âge	Donneur mineur[3]	Donneur âgé (> 65 ans)[4]
Statut pondéral	Non limitant	Donneur avec IMC > 30[5]

Tableau 2. Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

	Sang (sérologies)	Selles
Bactéries	*Treponema pallidum (TPHA, VDRL)*	*Clostridium difficile* *Coproculture standard : Salmonelle, Yersinia, Shigelle, Campylobacter* Bactéries multirésistantes aux antibiotiques[1]
Virus[1]	Virus de l'immunodéficience humaine (HIV) Virus T-lymphotropique humain (HTLV) Virus des hépatites A, B, C et E (HVA HVB HVC HVE) Cytomégalovirus (CMV)[3]	Norovirus[2] Rotavirus[2] (uniquement si le donneur est un enfant ≤ 8 ans)
Parasites	*Strongyloïdes stercoralis*[4] *Amibiase*[4] *Trichinella sp.*[5]	*Strongyloïdes stercoralis Cryptosporidium sp.* (Si patient immunodéprimé)[6] *Cyclospora sp.*[6] *Entamoeba histolytica*[6,7] *Giardia intestinalis*[6] *Isospora sp.*[6] *Microsporidies*[6]

Journée Scientifique de Brocq - Pratique en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

TMF en questions

Mode de réalisation

- Screening
- Donneur universel
- Congélation
- Deshydratation
- Donneur unique vs multiple
- Administration haute vs basse
- Flore synthètique

Risque

- Obésité
- Pathologie auto immune
- Néoplasie ?

Journée Scientifique de Broca : Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Gériatrie – Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Artificial Poop, RePOOPulate, May Lead To Synthetic Fecal Transplants

SCIENTIFIC AMERICAN

Posted: 01/11/2013 8:50 am EST | Updated: 01/11/2013 8:50 am EST

158 104 29

Share Tweet Comment

ADVERTISEMENT

AdChoices

Le Futur

- ATB anti ICD
- De nouveaux antibiotiques actifs sur *C.difficile* sont
  - cadazolide (phase II),
  - surotomycine (phase III),
  - 479 SMT19969 (modèles expérimentaux).
- Immunisation passive
  - Faisabilité
- Immunisation active (vaccination)
  - Qui vacciner ? Rappel ?

Journée Scientifique de Bréca Pratiques en Gériatrie : 3ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Prévention

- Prévention primaire : Bon usage antibiotique
- Prévention secondaire :
- Prise en charge d'un cas avec mesure d'hygiène adaptée
  - diagnostic rapide des ICD
  - isolement géographique / *cohorting* (levée 48-72h après fin des symptômes)
  - précautions « contact »/ port de gants/ hygiène des mains : inefficacité des SHA
  - entretien des locaux (hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif)

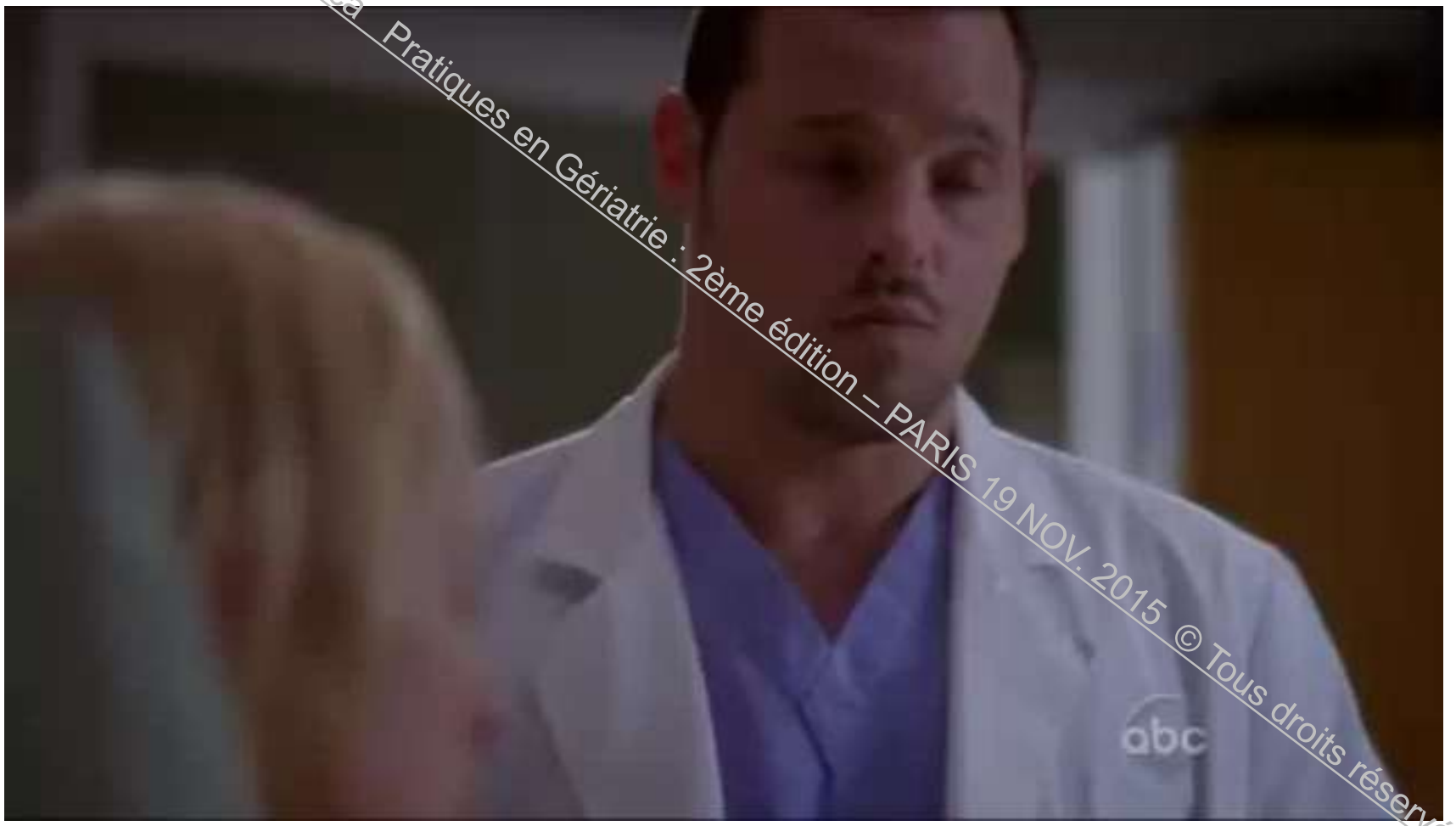
Journée Scientifique de Broca _ Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Mon avis

- Renforcer la traçabilité des ICD
- Rares indications au MTZ
- Peu de risque avec le TMF
- Limiter antibiothérapie dans population fragile
- Mesures d'isolement adaptées

Journée Scientifique de Broca Pratique en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

RePOOPuler !



Journée Scientifique de Broca _ Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Traitements possibles

- Même traitement que la cure initial
- Vanco
- Fidaxo
- Probiotique
- TMF
- Association vanco RFP

Journée Scientifique de Broca : Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Prise en charge des récidives

- Correction des FD
  - Arrêt des antibiotiques (OR de récurrence ≈ 4)
  - Arrêt des inhibiteurs de la pompe à proton (OR ≈ 2)

- En cas de récurrences multiples (faible niveau de preuve) :
  - vancomycine à hautes doses puis progressivement décroissantes (efficacité : 30-40 %)
  - immunisation passive par Ig IV (300-500 mg/kg)
  - transplantation fécale

Journée Scientifique de Broca "Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Garey. J Hosp Infect 2008;70:298. Tedesco. Am J Gastroenterol 1985;80:867. McFarland. Am J Gastroenterol 2002;97:1769

Rifamixine

Table 1. Summary of data on recurrent *Clostridium difficile*–associated diarrhea (CDAD) episodes and treatments.

Patient	Age, years	No. of episodes of CDAD	Total duration of CDAD treatment, days	Time between episodes,[a] days ± SD (range)	Regimens[b]	Duration of symptom-free follow-up[c]
1	69	6	146	12.6 ± 10.2 (1–28)	M, M, V, V/Rf, V_t and V/Sb, V	431
2	83	7	372	6.8 ± 6.6 (1–19)	M, V_t, V/Rf(x3), V_t, V_t	75
3	80	7	196	2.3 ± 2.2 (1–6)	M/V, M, V, M, V_t, V/Sb, V	410
4	81	4	79	13.3 ± 2.9 (10–15)	M, M, V, V_t	285
5	56	5	176	9.8 ± 6.7 (4–16)	V, V, M, V_t, V	51
6	43	5	92	12.8 ± 7.3 (3–20)	M, M, V, V/Rf, V	253
7	88	4	78	24.0 ± 30.8 (1–59)	M, M, V, V	85
8	76	8	323	11.3 ± 18.9 (1–54)	M, M, M/V, M_t, M_t, V_t, V/Lac, V[d]	277
Mean value ± SD	72 ± 15.3	5.8 ± 1.5	182.8 ± 111.5	10.5 ± 12.9	…	233.4 ± 149.1

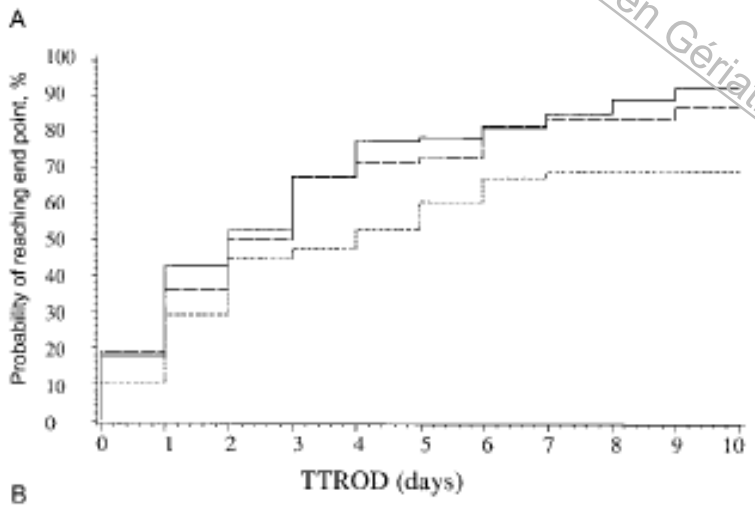
- Disponible sur ATU
- Durée de traitement 15j 100 à 200 mg/j
- Chez patient traité asymptomatique
- Efficacité d'1 ou 2 cures
- Attentions aux résistances

Johnson *et al. CID* 2007

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Antitoxinique

- Tolevamer : Polymère anionique soluble capable de fixer les toxines A et B
- Abandonné : inefficacité en traitement de 1re intention
- Mais effet dans la prévention des rechutes



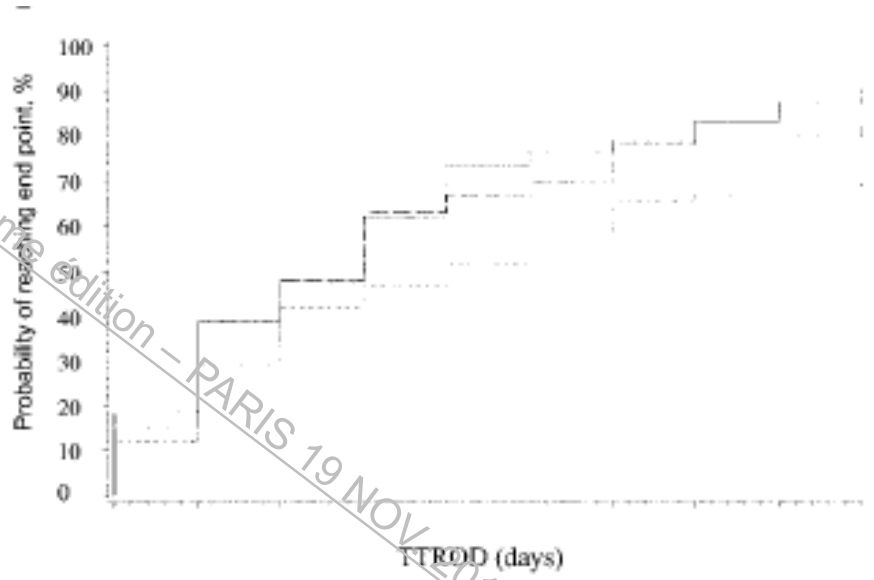


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of cumulative distribution of time to resolution of diarrhea (TTROD) for patients receiving 500 mg per day of vancomycin *(solid line)*, 6 g per day of tolevamer *(dashed line)*, or 3 g per day of tolevamer *(dotted line)* according to whether they are included in the per-protocol data set *(A)* or the full analysis data set *(B)*.

<u>Arret de la diarrhée à 48 h:</u>
Vanco 500: 73/80 91%
Tolevamer 6g: 58/70 83%
Tolevamer 3g: 48/72 67%

Louie TJ *et al.* CID 2006; 43: 411-20

Journée Scientifique de Broca "Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV 2015 ©Tous droits réservés

Tolevamer vs Vanco : effets 2aires

Table 6. Adverse events commonly associated with *Clostridium difficile*–associated diarrhea (CDAD) and adverse events that might result from polymer therapy regardless of causality.

Adverse event	No. (%) of patients		
	Tolevamer 3-g group (n = 96)	Tolevamer 6-g group (n = 94)	Vancomycin 500-mg group (n = 96)
Nausea	15 (16)	12 (13)	20 (21)
Hypokalemia	16 (17)	22 (23)[a]	7 (7)
Vomiting NOS	9 (9)	7 (7)	5 (5)
Constipation	5 (5)	2 (2)	11 (11)
Abdominal pain NOS	7 (7)	4 (4)	5 (5)
Flatulence	4 (4)	6 (6)	1 (1)
Antibiotic-associated colitis	3 (3)	2 (2)	2 (2)

Louie TJ *et al.* CID 2006; 43: 411-20

Journée Scientifique de Brocas - Pratiques en Gériatrie : 8ème édition – PARIS, 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Les probiotiques

- Les probiotiques (ex. : Saccharomyces boulardii) pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des ICD.
- Plusieurs cas d'infarctus mésentérique dans des cas de pancréatites aiguës, conduisant à son éviction de l'arsenal thérapeutique [10,48].

Fidaxomicine (Dificlir®)

- Spectre étroit :
  - activité intrinsèque supérieure à celle de la vancomycine sur *Clostridia* spp.
  - activité faible sur les autres bactéries de la flore fécale (exclusivement sur les Gram positif)
- Effet moindre sur la flore fécale que la vancomycine
- Sélection de résistance possible in vitro, décrite in vivo
- Activité antitoxinique
- Effet post-antibiotique
- Diffusion systémique minime

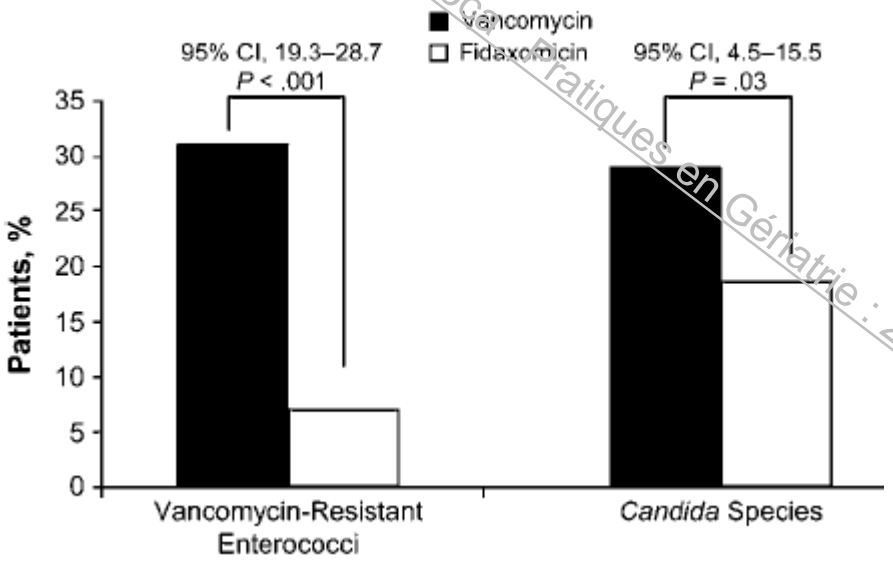
Duggan. Drugs 2011;71:2445

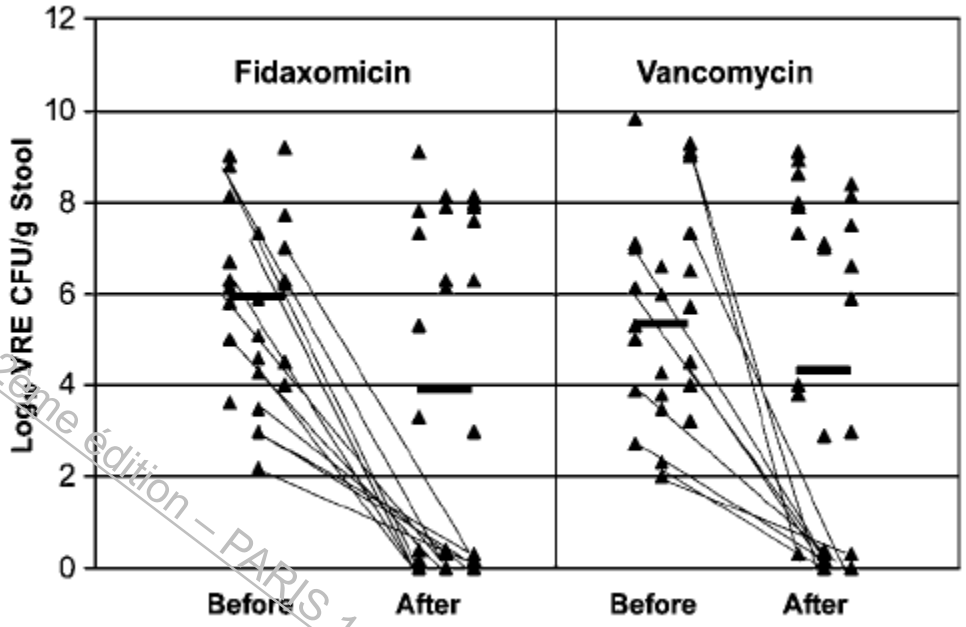
En cas de poursuite de l'ATB antérieure

Analyse poolée des 2 études (phase III) vanco vs fidaxo (effectif total n= 999)

Mullane. Clin Infect Dis 2011;53:440

Risque d'émergence d'ERV





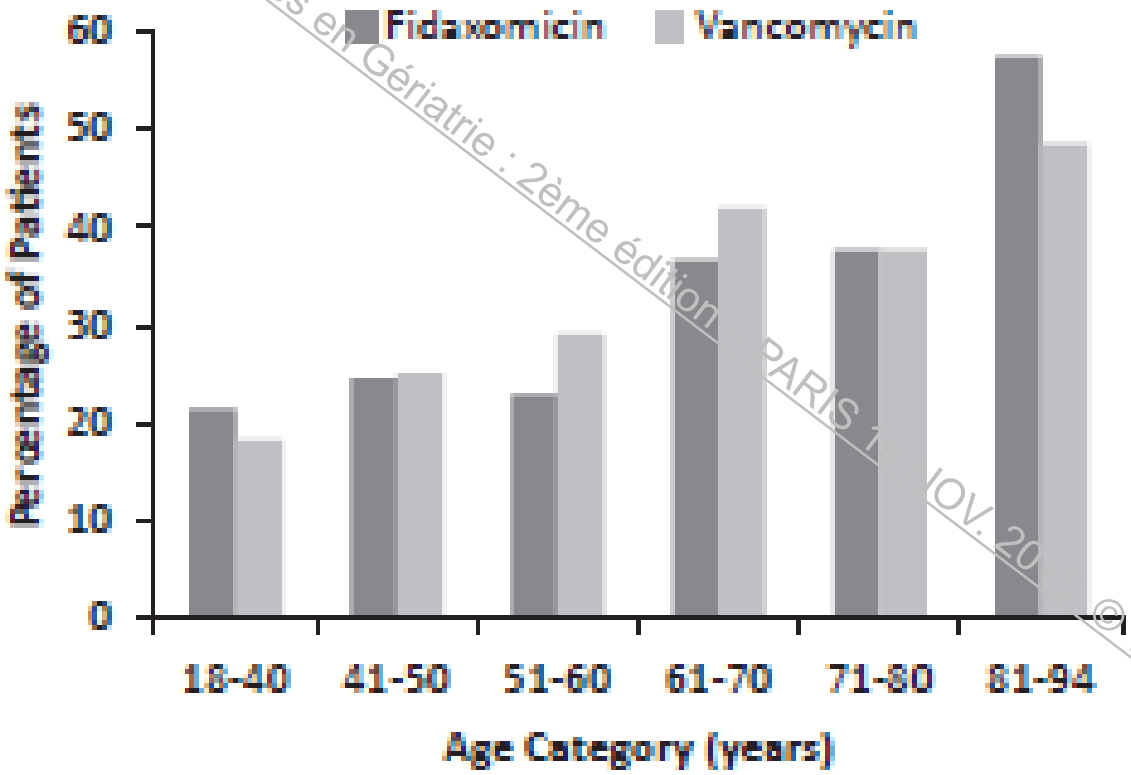
Culture des selles pour ERV et candida avant et après traitement
Patient négatifs à l'entrée>> mesure de l'acquisition d'ERV
Patient positif mesure de la concentration d'ERV
Recherche de R à la fidaxomycine
ERV après fidaxo >> Cmi augmenté
Mais sous population ERV avec CMI augmenté à la fidaxo en prétraitement

Nerandzic MM. CID 2012: 55 (sup 2)

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Effect of Age on Treatment Outcomes in *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, MD, Mark A. Miller, MD,† Derrick W. Crook, MD,‡ Arnold Lentnek, MD,§ Louis Bernard, MD,‖ Kevin P. High, MD,# Youe-Kong Shue, PhD,** and Sherwood L. Gorbach, MD **††*



Journal compilation © 2013, The American Geriatrics Society

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition PARIS 1 NOV. 20 © Tous droits réservés

Transplantation fécale

(« poop » transplant)

- Principe : remplacement de la flore fécale altérée par une flore normale prélevée chez un donneur sain
- Chez le donneur : éliminer pathogènes transmissibles (syphilis, hépatites virales et VIH)
- Modalités d'administration hétérogènes
  - Voie basse (risque de perforation) vs haute (moins bien accepté)
  - Quantité variable
  - Préparation hétérogène
  - Lien avec donneur variable.
- 3 essais comparatifs actuellemnt ex : FECAL (Fecal therapy to Eliminate Clostridium difficile Associated Long-Standing diarrhea)

Journée Scientifique de Bréa « Pratiques en Séniatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV 2015 © Tous droits réservés

Revue de la littérature

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

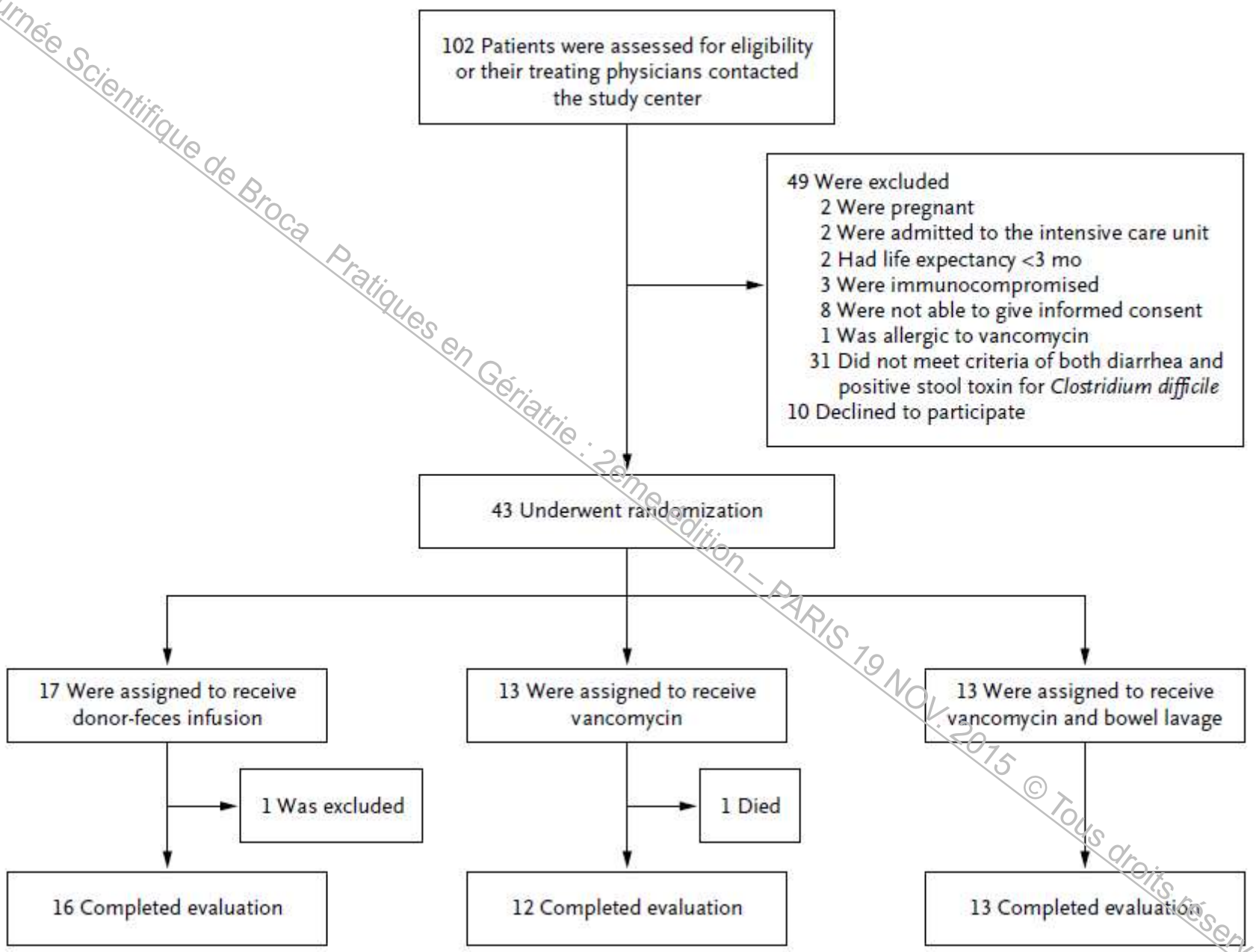
317 patients traités

27 Séries de cas + cas cliniques

Efficacité globale : 92%

Protocoles variables

Gough *et al. CID* 2011



Journée Scientifique de Broca _ Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Immunisation passive

- 2005 vaccin à anatoxines A et B : résultats prometteurs sur 3 patients avec récidives multiples .
- Essai clinique international phase 3 vs placebo (Sanofi-Pasteur) en cours>>indication : prévention primaire des ICD.
- Question :
  - Quelle population cible ?
  - Durée de l'immunisation ?

Dinh et al. Rev med int. 2015

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie 2ème édition PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

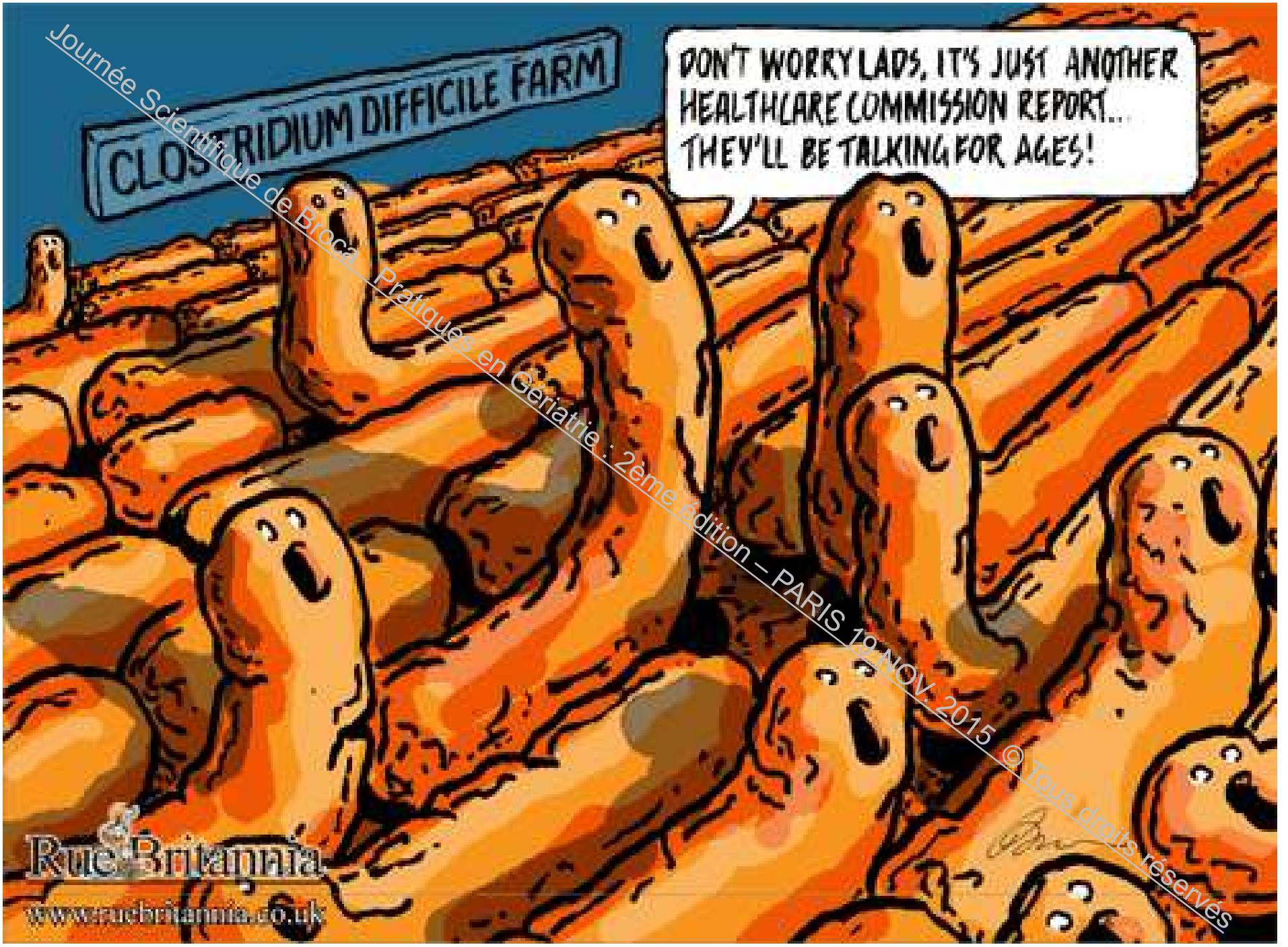
Prévention des ICD

- Bon usage ATB
- Lutte contre FDR
- Lutte contre transmission croisée

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Conclusions

- Correction du FD (ATB inducteur) ++++
- Vancomycine > Métronidazole ?
- Problème des récidives
- En cas de récurrences multiples : vancomycine prolongée/ fidaxomicine
- Fidaxomicine
  - Caractéristiques attractives
  - Recul faible
  - Efficacité clinique intéressante
  - En 1re ligne ? En cas de récidive ?
  - Chez sujets à risque de récurrence ? >> comment les identifier ?
  - Si traitement antibiotique inducteur poursuivi ?
- TMF



Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Broca : Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19

Conclusions

- Fréquence en gériatrie +++
- Formes récidivantes +++
- MTZ = has been ?
- Nouvelles stratégies thérapeutiques
- TMF
- Prévention : bon usage antibiotique

Cas clinique

- Patiente de 85 ans se présente au SAU pour « diarrhées »
- ATCD :
  - Diabète
  - HTA
  - Néo sein considéré guéri
  - Insuffisance rénale chronique modérée (créat 125 umol/l)
- HDM :
  - Pas d'hospitalisation récente
  - Prise ATB pour « bronchite » il y a 7 jours

Journée Scientifique de Bonnes Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Infection à *Clostridium difficile* ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Comment faire le diagnostic ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Quels FDR présente la patiente ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Suite (1)

- 4 selles liquides/24h
- Douleur abdominale
- Température : 38°C
- Leucocytose 15 000/mm3
- Créatinine sérique : 150 umol/l
- CRP 150
- Diagnostic positif d'ICD sur examen de selles (Toxine +)

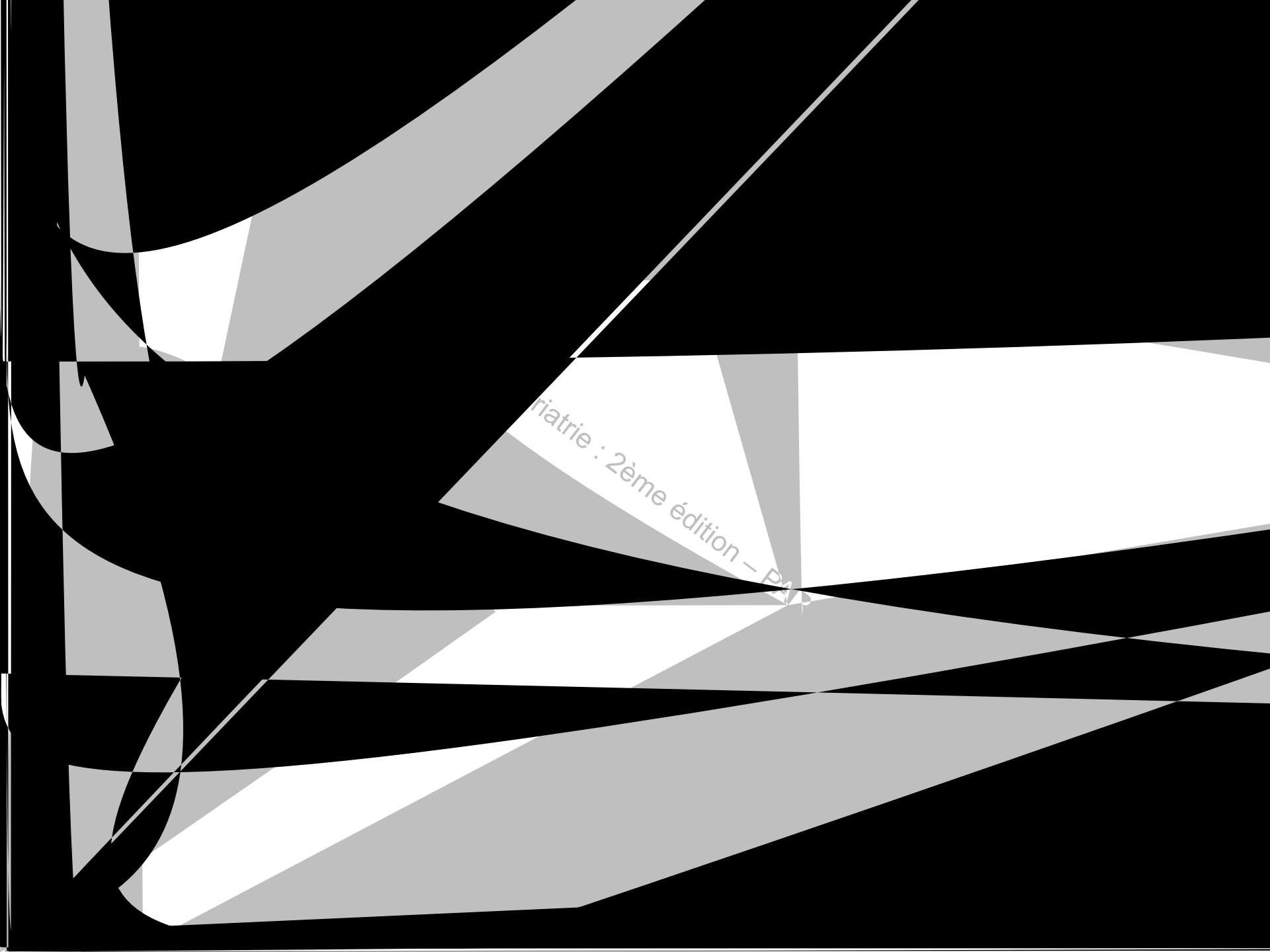
Journée Scientifique de Bréqo Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV 2015 © Tous droits réservés

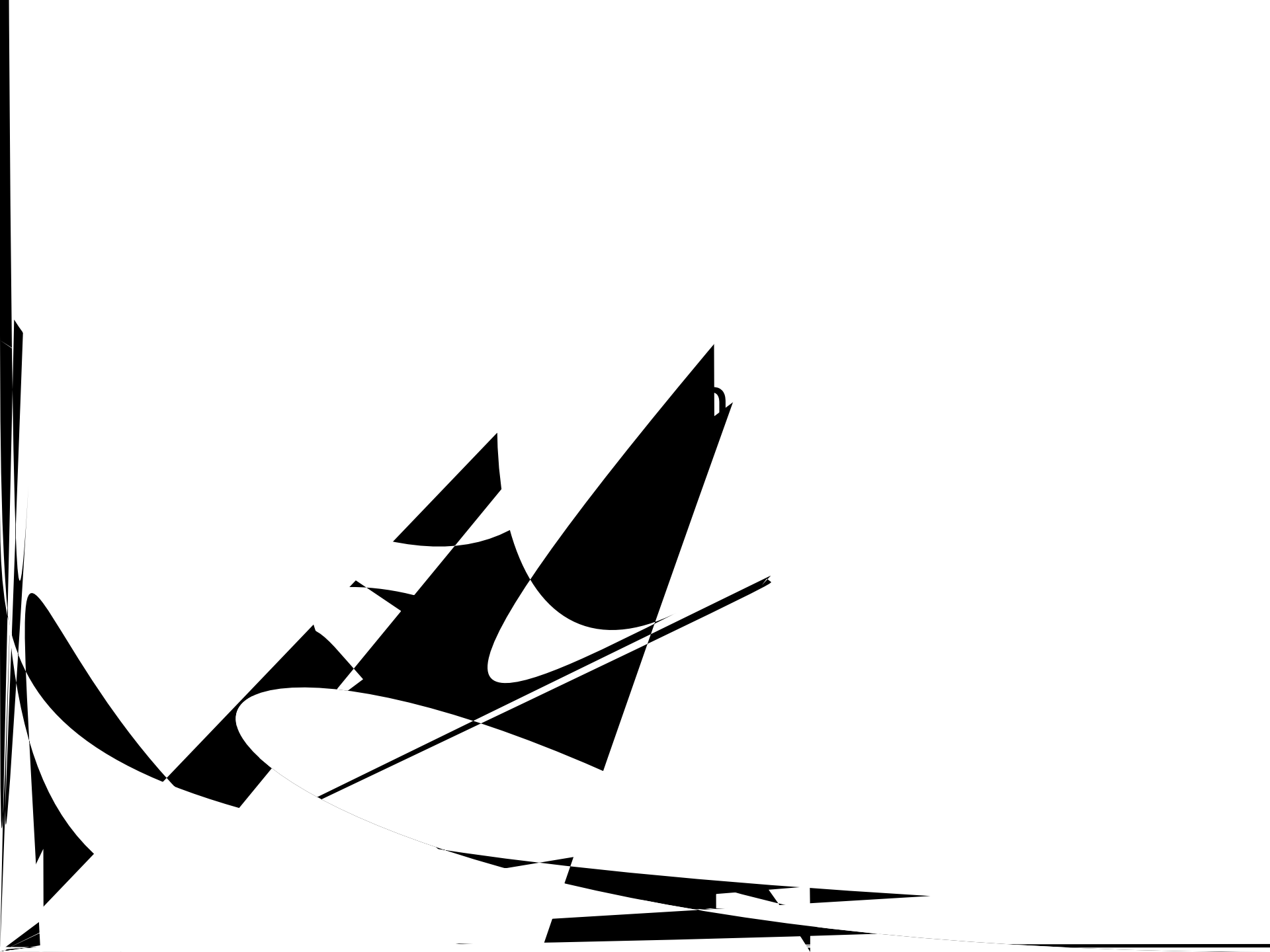
Est ce grave/sévère ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Quel traitement ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés


riatrie : 2ème édition – P



Prise en charge

- Prise en charge non spécifique :
  - Réanimation, remplissage, amines, correction des THE….
  - Correction des FDR

- ATB :
  - Vanco per os/MTZ IV

- Chirurgie ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Suite (2)

- La patiente va finalement mieux et rentre à domicile
- 20j plus tard elle présente à nouveau une symptomatologie d'ICD
- Que vous confirmez à l'examen microbiologique

Journée Scientifique de Broca : Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Immunisation active/AC monoclonaux

- Le traitement par anticorps monoclonaux antitoxines A et B a été évalué dans une étude randomisée, double insu, contrôlée versus placebo comparant l'efficacité sur les récidives des anticorps monoclonaux humains, antitoxine A (CDA1) et B (CDB1) chez des patients symptomatiques traités préalablement par vancomycine ou métronidazole, à la posologie de 10mg/kg en administration unique, par voie IV. Le critère d'évaluation principal était la récidive dans les 84jours, quel que soit le nombre d'épisodes antérieurs d'ICD, et quelle que soit la souche. L'étude a montré une diminution
- importante du taux de récidive dans le bras anticorps monoclonaux 460 (7 % versus 38 % dans le groupe placebo, p = 0,006) [56]. Cet essai 461 a permis de débuter un nouvel essai de phase 3 dont l'objectif 462 est la prévention des

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2016 © Tous droits réservés

MERCI !!

- Remerciements
  - Alban Le Monnier (HPSJ)
  - Frédéric Barbut (CNR)
  - Catherine Eckert (CNR)
  - Jean Luc Meynard (St Antoine)
  - Frédérique Bouchand (RPC)
  - Jean Ralph Zahar (Angers)
  - Pierre Bergé (Marseille)

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Infections graves/compliquées

- Définition
- Incidence
- Prise en charge

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Prévention

- Bon usage ATB
- Porteur sains ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Brides - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

- **Prévention des ICD**
- – préventionprimaire=prescriptionantibiotiqueraisonnée
- – réduction de prescription de certains antibiotiques corrélée à la réduction de l'incidence des ICD
- • **Prévention de la transmission croisée** – diagnosticrapidedesICD
- – isolementgéographique/*cohorting*(levée48-72haprèsfindessymptômes) – précautions«contact»
  – renforcementduportdegants
- – renforcementdel'hygiènedesmains
- inefficacité des produits hydro-alcooliques
- seule l'action mécanique du lavage est efficace
- – entretiendeslocaux(hypochloritedesodiumà0,5%dechloreactif)
- Dubberke ER, ICHE 2008, 29, S81-92.
  Voberg R. Clin Microbiol Infect. 2008 May;14 Suppl 5:2-20

Hygiène

- Désinfection
- Prévention de la transmission croisée
- Gestion des excreta
- Si épidémies : cohorting

IGR 3 juillet 2014

Journée Scientifique de Broca _ Pratiques en Gériatrie: 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques des Infections à *Clostridium difficile*

Aurélien Dinh
Unité des maladies infectieuses, Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP
Hôpitaux universitaires Paris ile de France Ouest
Université Versailles St. Quentin

Entité hétérogène

- Portage asymptomatique
- Diarrhées modérées (Bristol score)
- Diarrhées importantes
- CPM gravissime
- Choc toxinique

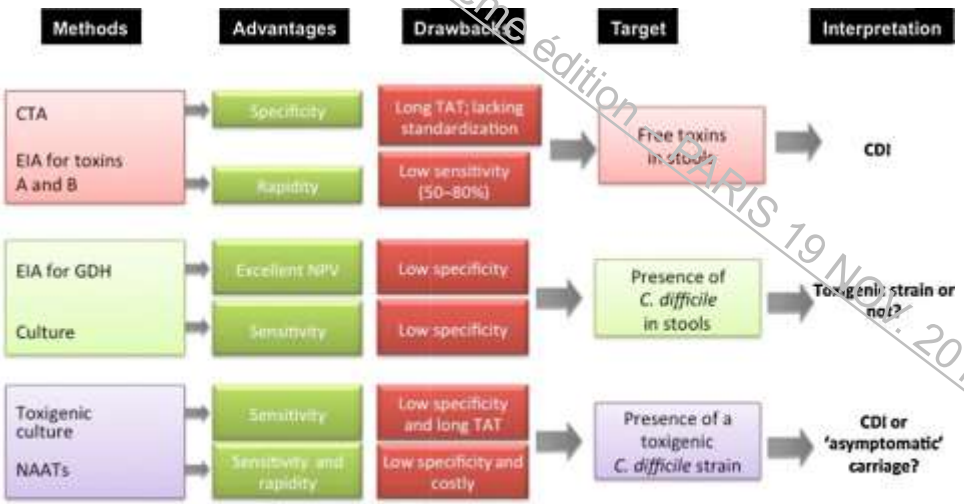
- Rechutes fréquentes

- Epidémiologie des souches (clones hypervirulents)
- Hétérogénéité des doses
  - vanco 125mgX4/j>> 500mgX4/j
  - Flagyl 250mgX3/J>> 500mgX3/j
- 2 problèmes majeurs
  - Cas aigu grave (>>tigé ?)
  - Récidive !!
- Sujets non élucidés
  - Score de gravité ?
  - FDR de gravité/de récidive

Journée Scientifique de Bronchopneumologie Gériatrie : 2ème édition PARIS le 6 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Comment faire le diagnostic ?

- Pas de gold standard/ collaboration cliniciens-microbiologiste



EIA, enzyme immunoassay; CTA, stool cytotoxicity assay;
GDH : glutamate dehydrogenase; TAT, turnaround time, NPV : negative predictive value

Journée Scientifique de Brocas Pratiques en Gériatrie : 2ème édition PARIS 19 Nov. 2015 © Tous droits réservés

Mental changes due to microbiome alteration and manipulation?

THE NEW YORKER

- « Slide Show: The World's Brightest Cities
- Main
- Object of Interest: Cheese Powder »

November 11, 2013

"The E. Coli Made Me Do It"

Posted by *James T. Rosenbaum*

La flore intestinale joue avec notre mental

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | 23.03.2012 à 20h08 • Mis à jour le 26.09.2012 à 18h58

Par Marc Gozlan

ESCMID Online Lecture Library
@ by author

Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity

Janet G. M. Markle,[1,2] Daniel N. Frank,[3] Steven Mortin-Toth,[1] Charles E. Robertson,[4] Leah M. Feazel,[3] Ulrike Rolle-Kampczyk,[5] Martin von Bergen,[5,6,7] Kathy D. McCoy,[8] Andrew J. Macpherson,[8] Jayne S. Danska[1,2,9]*

Microbial exposures and sex hormones exert potent effects on autoimmune diseases, many of which are more prevalent in women. We demonstrate that early-life microbial exposures determine sex hormone levels and modify progression to autoimmunity in the nonobese diabetic (NOD) mouse model of type 1 diabetes (T1D). Colonization by commensal microbes elevated serum testosterone and protected NOD males from T1D. Transfer of gut microbiota from adult males to immature females altered the recipient's microbiota, resulting in elevated testosterone and metabolomic changes, reduced islet inflammation and autoantibody production, and robust T1D protection. These effects were dependent on androgen receptor activity. Thus, the commensal microbial community alters sex hormone levels and regulates autoimmune disease fate in individuals with high genetic risk.

ESCMID Online Lecture Library
@ by author
Journée Scientifique de Bruce - Pratiques en Gériatrie, 2ème édition - PARIS, 19 Nov. 2015 - © Tous droits réservés

Vol 444|21/28 December 2006|doi:10.1038/nature05414

An ... with ... ie ... rvest

Peter J. Tu... rey I. Gordon[1]

nature ... .1038/nature07540

LE...

A core gut microbiome in obese and lean twins

Peter J. Turnbaugh[1], Micah Hamady[3], Tanya Yatsunenko[1], Brandi L. Cantarel[5], Alexis Duncan[2], Ruth E. Ley[1], Mitchell L. Sogin[6], William J. Jones[7], Bruce A. Roe[8], Jason P. Affourtit[9], Michael Egholm[9], Bernard Henrissat[5], Andrew C. Heath[2], Rob Knight[4] & Jeffrey I. Gordon[1]

Obesity is associated with phylum-level changes in the microbiota, reduced bacterial diversity and altered representation of bacterial genes

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie, 2ème édition - PARIS, 19 Nov. 2015 - Tous droits réservés

ESCMID Online Lecture Library
© by author

Can FMT make you fat?

Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation

Neha Alang[1] and Colleen R. Kelly[2]

[1]Department of Internal Medicine, Newport Hospital, and [2]Division of Gastroenterology, Center for Women's Gastrointestinal Medicine at the Women's Medicine Collaborative, The Miriam Hospital, Warren Alpert School of Brown University, Providence, Rhode Island

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection. We report a case of a woman successfully treated with FMT who developed new-onset obesity after receiving stool from a healthy but overweight donor. This case may stimulate further studies on the mechanisms of the nutritional-neural-microbiota axis and reports of outcomes in patients who have used non-ideal donors for FMT.

Open Forum Infectious Diseases

DOI: 10.1093/ofid/ofv004

- 32 year old woman with recurrent CDI
- Rx colonoscopic FMT
- 15.5 kg weight gain 16 months post FMT
- 18.6kg weight gain 36 months post FMT

- No weight loss during "several months" rCDI

ESCMID Online Lecture Library
@ by author

Can FMT cause septic shock?

Tempered Enthusiasm for Fecal Transplant

To the Editor—The attraction of fecal microbiota transplant (FMT) as a treatment for *Clostridium difficile* infection (CDI) is based on reported efficacy and safety [1, 2]. At our institution, we had used FMT in 10 refractory cases without complication. Our most recent FMT has tempered our enthusiasm.

Early on the third day after FMT, the patient noted recurrent abdominal pain. He was newly hypotensive (blood pressure 68/41 mm Hg), tachycardic (140 beats per minute), and tachypneic (28 breaths per minute). His WBC count was $600 \times 10^3/\mu L$, and blood cultures grew *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Lactobacillus casei*. A CT scan revealed a dilated colon (10 cm) and pneumoperitoneum. During an emergent surgical procedure, it was found that the G-tube was dislodged, producing the free air; there was no bowel perforation or overt peritonitis. The massively dilated colon was resected, but the patient's septic shock proved refractory to aggressive intensive care and he died on the fourth day after FMT.

Clinical Infectious Diseases 2014;59(2):319

ESCMID Online Lecture Library
@ by author

Short- and long-term risks of FMT

- Possible transmission of known & unknown pathogens
  - Norovirus gastroenteritis after FMT for treatment of C. difficile infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts
- Complications (intestinal perforation, septic shock)
- Incomplete understanding of the complex interactions between the host and intestinal microbiota
  - Can FMT lead to unintended consequences?
  - Flare of inflammatory bowel disease, previously quiescent for 20 years, has been described after FMT
  - Mouse models have been able to show the induction of colitis through transfer of microbiota

ESCMID Online Lecture Library
@ by author

Rao K et al. ICHE 2014

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gastro-Entérologie. 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Abstract

Background

Clostridium difficile infection (CDI) continues to be a frequent and potentially severe infection. There is currently no validated clinical tool for use at the time of CDI diagnosis to categorize patients in order to predict response to therapy.

Methods

Six clinical and laboratory variables, measured at the time of CDI diagnosis, were combined in order to assess their correlation with treatment response in a large CDI clinical trial database (derivation cohort). The final categorization scheme was chosen in order to maximize the number of categories (discrimination) while maintaining a high correlation with clinical cure assessed two days after the end of therapy. Validation of the derived scoring scheme was done on a second large CDI clinical trial database (validation cohort). A third comparison was done on the two pooled databases (pooled cohort).

Results

In the derivation cohort, the best discrimination and correlation with cure was seen with a five-component ATLAS score (age, treatment with systemic antibiotics, leukocyte count, albumin and serum creatinine as a measure of renal function), which divided CDI patients into 11 groups (scores of 0 to 10 inclusive) and was highly correlated with treatment outcome (R^2=0.95; P<0.001). This scheme showed excellent prediction of cure in the validation cohort (overall Kappa=95.2%; P<0.0001), as well as in the pooled cohort, regardless of treatment (fidaxomicin or vancomycin).

Conclusions

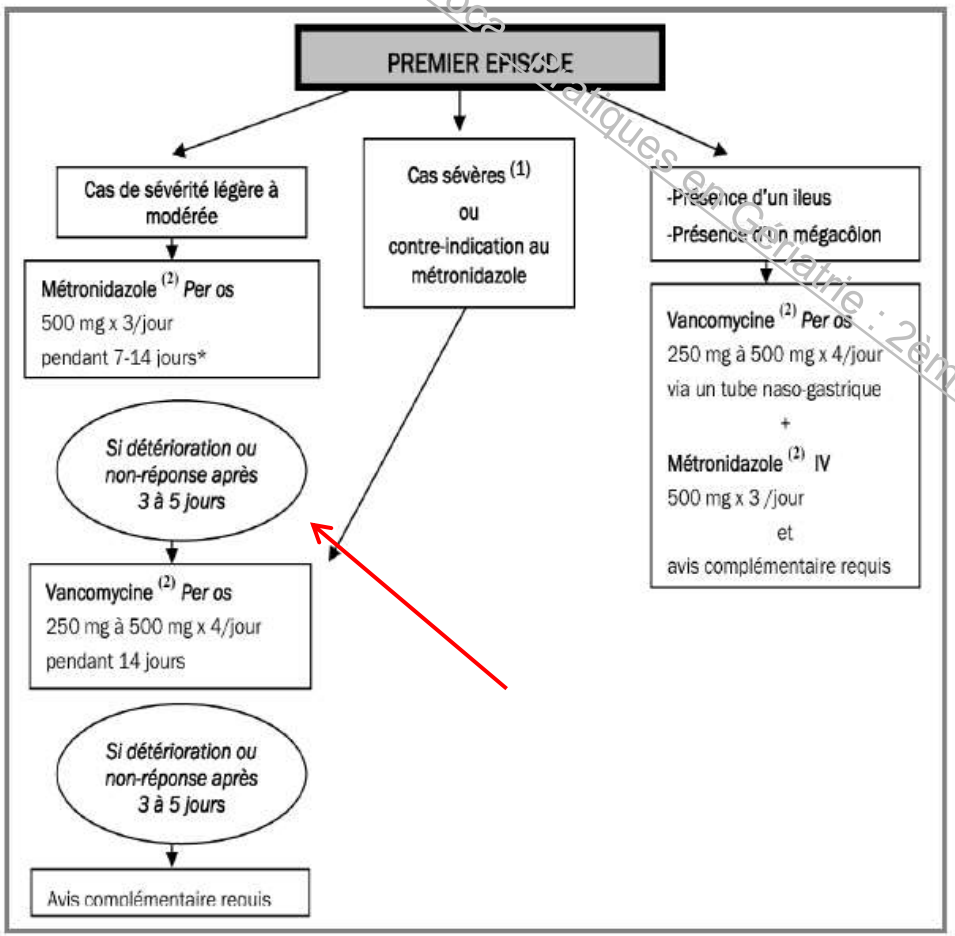
A combination of five simple and commonly available clinical and laboratory variables measured at the time of CDI diagnosis, combined into a scoring system (ATLAS), are able to accurately predict treatment response to CDI therapy. The ATLAS scoring system may be useful in stratifying CDI patients so that appropriate therapies can be chosen to maximize cure rates, as well as for categorization of patients in CDI therapeutic studies in order allow comparisons of patient groups.

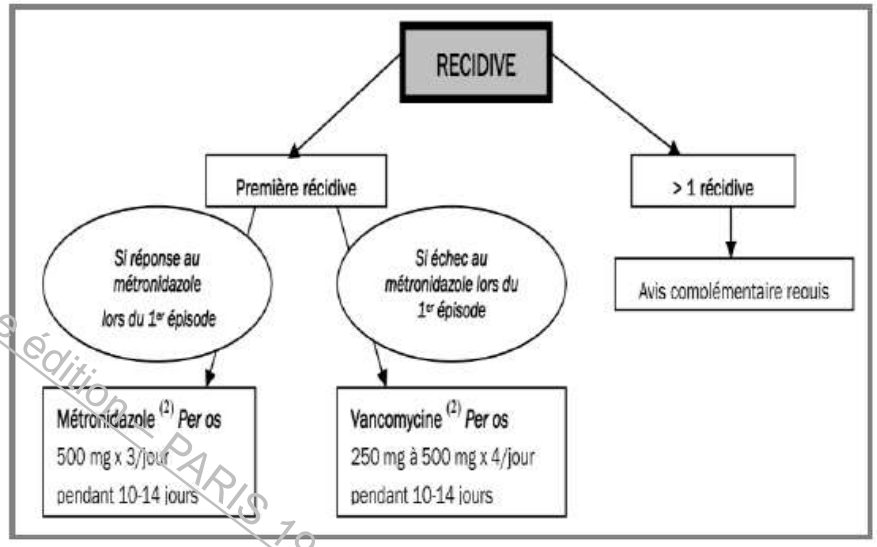
Prévention

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV 2016 © Tous droits réservés

Haut Conseil de la santé publique





- **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

Recommandations françaises 2008

- Retrait de l'antibiotique >> guérison dans 25 % des cas
- Doit être effectué chaque fois que possible
- Si non envisageable >> substituer par un autre antibiotique (aminosides, sulfamides, macrolides, vancomycine, tétracycline)
- En établissement de santé, traiter tous les cas symptomatiques par antibiotiques
  - 1re intention : métronidazole per os 500 mg x 3/j pendant 7-14 jours
  - Formes sévères, contre-indication ou non-réponse au métronidazole en 3 à 5 jours :
    vancomycine per os 250 à 500 mg x 4/j pendant 14 jours
- 1re récurrence : reprendre traitement efficace en 1re ligne
- Echec 1re ligne, > 1 récurrence : avis complémentaire requis

Journée Scientifique de Brocas "Pathologies en Gériatrie" 2ème édition – PARIS, 18 NOV. 2016 © Tous droits réservés

Molécule de choix pour traiter un diarrhée à *Cl. difficile*

- Efficacité rapide sur les symptômes (confort, isolement etc…)
- Diminuer ou supprimer le risque de récidive
- Efficace +++ *in vitro*
- Absorption systémique minime (nulle) et des concentrations fécales élevées
- Pas d'effets « collatéraux » sur la flore digestive >> préserver le microbiote intestinal
- Toxicité faible
- Coût intéressant

Journée Scientifique de Brocas Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Concentrations fécales

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.

Shanon-Lowe J. *et al.* BMJ 2010

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie 2ème édition PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Comparaison MTZ iv et po vs Vanco

- Cohorte prospective observationnelle monocentrique
- Comparant MTZ po vs MTZ iv vs Vanco po
- Population 265 patients avec CDAD modérée

TABLE 4 Findings of comparative analyses between two treatment regimens each[a]

	Met p.o. vs Met i.v. (ref)		Van vs Met p.o. (ref)		Van vs Met i.v. (ref)	
Endpoint	RR (95% CI)	*P*	RR (95% CI)	*P*	RR (95% CI)	*P*
Primary						
Recovery	1.56 (1.16–2.11)	0.0002	0.99 (0.84–1.17)	0.9	1.55 (1.12–2.14)	0.005
Continuing diarrhea	1.04 (0.36–3.05)	1	0.96 (0.33–2.82)	1	1 (0.27–3.74)	1
All-cause death	0.2 (0.09–0.41)	0.0001	1.28 (0.42–3.94)	0.74	0.25 (0.09–0.69)	0.002

Wenisch *et al.* AAC 2012

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Commentaires

- Pas une étude de non infériorité
- Score de gravité non validé
- Outcome : pas de prise en compte de la mortalité ni de la chirurgie, pas d'évaluation des complications,
- Guérison = définition clinique + microbiologique
- Poursuite de l'ATB initiale ?
- Pas d'évaluation de l'émergence d'ERV

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

© 2012 John Wiley & Sons A/S

Transplant Infectious Disease, ISSN 1398-2273

Case report

Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient

K. Neemann, D.D. Eichele, P.W. Smith, R. Bociek, M. Akhtari, A. Freifeld. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient.
Transpl Infect Dis 2012: **14**: E161–165. All rights reserved

Abstract: We present a case of severe *Clostridium difficile* infection (CDI) in a non-neutropenic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient who was treated successfully with fecal microbiota therapy after standard pharmacologic therapy had failed. Following naso-jejunal instillation of donor stool, the patient's symptoms resolved within 48 h. Bowel resection was averted. This is the first case in the literature, to our knowledge, to describe fecal microbiota therapy in a profoundly immunocompromised host with severe CDI. We propose that fecal microbiota therapy be considered as a therapeutic option in immunosuppressed patients with refractory severe CDI.

Journée Scientifique de Brocq - Pratiques en Gériatrie - 2ème édition - PARIS 16 Nov. 2015 - © Tous droits réservés

Avantages/inconvénient des techniques diagnostiques

Tableau 1 Méthodes de diagnostic des infections à *C. difficile*. Avantages et inconvénients.

	Méthodes				
	Test de cytotoxicité	Tests immuno-enzymatiques détectant les toxines	Biologie moléculaire	Culture toxigénique	GDH
Cible	Toxine B (+ Toxine A)	Toxine A ou toxines A + B	*tcdB* et/ou *tcdA*	Isolement de la bactérie et détermination de son pouvoir toxinogène in vitro	Glutamate deshydrogénase (GDH)
Avantages	Sensibilité ++ Spécificité +++ Méthode de référence	Spécificité +++ Rapidité	Sensibilité +++ Rapidité Identification présomptive du clone 027 (Xpert *C. difficile*, Cepheid)	Sensibilité +++ Méthode de référence Permet de réaliser un antibiogramme et de typer les souches	Sensibilité +++ Rapidité Excellente VPN
Inconvénients	Long (min 48 h) Absence de standardisation et infrastructure lourde Neutralisation de l'ECP	Coût ++ Faible sensibilité	Coût + ++ Peu spécifique (détection des porteurs asymptomatiques de souches toxinogènes) Présence d'inhibiteurs de la Taq polymérase dans les selles	Long Peu spécifique (détection des porteurs asymptomatiques de souches toxinogènes)	Coût + Peu spécifique (détection des souches toxinogènes et non toxinogènes)

ECP : effet cytopathogène ; VPN : valeur prédictive négative.

Journée Scientifique de Gériatrie Pratique de la Gériatrie : 2ème édition – Paris, 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés