



Traitement & Suivi

Traitement & Suivi

- **Quels sont les enjeux de la prise en charge ?**
 - Quelle prise en charge symptomatique ?
 - Quelle prise en charge spécifique pour les formes simples ?
- **Quelle stratégie thérapeutique dans les formes sévères ?**
 - Quelle prise en charge spécifique pour les formes sévères ?
 - Quelles indications pour la colectomie en urgence ?
- **Quelle conduite à tenir en cas de récurrence ?**
 - Après un 1^{er} épisode ICD
 - En cas de récurrences multiples (épisodes suivants) ?
 - Quelle place pour la transplantation de microbiote fécal ?
- **Que retenir à propos des modalités de suivi des patients ?**
- **Sur quels critères évaluer l'efficacité du traitement ?**
- **Faut-il traiter les patients asymptomatiques ?**
- **Synthèse des recommandations de l'ESCMID 2014**

Quels sont les enjeux de la prise en charge ?

Dr PERRITORE

Quels sont les enjeux de la prise en charge ?

Traitement
& Suivi

- Y penser et faire un diagnostic rapide
- Evaluer la sévérité et le risque de récurrence
- Traitement rapide et adapté, étiologique et symptomatique
- Eviter
 - Les récurrences
 - La transmission nosocomiale

Quelle prise en charge symptomatique ?

Traitement
& Suivi

- Arrêt des traitements antimicrobiens non indispensables
- Correction des troubles hydro-électrolytiques
- Eviter les traitements ralentisseurs du transit
- Eviter les inhibiteurs de la pompe à proton
- Prévention de la transmission

Quelle prise en charge spécifique pour les formes simples ?

Traitement
& Suivi

- En dehors des situations épidémiques (lien clair avec prise d'antibiotique) :
 - Possibilité d'une simple observation 48h (débuter le traitement au moindre signe de détérioration)

Traitement	Posologie	Durée	Grade
Métronidazole	500 mg x 3/j	Pendant 10 jours	A-I
Vancomycine ou	125 mg x 4/j ou		
Fidaxomicine	200 mg x 2/j	Pendant 10 jours	B-I
Si risque de récurrence			
Vancomycine ou	125 mg x 4/j ou	Pendant 10 jours	B-I
Fidaxomicine	200 mg x 2/j	Pendant 10 jours	B-I

Quelle stratégie thérapeutique dans les formes sévères ?

Traitement & Suivi

- **Vancomycine vs Métronidazole**

Vancomycine > Métronidazole dans les formes sévères

Infection	Vancomycine (%)	Metronidazole (%)
Infection Modérée	98 %	90 %
Infection sévère	97 %	76 %

Zar FA, et al. Clin Infect Dis 2007

Quelle prise en charge spécifique pour les formes sévères ?

Traitement & Suivi

- **Vancomycine vs Fidaxomicine**
- La fidaxomicine est aussi efficace que la vancomycine (mais peu d'information dans les formes très sévères)
- Recommandations européennes :
 - Vancomycine : 125 mg x 4/j pendant 10 jours (A-I)
 - Ou
 - Fidaxomicine : 200 mg x 2/j pendant 10 jours (B-I)

Signes cliniques	Fidaxomicine (%)	Vancomycine (%)
mITT	88,2	85,8
PP	92,1	89,8

Debast SB, et al. CMI 2014

Louie TJ, et al. NEJM 2011

Quelle prise en charge spécifique pour les formes sévères ?

Traitement
& Suivi

- **Si voie orale (SNG incluse) impossible :**
 - Métronidazole 500 mg x 3/j IV (A-II)
 - +
 - Vancomycine lavement 500 mg x 4/j (100 ml NaCl 0,9 %) (B-III)
- **Immunoglobulines polyvalentes humaines :**
 - Intérêt possible en plus des antibiotiques (300-400 mg/kg) avant chirurgie mais très discuté

Surawicz CM, *et al.* AJG 2013. Debast SB, *et al.* CMI 2014.

Que disent les recommandations ESCMID 2014 dans les formes sévères ?

Traitement
& Suivi

Si voie orale impossible

Vancomycine PO 125 mg* x 4/j ou Fidaxomicine PO 200 mg x 2 /j	Métronidazole IV 500 mg x 3/j + Vancomycine lavement 500 mg x4/j
--	---

* 125 à 500 mg

- Si perforation colique ou complication non contrôlée
→ Colectomie subtotale avec double iléostomie
- Immunoglobulines polyvalentes humaines :
 - Intérêt discuté en plus des antibiotiques (300-400 mg/kg) avant chirurgie
- Alternative à la colectomie :
 - Iléostomie avec lavage colique et perfusion colique de vancomycine en cours d'évaluation

Debast SB, *et al.* CMI 2014.

Quelles indications pour la colectomie en urgence ?

Traitement & Suivi

- Perforation du côlon
- Inflammation systémique et détérioration clinique (mégacôlon toxique, abdomen aigu, iléus sévère) malgré un traitement maximal
- La colectomie doit-être réalisée de préférence avant la survenue des complications
- Lactate sérique proposé comme marqueur :
 - Opérer avant un taux > 5 mM

Debast SB, *et al.* CMI 2014.

Récidives

Dr BEREDER

Quelle conduite à tenir en cas de récurrence ?

Traitement & Suivi

- Vancomycine : 125 mg x 4/j pendant 10 j (B-I)
- Ou
- Fidaxomicine : 200 mg x 2/j pendant 10 j (B-I)
- Pas d'étude spécifique sur les formes récidivantes
 - Pas de bénéfice de la fidaxomicine vs vancomycine sur le ribotype 027

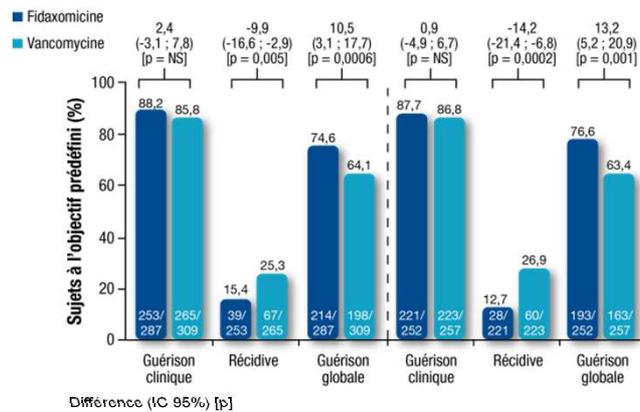


EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES Debast SB, *et al.* CMI 2014

Traitement d'un 1^{er} épisode d'ICD

Traitement & Suivi

2 essais de phase 3 Fidaxomicine vs Vancomycine



Moins de récurrence avec la Fidaxomicine

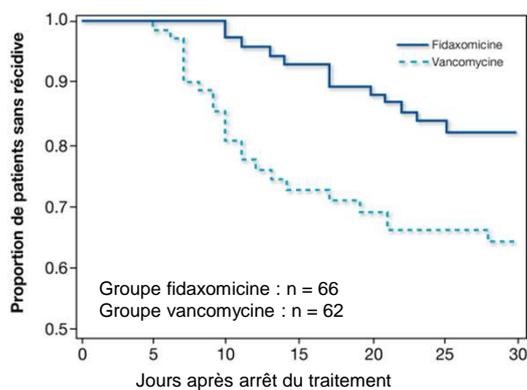
Louie TJ, *et al.* NEJM 2011. Cornely OA, *et al.* Lancet Infect Dis 2012. Cornely OA, *et al.* Clin Infect Dis 2012.

Résultats pour la sous-population traitée pour récurrence d'ICD

Traitement & Suivi

2 essais de phase 3 Fidaxomicine vs Vancomycine

Analyse post oc :
sous-population traitée
pour récurrence d'ICD



→ Etude spécifique sur les formes récidivantes nécessaire pour conclure

Louie TJ, *et al.* NEJM 2011. Cornely OA, *et al.* Lancet Infect Dis 2012. Cornely OA, *et al.* Clin Infect Dis 2012.

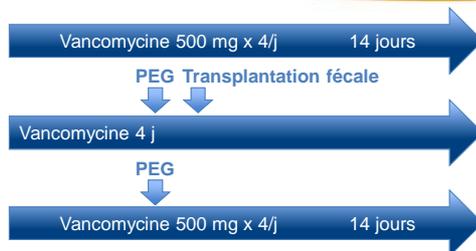
En cas de récurrences multiples (épisodes suivants) ?

Traitement & Suivi

Traitement	Posologie	Durée	Grade
Vancomycine	125 mg x 4/j	Pendant 10 jours	B-II
	Puis diminution progressive	Sur 3-4 semaines	
	Ou 125-500 mg/j tous les 2-3 jours		
Ou			
Fidaxomicine	200 mg x 2/j	Pendant 10 jours	B-II
Ou			
Transplantation de microbiote fécal			A-I

Quelle place pour la transplantation de microbiote fécal ?

Traitement
& Suivi



Etude arrêtée après analyse intermédiaire

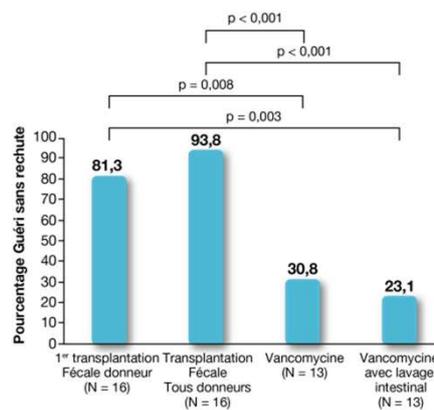
Excellent profil de tolérance

Effets secondaires mineurs :

- Diarrhée transitoire
- Douleurs abdominales modérées

Van Nood E, et al. NEJM 2013.

Taux de guérison sans rechute pour infection à *Clostridium difficile* récurrente



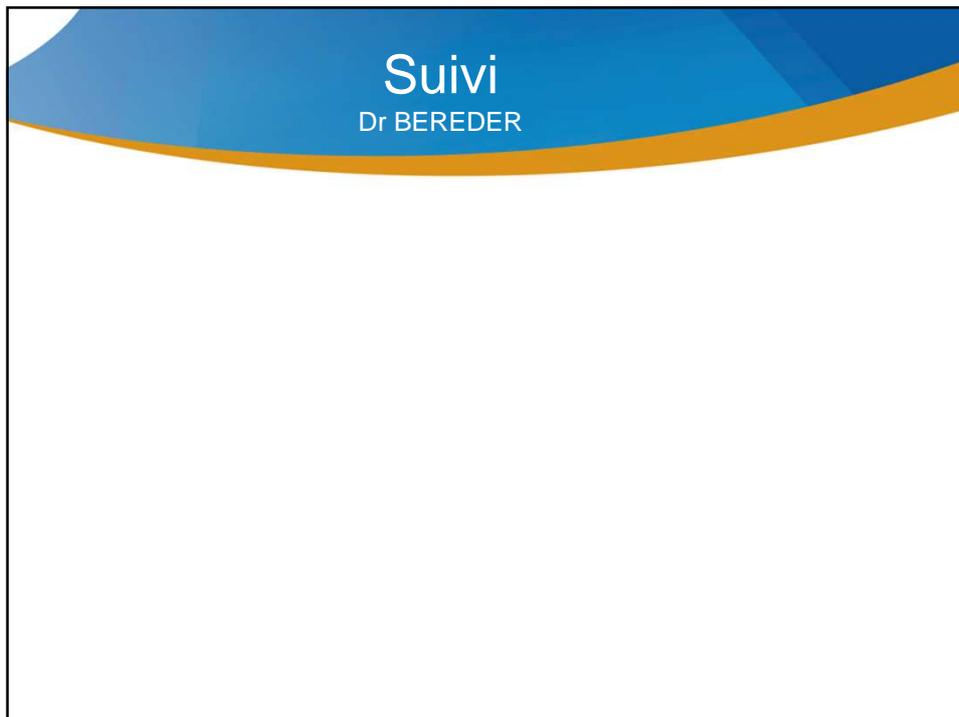
Transplantation de microbiote fécal

Traitement
& Suivi

Méthodologie

- Sélection du donneur
- Préparation de la selle fraîche :
 - Homogénéisation dans du sérum physiologique
 - Filtration
 - Administration par lavement, coloscopie, sonde naso-duodénale
- Implication de la pharmacie hospitalière

→ Se référer à un centre expert



Que retenir à propos des modalités de suivi des patients ?

Traitement & Suivi

La réalisation d'une coproculture de contrôle à l'issue du traitement est déconseillée car les selles des patients guéris cliniquement peuvent encore être positives vis-à-vis des toxines ou en culture pendant plusieurs semaines

Sethi AK, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010.

Sur quels critères évaluer l'efficacité du traitement ?

Traitement
& Suivi

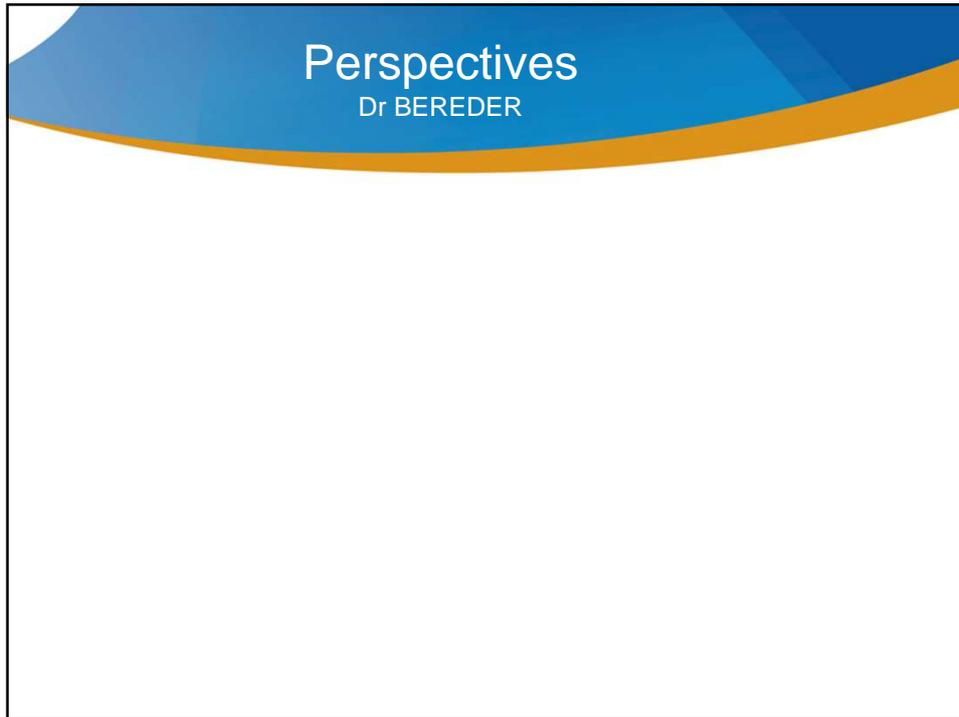
- L'efficacité d'un traitement repose sur :
 - **Des critères cliniques :**
 - **Amélioration de la symptomatologie digestive (72 h ou 3 - 5 j en cas de traitement par métronidazole)**
 - Des critères biologiques (diminution précoce de la CRP)

Faut-il traiter les patients asymptomatiques ?

Traitement
& Suivi

- Il n'y a pas d'indication à traiter les porteurs asymptomatiques (stratégie inefficace)

Johnson S, *et al.* Clin Infect Dis 2014.



POUR EN SAVOIR 

Traitement & Suivi

Quelles sont les alternatives thérapeutiques et perspectives futures ?

- Immunothérapie par anticorps monoclonaux spécifiques contre *C. difficile*
 - AC monoclonaux et métronidazole comparables en prévention des récurrences (essai clinique randomisé, 44 vs 45 % respectivement)
 - Traitement coûteux

Faible recommandation de niveau

Lowy I. NEJM 2010.

POUR EN SAVOIR 

Traitement & Suivi

Quelles sont les alternatives thérapeutiques et perspectives futures ?

Probiotiques

- Intérêt controversé
- *Saccharomyces boulardii* diminution du risque de récurrences de 30-33 % en association avec antibiotiques

Non recommandé D-I

Weiss K. Int J Antimicrob Agents 2009.

POUR EN SAVOIR 

Traitement & Suivi

Quelles sont les perspectives thérapeutiques futures ?

- Vaccin contre l'infection à *Clostridium difficile* ¹
 - Vaccin à base d'anatoxine, cible les toxines produites par *C. difficile*
 - Phase III depuis août 2013 CDiffense, développé par Sanofi Pasteur
 - Essai international multicentrique randomisé, double aveugle, contrôlé *versus* placebo, étude sur 4 ans environ selon incidence des ICD
 - 15 000 volontaires à inclure, répartis sur 200 sites dans 17 pays
- Population cible :
 - Adultes à risque d'ICD, personnes âgées, devant subir une intervention chirurgicale programmée, patients en institution de long séjour, et adultes avec comorbidités nécessitant un recours fréquent et /ou prolongé à l'antibiothérapie, ou antécédents d'ICD

1 - www.Cdiffense.org

Particularités de la Gériatrie

Dr BEREDER

Profils patients

Epidémiologie

- **Augmentation de l'incidence globale des ICD** plus marquée chez les patients de plus de 65 ans (environ 5 fois plus)
- Possible **majoration de la gravité** des ICD chez les patients âgés avec mortalité significative
- En partie liées a la circulation de clones hypervirulents de *C. difficile*
- Problème important dans les centres de moyen et long séjours, avec jusqu'à 50 % des patients colonisés
- Récidive plus fréquente

Kee VR. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10:14-24. Simor AE, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:696-703.

Particularités de la Gériatrie

Profils patients

Clinique

- ICD parfois sévère sans fièvre chez patients âgés
- Présentations cliniques atypiques : confusion, altération de l'état général, perte de poids, etc, formes plus sévères

Traitement

- Pas de spécificité particulière
- En SSR et Unités de soins de longues durée et long séjours, isoler le patient en chambre seule
- En EHPAD, si possible isoler le patient en chambre seule

Kee VR. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10:14-24. Simor AE, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:696-703.



The slide has a blue header with the text 'Profils patients' in white. A circular badge on the right side of the header also contains the text 'Profils patients'. The main content area is white and contains a bulleted list of clinical specificities.

- **Spécificités et algorithme décisionnel à envisager en pratique selon les profils des patients**
 - En pédiatrie et néonatalogie
 - Immunodépression (dont hématologie et cancérologie)
 - En gériatrie
 - Grossesse
 - Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)
 - En Réanimation (formes graves, place de la chirurgie)

POUR EN SAVOIR +

Profils patients

Profils patients Pédiatrie - Néonatalogie

Pas de recherche avant 2 ans car portage fréquent

Epidémiologie

- Portage asymptomatique **fréquent** chez l'enfant (15-20 % contre 1-3 % chez l'adulte) notamment dans la première année (microbiome digestif non mature avant 2 ans) ¹
- **Augmentation de la fréquence des ICD** chez l'enfant (> 10 x en 20 ans) ²
- ICD première cause de diarrhées infectieuses acquises à l'hôpital, 0,2 % des enfants hospitalisés ²
- Protection partielle conférée par l'allaitement maternelle
- Un quart des ICD avec co-infection virale ³

Clinique

- ICD observée chez enfant avec comorbidités (notamment cardiopathie chez le nouveau-né, cancer et MICI chez l'enfant)
- **Pas de majoration de la gravité des formes rencontrées**, contrairement aux ICD chez l'adulte

Sammons JS, et al. JAMA Pediatr 2013;167(6):567-73. 1 - Al-Jumali IJ, et al. J Clin Microbiol 1984;19:77-8. 2 - Nylund CM, et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2011;165:451-7. 3 - El Feghaly RE, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:813-6.

Profils patients

Pédiatrie - Néonatalogie

Traitement

- **Pas de travaux pédiatriques spécifiques** donc recommandations des sociétés savantes extrapolées des études adultes
- Pas de traitement des enfants asymptomatiques (colonisation) car inefficace ¹
- Pas de ralentisseur du transit (majore le risque d'iléus ou de mégacôlon)
- Arrêt si possible du traitement antibiotique
- Prise en charge similaire a celle de l'adulte :
 - ICD modérées : **métronidazole** oral 30 mg/kg/jour en 4 prises pour 10-14 jours
 - ICD sévère : **vancomycine** oral 40 mg/kg/jour en 4 prises pour 10-14 jours
 - Possibilité du métronidazole IV et des lavements de vancomycine
 - Pas de donnée pédiatrique pour la fidaxomicine en 2014 et la tygécycline en 2014

1 – Johnson S, et al. Ann Intern Med 1992;117:297-302.

Immunodépression (dont hématologie et cancérologie)

Profils patients

Epidémiologie

- **Toute forme d'immunodépression est un FdR d'ICD**
 - Corticothérapie
 - Chimiothérapies (notamment si toxicité digestive et en particulier la cisplatine) :
 - Facteur de risque indépendant du risque lié aux antibiotiques ¹
 - Cancer
 - Greffe d'organe solide
 - Allogreffe de cellules souches (dans les premiers mois surtout), association avec GVH digestive ²
 - VIH :
 - Risque ICD avec Odds Ratio = 20,7 pour des CD4 ≤ 50/mm³
 - Transplantation pulmonaire chez mucoviscidose

1 - Raza S, *et al.* Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery 2010;5:1-9. 2 - Alonso CD, *et al.* Clin Infect Dis 2012;54(8):1053-63.

Immunodépression (dont hématologie et cancérologie)

Profils patients

Clinique

- **Plus fréquent mais généralement pas plus grave** (données de l'allogreffe de cellules souches et VIH : pas d'impact sur la mortalité)

Traitement

- **Recommandations :**
 - **Considérer toute ICD chez l'immunodéprimé comme une forme sévère :** vancomycine *per os* proposé même dans les formes modérées
- Néanmoins, plusieurs articles sur l'allogreffe de cellules souches ou les ICD post-chimiothérapies rapportent une efficacité du métronidazole PO similaire à celle des sujets non-immunodéprimés
- En cas de néoplasie, la fidaxomicine pourrait présenter une supériorité sur la vancomycine ¹
- Pas d'étude sur l'intérêt des IgIV en cas de déficit de l'immunité humorale

1 - Cornely OA, *et al.* J Clin Oncol 2013;31:2493-99.

Grossesse

Profils patients

Epidémiologie

- Relativement peu fréquent (incidence plus faible que pour les autres services hospitaliers) mais en augmentation parallèle à celle de la population générale
- Facteurs de risque habituels (antibiothérapie et hospitalisation principalement)
- Risque majorée en cas de césarienne ¹

Traitement

- **Métronidazole** :
 - Pas de contre-indication au métronidazole pendant la grossesse (centre de référence des agents tératogènes www.lecrat.org)
 - **Eviter si possible le métronidazole pendant l'allaitement** mais pas de contre-indication formelle (passage important dans le lait maternel)
- **Vancomycine** *per os* : autorisée
- Fidaxomicine : contre-indiquée pendant la grossesse, contre-indication relative pendant l'allaitement
- Tigécycline : contre-indication relative, risque de coloration des dents du bébé

Venugopal AA, *et al.* Am J Infect Control 2011;39:206–211.

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Profils patients

Epidémiologie

- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin :
 - Facteur de risque d'ICD (environ 3 x plus fréquent) principalement en cas d'atteinte colique (rectocolite hémorragique > Crohn)
 - Comorbidité la plus fréquente chez les enfants avec ICD* Difficultés diagnostiques du fait de la similarité des symptômes
 - ICD majore le risque de rechute/résistance MICI (RCH)

Particularités

- Endoscopie moins rentable pour le diagnostic par rapport à la population générale

Czepiel J, *et al.* Prz Gastroenterol 2014;9(3):125–9. *Nylund CM, *et al.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(5):451-457.

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Profils patients

Traitement

- Métronidazole semble moins efficace
- Certains auteurs recommandent la **vancomycine en première intention** dans les formes modérées
- Pas de donnée publiée sur la fidaxomicine ou la tigécycline dans cette population
- Pas de consensus sur la conduite vis-à-vis du traitement immunomodulateur de la MICI
- Possible effet défavorable de l'instauration ou de la majoration d'un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur concomitant

Czepiel J, *et al.* Prz Gastroenterol 2014;9(3):125-9. Navaneethan U, *et al.* World J Gastroenterol 2010;16:4892-4904.

Réanimation (formes graves, place de la chirurgie)

Profils patients

Epidémiologie

- 20-30 % de mortalité des ICD nécessitant un transfert en réanimation (idem choc septique)
- Formes sévères à risque majoré de récives
- Facteurs associés au risque de colite sévère :
 - Chirurgie récente
 - Leucocytose > 16000/mm³ au diagnostic
 - Comorbidités importantes, notamment insuffisance rénale
 - Immunodépression
 - MICI
 - Âge avancé
 - Récidives d'ICD

Imagerie

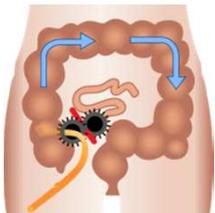
- Surveiller l'apparition d'un mégacôlon (imagerie)

Pant C, *et al.* European Journal of Internal Medicine 2011;22:561-68. Sailhamer EA, *et al.* Archives of surgery 2009;144:433-9.

Réanimation (formes graves, place de la chirurgie)

Profils patients

Traitement



- Bithérapie vancomycine *per os*/lavement et métronidazole IV
- Colite fulminante = Chirurgie précoce
 - Colectomie (pas trop tard... risque décès important). Chirurgie précoce = meilleur pronostic
 - Traitement conservateur proposé : iléostomie avec lavage per-opératoire par PEG puis lavage colique antérograde de vancomycine permettant la conservation du colon dans > 90 % des patients et une meilleur survie ¹
- Fidaxomicine non testée dans les formes compliquées (hypotension ou état de choc, iléus, mégacôlon)
- Tigécycline : quelques cas rapportés avec bonne réponse ²
- IgIV : pas d'argument pour un intérêt clinique (études rétrospectives de faible effectif) ³

1. Création d'une iléostomie de décharge.
2. Lavage colique antérograde per-opératoire avec 8 litres de solution réchauffée PEG3350/électrolyte *via* iléostomie.
3. Lavements coliques antérograde postopératoires avec vancomycine (500 mg dans 500 ml x 10 jours) par une iléostomie.

1 - Neal MD, *et al.* Annals of Surgery 2011;254:423-29. 2 - 2 – Herpers BL, *et al.* Clin Infect Dis 2009;48:1732-5. 3 - Pant C, *et al.* European Journal of Internal Medicine 2011;22:561-68 & Sailhamer EA, *et al.* Archives of surgery 2009;144:433-9. **PAS DE NUMERO**

Synthèse des recommandations ESCMID 2014

Traitement & Suivi

ICD

ICD non sévère

Traitement antibiotique *per os*

Métronidazole 500 mg pdt 10 jours A-I
 Vancomycine 125 mg 4x/j pdt 10 jours B-I
 Fidaxomicine 200 mg 2x/j pdt 10 jours B-I

Traitement non antibiotique

Arrêter antibiotique(s) + 48h observation clinique C-II
 Immunothérapie + anticorps monoclonaux humains C-I
 Ou lactosérum immunitaire C-II

(Risque de) 1^{ère} récurrence

Vancomycine 125 mg 4x/j pdt 10 jours B-I
 Fidaxomicine 200 mg 2x/j pdt 10 jours B-I
 Métronidazole 500 mg pdt 10 jours C-I

Récidives multiples

Traitement antibiotique *per os*

Vancomycine traitement intermittent B-II
 Fidaxomicine 200 mg 2x/j pdt 10 jours B-II
 Vancomycine 500 mg 4x/j pdt 10 jours C-II

Traitement non antibiotique

Transplantation fécale (+ traitement antibiotique *per os*) A-I

Maladie grave ou complication¹

Vancomycine 125 mg 4x/j pdt 10 jours A-F
 Fidaxomicine 200 mg 2x/j pdt 10 jours B-I³

Traitement *per os* impossible

ICD non sévère :
 Métronidazole 500 mg pdt 10 jours A-II
 Fidaxomicine 200 mg 2x/j pdt 10 jours B-I³
 ICD sévère :
 Métronidazole 500 mg pdt 10 jours A-II
 + Vancomycine 500 mg entérale 4x/j pdt 10 jours C-II

¹ ICD sévère ou en cours compliquée : pas de traitement chirurgical. ² Envisager d'augmenter la dose de 500 mg de vancomycine *per os* à quatre fois par jour pendant 10 jours (B-III). ³ Aucune preuve de danger pour l'utilisation de fidaxomicine en ICD (D-III). Recommandation (SoR) A = vert (recommandation ferme); SoR B = bleu (recommandation modérée); SoR C = gris (recommandation marginale). SoR D = rouge (recommandation contre l'utilisation).

Debast SB, *et al.* CMI 2014.

Positionnement des traitements dans votre centre

Traitement
& Suivi

Dr Veronique Mondain