JSB
Journées Scientifiques de Broca

12e édition

Prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* chez le sujet âgé

Aurélien DINH

Service des Maladies Infectieuses, Garches-A. Paré, APHP

Université Versailles Saint Quentin-Paris Saclay

JSB 2025

Liens d’intérêt

- Pfizer, Tillots, Sanofi, IBSA, Shionogi, Advanz

CAS CLINIQUE

Mme C.M, 86 ans, se présente aux urgences pour diarrhées

Antécédents :

- Insuffisance rénale chronique
- Gastrite érosive antrale sous IPP
- Hépatite auto-immune
- Infections urinaires à répétition
- Cancer du sein : chirurgie et radiothérapie
- Néoplasie utérine : Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale

CAS CLINIQUE

Histoire de la maladie :

- Janvier 2024 : 2 infections urinaires traitées par Amox-acide clavulanique, 7 jours
- Début février 2024 : douleurs abdominales + diarrhée liquide

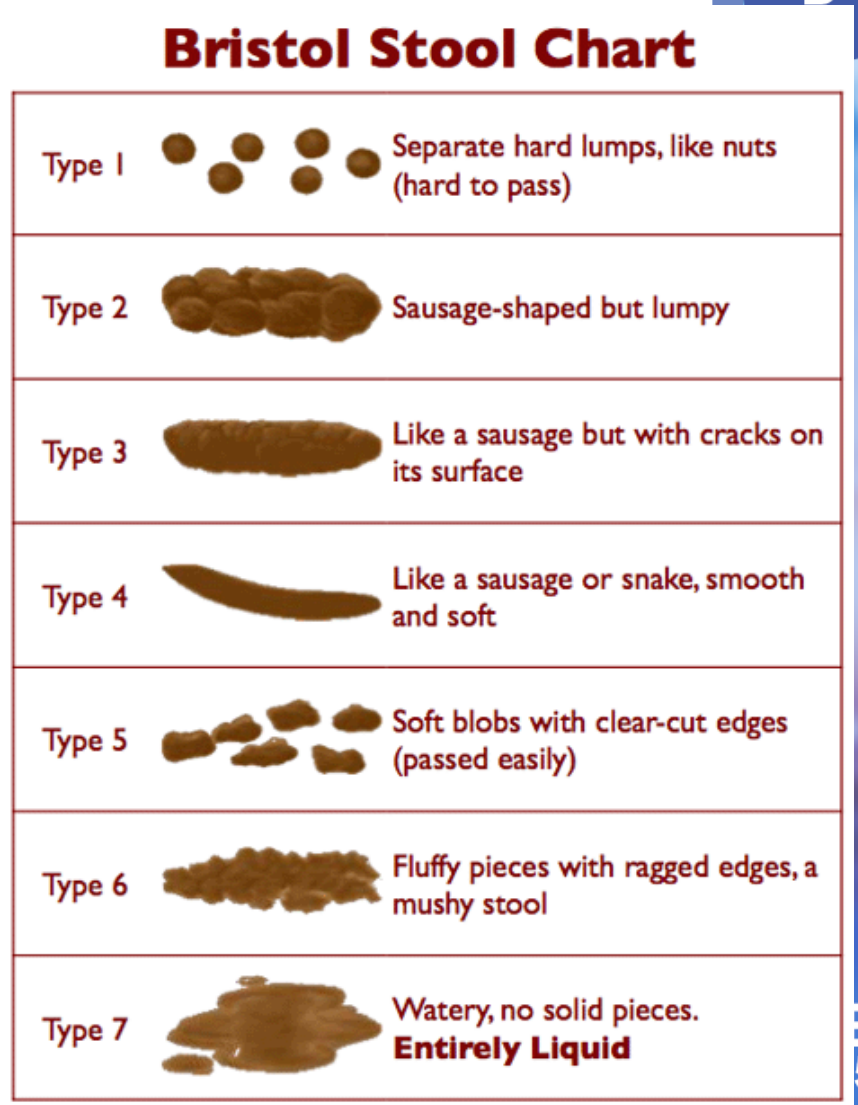
=> Infection à *Clostridoides difficile* suspectée

Définition de l'infection à *C. difficile*

- Tableau clinique compatible : (>= 3 selles molles (Bristol 6-7 en 24h) + confirmation microbiologique + pas d'autre cause évidente de diarrhée

Ou

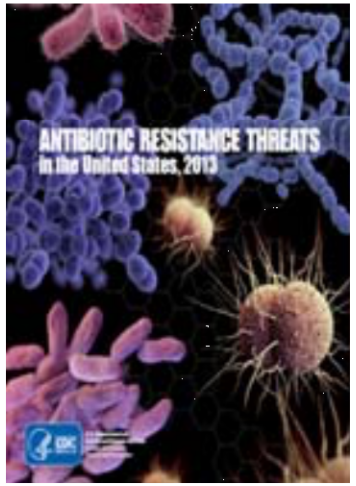
- Colite pseudo-membraneuse (diagnostic endoscopique et/ ou anatomopathologique) + confirmation microbiologique



M

EPIDEMIOLOGIE

- **Etats-Unis**



  - 453 000 ICD/an[1]
  - 29 500 décès
  - 1er agent responsable d'IAS (12.5%)[2]
  - Menace urgente (CDC)

- **Europe**

  - 172 000 ICD/an
  - Mortalité : 9%
  - 8ème agent responsable d'IAS (5.4.%)[2]

[1] NEJM 2014
[2] Ecdc.europa.eu

Incidence

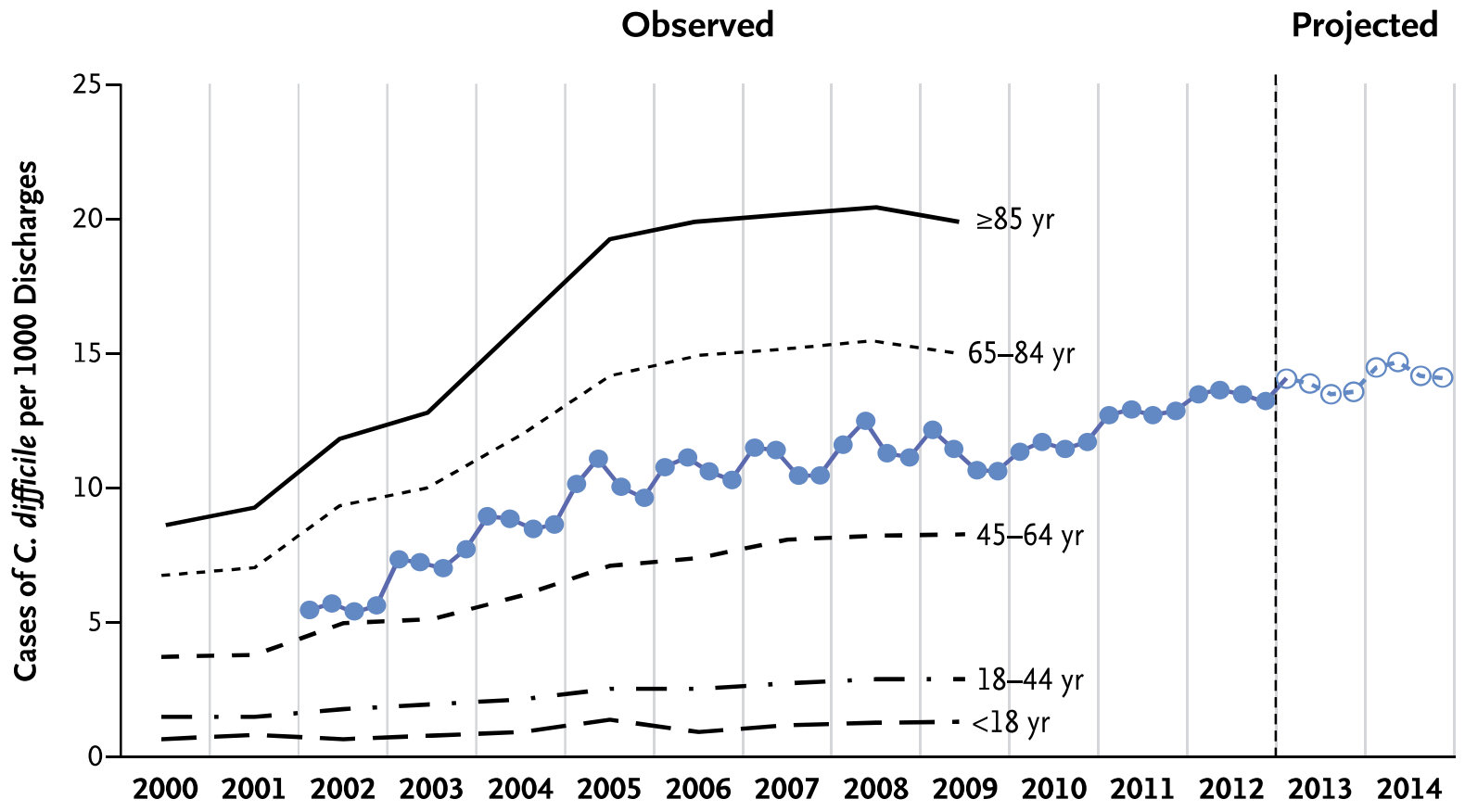


Figure 2. Incidence of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection.

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

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-

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

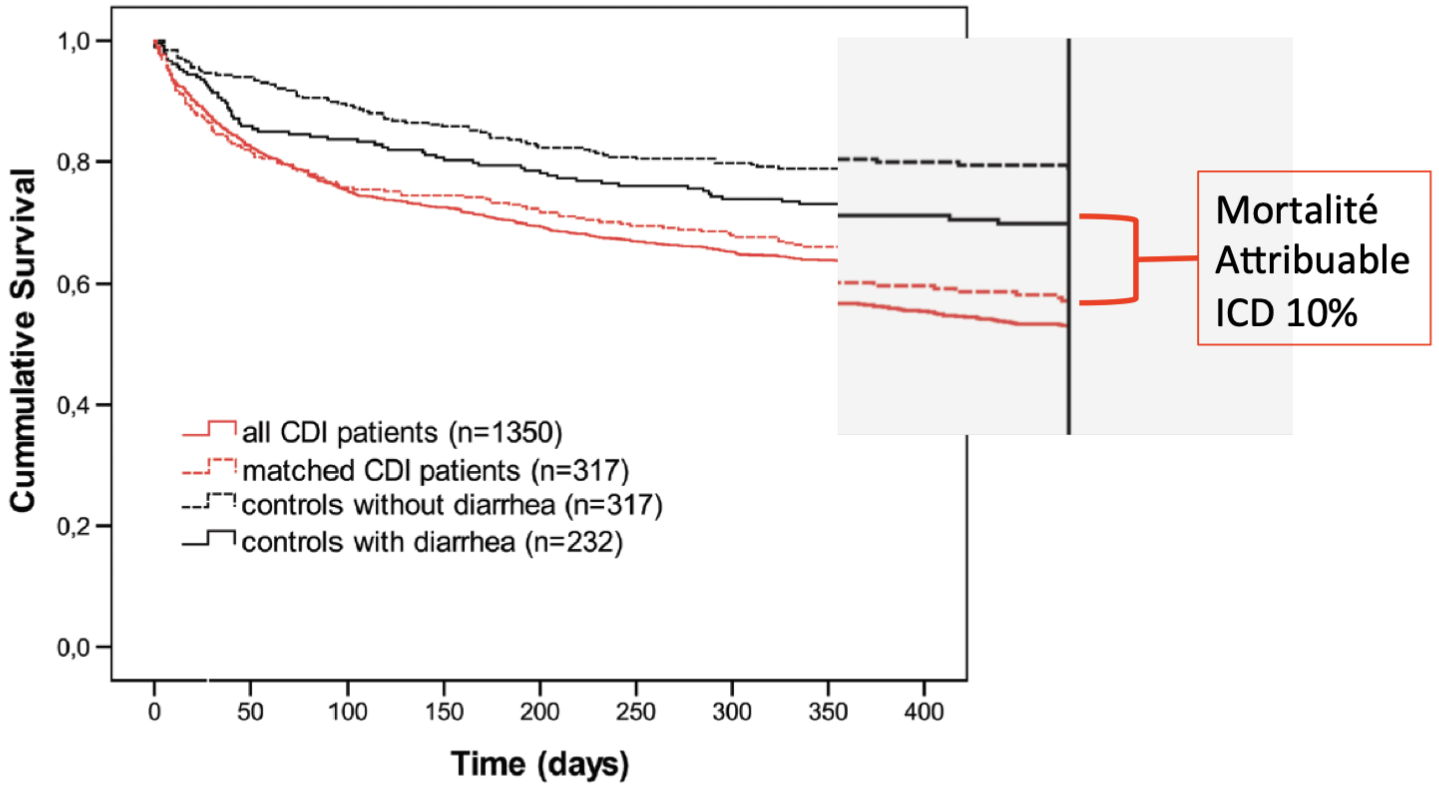
* Values are based on 1719 episodes of nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.
† Values are based on data from 1703 patients with nosocomial *C. difficile*–associated diarrhea.

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

ICD La gravité sujet âgé. La mortalité

All-Cause and Disease-Specific Mortality in Hospitalized Patients With Clostridium difficile Infection: A Multicenter Cohort Study

Marjolein P. M. Hensgens, Clinical Infectious Diseases 2013;56(8):1108–16



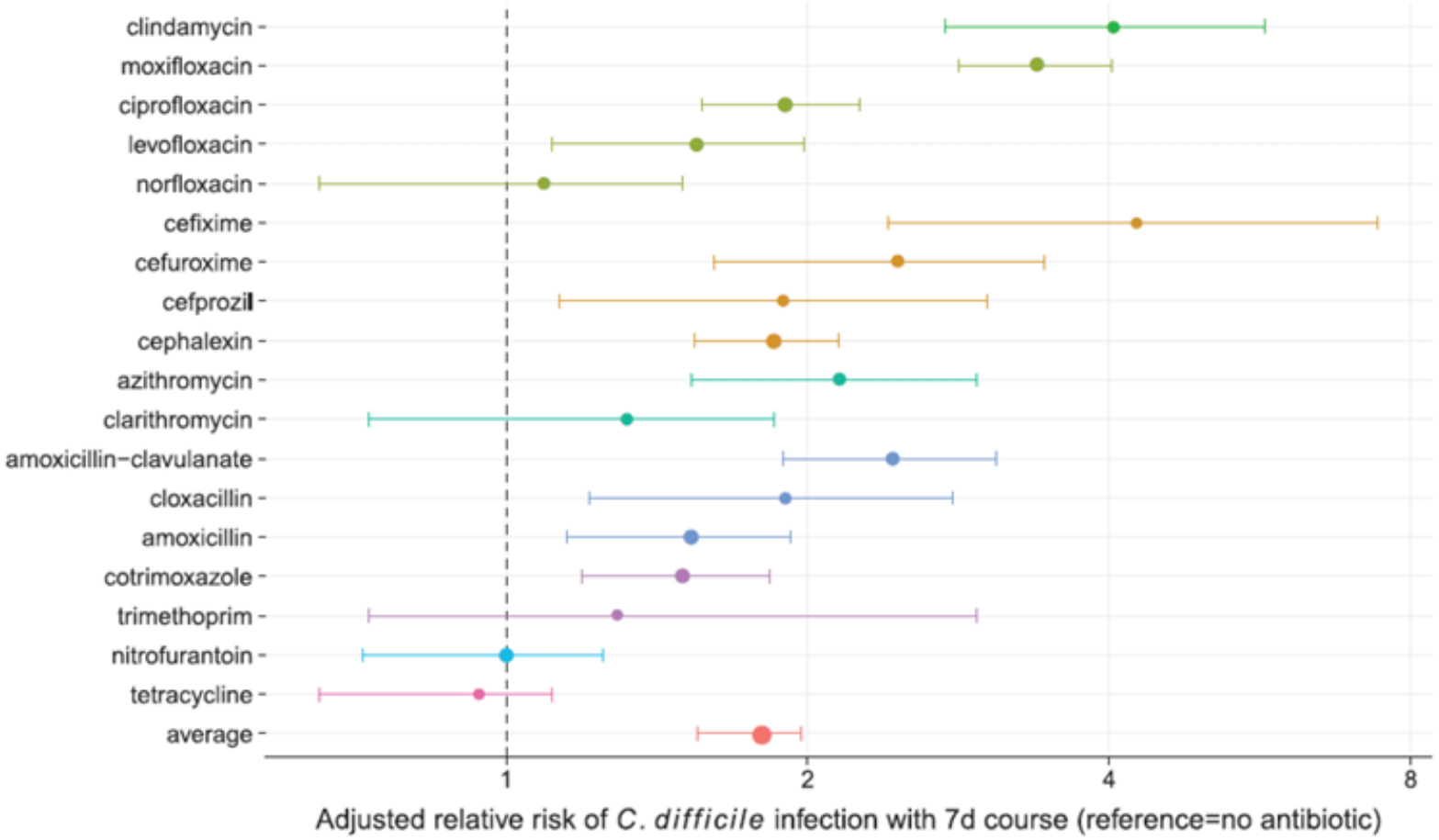
	< 30 days		< 3 months		< 6 months		< 1 year	
Death, no. (%)								
all CDI patients	177 / 1350	13.1%	319 / 1350	23.6%	401 / 1350	29.7%	497 / 1350	36.8%
matched CDI patients	47 / 317	14.8%	74 / 317	23.3%	85 / 317	26.8%	109 / 317	34.4%
controls without diarrhoea	17 / 317	5.4%	31 / 317	9.8%	51 / 317	16.1%	68 / 317	21.5%
controls with diarrhoea	20 / 232	8.6%	38 / 232	16.4%	48 / 232	20.7%	63 / 232	27.2%

Figure 2. Mortality rate of all patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) and the matched cohort (CDI patients and matched control patients) during the first year of inclusion.

ANTIBIOTIQUES À RISQUE

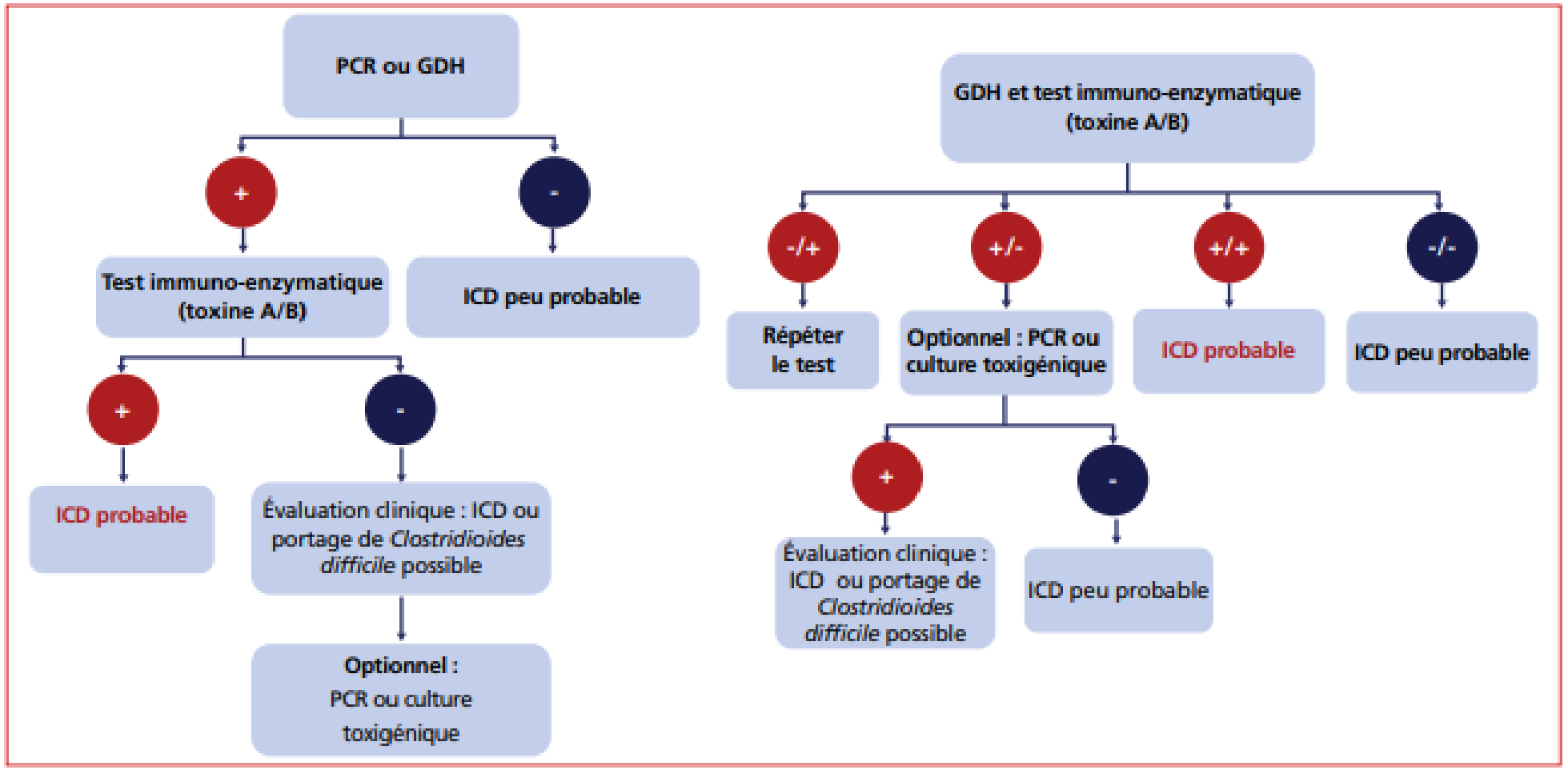
Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.*

Class	Association with *C. difficile* Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim–sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon



NEJM 2015
Brown, CID 2020

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES



Dinh et al. Updates on the management of Clostridoides infection, Hépato-Gastro et Oncologie Digestive, Dec 2023

CAS CLINIQUE

- Apyrétique
- Examen physique sans anomalies en dehors d'une sensibilité abdominale diffuse

A la biologie:

- GB à 8000/ mm3
- CRP à 80 mg/L
- Créatinine à 140 (créatinine de base à 130)

	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Sans gravité	Numération leucocytaire ≤15 000 cellules/mL et taux de créatinine sérique <1,5 mg/dL.	Numération leucocytaire ≤15 000 cellules/mL et taux de créatinine sérique ≤50% au-dessus du niveau de base, et température corporelle centrale au moment de la présentation. ≤38.5°C. Pas de signes de gravité à l'imagerie.
Sévère	L'un des facteurs suivants au moment de la présentation : Numération leucocytaire >15 000 cellules/mL ou un taux de créatinine sérique ≥1,5 mg/dL.	L'un des facteurs suivants au moment de la présentation : Numération leucocytaire > 15 000 cellules/ml ou augmentation du taux de créatinine sérique > 50 % par rapport à la valeur initiale ou température corporelle centrale > 38,5 °C. D'autres facteurs de soutien, s'ils sont disponibles, sont la distension du gros intestin, l'accumulation de graisse péri-colique ou l'épaississement de la paroi colique (y compris l'épaississement mural de faible atténuation) à l'imagerie.
Grave - compliquée "fulminante".	Présence d'hypotension ou de choc, d'iléus ou de mégacôlon.	Présence d'un des facteurs suivants qui doit être attribué à l'ICD : hypotension, choc septique, taux élevé de lactate sérique, iléus, mégacôlon toxique, perforation intestinale ou toute évolution fulminante de la maladie (c'est-à-dire détérioration rapide du patient).

- Fièvre
- Leucocytes
- Créatinine
- Imagerie

Emma Jane Bishop et al. Journal of Antimicrobial Chemothérapy, 2023

J Antimicrob Chemother 2023; **78**: 21–30
https://doi.org/10.1093/jac/dkac404 Advance Access publication 28 November 2022

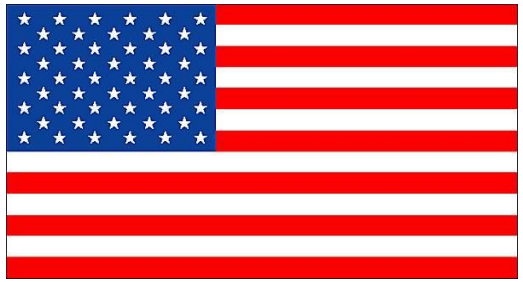
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines

Emma Jane Bishop [1,2]* and Ravindranath Tiruvoipati [2,3,4]

[1]Department of Infectious Diseases, Peninsula Health, Melbourne, Victoria, Australia; [2]Peninsula Clinical School, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; [3]Department of Intensive Care Medicine, Peninsula Health, Melbourne, Victoria, Australia; [4]Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria,

12e édition
JSB 2025



Catégorie	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Épisode initial, sans gravité	Fidaxomicine STD préférée[a] OU vancomycine 125 mg PO toutes les 6 heures pendant 10 jours (alternative). Si les agents ci-dessus ne sont pas disponibles : métronidazole, 500 mg PO toutes les 8 heures pendant 10-14 jours.	Fidaxomicine STD préférée[a] OU vancomycine 125 mg PO toutes les 6 heures pendant 10 jours (alternative). Si les agents ci-dessus ne sont pas disponibles : métronidazole, 500 mg PO toutes les 8 heures. pendant 10 jours. En cas de risque élevé de récidive, en particulier chez les personnes âgées hospitalisées, envisager l'EPFX[b] ou le bezlotoxumab en complément si La fidaxomicine n'est pas disponible.

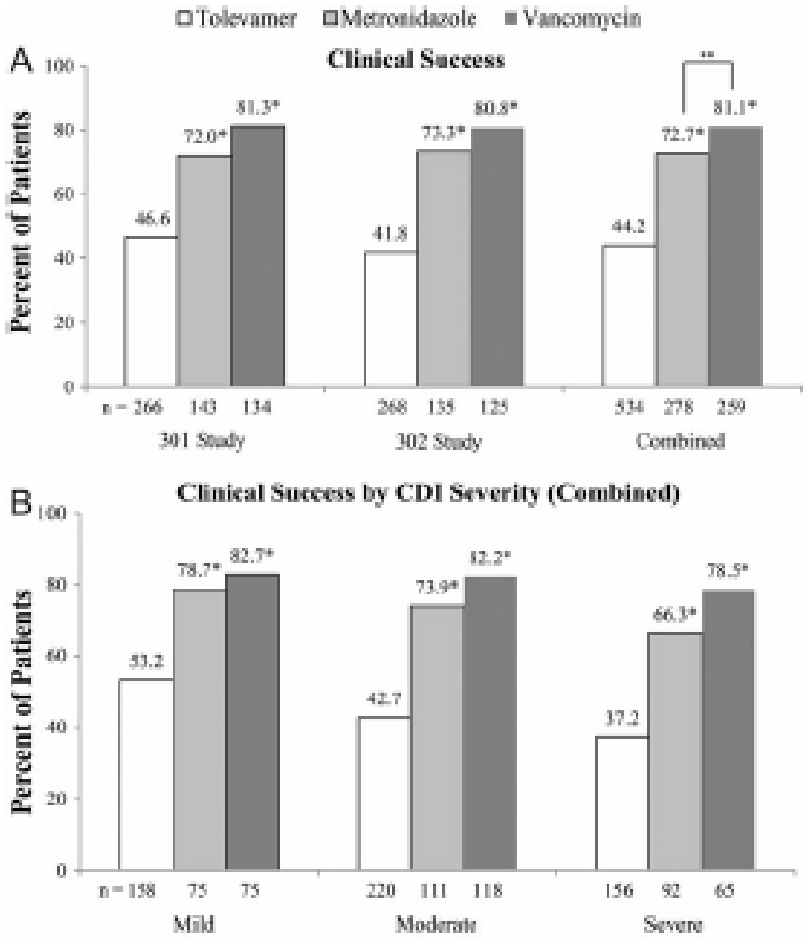
Emma Jane Bishop et al. Journal of Antimicrobial Chemothérapy, 2023

Journal of Infection (2007) 55, 483

MAJOR ARTICLE

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



ELSEVIER

EDITORIAL

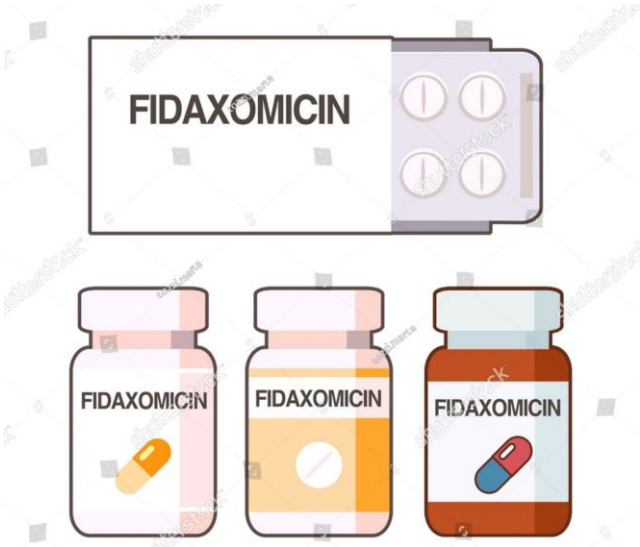
Editorial commentary: Vancomycin for your mother, metronidazole for your mother-in-law

Sherwood Gorbach coined this phrase, when reflecting on his clinical experience of the management of patients with severe manifestations of *Clostridium difficile*-associated disease (CDD). Many physicians consider that vanco-

Robert C. Read, JHI 2007

M

FIDAXOMICINE



- Antibiotique macrocyclique ; *per os*
- Bactéricide
- Cible: ARN polymérase
- AMM pour traiter les ICD: 200 mg*2/j pdt 10 jrs
- Faible absorption systémique (< 3%)
- Spectre étroit
- Absence d'action sur les BGN et sur *Bacteroides*

  => moindre perturbation du microbiote
- Sélectionne mois d'ERV (7% vs 30% pour la vancomycine)

Louie TJ, NEJM 2011
Nerandzic MM, Clin Inf Dis 2012

M

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D., Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D., for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

SUPPLEMENT ARTICLE

Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Michelle M. Nerandzic,[1] Kathleen Mullane,[2] Mark A. Miller,[3] Farah Babakhani,[4] and Curtis J. Donskey[1,5]

[1]Research Service, Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Ohio, [2]Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Illinois; [3]Division of Infectious Diseases, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; [4]Optimer Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California, and [5]Geriatric Research Education and Clinical Center, Cleveland, Ohio

- Age moyen = 60 ans
- **1er épisode +++**
- Antibiothérapie inductrice: 40 à 60%
- **Formes compliquées exclues**
- Critère d'évaluation principal: guérison clinique à la fin du traitement (J 10)
- Critères d'évaluation secondaires:
  - Taux de récidive
  - Délai de survenue de la 1ère récidive
  - **Guérison clinique persistante (J 30)**

➔ **Non-infériorité de la Fidaxomicine** pour le critère principal : taux de succès à 90% à J 10.

➔ Réduction significative du **taux de récidive** (- 47%)

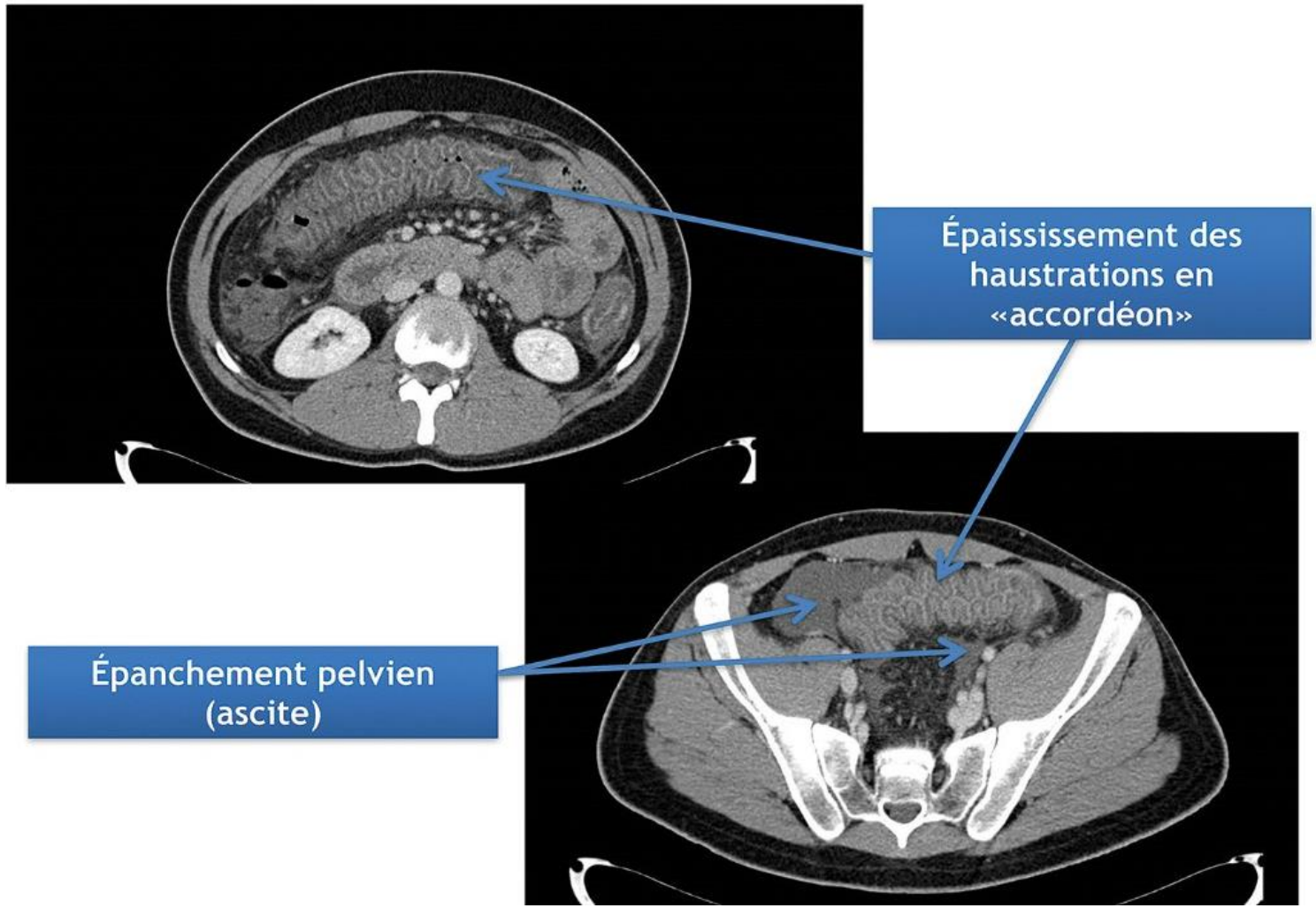
➔ Intérêt supérieur de la Fidaxomicine à la Vancomycine en cas d'antécédent d'ICD (32,5% de rechute VS 20,3%)

SUITE (1) CAS CLINIQUE

- Mars 2024: réapparition de la diarrhée avec 10 selles liquides/ jour, sans douleurs abdominales, sans fièvre.
- Aux urgences :

- L'examen clinique est sans particularité hormis une sensibilité abdominale diffuse sans défense ni contracture.
- La biologie retrouve une CRP à 41 mg/L sans hyperleucocytose
- et une recherche de *Clostridioides difficile* positive dans les selles.

SUITE (1) CAS CLINIQUE



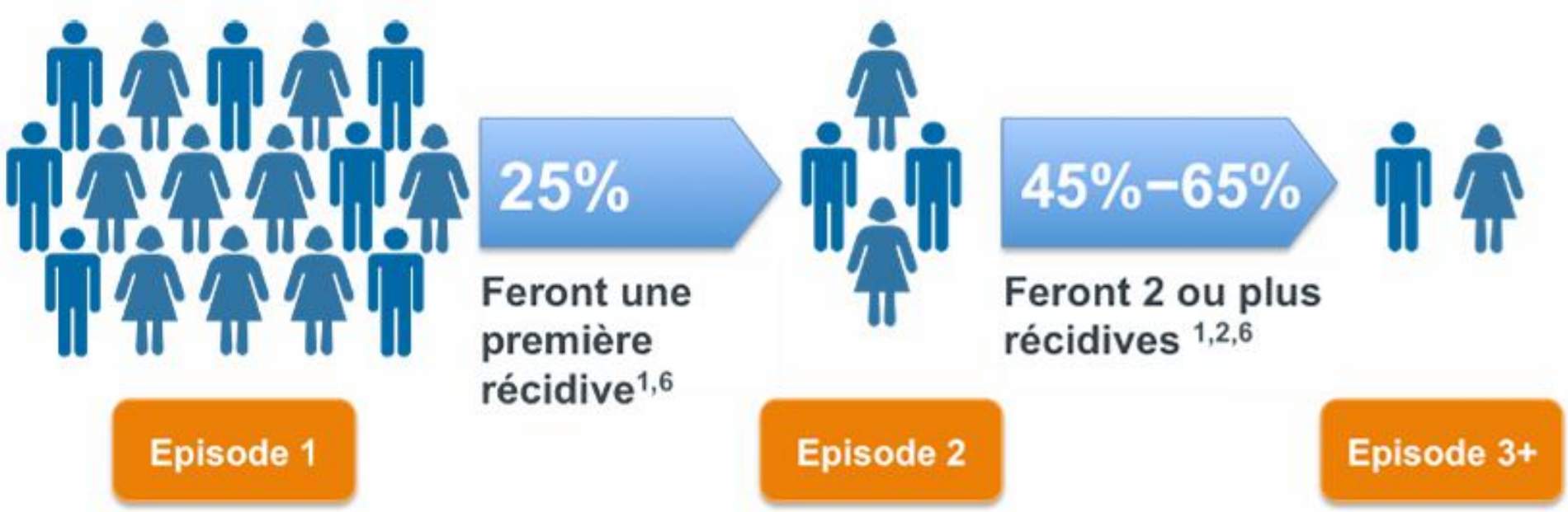
S’agit-il d’une :

- forme réfractaire ?
- **rechute/ récidive ?**
- réinfection

- L’évaluation de la réponse au traitement ne se fait pas avant le 3ème jour de traitement.
- Forme réfractaire = absence de réponse au traitement **après 3 à 5 jours**
- Rechute / récidive = Episode survenant **dans les 8 semaines** du le 1er épisode après une bonne réponse initiale au traitement
- Réinfection = nouvel épisode **au-delà de 8 semaines**

M

RÉCIDIVE/ RECHUTE



d'après JP Bru 1. McFarland LV, JAMA. 1994. 2. McFarland LV. Am J Gastroenterol. 2002. 3. Lessa FC, NEJM 2015. 4. Huang AM, Transpl Infect Dis. 2014 5. Abou Chakra CN, Plos One 2014. 6. Sheitoyan-Pesant, CID 2016

M

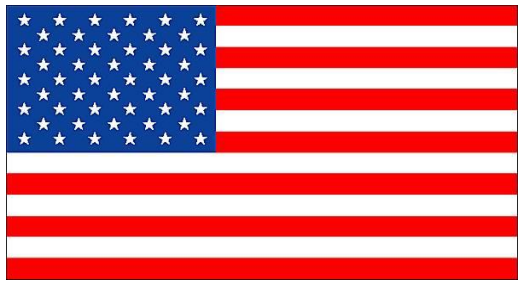
FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE

Characteristics	SoR[a]
Age (>65 years)	A
Continued use of (non-CDI) antibiotics after diagnosis of CDI and/or after CDI treatment	A
Comorbidity (severe underlying disease) and/or renal failure	A
A history of previous CDI (more than one recurrence)	A
Concomitant use of antacid medications (proton pump inhibitors)	B
Initial disease severity	B

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

Debast, CMI 2014

QUELLE CONDUITE THÉRAPEUTIQUE?



Catégorie	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Première récidive non sévère	Fidaxomicine STD[a] ou EPFX[b] OU alternative à la vancomycine en régime dégressif et pulsé[c] OU vancomycine 125 mg PO 6 heures pendant 10 jours alternative et du bezlotoxumab en complément en cas d'épisode antérieur dans les 6 mois.	Fidaxomicine STD[a] si la fidaxomicine n'a pas été utilisée pour l'épisode initial d'ICD OU Fidaxomicine STD[a] ou vancomycine 125 mg PO toutes les 6 heures pendant 10 jours avec bezlotoxumab adjuvant OU la vancomycine en régime dégressif et pulsé[c] est une alternative acceptable. si d'autres options ne sont pas disponibles.

Emma Jane Bishop et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2023

M

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

*Benoit Guery, Francesco Menichetti, Veli-Jukka Anttila, Nicholas Adomakoh, Jose Maria Aguado, Karen Bisnauthsing, Areti Georgopali, Simon D Goldenberg, Andreas Karas, Gbenga Kazeem, Chris Longshaw, Jose Alejandro Palacios-Fabrega, Oliver A Cornely, Maria J G T Vehreschild, for the EXTEND Clinical Study Group**

Lancet Infect Dis 2018; 18: 296–307
Published Online December 19, 2017
http://dx.doi.org/10.1016/

Summary

Background *Clostridium difficile* infection causes severe complications and frequently recurs. An extended-pulsed fidaxomicin regimen might facilitate sustained clinical cure by prolonging *C difficile* suppression and supporting gut microbiota recovery. We aimed to compare clinical outcomes of extended-pulsed fidaxomicin with standard vancomycin.

Essai randomisé, contrôlé

86 centres, 21 pays en Europe, Nov 2014 – Mai 2016

- Population :

o Patients : > 60 ans, ICD confirmée (diarrhée + toxine A ou B dans les selles)

o 1er épisode, 1-2 récidives < 3 mois

- Traitement:

-Groupe 1: Fidaxomicine (FDX) 200 mg *2/J de J1 à J5 puis 200 mg/j de J7 à J25

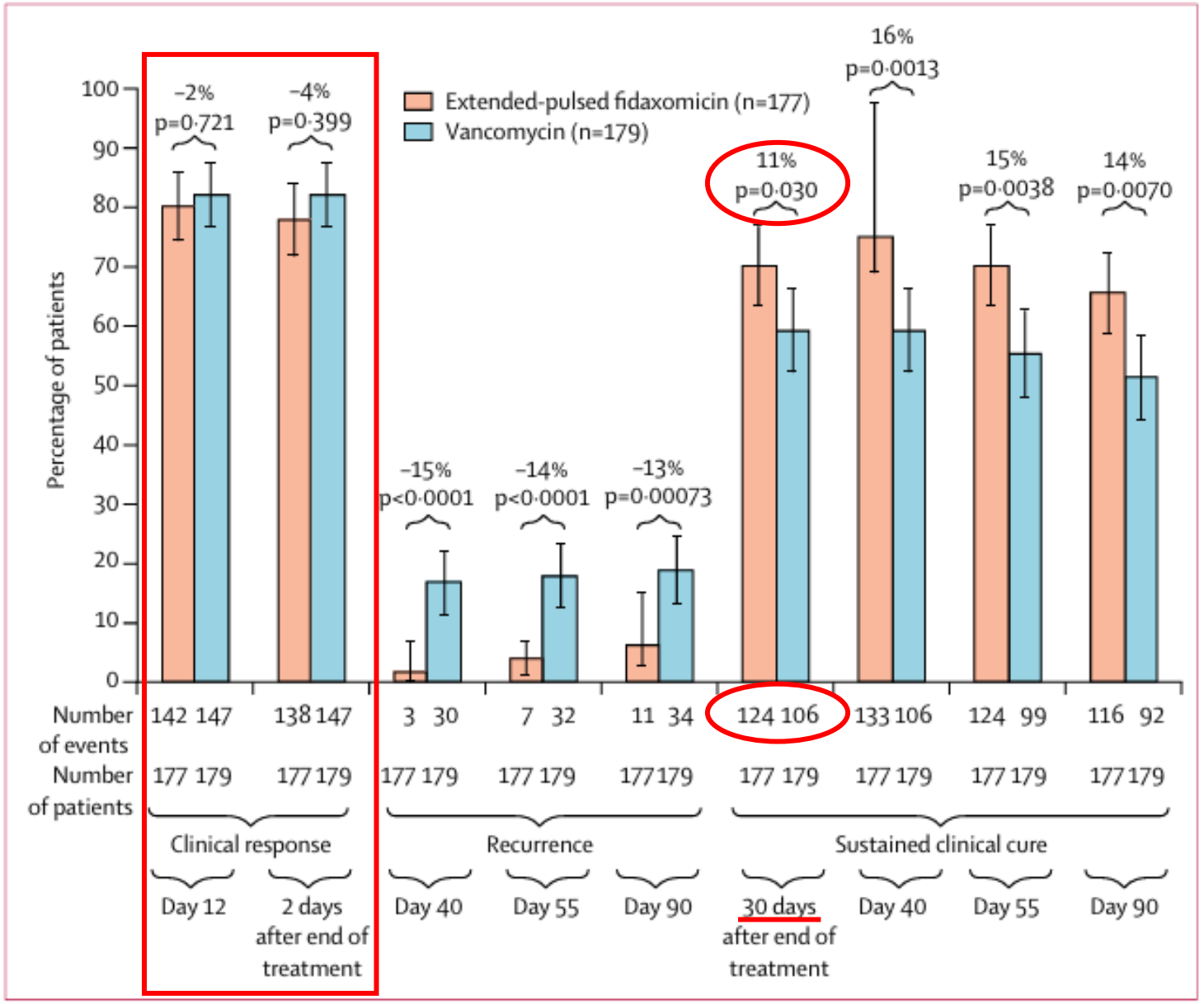
-Groupe 2: Vancomycine orale 125 mg*4/j de J1 à J10

- Suivi 12 semaines
- Objectif principal: Guérison clinique soutenue à J30 de la fin du traitement soit J55 pour FDX et J 40 pour Vanco.

Résultats

- **J2:** pas de différence significative de la réponse clinique primaire
- Récurrence: FDX 4% VS Vanco 17%
- Délai de récurrence: FDX > Vanco (p< 0.0001)
- **Guérison J30:** FDX 70% **VS** Vanco 59% (p= 0.03)
- Le schéma EXTEND à la Fidaxomine facilite le rétablissement du microbiote pendant le traitement.

=> Essai de **supériorité positive**



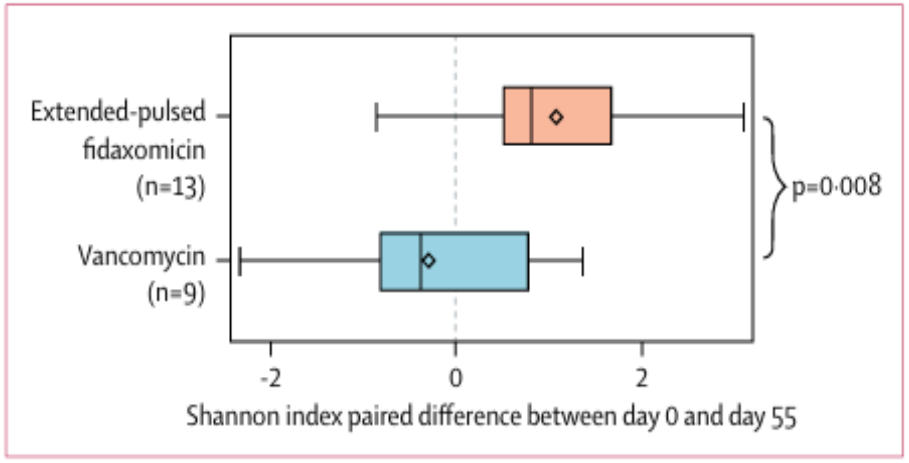


Figure 3: **Distribution of shift in Shannon index of faecal microbiota**

SUITE (2) CAS CLINIQUE

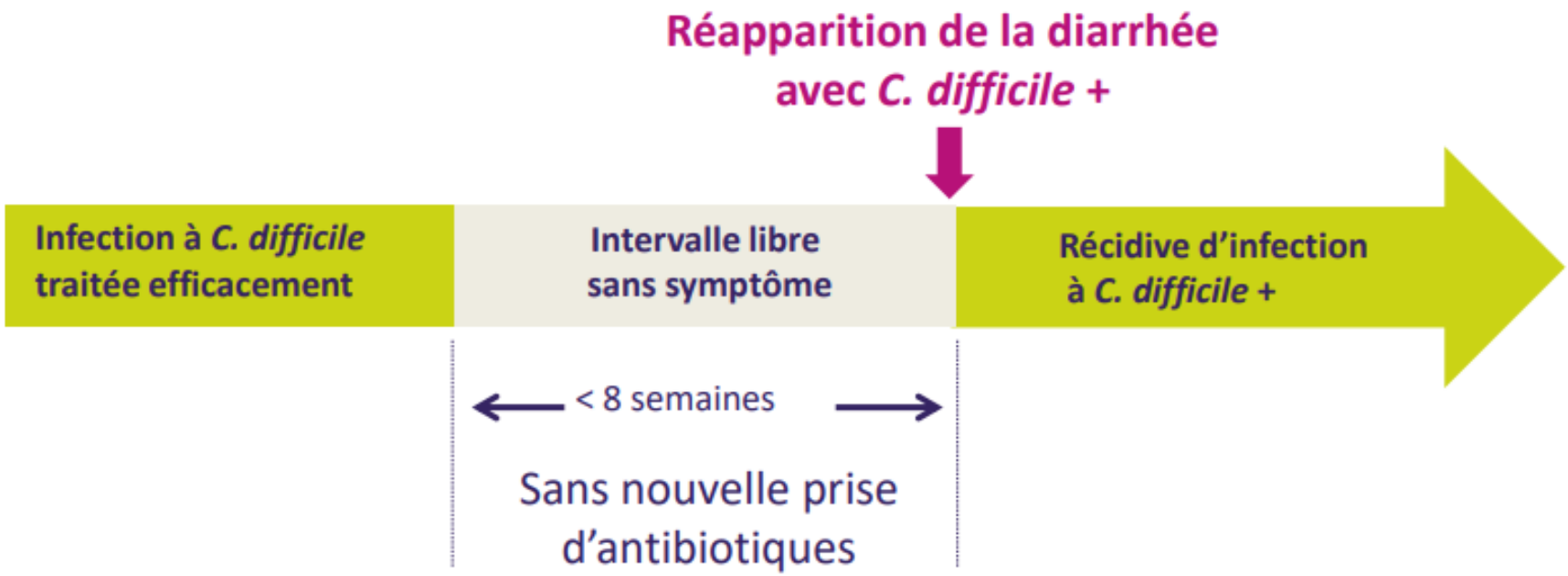
- Nouvelle antibiothérapie par FDX pulsée (Extend)
- Bonne évolution initiale et la patiente retourne à domicile
- 28/03: Réapparition de la diarrhée

=> 3ème épisode de diarrhée à *C.difficile*

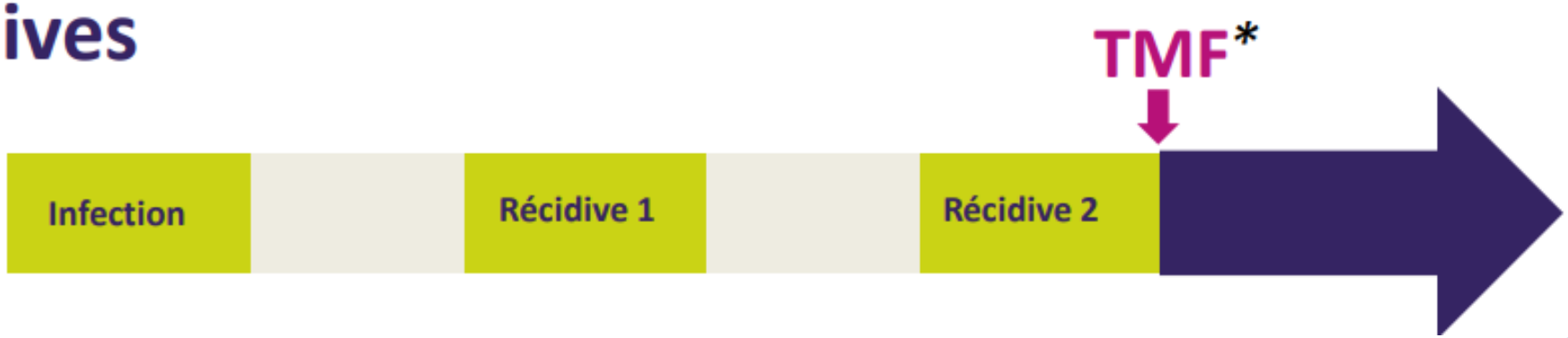
Elle « multi récidive » ?
Le cercle vicieux

QUELLE CONDUITE À TENIR ?

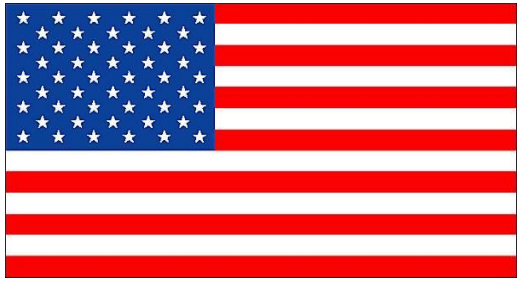
- **Récidive**



- **Multi-récidives**

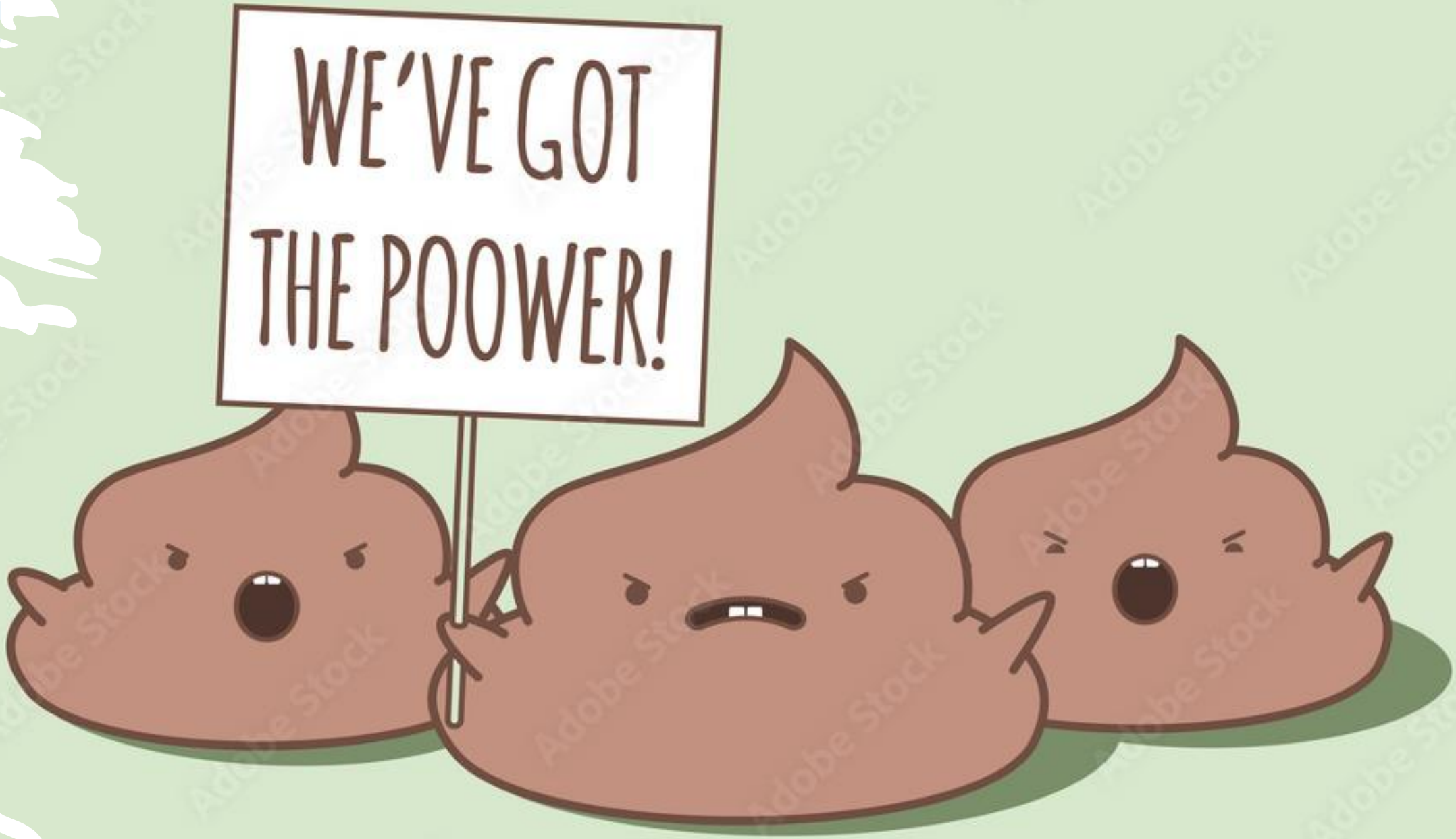


Van Nood et al. NEJM 2013

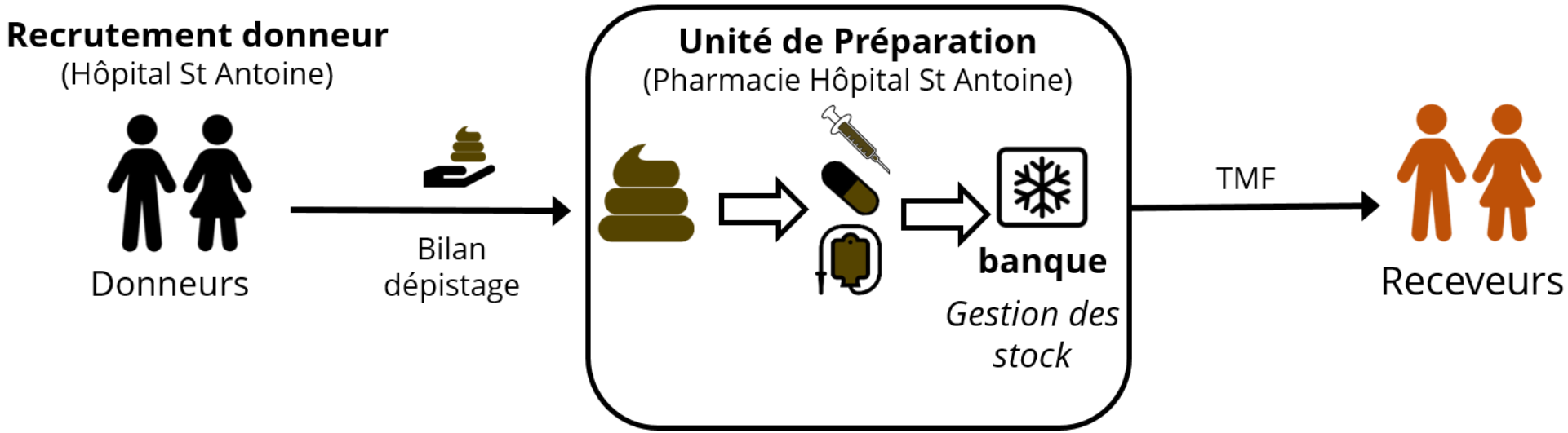


Catégorie	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Deuxième récidive ou récidive ultérieure sans gravité	Fidaxomicine STD[a] ou EPFX[b] OU vancomycine en régime dégressif et pulsé[c] OU vancomycine 125 mg PO 6 heures pendant 10 jours suivi de rifaximine 400 mg PO 8 heures pendant 20 jours et du bezlotoxumab en complément en cas d'épisode antérieur dans les 6 mois. FMT : traitement antibiotique approprié pendant au moins deux récidives (c'est-à-dire trois épisodes d'ICD) doivent être essayées avant de proposer la FMT.	FMT : après prétraitement par fidaxomicine STD[a] OU vancomycine 125 mg PO toutes les 6 heures pendant 10 jours OU Fidaxomicine STD[a] ou Vancomycine 125 mg PO 6 heures pendant 10 jours avec bezlotoxumab en complément OU la vancomycine en régime dégressif et pulsé[c] est une alternative acceptable si les autres options ne sont pas disponibles.

Emma Jane Bishop et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2023


WE'VE GOT
THE POOWER!

TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL



Centre de transplantation fécale de l'APHP- Hôpital Saint Antoine

M

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.

- Essai randomisé comparatif
- 43 patients
- Vancomycine PO + TMF (17) / Vancomycine (13) / Vancomycine + Lavement (13)
- Critères d'exclusion: immunodépression chimiothérapie, VIH CD4 < 240, Corticothérapie > 60mg/j, grossesse, USI, autre ATB, médicament vasopresseur
- Critère de jugement principal: guérison sans rechute après 10 semaines

M

Résultats

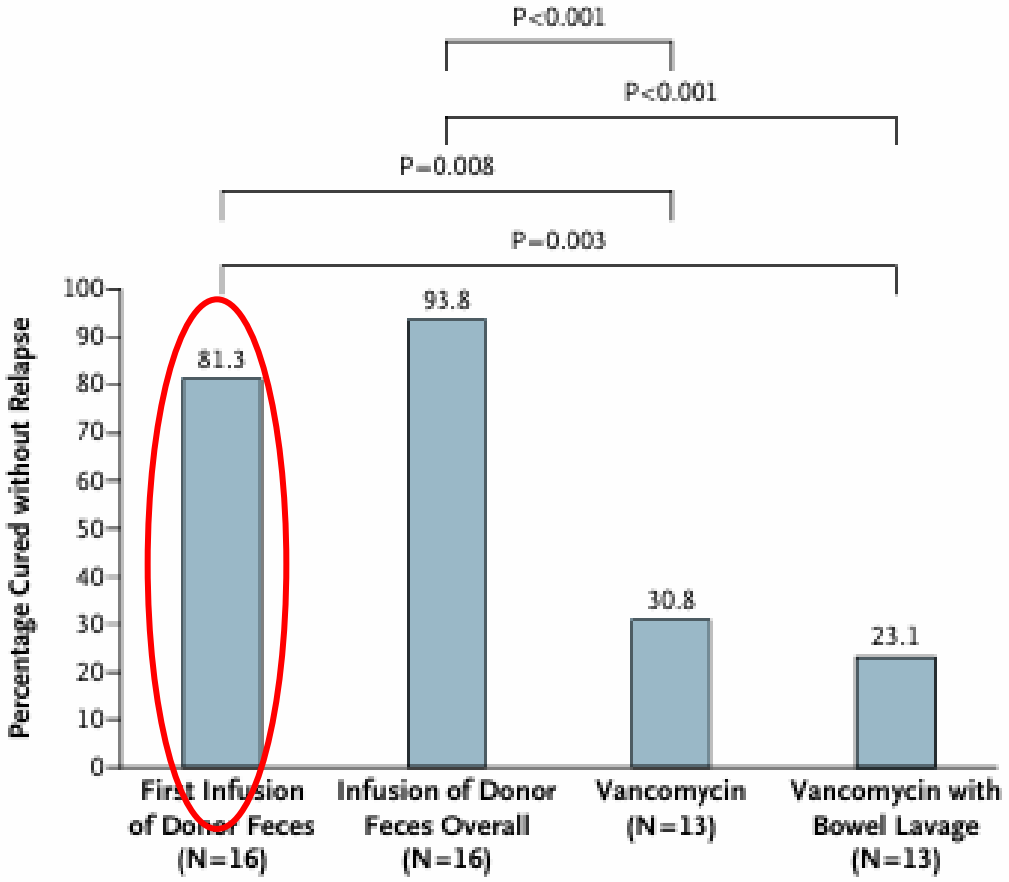


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

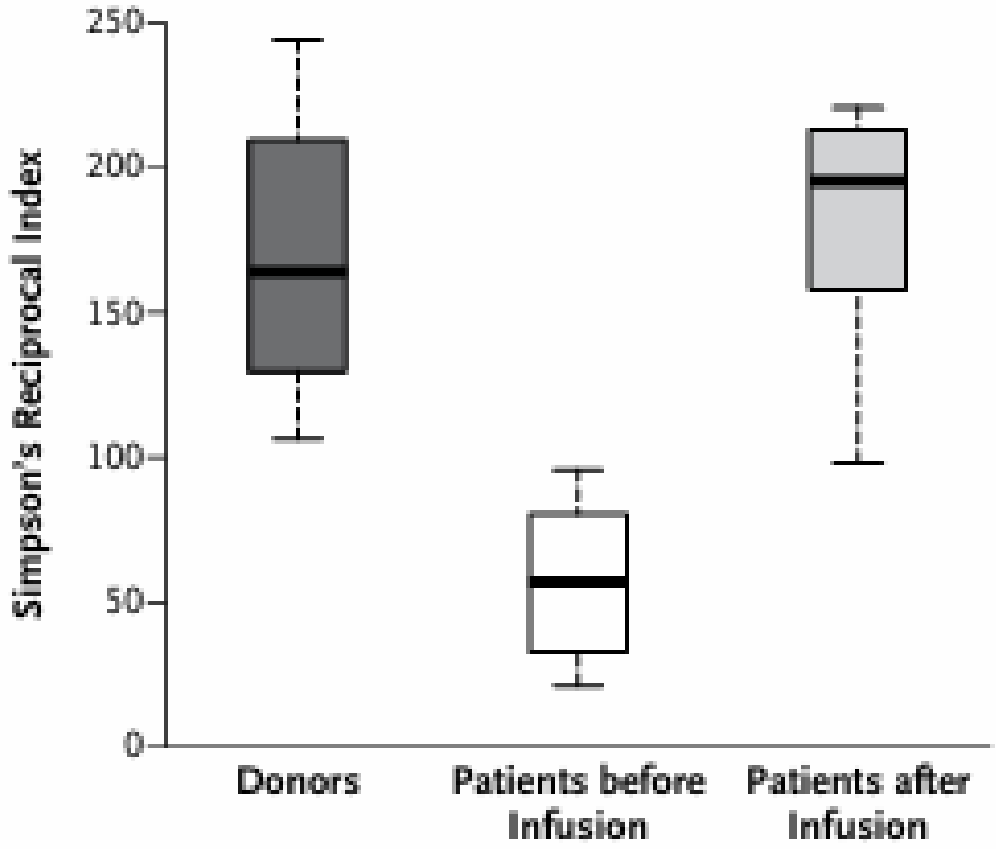


Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

Van Nood, NEJM 2013

Research

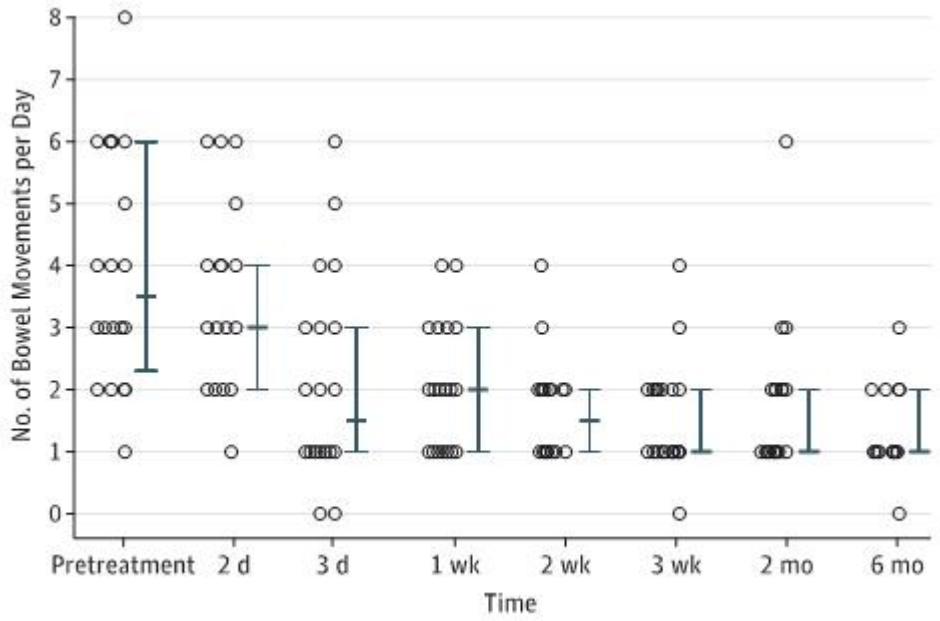
Preliminary Communication

Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

Ilan Youngster, MD, MMSc; George H. Russell, MD, MSc; Christina Pindar, BA; Tomer Ziv-Baran, PhD; Jenny Sauk, MD; Elizabeth L. Hohmann, MD

- Pas d'effet indésirable de grade 2
- Résolution de la diarrhée dès la première prise dans 70%
- Absence de réapparition des symptômes après 8 semaines

Figure 1. Number of Bowel Movements per 24 Hours Over Time in the Study Population



15 capsules sur 2 jours consécutifs

SUITE (3) CAS CLINIQUE

- Transplantation de microbiote fécale réalisée sous forme de 15 gélules pendant deux jours successifs avec mise à jeun jusqu'à 4h après la prise à chaque fois selon le protocole habituel du service.
- Bonne tolérance
- Pas de nouvelle récidive depuis la TMF

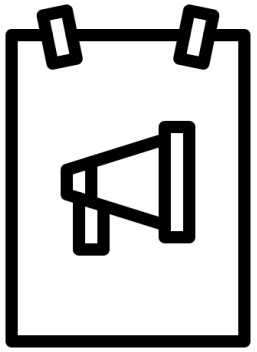
- Pas de test de contrôle après traitement
- Guérison = critères cliniques
- 40% des patients guéris cliniquement auront des tests encore positifs
- La répétition des tests dans les sept jours suivant un premier résultat négatif est en général inutile

M

Cohen SH, Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010

PRECAUTIONS COMPLEMENTAIRES CONTACT-CD

S

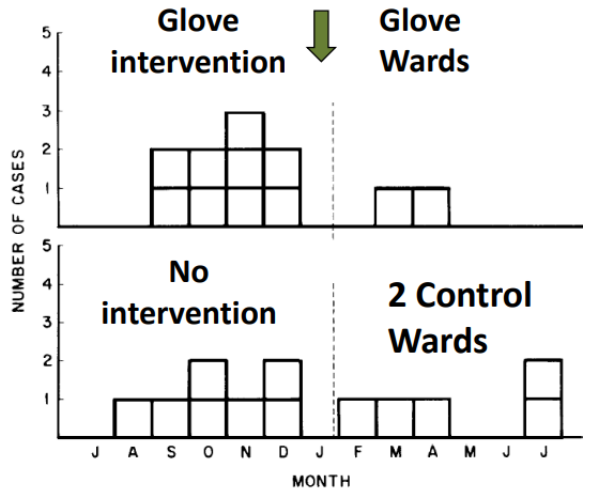


CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT

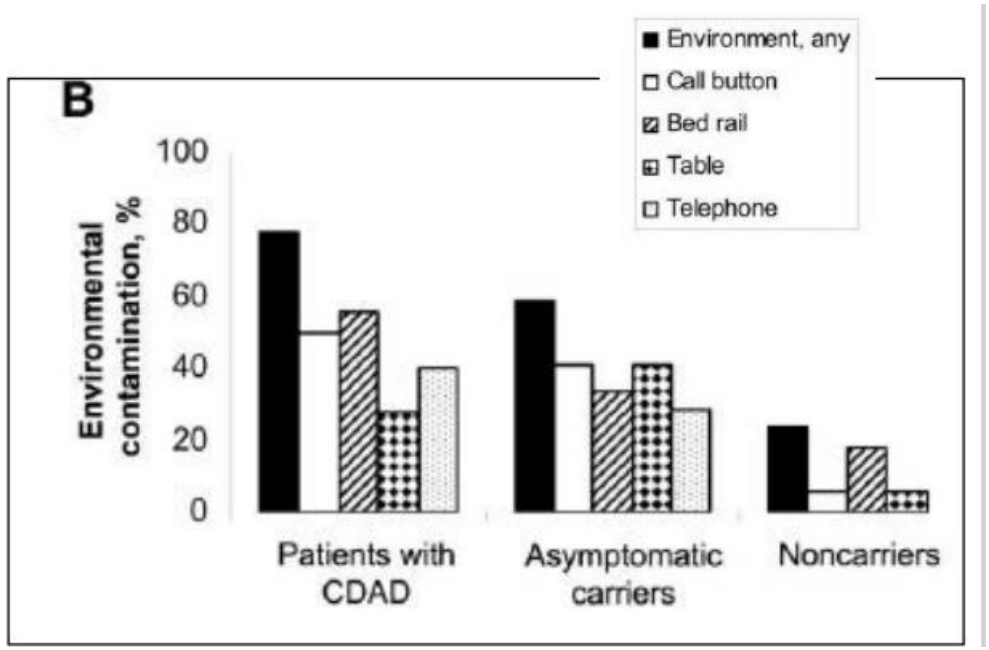
- Chambre individuelle avec sanitaires
- Bionettoyage sporicide
- Gestion du linge et des déchets : filière DASRI
- Gestion des *excreta* : marche en avant

CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE

- Pas de suréquipement : pas de surchaussures/charlotte…
- Ne pas recontrôler les prélèvements : levée des PCC-CD à 48h sans symptôme



Johnson et al. Am J Med 1990, 88:137-40.



Riggs et al., CID 2007, 45, 992-97

CONCLUSIONS

- Dépister devant toute diarrhée
- Attention au diagnostic microbiologique
- Prendre en compte la possible origine communautaire
- Gravité/FDR de récidive
- Traitement adapté/ Être maximaliste chez les personnes à risque
- Vigilance vis-à-vis de la récidive y compris à distance
- Prévention +++

  Éviter/raccourcir exposition antibiotique

  Lutter contre autres FDR : IPP, SNG