

FACULTÉ
DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Clostridium difficile: immunisation active ou passive

Odile Launay

RICA! 2017, Paris, 18 décembre 2017



Cochin - Pasteur

Centre d'Investigation Clinique
en Vaccinologie



Liens d'intérêt

- Investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur, Pfizer, Janssen
- Participation à des groupes de travail: sanofi pasteur, GlaxoSmithKline bio, Pfizer, Janssen
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques: GSK bio, spmsd, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- Autres :
 - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)
 - coordinatrice du groupe de travail vaccination prévention de la Spilf (Société française de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
 - Expert Infovac
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique) jusqu'en mars 2016

Clostridium difficile

- **Bactérie à Gram positif anaérobie** sporulée très répandue dans l'environnement
- **Forme sporulée très résistante**
- Approximativement 3 % des adultes sains sont porteurs asymptomatiques
- **Transmission par voie oro-fécale**
- Condition pour induire une infection à *C. difficile* : altération du microbiote intestinal (antibiotiques +++)
- Perturbations du microbiote intestinal :
 - Diminution de l'effet de barrière réalisé par le microbiote lui-même
 - Altération de la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et immunitaires de l'hôte

Clostridium difficile

Le risque de colonisation et d'infection à *C difficile* augmente avec:

- **L'utilisation des antibiotiques:**

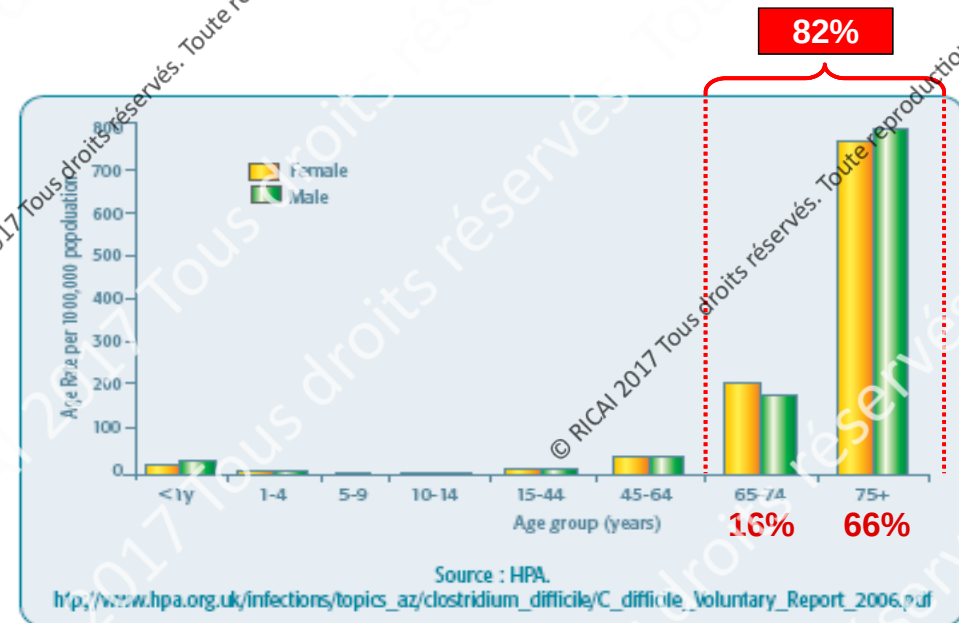
- risque x 10 en cas d'antibiothérapie et dans le mois suivant
- 85% des infections à *C difficile*
- en particulier la clindamycine et les AB large spectre (péni, céphalosporines, FQ)

- **L'âge (≥ 65 ans)**

- Une **hospitalisation prolongée**

- **Les co-morbidités:**

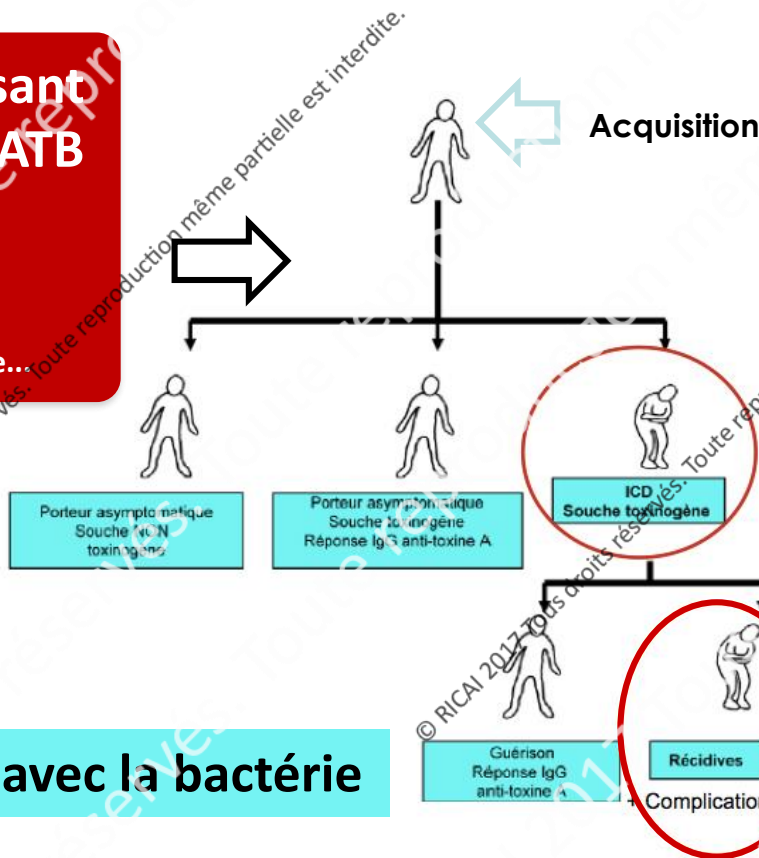
- immunodépression
- maladie pulmonaire chronique
- insuffisance rénale,
- ulcère peptique, IBD
- maladie CV
- Diabète



Physiopathologie des infections à *C difficile*

Facteurs favorisant la colonisation ATB

IPP
Chimiothérapie
Lavement, laxatifs
Sondage nasogastrique...



Facteurs d'exposition

Hospitalisation, prolongation
Voie d'un patient infecté, occuper la chambre d'un patient ICD, séjour aux soins

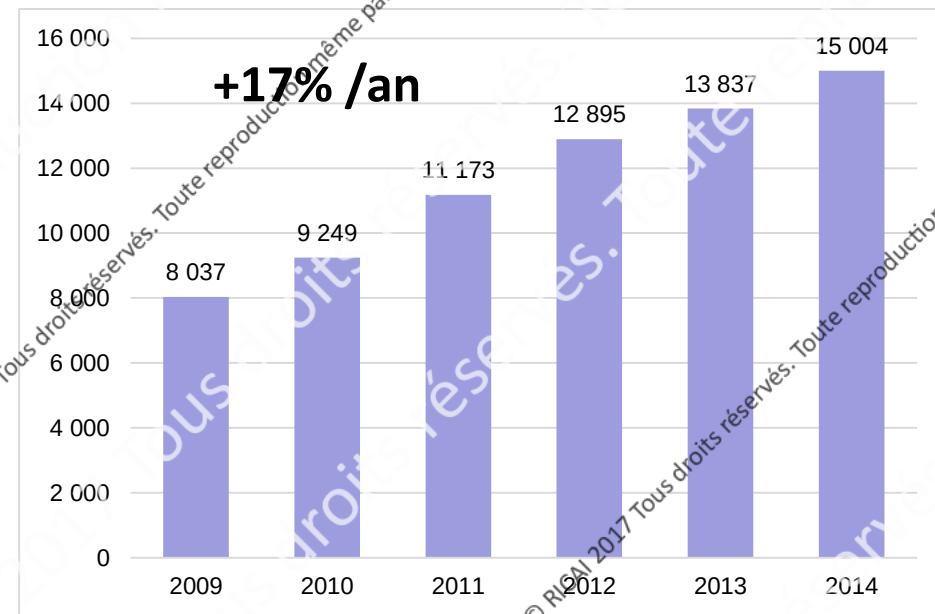
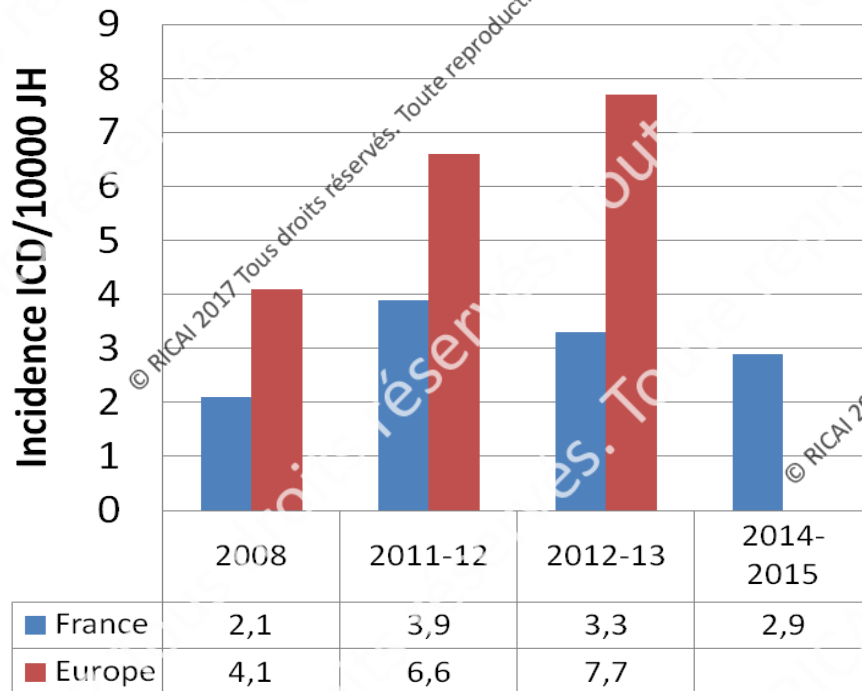
Facteurs liés à l'hôte

Age > 65 ans
Femme > Homme
ATCD ICD
Comorbidités
Réponse immunitaire de l'hôte

Facteurs en lien avec la bactérie

Incidence des infections à *C difficile*

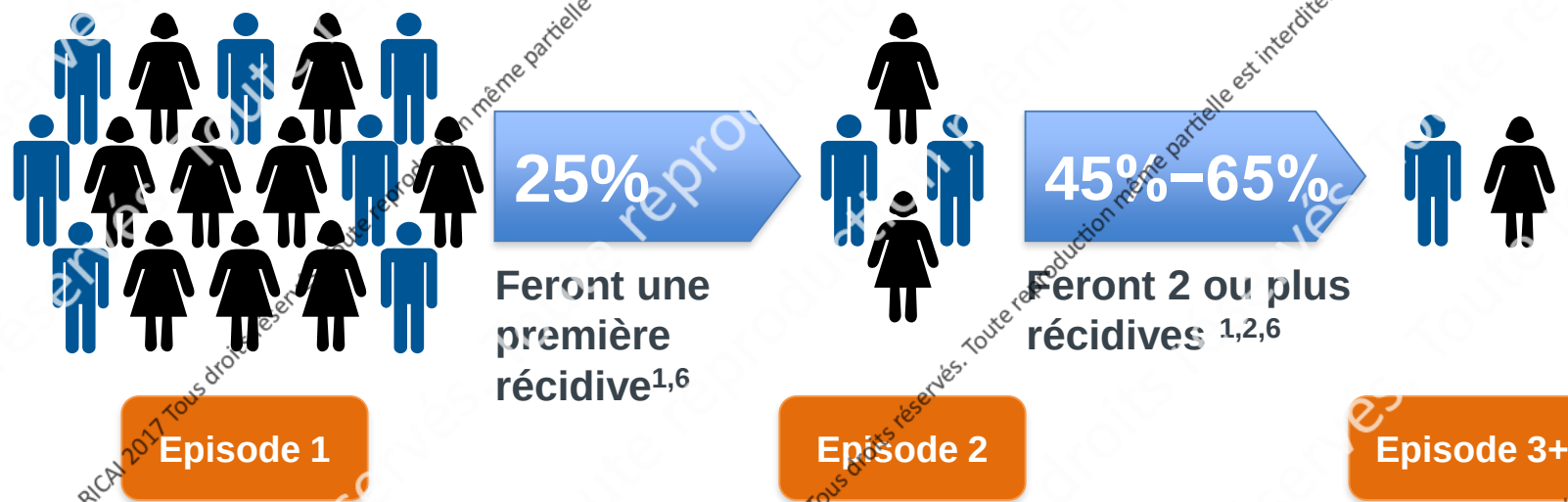
- L'incidence continue d'augmenter en Europe ¹⁻³
 - Amélioration des techniques diagnostiques
 - Sensibilisation croissante des cliniciens
 - Diffusion du clone NAP1/027/BI en Europe de l'Est



France, PMSI 2009 - 2014

1. Bauer *et al* Lancet 2011
2. Davies *et al* Lancet 2014
3. Barbut *et al* Presse med 2015

Infections à *C difficile* et récidives



1. McFarland LV et al. *JAMA*. 1994;271(24):1913–1918. 2. McFarland LV et al. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769–1775. 3. Lessa FC et al. *N Engl J Med*. 2015;372:825–834. 4. Huang AM et al. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(5):744–750. doi:10.1111/tid.12267. 5. Abou Chakra CN et al. *PLoS One*. 2014;9(6):e98400. 6. Sheitoyan-Pesant, et al *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(5):574–80

Facteurs de risque de récurrences d'infections à *C difficile*

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

ESCMID: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection

Poids des infections à *C difficile* en Europe et aux Etats Unis

• Etats-Unis



■ 453 000 ICD/an¹

(IC 95% 397 100 – 508 500, HA et CO, HA ≥ 4 j, tous ES)

■ 29 300 décès/an

■ 1^{er} agent responsable d'IAS (12,5%)²

■ Menace urgente (CDC)

• Europe



■ 124 000 ICD/an

(IC 95% 61 000 – 285 000, HA=CDI ≥ 3 j, ES court séjour)

■ Mortalité attribuable: 3%

(3 700 décès attrib./an)

■ 8^{ème} agent responsable d'IAS (5,4%)³

¹ Lessa et al, NEJM 2015; ² Magill et al, NEJM 2014

Impact des infections à *Clostridium difficile*

- Augmentation de la durée de séjour :
 - Diagnostic principal : 5 - 13,6 jours (médiane 7 j)
 - Diagnostic associé : + 2,7 - 21,3 jours (médiane 7 j)
 - Gériatrie : + 36 jours
- Mortalité :
 - 0,6 - 1,5 % pour les diarrhées
 - 30-50 % si mégacôlon ou perforation
 - X 2,5 comparé aux patients non ICD
- Surcoût : 9 024 euros en 2012 en France

C difficile et réponse immunitaire

- **L'infection à *C difficile* est une maladie toxique:**
 - toxine A (TcdA): enterotoxine, associée à une inflammation généralisée du tube digestif avec hypersécrétion
 - toxine B (TcdB) est le principal facteur de virulence dans la récurrence des infections et associée à des lésions coliques plus sévères
- **La réponse immunitaire innée est inefficace**
- **La production de toxine induit une réponse immunitaire adaptative spécifique, avec production d'Ac antitoxines A & B**

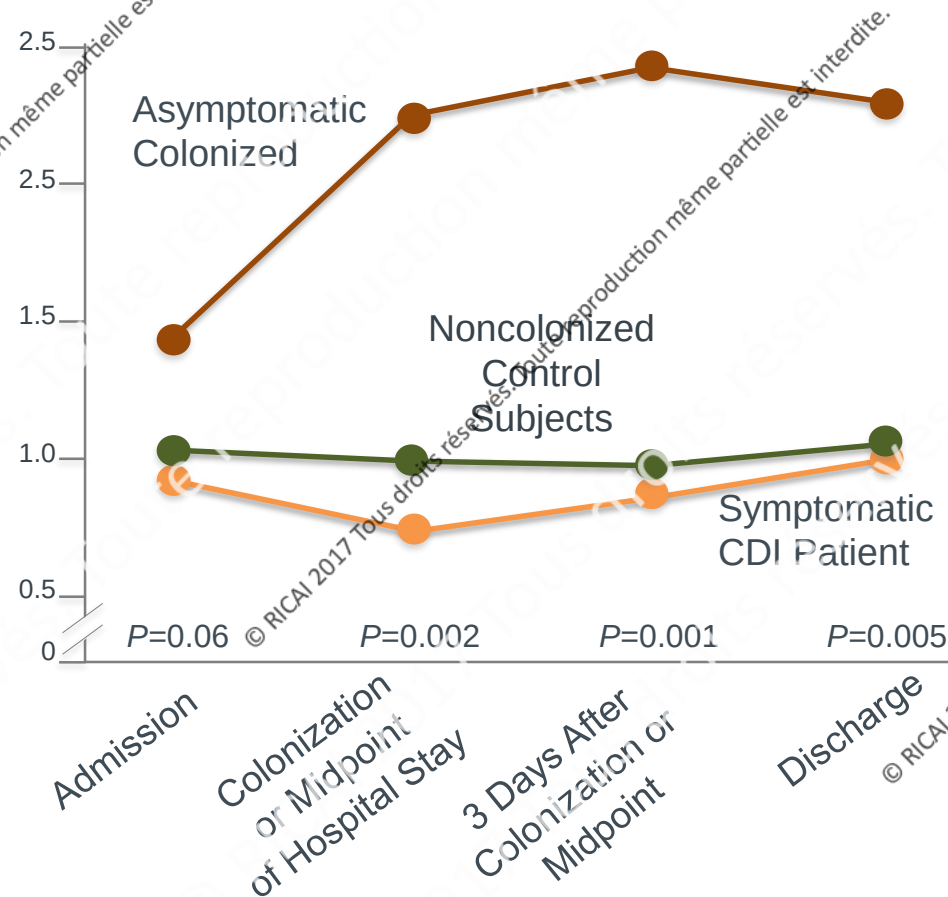
C difficile et réponse immunitaire

- La production de toxines induit une réponse immune adaptative spécifique, avec production d'Ac antitoxines A & B
- Les Ac antitoxines
 - protègent les porteurs asymptomatique de *C difficile* des manifestations invasives
 - participent à la guérison
 - protègent des récives

Les anticorps anti toxines protègent des manifestations cliniques les porteurs asymptomatiques de *C difficile*

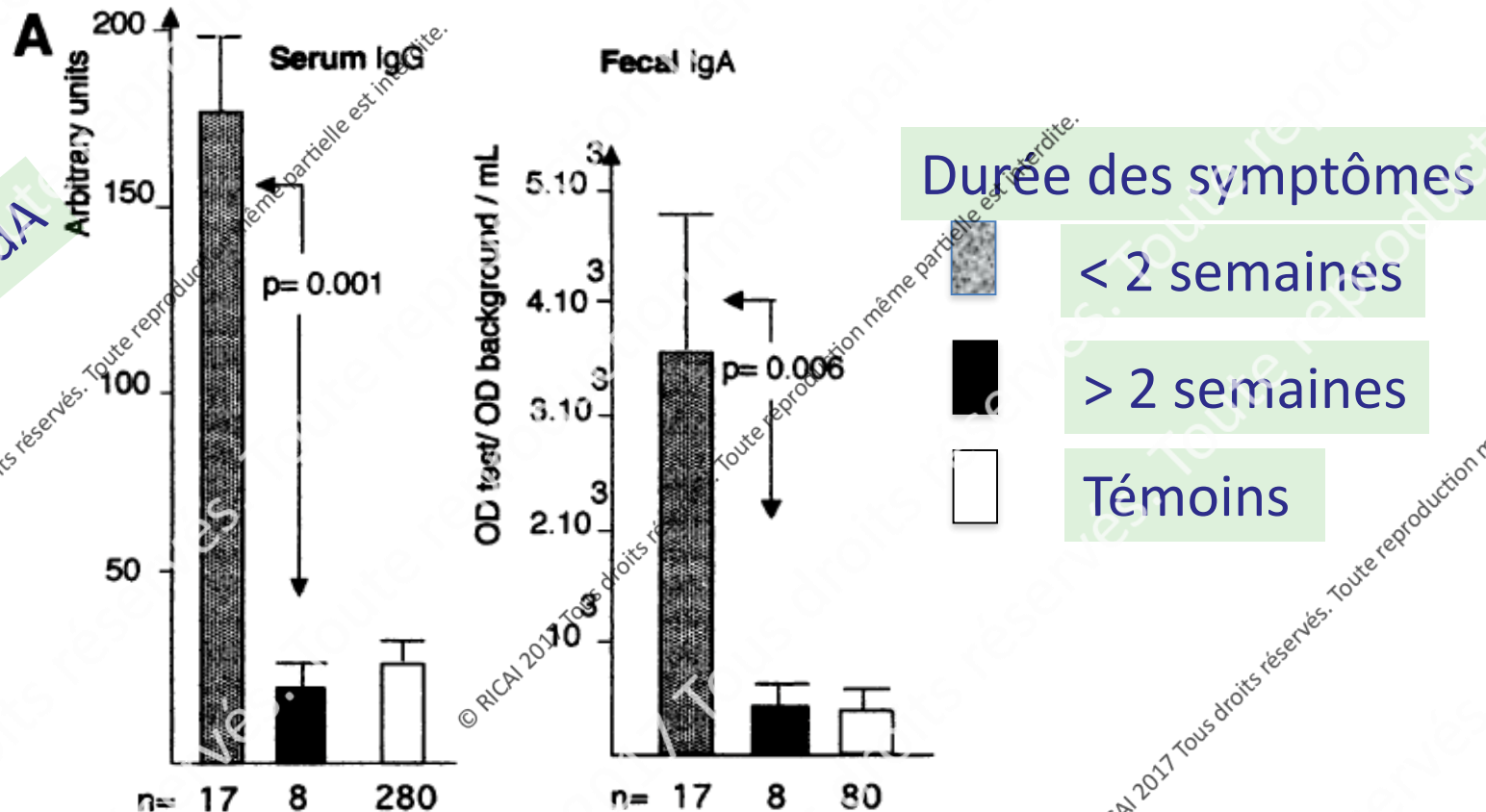
Taux moyens d'Anticorps IgG anti toxine A au cours de l'hospitalisation

**Serum IgG Antibody
Against Toxin A
(ELISA units)**



[*N Engl J Med* 2000;342:390-7](#)

Les AC anti toxines participent à la guérison



Réponse immune (AC Anti toxine A) et durée des symptômes

Infection and Immunity Feb. 1994, 384-389

Les Ac anti toxine B protègent des récidives

Table 2 Multivariate Analysis of Clinical and Immunological Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Variable Name	Odds Ratio	Univariate P Value	Odds Ratio	Multivariable P Value
Age	1.04	.038		
Age (<65 y/≥65 y)	3.93	.009	3.76	.024
Female vs male sex	1.02	.971		
"Other" race vs white race	0.70	.613		
Horn index 3 vs Horn index 1	3.12	.176		
Horn index 2 vs Horn index 1	4.20	.077		
Metronidazole vs vancomycin	0.65	.424		
Additional antibiotic use	2.20	.095	2.06	.19
Antacid/antulcer use	0.92	.870		
Prior episodes of CDI (yes/no)	2.7	.041	2.58	.09
Presence of toxin A antibodies (yes/no)	0.40	.401		
Presence of toxin B antibodies (yes/no)	0.12	.045	0.11	.05
Presence of toxin A or toxin B antibodies (yes/no)	0.23	.064		

Higher odds ratio indicates that covariate is a predictor of CDI recurrence.

Abbreviation: CDI, *Clostridium difficile* infection.

Les AC anti toxine B protègent des récidives des Infections à *C. difficile*

Swati B. Gupta Clin Infect Dis 2016;63(6):730–4

Prévention des infections à *C difficile*

immunisation active ou passive



Prévention de l'émergence

Bon usage & restriction
des antibiotiques à haut risque

Vaccination



Transmission croisée

Précautions « contact » renforcées
Hygiène des mains
Environnement
Diagnostic précoce



Prévention des récurrences

TMF
Ac monoclonaux

Vaccination contre les infections à *Clostridium difficile*



Human Vaccines & Immunotherapeutics

ISSN: 2164-5515 (Print) 2164-554X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>

Vaccin: anatoxine,
100 microgrammes des
toxines A et B inactivés par
le formaldéhyde +
hydroxyde d'aluminium
3 injections J0, J7, J30 IM

Safety and immunogenicity of Clostridium difficile toxoid vaccine in Japanese adults

Osamu Matsuoka, Dhaval M. Patel, Shin Sasaki, Hayato Oka, Toru Sasaki, Patricia J. Petrobon, Thelma Laot, Alain Bouckennooghe, Josemund Menezes & Guy de Bruyn

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2017, VOL. 0, NO. 0, 1-7
<https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1395538>

Table 3. Summary of ELISA GMCs for toxin A and toxin B on Days 0, 14, 30, and 60 (PP set).

Parameter	<i>C. difficile</i> toxoid vaccine (N = 67)							
	Overall		Seropositive ^a		Seronegative ^a		Placebo (N = 34)	
	GMC	95% CI	GMC	95% CI	GMC	95% CI	GMC	95% CI
Toxin A IgG (EU/mL)								
Day 0	0.91	0.81;1.01	2.37	1.88;3.00	0.75	NC	0.90	0.76;1.06
Day 14	15.53	8.73;27.63	600.22	226.41;1591.19	7.58	4.73;12.15	0.91	0.76;1.08
Day 30	48.10	33.05;70.00	472.18	238.53;934.70	30.71	22.36;42.17	0.88	0.76;1.02
Day 60	96.06	78.79;117.11	338.66	226.79;505.72	75.00	64.04;87.82	0.87	0.75;1.02
Toxin B IgG (EU/mL)								
Day 0	1.36	0.97;1.93	4.19	2.90;6.07	0.40	NC	1.06	0.72;1.55
Day 14	11.70	5.28;25.92	144.90	66.20;317.16	0.75	0.45;1.24	1.03	0.71;1.49
Day 30	38.64	21.88;68.25	194.12	110.80;340.09	6.61	3.74;11.69	1.05	0.72;1.53
Day 60	94.04	66.81;132.38	219.12	150.27;319.52	37.28	25.24;55.06	1.10	0.75;1.61

^aParticipants who were seropositive by ELISA (N = 11 and 35 for toxins A and B, respectively) or seronegative by ELISA (N = 56 and 32 for toxins A and B, respectively) at baseline.

NC = not calculated.

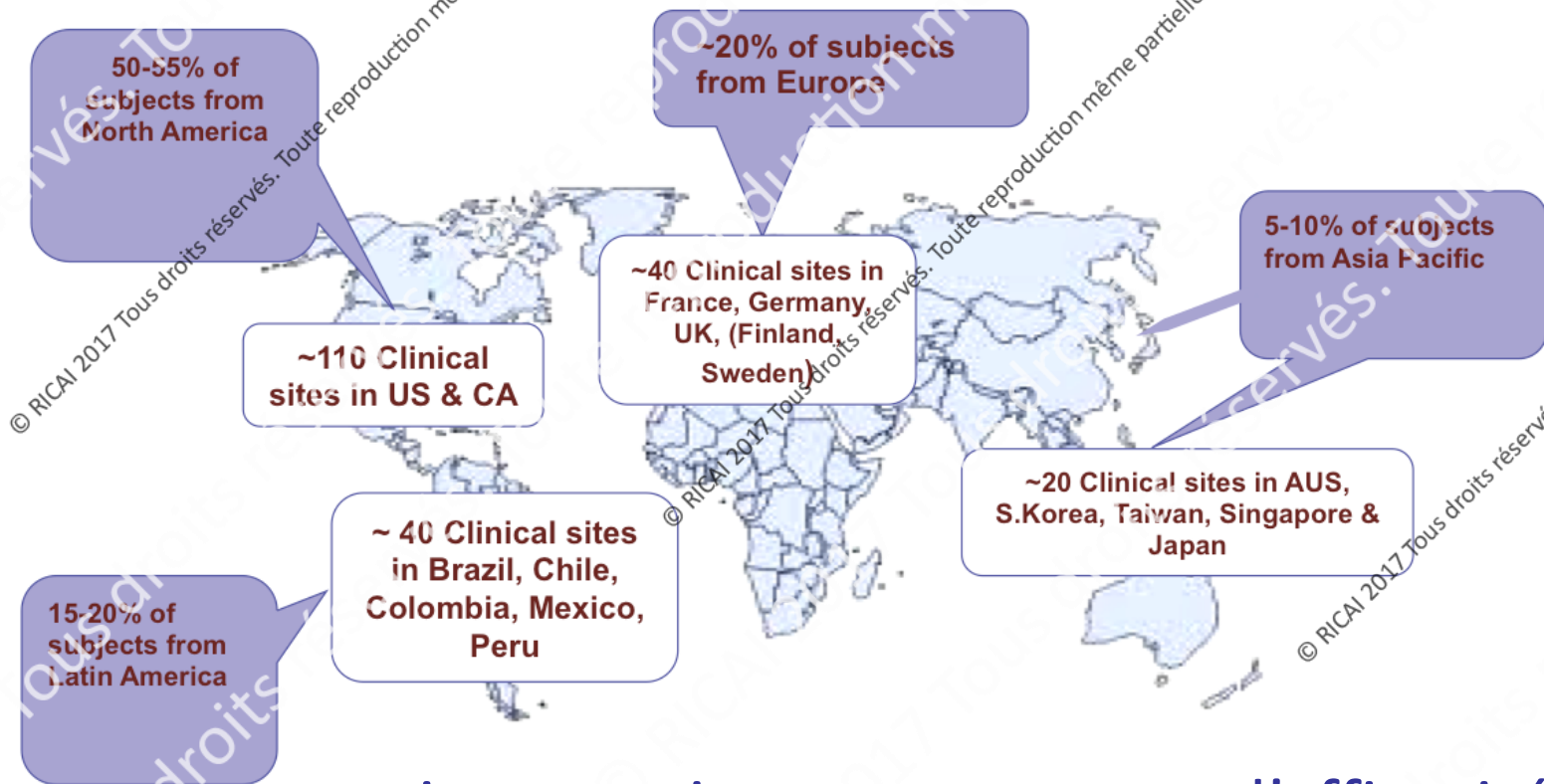
Vaccin *C. difficile*

essai de Phase 3

- **Essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo**
- **Vaccin: Anatoxine + Hydroxyde d'Alum**
3 injections J0, J7, J30
- **Patients > 50 ans à risque :**
 - ayant été hospitalisés au moins 2 fois au cours de l'année précédente et ayant reçu des antibiotiques
 - ou devant être hospitalisé dans les 2 mois suivants pour une intervention chirurgicale
- **Objectif principal:**
 - **prévention des infections documentées à *C difficile* (PCR) jusqu'à 3 ans après inclusion**
- **Objectifs secondaires: sécurité, qualité de vie, mortalité et durée d'hospitalisation**

Vaccin *C. difficile* essai de Phase 3

The Phase 3 Safety & Efficacy Study will include 15,000 subjects in ~200 sites & 17 countries worldwide.



interruption pour manque d'efficacité 20

Vaccin *C. difficile* : essai Clover, phase 3 en cours

Vaccin: toxines A et B de *C. difficile*, modifiées génétiquement et inactivées chimiquement

Phase 3 en cours

200 µg (liophilisé)+ AlOH, 3 injections IM M0-M1-M6

15 776 participants prévus,

> 50 ans à risque d'infection à *C difficile*

Vaccin *C. difficile* : essai Clover, phase 3 en cours

Objectif principal:

Primary efficacy objective :

Démontrer que le vaccin est efficace pour réduire l'incidence d'un premier épisode d'infection à *C. difficile*

- *incidence ICD après vaccination*

Primary safety objective :

Évaluer le profil de sécurité du vaccin

- *pourcentage d'évènements indésirables, graves et non graves*

Objectifs secondaires :

Évaluer l'efficacité du vaccin pour réduire:

- *L'incidence des récidiées d'ICD*
- *La sévérité des ICD (durée des épisodes, hospitalisations, traitements)*

Vaccin *C. difficile* : essai Clover, phase 3 en cours

- Patients ayant un des critères suivants:
 - Patients ayant reçu des ATB systémiques au cours des 12 semaines précédentes ; ou
 - une hospitalisation ≥ 2 nuits au cours des 12 mois précédents; ou
 - deux passages dans un service d'urgence au cours des 12 mois précédents; ou
 - ≥ 10 consultations externes au cours des 12 mois précédents; ou
 - Résidant dans un centre médicalisé; ou
 - Résidant en maison de retraite; ou
 - Hospitalisation ≥ 2 nuits programmée ≥ 37 jours après la randomisation

Vaccination contre les infections à *Clostridium difficile* perspectives

- Principales approches reposent sur les anatoxines A et B
- Bons résultats en termes d'immunogénicité et de sécurité
- Corrélat de protection mal connus
- Efficacité clinique?

Prévention des récurrences immunisation passive

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 26, 2017

VOL. 376 NO. 4

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

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

Essais cliniques MODIFY I & II

Efficacité et tolérabilité d'une injection unique
d'anticorps monoclonaux anti toxine A et/ou B, de *C. difficile*
chez des patients traités pour une infection à
C. difficile

Essais cliniques MODIFY I & II

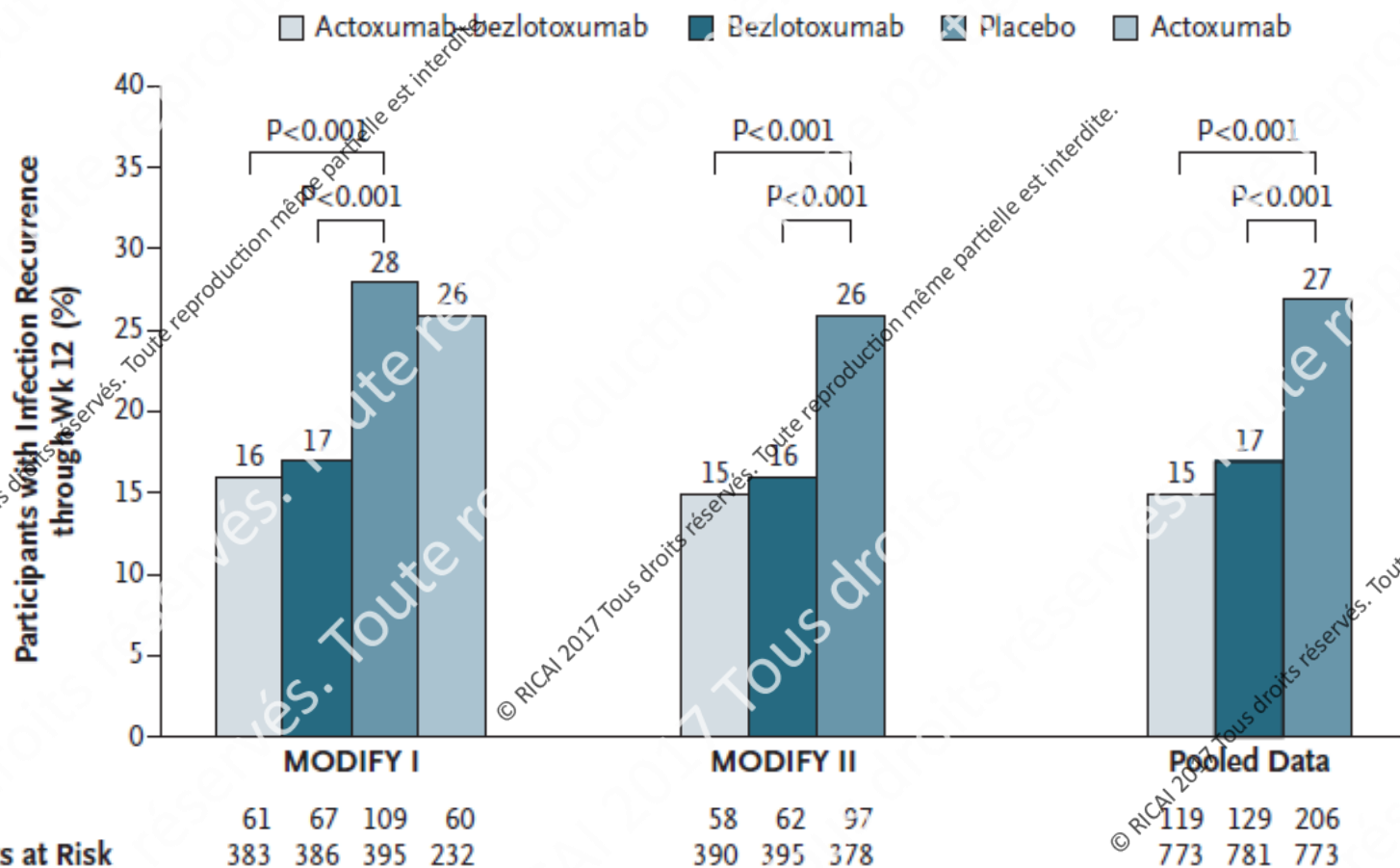
critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Diagnostic confirmé d'infection à *C. difficile* (ICDI) définie par :
 - Diarrhée (≥ 3 selles molles/ 24 heures)
 - et
 - Détection de *C. difficile* toxinogène dans les selles sur un prélèvement datant de moins de 7 jours avant inclusion
- Recevant ou devant recevoir 10 à 14 jours d'un traitement de l'ICD par
 - Metronidazole oral
 - Vancomycine orale $\pm$ métronidazole intraveineux
 - fidaxomicine orale $\pm$ métronidazole intraveineux



Résultats. Critère principal

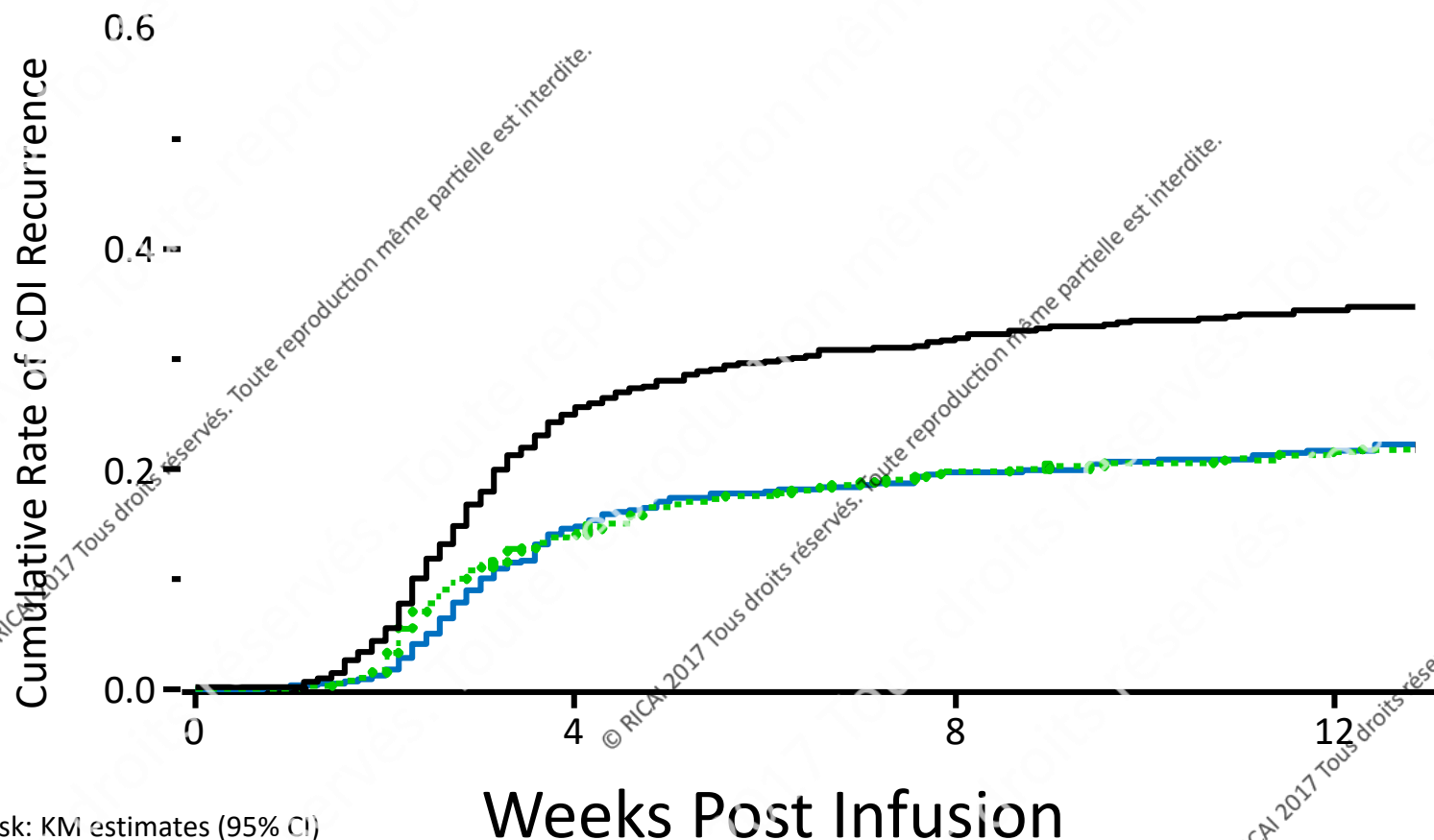
Proportion de récurrences à 12 semaines





Résultats. Critère principal

Délais de survenue des récurrences



No. at risk: KM estimates (95% CI)

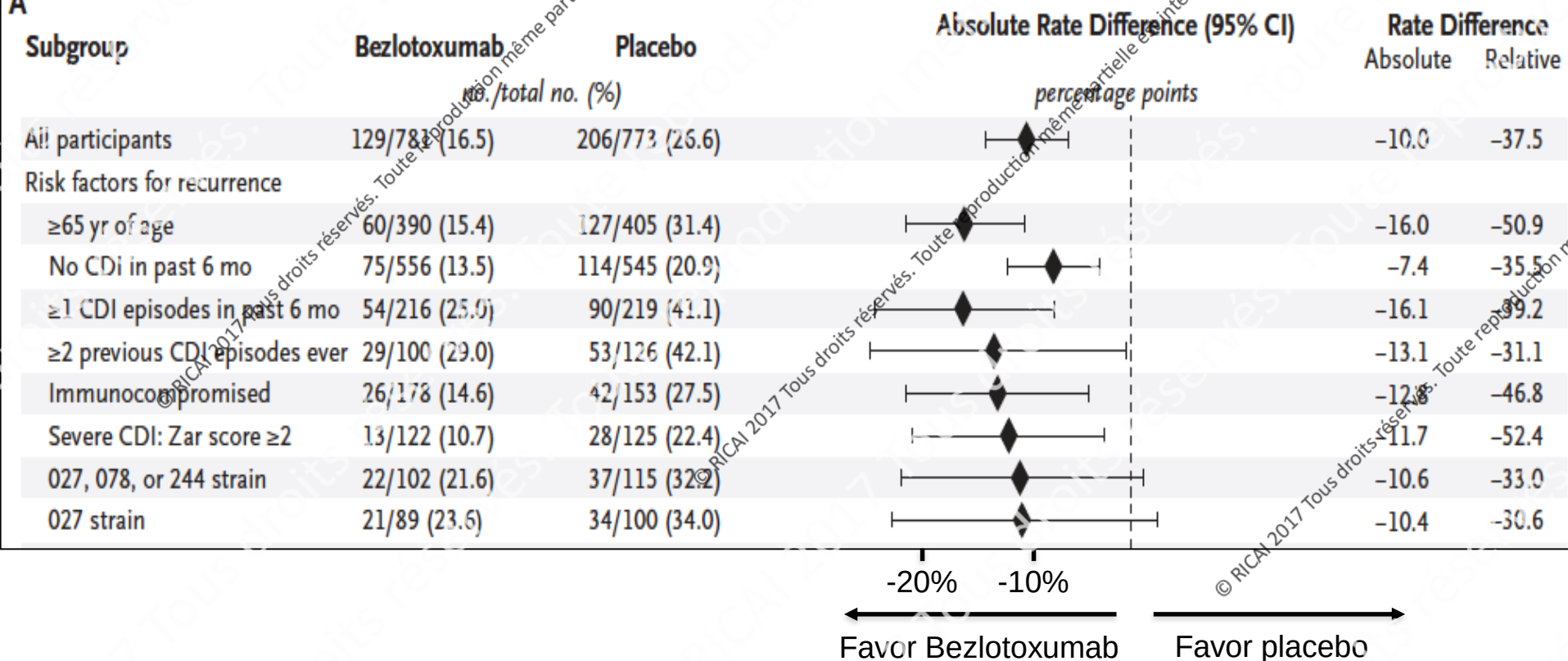
Acto/Bezlo	773	465: 0.148 (0.119, 0.178)	416: 0.197 (0.164, 0.231)	301: 0.217 (0.182, 0.252)
Bezlo	781	518: 0.140 (0.113, 0.168)	463: 0.197 (0.165, 0.229)	343: 0.213 (0.181, 0.246)
Placebo	773	443: 0.255 (0.220, 0.289)	386: 0.317 (0.280, 0.355)	272: 0.343 (0.305, 0.381)



Résultats. Critères secondaires

Sous populations à risque de récurrence

A





Bezlotoxumab profil de sécurité et de tolérance

- La nature et la gravité des événements indésirables rencontrés chez les patients traités par bezlotoxumab étaient comparables à ceux des patients recevant le placebo.
- Les événements indésirables les plus communs associés au bezlotoxumab (rapportés chez $\geq 4\%$ des patients pendant les 4 semaines suivant son administration) étaient nausées, diarrhées, fièvre, et céphalées.
- Aucun anticorps anti bezlotoxumab, éventuellement neutralisant, n'a été détecté après le traitement par bezlotoxumab ou actoxumab—bezlotoxumab
- Aucune adaptation des doses pour les populations particulières
 - Insuffisance rénale
 - Insuffisance hépatique
 - Patients âgés
 - Presence de comorbidités



CONCLUSIONS

Chez les patients traités pour une ICD

- Bezlotoxumab a été bien toléré avec un profil de tolérance similaire au placebo.
- Bezlotoxumab, en réduisant de 40% le risque de récurrences, s'est montré supérieur au placebo au cours des 2 essais de phase II (critère principal).
- Bezlotoxumab a montré une réduction significative des récurrences (environ 50%) dans les sous groupes les plus à risque.
- Bezlotoxumab a été supérieur au placebo en termes de guérison globale dans l'essai MODIFY II et dans les données poolées.

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZINPLAVA (bezlotoxumab), anticorps monoclonal anti-toxine B de *Clostridium difficile*

Progrès thérapeutique mineur dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes à haut risque de récurrences

L'essentiel

- ZINPLAVA a l'AMM en prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD.
- Son efficacité a été démontrée en association au métronidazole et à la vancomycine.
- On ne dispose pas de données d'efficacité robustes, en association à la fidaxomicine, ni dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD). Son profil de tolérance est globalement satisfaisant, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente.
- La décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZINPLAVA (bezlotoxumab), anticorps monoclonal anti-toxine B de *Clostridium difficile*

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ZINPLAVA (en perfusion unique), associé au traitement antibiotique (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1^{er} intention pour réduire le risque de nouvelle ICD.

Son utilisation doit être réservée à une population à haut risque de récurrences définie comme les patients traités par métronidazole ou vancomycine ET ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère (score Zar ≥ 2), immunodépression. Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères, l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance ne permet pas de recommander son utilisation.