

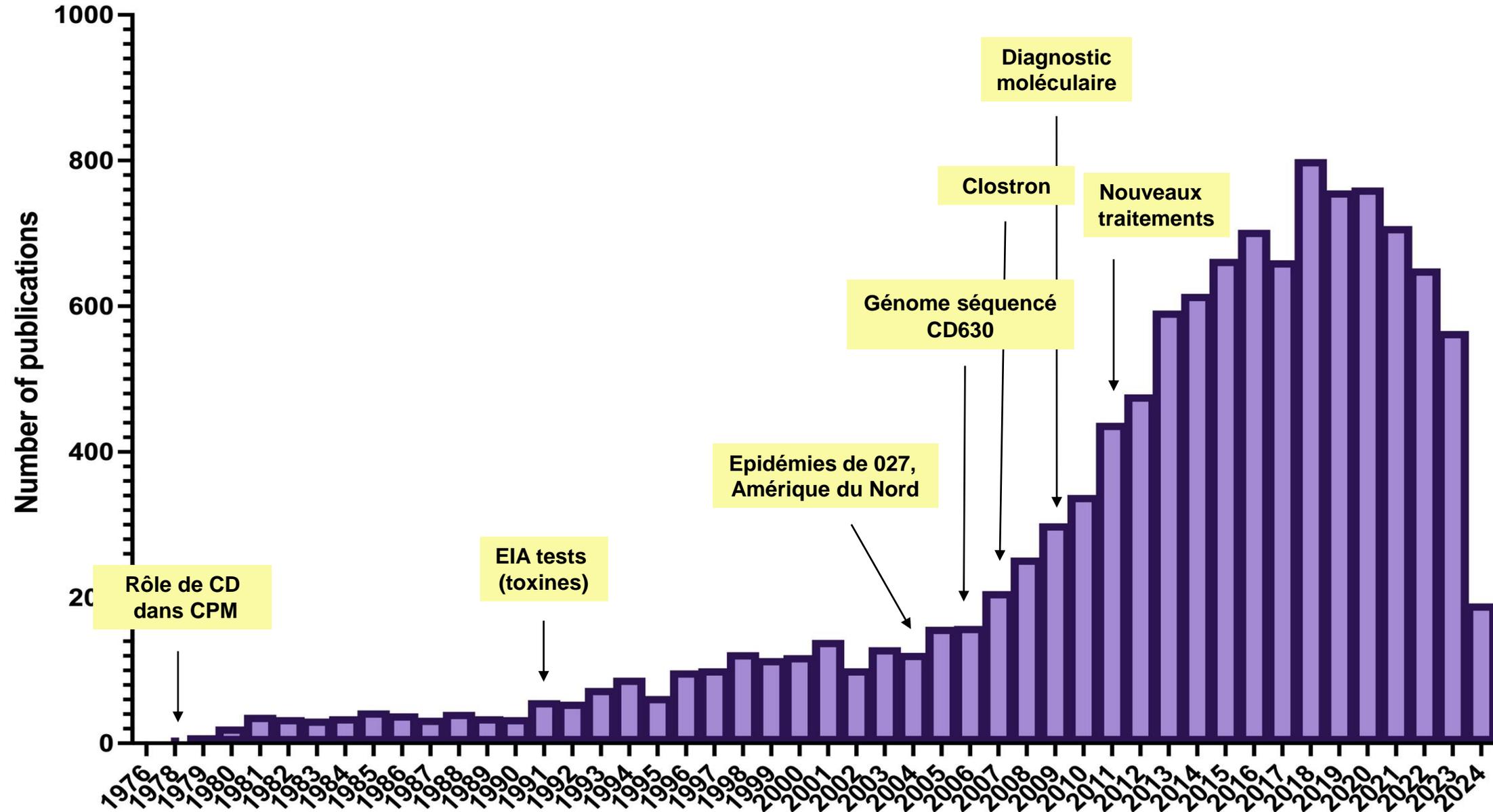
*Clostridioides** *difficile* un défi thérapeutique toujours d'actualité

Bruno Dupuy

**Chef du Laboratoire Pathogénèse des Bactéries Anaérobies,
Institut Pasteur, Université Paris-Cité, UMR-CNRS 6047**

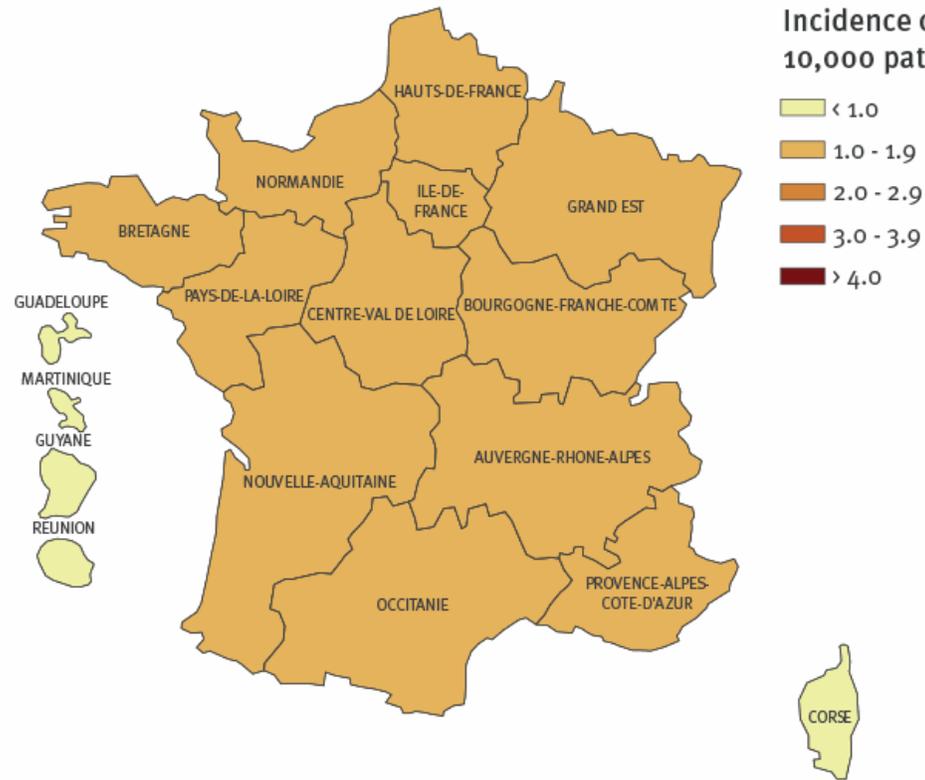


Clostridioides difficile, .. une bactérie à prendre au sérieux



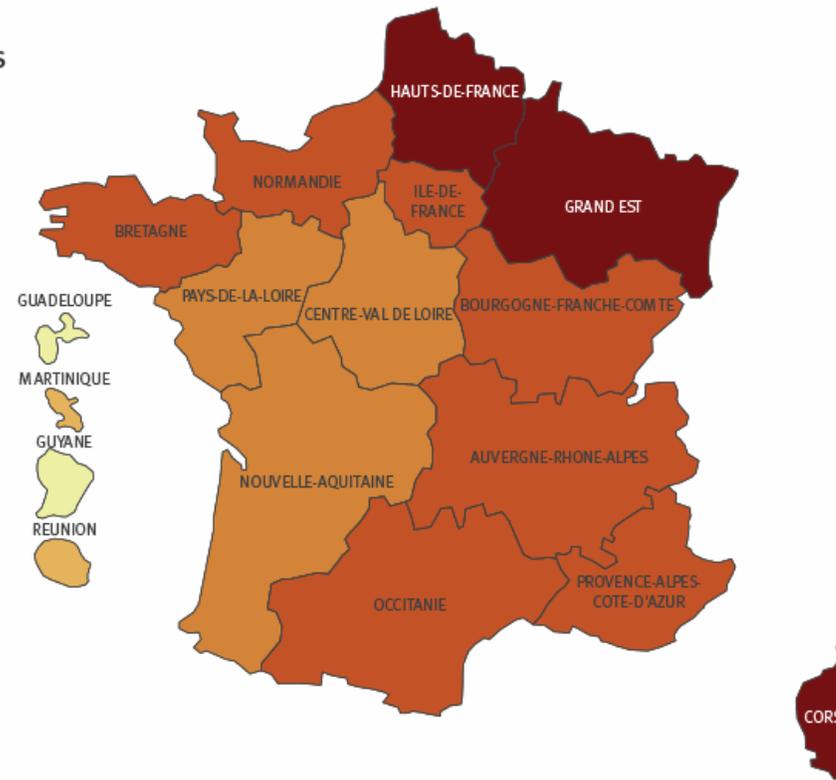
Incidence des infections à *C. difficile* (ICD) en France (2010-2016)

A. 2010



0 100 200 Km

B. 2016



Poids des ICD en Europe et aux Etats Unis

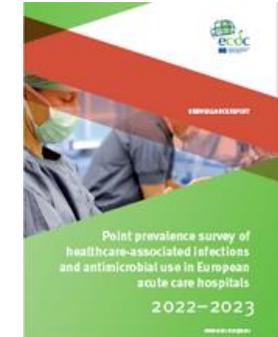
“ C. difficile infection is a national priority, CDC 2015 ”

• Etats Unis



- 500 000 ICD/an
- 30 000 décès/an
- ↗ Durée hospitalisation: + 4,5 jours
- 1^{er} agent responsable d'IAS (12,5%)
- Surcoût de santé : 4.5 milliards s \$

• Europe



- 150 000 ICD/an
- > 3500 décès/an (ECDC 2012)
- ↗ Durée hospitalisation: + 3,5 jours
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5,4%)
- Surcout de santé > 4 milliards €



Clostridioides difficile



Bactériologie

- Gram + anaérobie strict
- Sporulé
- Colonise le tractus intestinal
- Pathogène de l'homme et de l'animal
- Souches toxigènes (pathogène)
 - TcdA = « entérotoxine »
 - TcdB = « cytotoxine »
- Transmission voie fécale-oral

Clinique

- Principal agent des diarrhées nosocomiales de l'adulte
- 10-25% des diarrhées post-ATB
- > 95% des colites pseudomembraneuses (CPM)
- Complications : (Mégacôlon toxique, perforation digestive, choc septique (<10 %))

Les récurrences (rICD): problème majeur de la gestion des ICDs

- **Récurrences** = Réapparition d'une **ICD dans les 8 semaines** après le premier épisode
 - Réinfection : nouvelle souche (origine exogène)
 - Rechute : même souche (origine endogène)
- **Risque de récurrences multiples** : 25% après un 1^{er} épisode, 40% après une 1^{ère} récurrence

- **Facteurs de risques des récurrences :**

- **Âge >65 ans**
- ATB concomitants
- sévérité pathologie sous-jacente
- durée hospitalisation
- **Faible immunité**

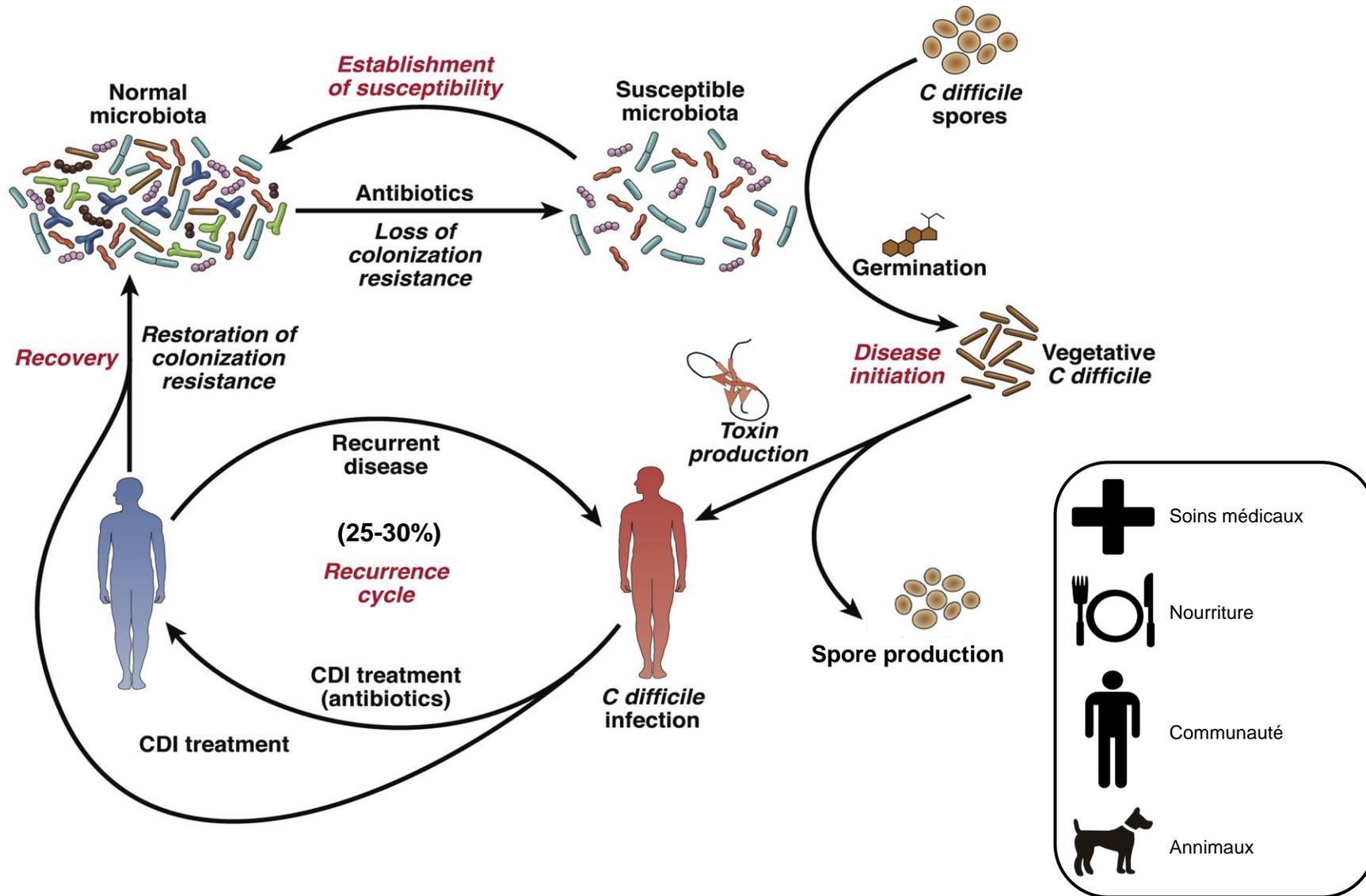
- **Résultat d'une combinaison de facteurs**

- Échec de rétablissement d'une normobiose
- **Production de spores et biofilm (?)**
- Réponse immunitaire anti-toxine sub-optimale



Kelly et al CMI 2012, 18, 21-27

Physiopathologie des ICD dans le contexte de dysbiose intestinale



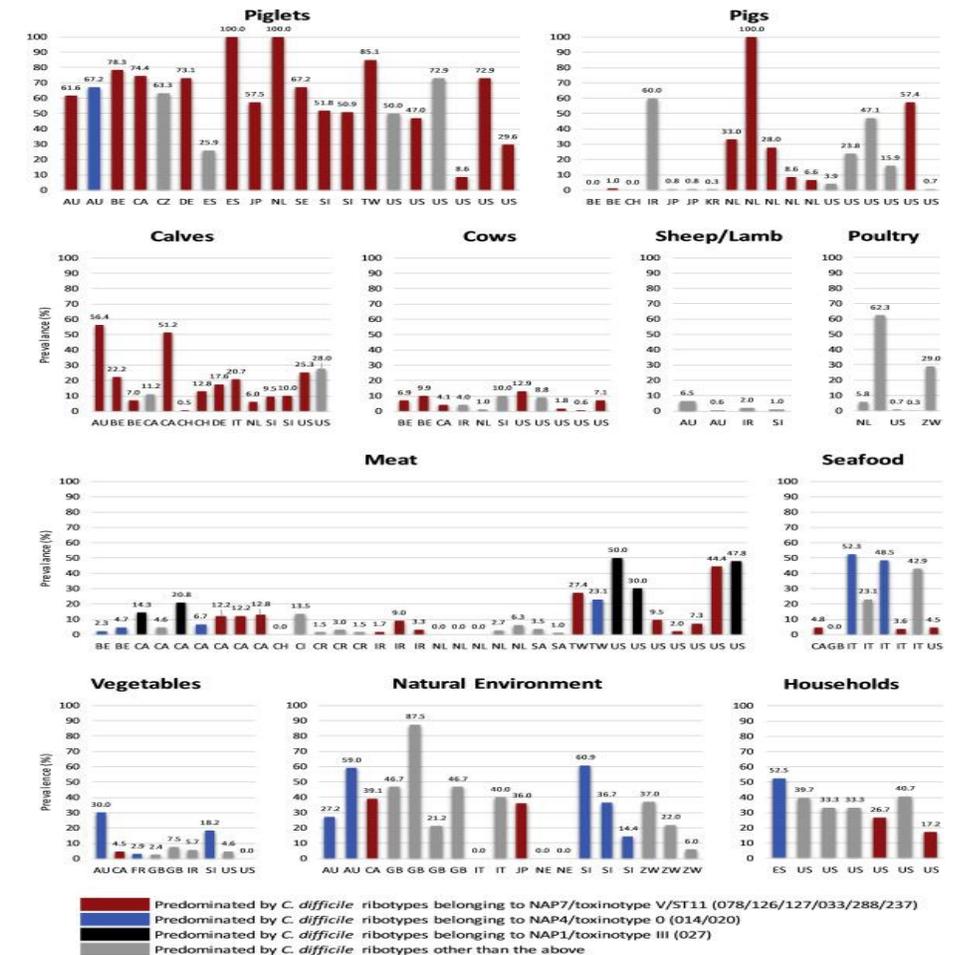
Adapté de Britton and Young, (2014) *Gastroenterology*.

L'ICD est un problème "one health"

C. difficile isolé dans différents réservoirs :

- animaux destinés à l'alimentation humaine,
- fruits de mer, légumes,
- environnement domestique et l'environnement naturel

Composante zoonotique importante des ICD
(Recouvrement des génotypes humains/animaux/ aliments)



Analyse de la prévalence de *C. difficile* déduite de 86 études réalisées dans 23 pays à travers le monde)

Facteurs de risque des ICD

Patient

- **Age > 65 ans**
- Comorbidités (cancer, insuffisance rénale, diabète..)
- Immunodépression (hématologie, greffés..)
- **Antécédents d'ICD**
- Faible taux d'Ac anti-toxines

Déséquilibre Du microbiote

- **ATB < 3 mois**
- Chimiothérapie
- Inhibiteur de pompe à protons (**IPP**)
- Lavements, laxatifs...

Exposition à C. difficile

- **Hospitalisations répétées, longs séjours**
- Voisin de chambre contaminé (Spores)
- Chambre précédemment occupée par un patient ICD+ (Spores)
- Pression de colonisation

Facteurs de risque des ICD : Importance de l'Antibiothérapie

Tous les antibiotiques sont à risque mais à des niveaux différents

| Risque élevée | Risque faible | Risque rare |
|---|---|--|
| Ampicilline or Amoxicilline Cephalosporines Clindamycin ¹ | Tetracyclines Sulphonamides Macrolides Trimethoprim Fluoroquinolones ² | Aminoglycosides Metronidazole Vancomycin Tetracyclin Chloramphenicol |

- Bignardi et al., JHI, 1998
- Gerding DN, CID 2004
- Loo V., NEJM 2011

- Un traitement d'ATB est suffisant
- La combinaison de plusieurs ATB et la durée du traitement augmentent le risque

¹ Epidémies d'ICD États-Unis (1989 et 1992), Johnson et al NEJM, 1999.

² Emergence épidémique du clone RT027, McDonald et al, NEJM, 2005.

L'épidémiologie des ICD a évolué depuis 2003

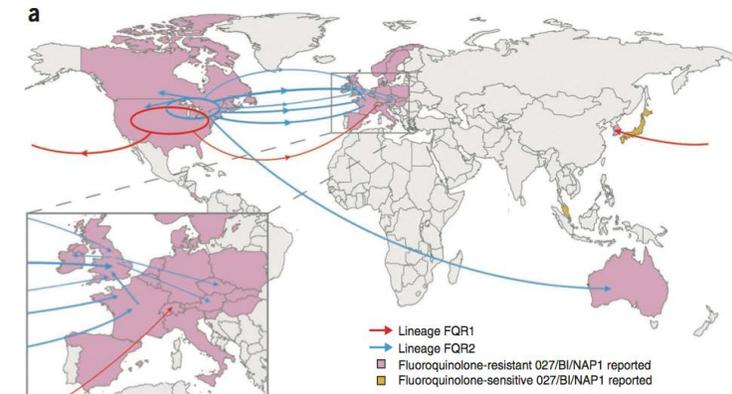
- ICD sont plus fréquentes (USA : X3-8 depuis 2000 - EU: X5 depuis 2003)
- ICD sont plus sévères
 - **sévérité de la maladie**: Choc septique, mégacôlon toxique , colectomie (+13.8%)
 - **mortalité**: (400% entre 2000-2007)
- ICD sont plus réfractaire aux thérapies standards
 - **récidives des patients** > 65 ans (28.9% vs 58.4%)
 - **l'échec des traitements avec** le Métronidazole et la Vancomycine

Emergence d'un clone épidémique, hautement virulent (NAP1/027/BI)

USA et Canada (2003), Europe : 2004-2005

Caractéristiques

- Résistant aux FQ,
- Production élevée des toxines A/B + Toxine binaire CDT
- Meilleure capacité à sporuler ,



- **Emergence de nouveaux clones**

- **078/126** (formes sévères, communautaires, adultes jeunes)
- **001** (forme sévère avec MDR (moxifloxacine et lévofloxacine)
- 017, 018 (MDR en Asie...)

- **Le nombre des ICD communautaires est en forte augmentation**

CA-CDI représente actuellement 41 % de tous les cas d'ICD aux États-Unis et 14% en Europe

- **Profils de patients atypiques**

- Patients jeunes sains (femmes enceintes, enfants)

- **Fortes proportions d'ICD en milieu vétérinaire**

- Epidémies dans des élevages de porcelets, volailles, veaux ...

Traitement des ICD

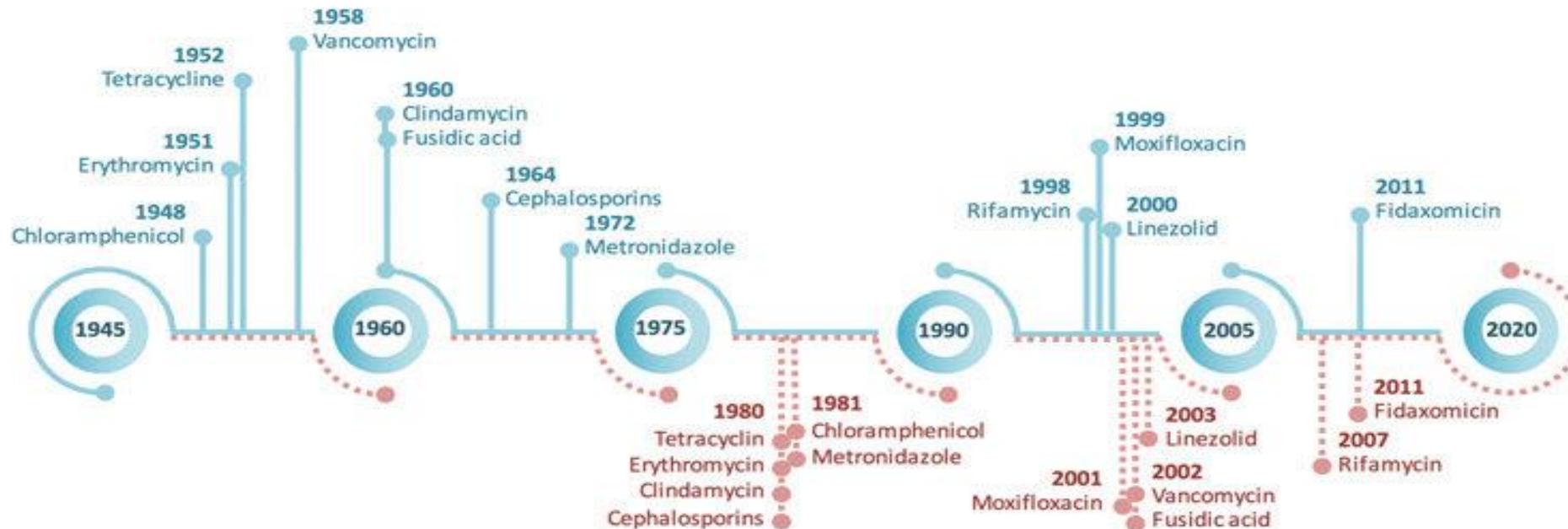
- Diagnostic rapide
- Corriger les troubles hydroélectrolytiques
- Arrêter si possible l'antibiotique inducteur
- Eviter les ralentisseurs de la motilité intestinale
- Arrêt des inhibiteurs des pompes à protons
- Précautions complémentaires « contact » : (Hygiène des mains, gants, désinfection avec produit sporicide)
- Traitement antibiotique selon les recommandations

Emergence des souches résistantes de *C. difficile*

Combinaison entre utilisation inappropriée d'AB et adaptation de *C. difficile*

Harnvoravongchai et al, Essays in Biochemistry, 2017

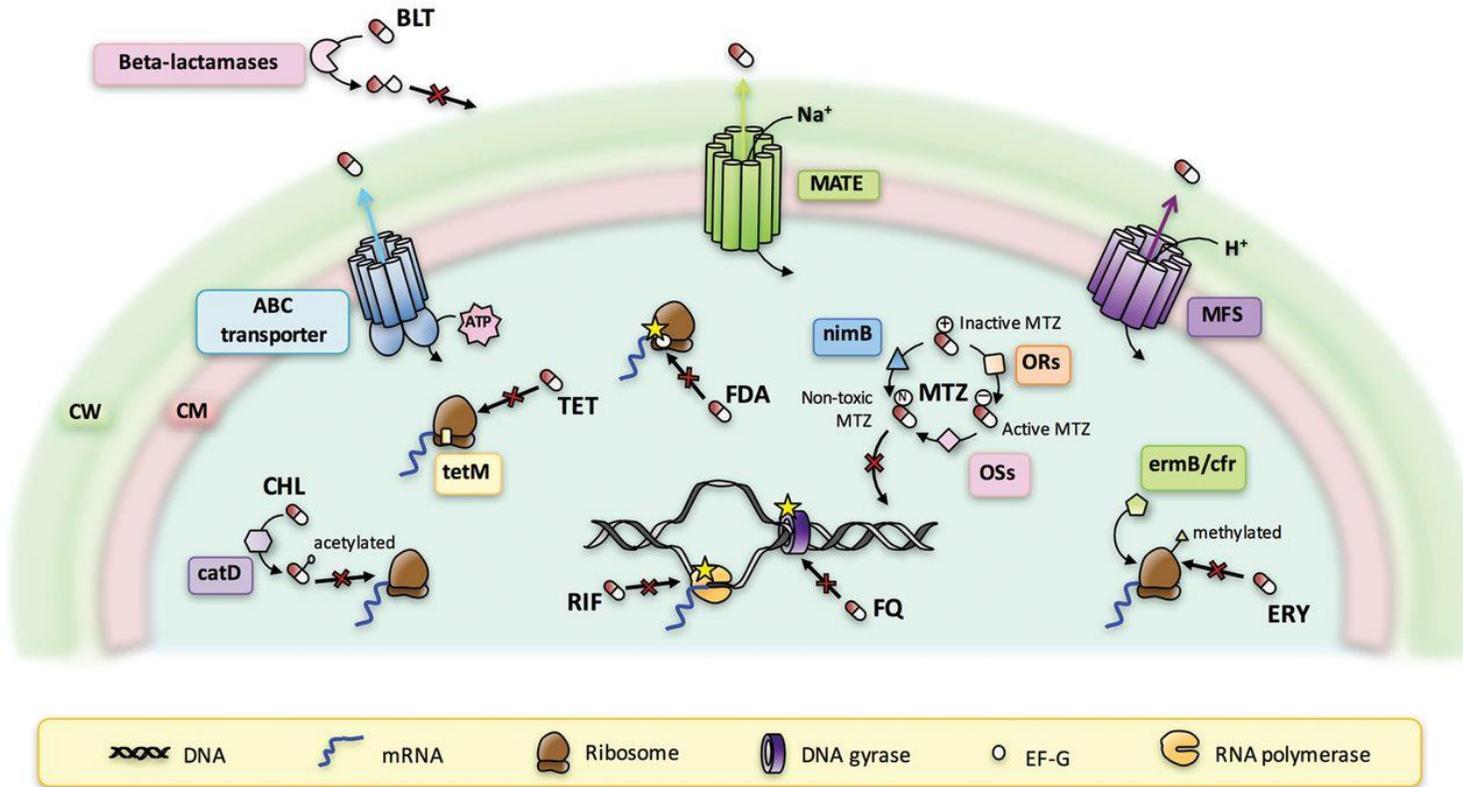
Introduction of antibiotics



Emergence of resistant *C. difficile*

Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *C. difficile*

Trois principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques sont présents chez *C. difficile*



Inactivation des antibiotiques :

- dégradation (B lactames),
- modification enzymatiques (Chloramphénicol),
- désintoxication (Métronidazole)

Modification de la cible :

- Méthylation (érythromycine, lincosamide),
- mutation (Quinolones, Rifampicine, fidaxomicine, vancomycine),
- protection de la cible (tétracycline)

Pompes à efflux :

- MFS (érythromycine)
- MATE (ciprofloxacine)

Traitement antibiotique anti-*C. difficile*

L'antibiothérapie reste aujourd'hui le traitement anti-CDI le plus couramment utilisé

| | Vancomycine per os 125 mgx4/j | Métronidazole per os (IV possible) 500 mgx3/j | Fidaxomicine (depuis fin 2012) 200 mgx2/j |
|------------------------|---|--|---|
| Spectre | Etroit | Large | Etroit |
| Absorption | Non | Oui | Non |
| <u>Dysbiose</u> | + | +++ | +/- |
| Effets secondaires | Rares | Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique | Rares |
| Souches résistantes | 3% souches espagnoles (CMI 4-16 µg/ml) | 6.3% CMI >16 µg/ml (<u>hétérorésistance</u>) | Très rares |
| Impact clinique | Non | ??? | - |
| Coût (10 jours) | \$ 61 | \$ 5 | 1300 € |

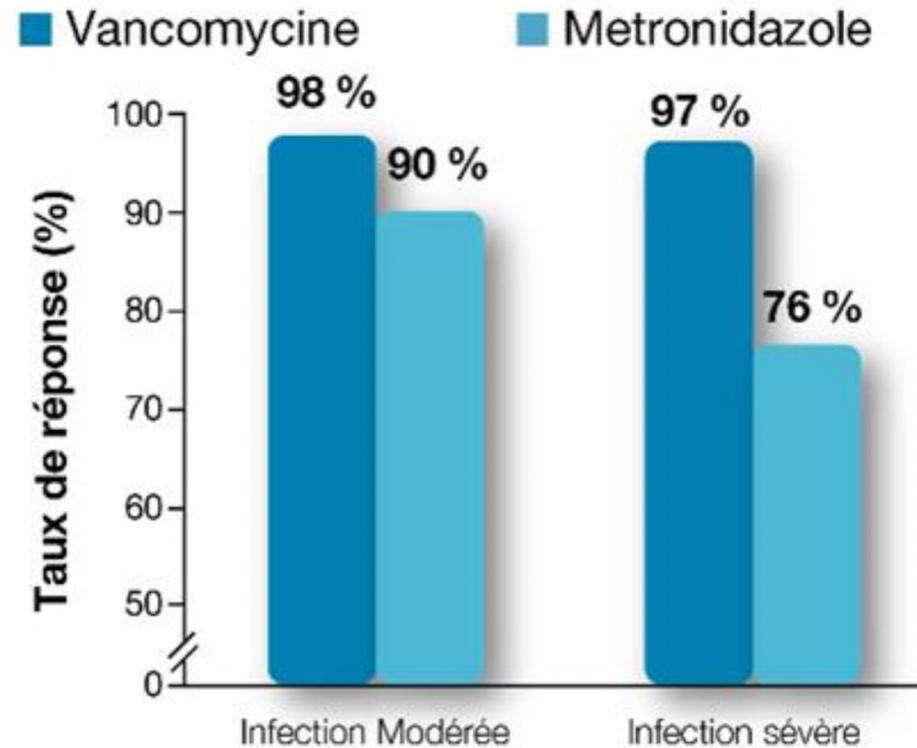


Metronidazole versus Vancomycine

la Vancomycine est supérieure au Métronidazole pour le traitement des ICD sévères.

Taux de guérison selon la gravité de l'ICD

Etude Randomisée (N:150, Suivi J21)



Zar et al, Clin Infect Dis. 2007

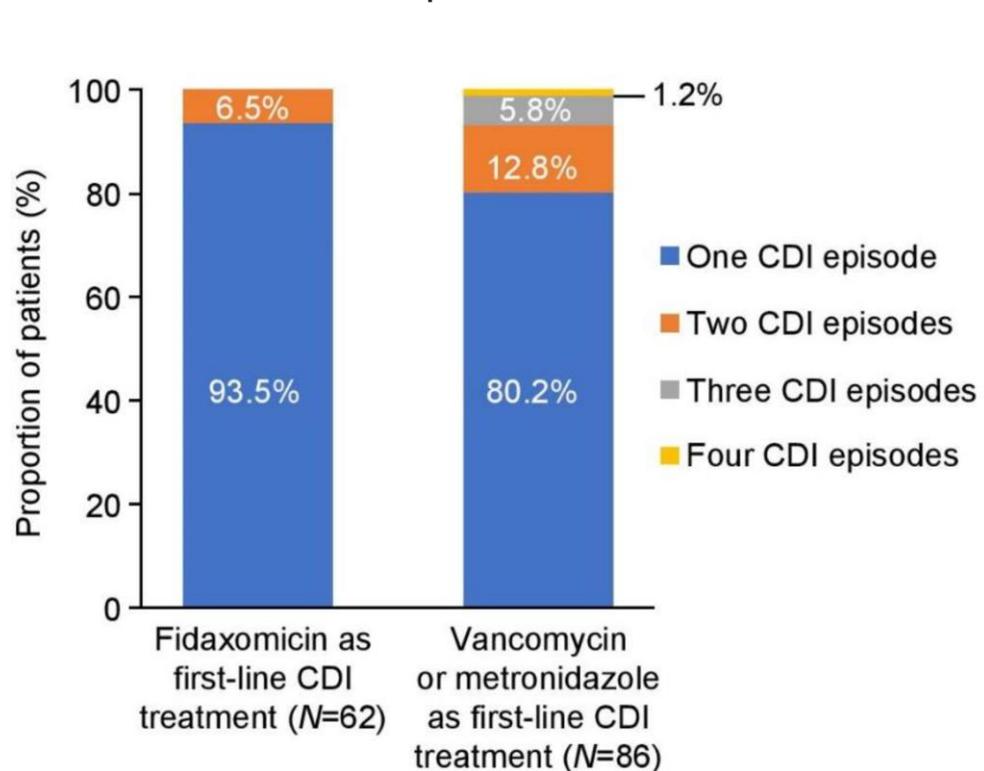
Johnson et al, Clin Infect Dis. 2014

Stevens et al, JAMA Intern Med. 2017;177:546-553.

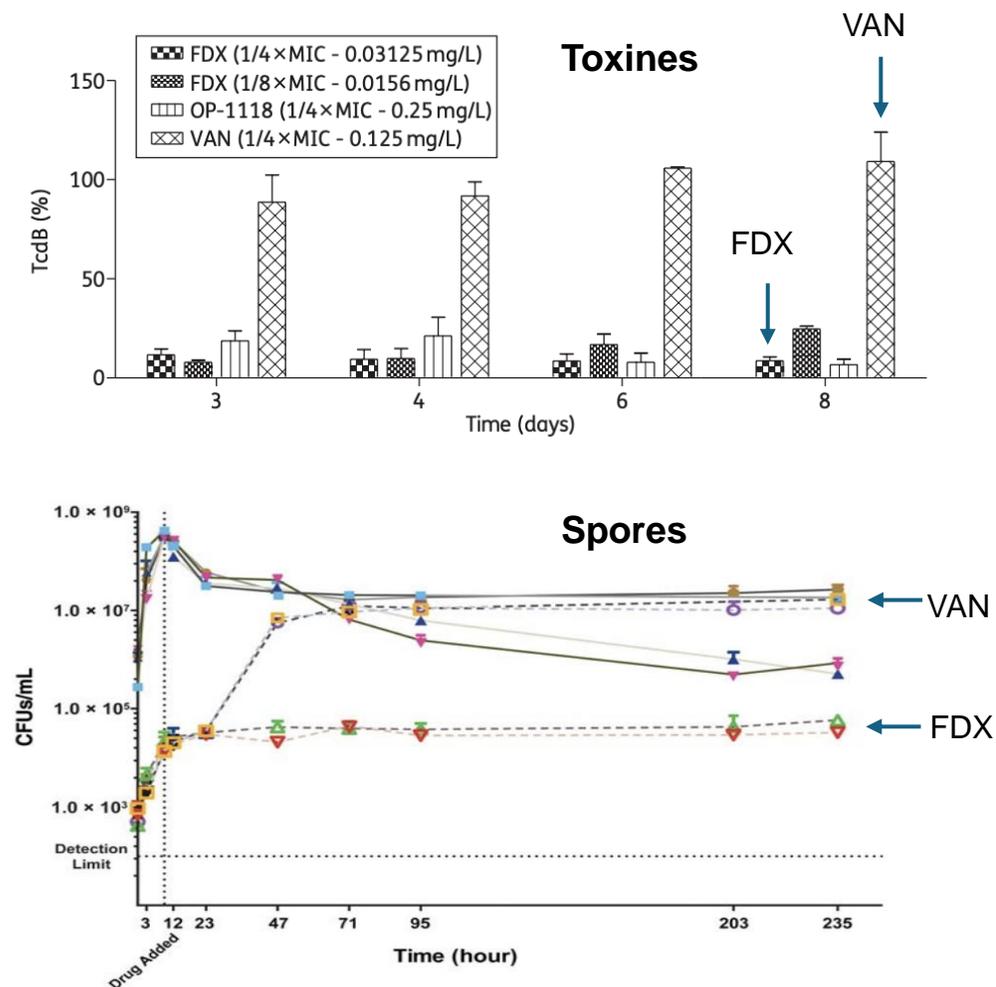
Fidaxomicine versus Vancomycine

La Fidaxomicine a un taux significativement plus faible de récurrence des ICD que la Vancomycine

Récurrence des épisodes d'ICD



la Fidaxomicine (mais pas la Vancomycine) réduit la sporulation et la production de toxines de *C. difficile*

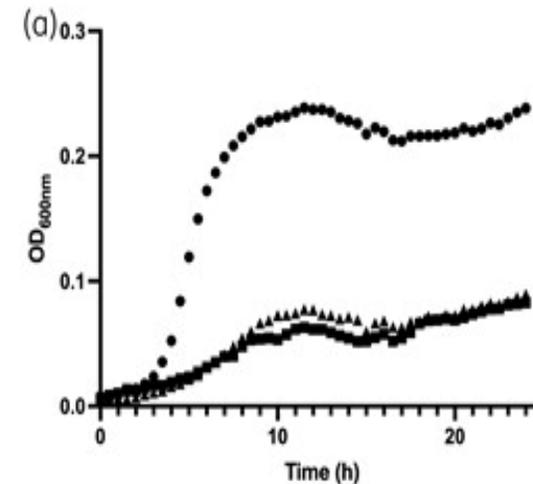
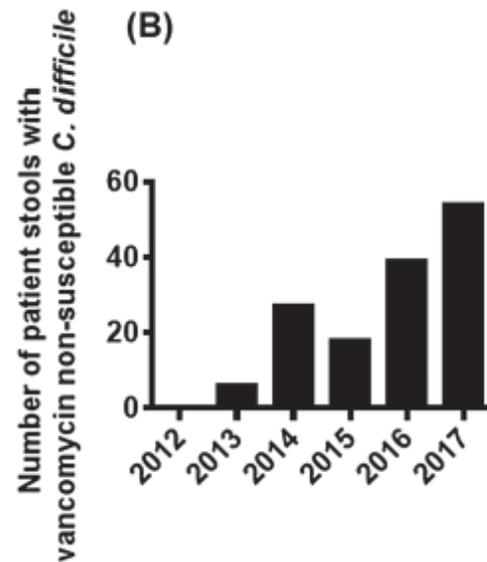
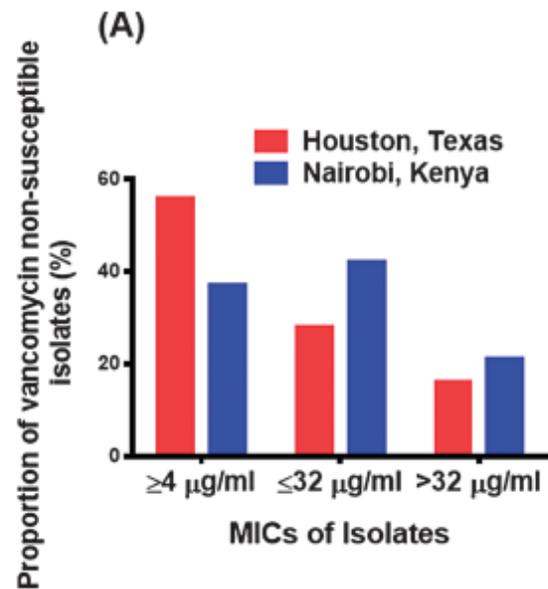


Resistance de *C. difficile* / Fidaxomicine et Vancomycine

La résistance de *C. difficile* à la vancomycine et à la fidaxomicine reste rare (mais encore peu étudiée)

Vancomycine : sensibilité réduite (Van operon, Mur, pX18-498 (N-acétylmuramoyl-L-alanine amidase), pompe à efflux (?))

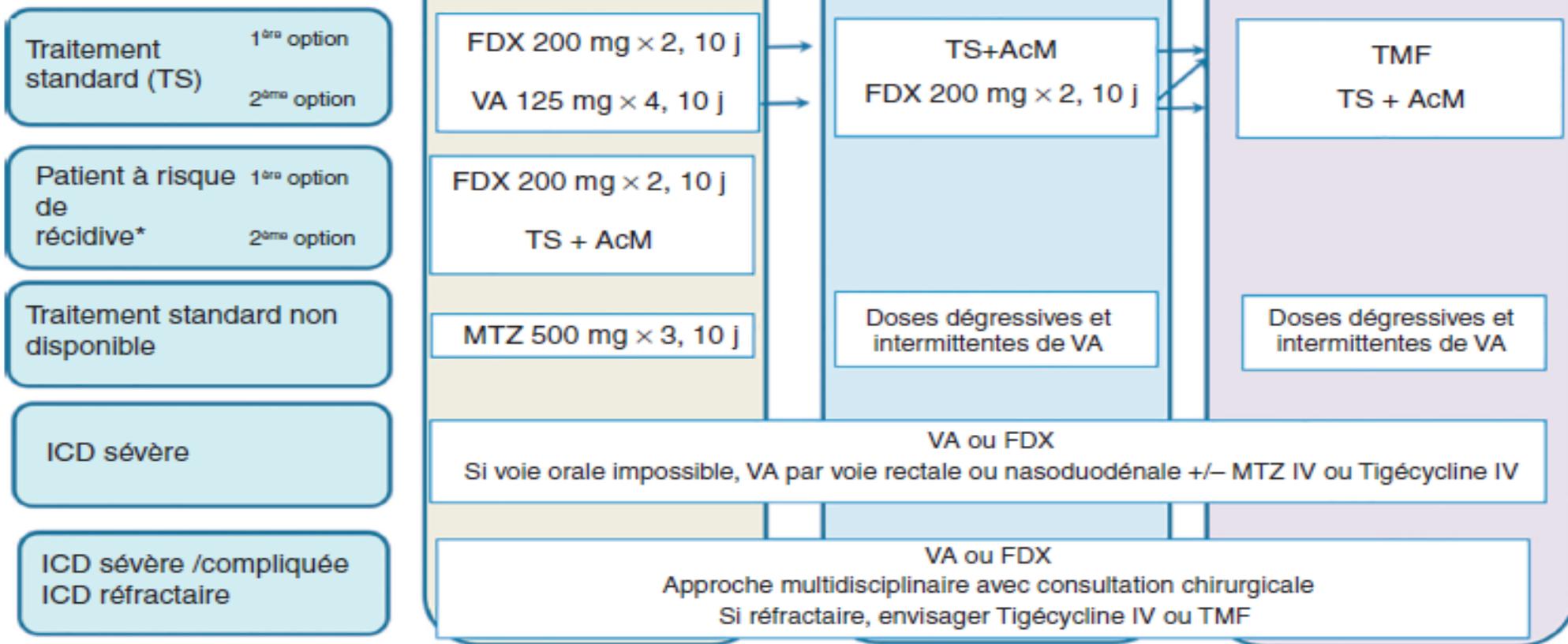
Fidaxomicine : sensibilité réduite (4 souches cliniques après ICD récurrente) et mutants sélectionnés (*rpoB*),



- CD19-069 1^{er} épisode ICD (FDX CMI 0,063mg/l)
- CD19-070 2nd épisode ICD (FDX CMI 16 mg/l)
- ▲ CD19-071 3^{ème} épisode ICD (FDX CMI 16 mg/l)

Marchandin H., 2023, 74, 120-26

Darkoh C, CID 2022



MTZ : métronidazole

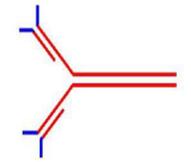
VA : vancomycine

FDX : fidaxomicine

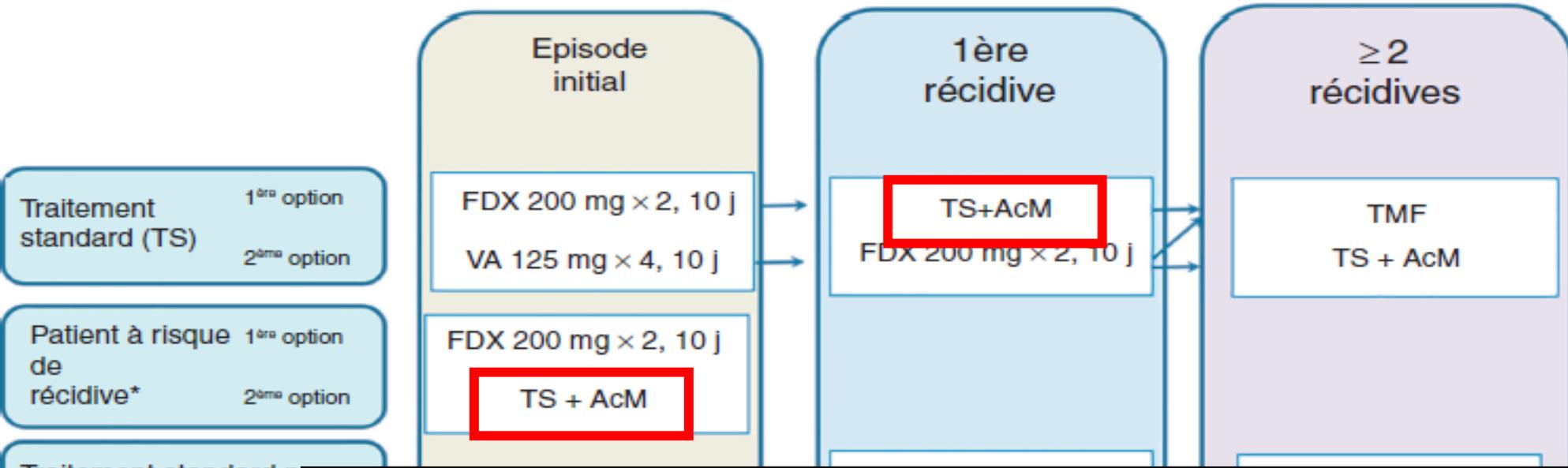
AcM : anticorps monoclonal (Bezlotoxumab)

TMF : Transplantation Microbiote Fecal

Bezlotoxumab et la prévention des récurrences des ICD



Anticorps monoclonaux contre TcdB



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



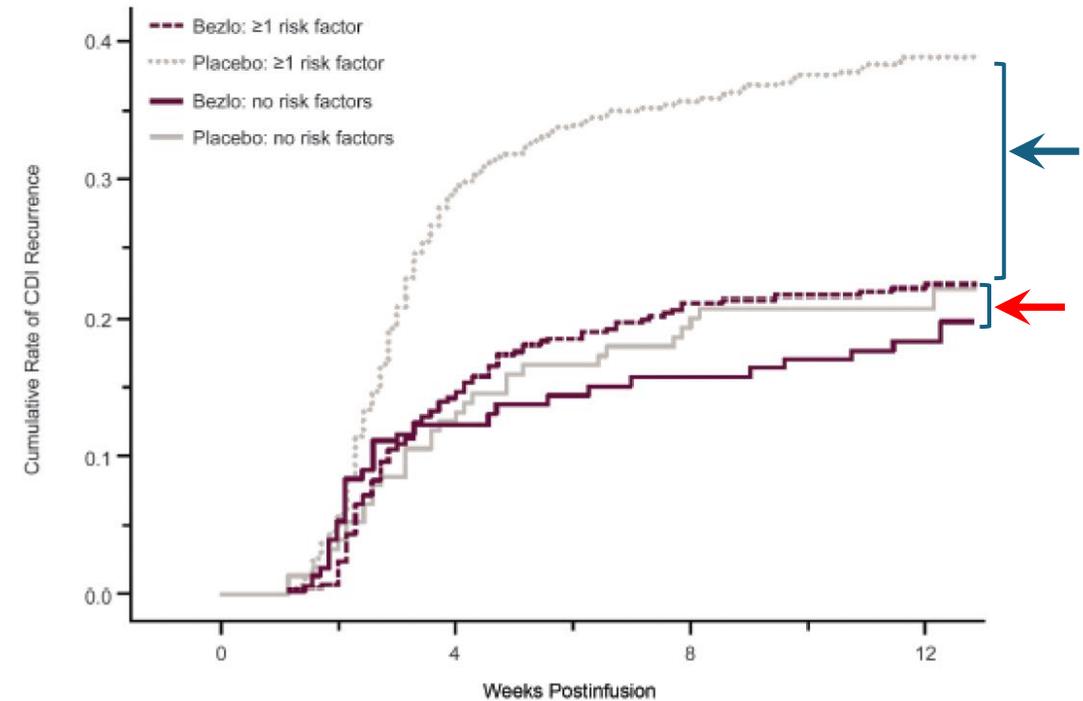
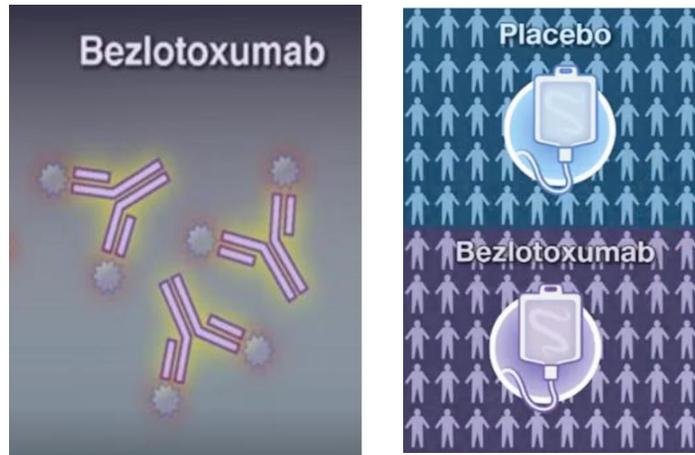
Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence

Dale N. Gerding,¹ Ciaran P. Kelly,² Galia Rahav,³ Christine Lee,^{4,5} Erik R. Dubberke,⁶ Princy N. Kumar,⁷ Bruce Yacyshyn,⁸ Dina Kao,⁹ Karen Eves,¹⁰ Misoo C. Ellison,¹¹ Mary E. Hanson,¹² Dalya Guris,¹⁰ and Mary Beth Dorr¹⁰

MTZ : métronidazole
VA : vancomycine
FDX : fidaxomicine
AcM : anticorps monoclonaux
TMF : Transplantation Microbiote Fecale

Bezlotoxumab et la prévention des rICD (>1) chez les adultes à haut risque

L'AC monoclonal **bezlotoxumab** dirigé contre le domaine de liaison des récepteurs putatifs de TcdB



Pas d'impact des Ac monoclonaux sur la guérison clinique initiale sans traitement d'antibiotiques .

Le bezlotoxumab réduit le taux d'rICD des patients présentant 1-5 des facteurs de risque prédéfinis (→), mais pas pour les patients sans facteur de risque (→)

Gerding et al, CID, 2018

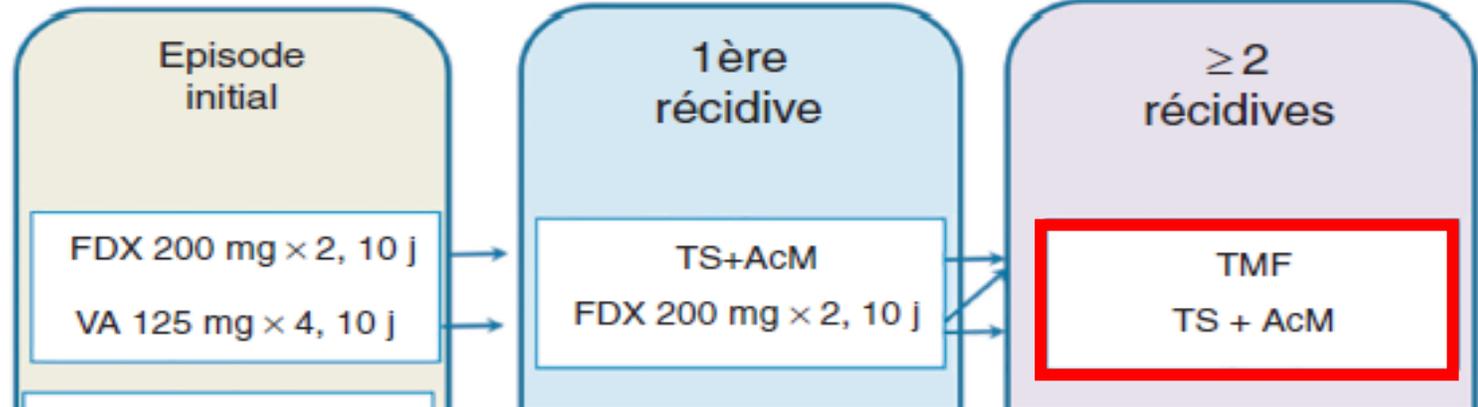
Traitement standard (TS)
 1^{ère} option
 2^{ème} option

Patient à risque de récurrence*
 1^{ère} option
 2^{ème} option

Traitement standard non disponible

ICD sévère

ICD sévère /compliquée
 ICD réfractaire



FDX 200 mg x 2, 10 j
 TS + AcM
 MTZ 500 mg x 4, 10 j
 Si voie orale impossible

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

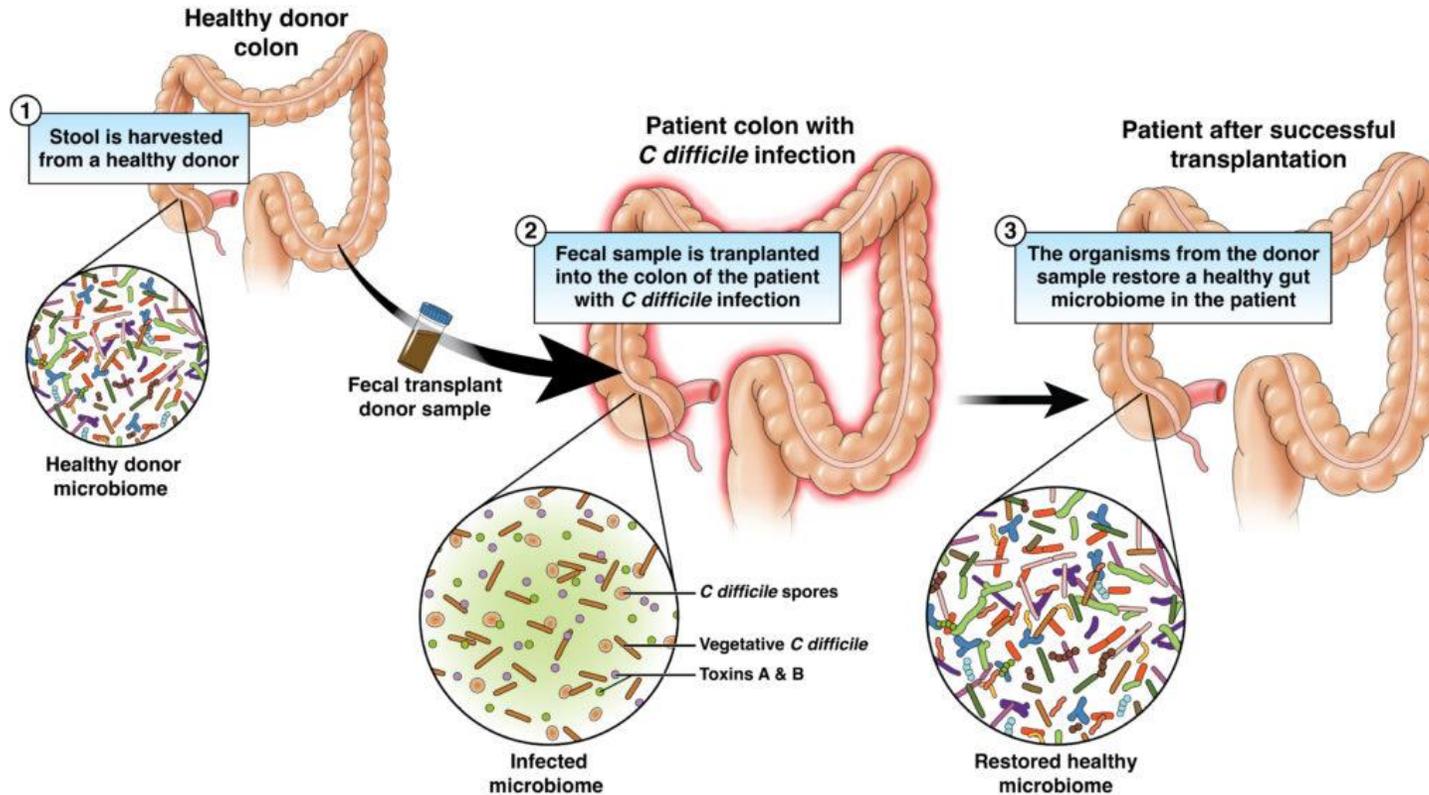
Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

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.

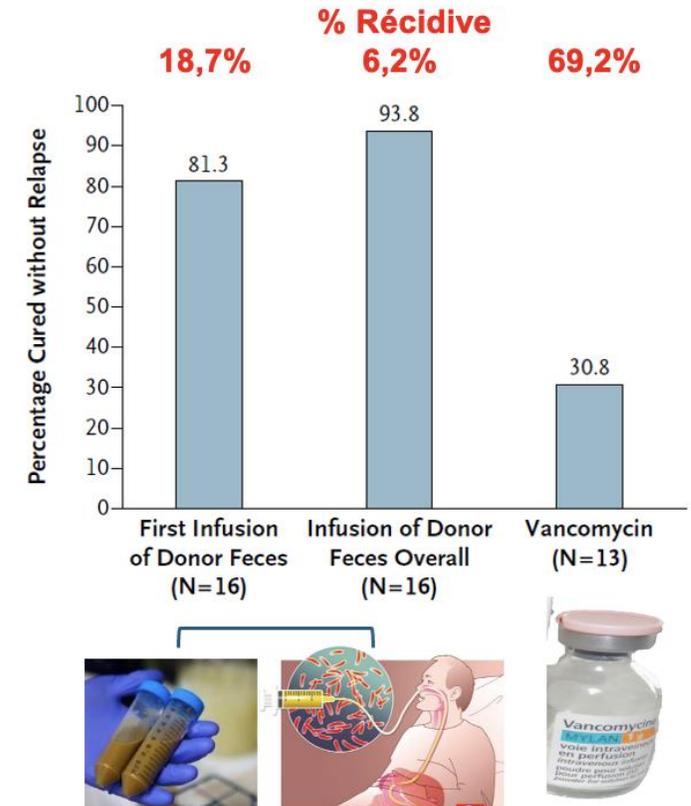
MTZ : métronidazole
 VA : vancomycine
 FDX : fidaxomicine
 AcM : anticorps monoclonal (Bezlotoxumab)
 TMF : Transplantation Microbiote Fecal

TMF: principe

Rééquilibrer la flore intestinale altérée par l'administration d'un filtrat de selle d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient malade.



Taux de guérison sans rICD à 10 semaines



Fujimoto et al, Gastroenterology 2021

Etude randomisée de patients après 1 rechute d'ICD

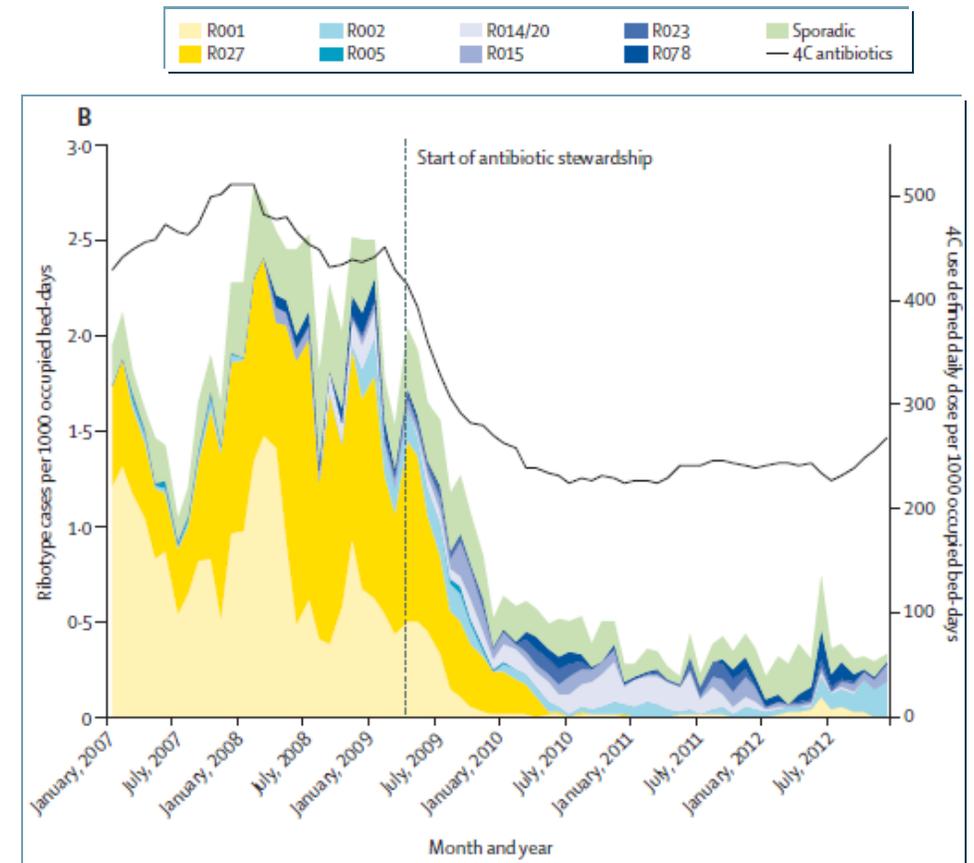
Nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes en cours

Prévention : gestion raisonnée des antibiotiques 4C

- Etude sur 11% de la population écossaise (1997-2012)
- Programme national de réduction (-50%) de la **ciprofloxacine**, de la **clindamycine**, des **céphalosporines** et de l'**amoxicilline-acide clavulanique** (2009)

Réduction relative de 68 % de l'incidence des ICD hospitalières et de 45% des ICD communautaires

Distribution prévalence cumulée des ribotypes avec utilisation d'antibiotiques « 4C » correspondante

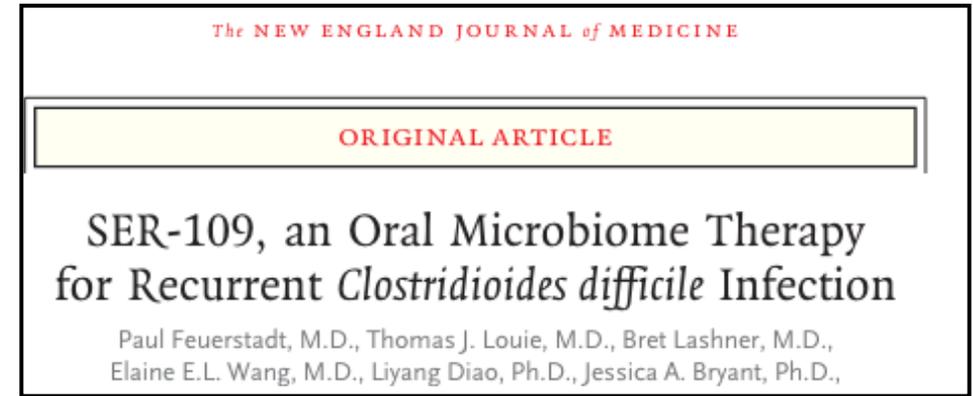
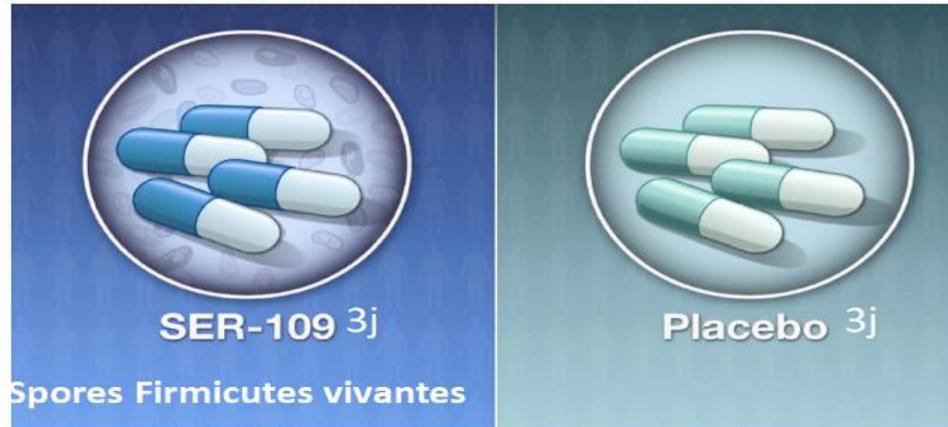


Lawes, Lancet Infect Dis. 2017; 17: 194–206

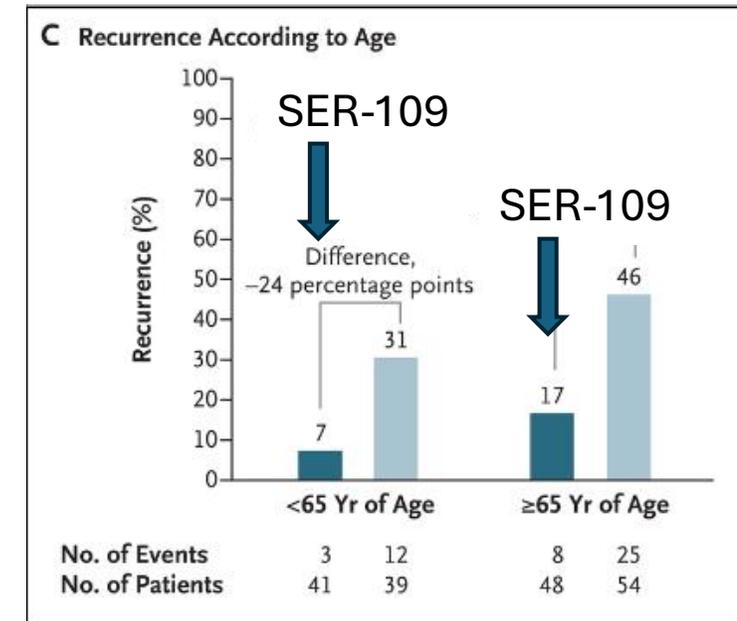
Bactériothérapie : microbiome thérapeutique SER109 par voie orale

- SER109 : Spores Firmicutes purifiées/Selles
- Essai de phase II randomisé double aveugle versus placebo
- 182 patients ayant au moins 3 ICD dans les 12 mois

ATB par vancomycine et fidaxomycine puis



Récidive de l'infection à *C. difficile* jusqu'à 8 semaines



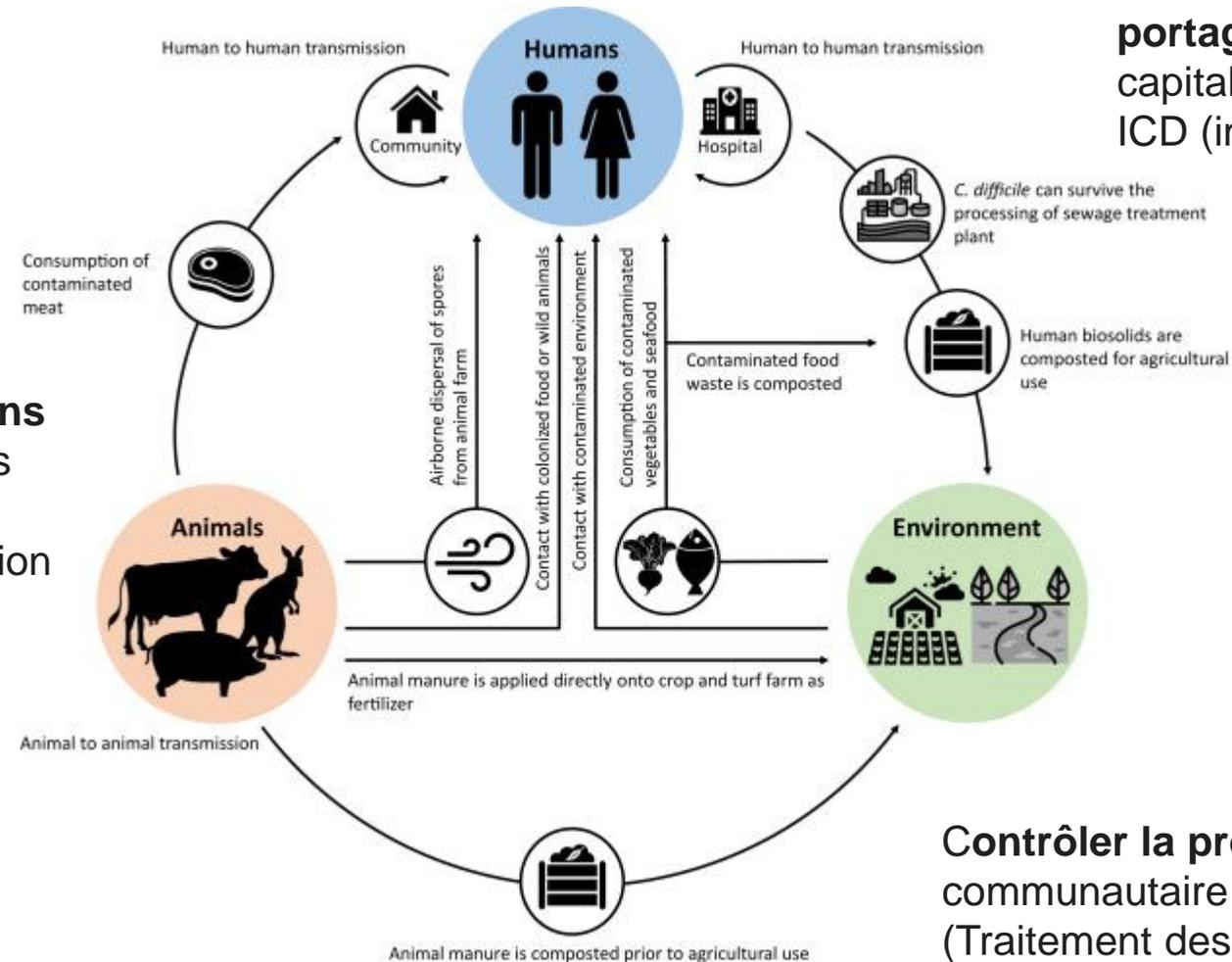
TREATMENTS : thérapies en cours de développement

| Companies | Drug | Indication | Development |
|----------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------|
| Pfizer | Vaccine (anatoxine) | Prévention des risques et récidives | Phase III |
| Acurx Pharmaceuticals | ibezapolstat | Traitement des ICD | Phase II |
| Summit | Ridinilazole | Traitement des ICD | Phase III en cours |
| ViroPharma | VP20621 | Prévention des récidives | Phase II |

<https://clinicaltrials.gov/>

Lutter contre les infections à *C. difficile* par une gestion « one health »

Prendre toute la mesure du **portage asymptomatique** qui est capitale dans la transmission des ICD (importance des réservoirs)



Meilleure **gestion des antimicrobiens** en médecine humaine et vétérinaires (67 % d'augmentation des antimicrobiens destinés à l'alimentation animale d'ici 2030)

Contrôler la propagation communautaire de *C. difficile* (Traitement des déchets (spores), des biosolides humains déshydratés , ..)

Recommandations

- Mieux connaître les relations hôtes-pathogène (métaboliques, inflammatoires) associées au développement des ICD et des récurrences.
- Développer des approches thérapeutiques innovantes des ICD, comme alternatives à l'antibiothérapie

Souche non toxigène et prévention des rICD

- Non toxigenic *C.difficile* strain : VP20621
- Essai de phase II randomisé double aveugle versus placebo
- 173 patients avec 1^{er} épisode ou récurrence d'ICD traité par VA ou MZ
- 10^4 à 10^7 spores pendant 7-14 jours
- Colonisation de VP20621 : 63-71%
- Forte réduction des récurrences ICD



Risque de transmission horizontale du PaLoc (gènes des toxines)

