

Et ailleurs ...?

Infections récidivantes à *Clostridium difficile*: nouvelle arme?

La question

Dans les pays développés les infections à *Clostridium difficile* sont la cause la plus fréquente des diarrhées chez les patients hospitalisés. Malgré un traitement antibiotique 35% des malades récidivent et ces infections récurrentes sont plus difficiles à soigner, ont un pronostic moins bon et ont 50 à 60% de chances de récidiver encore. Les immunisations passives ou actives contre les toxines A et B de *C. difficile* protègent des infections dans des modèles animaux. Chez l'homme les taux d'anticorps contre ces toxines ont aussi été corrélés à la protection contre les infections à *C. difficile*. L'actoxumab (ax.) et le bezlotoxumab (bx.) sont des anticorps humanisés qui neutralisent les toxines respectivement A et B. Quels sont les effets de ax. et bx. contre les infections récidivantes à *C. difficile*?

La méthode

Deux études ont été conduites, MODIFY I et MODIFY II, randomisées en double aveugle contre placebo dans 30 pays. Les patients avec une infection primaire ou récidivantes ont traités par antibiotiques (métronidazole,

vancomycine ou fidaxomicine pendant 10 à 14 jours ont été randomisés dans un rapport 1:1:1:1 pour recevoir une dose unique de bx. seul (n=781), une dose combinée de bx.+ax. (773), une dose d'ax. seul (n=232, dans MODIFY II l'ax. seul n'a pas été évalué vu le manque d'efficacité) ou un placebo (n=773). La dose unique est motivée par la longue ½ vie des anticorps d'environ 19 jours. Les patients ont noté la fréquence journalière des selles non formées jusqu'aux jours 80 à 90. L'issue primaire était la récurrence d'une infection après l'épisode initial d'entrée dans l'étude.

Les résultats

Dans les deux études le taux d'infections récidivantes était significativement plus bas avec le bx. seul qu'avec le placebo: 17 vs 28% (MODIFY I) et 16 vs 26% (MODIFY II) p<0,001 pour les deux études. Les chiffres sont très proches pour le traitement combiné. L'adjonction d'ax. n'améliore pas les résultats. L'effet de bx. dure en tous cas 12 semaines. Le NNT pour prévenir une infection récidivante est de 10 et même de 6 pour les patients âgés de >65 ans.

Les problèmes

Les traitements antibiotique étaient laissés à la discrétion des investigateurs. Le délai entre

l'infection et l'injection des anticorps n'était pas standardisé ce qui rend compliqué l'évaluation de l'effet des anticorps en rapport avec la durée de l'infection. La sévérité de l'infection est difficile à estimer 90% des patients étant sous traitement antibiotique lors de l'injection des anticorps.

Commentaires

Cette étude apporte une réponse partielle mais importante à un problème compliqué. Les infections à *C. difficile* consomment beaucoup d'énergie dans les hôpitaux: isolement des patients, stress pour le personnel, dépenses supplémentaires... Le traitement a été bien supporté et les effets secondaires immédiats et tardifs (4 semaines après l'injection) identiques dans les deux groupes surtout sous forme de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales. Une étude d'efficacité du bx. vis-à-vis de la transplantation fécale serait intéressante mais ne se fera peut-être pas, tant la simple injection de l'anticorps paraît plus simple et attrayante. Reste le prix...

Wilcox MH, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:305-17. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602615>

Grippe aviaire: nouveau danger?

Environ 40 pays ont annoncé de nouvelles épidémies de grippe aviaire chez les oiseaux sauvages et les volailles domestiques. Le virus impliqué, H5N8, est pratiquement non transmissible à l'homme. Mais une nouvelle souche a fait son apparition en Chine: le virus H7N9. Depuis septembre 2016 120 cas humains ont été rapportés avec ½ de décès. Le CDC (Center for Disease Control) a averti les voyageurs en Chine d'éviter les marchés, les fermes à volailles et de bien cuire la viande de poulet. On n'en finira jamais!

Chan M. *World Health Organization.*

Posted 01/23/2017. <http://www.who.int/dg/speeches/2017/140-executive-board/en/>

Constipation chronique idiopathique: nouveau traitement

La FDA a approuvé le plecanatide pour le traitement de la constipation chronique idiopathique. Cette molécule est un agoniste de la guanylate-cyclase C qui augmente la sécrétion

de liquide par l'intestin. Le médicament est puissant puisqu'il peut provoquer des diarrhées. Il n'est pas indiqué chez l'enfant à cause du risque de déshydratation. Avec les précautions d'usage (interdit en cas d'obstruction intestinale) cela paraît être un vrai progrès.

FDA Food and Drug Administration, News and Events. Posted 01/19/2017.

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm537725.htm>

Cancer: des taux régionaux préoccupants

Si le taux de mortalité par cancer a diminué au cours des 30 dernières années aux USA certaines différences locales sont proprement stupéfiantes. (1.) Un petit «county» du Colorado a le taux le plus bas de décès de tout le pays: 74/100 000, le taux général étant de 192/100 000. (2.) Un county de Floride a le taux de décès le plus élevé soit 503/100 000 soit presque 7 fois plus. (3.) Il existe des foyers de cancers du sein dans le sud et dans les Appalaches. (4.) La mortalité par cancer du foie a augmenté de 88%.

Il serait bien sûr fascinant de connaître les causes de ces différences. Cela confirme aussi l'importance des registres des tumeurs qui permettront peut-être de trouver certaines réponses.

Mokdad AH, et al. *JAMA.* 2017;317(4):388-406.

Cancer du col de l'utérus: mortalité plus élevée que prévue

Le taux de décès standardisé par cancer du col est de 10/100 000 chez les patientes afro-américaines et de 4,7/100 000 pour les caucasiennes. Ces idées confortent l'idée que la vaccination contre les papilloma virus est importante chez les jeunes femmes et que le dépistage l'est tout autant chez les femmes ayant passé l'âge de la vaccination.

Beavis AL, et al. *Cancer.* 2017;123(6):1044-50.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30507/abstract;jsessionid=32AE2FA4204C839A9C49B428BE422D51.f03t03>