

La transplantation fécale dans l'infection à *Clostridium difficile* : quelle place en gériatrie ?

Dr Catherine Eckert
Dr Frédéric Barbut

Laboratoire associé *C. difficile*, Paris
GRC n°2 EPIDIFF, UPMC

**Actualités en Médecine Gériatrique /
Journée Clinique du DHU Fast**

Mercredi 18 juin 2014

Conflits d'intérêts

- Astellas
- Biomérieux
- R-Biopharm
- DiaSorin
- Quidel-Bühlmann
- Cubist
- Biosynex



Clostridium difficile

(Bartlett JG et al., Ann Int Med. 2006)



Bactériologie

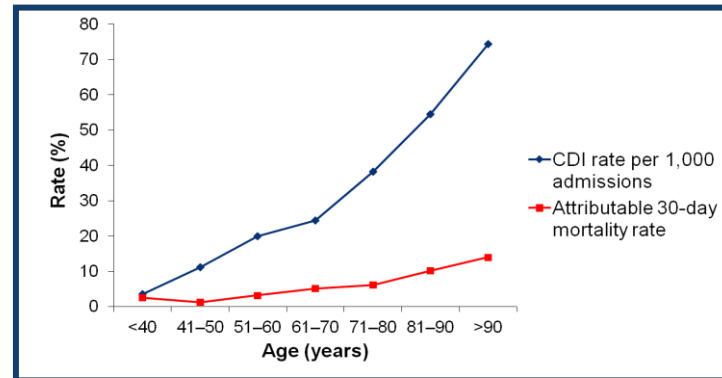
- BGP anaérobie strict
- Sporulé
- Souches toxigènes (pathogènes)
 - Toxine A = « entérotoxine »
 - Toxine B = « cytotoxine »
- non toxigènes (non pathogènes)

Clinique

- 3% de portage asymptomatique chez l'adulte
- 10-25% des diarrhées post-ATB
- > 95% des colites pseudomembraneuses (CPM)
- 10% des diarrhées nosocomiales
- Complications :
 - Mégacôlon toxique, perforation digestive, choc septique (<10 %)
 - **Récidives env. 25%**

Facteurs de risque d'infections à *C. difficile*^{1,2,3,4}

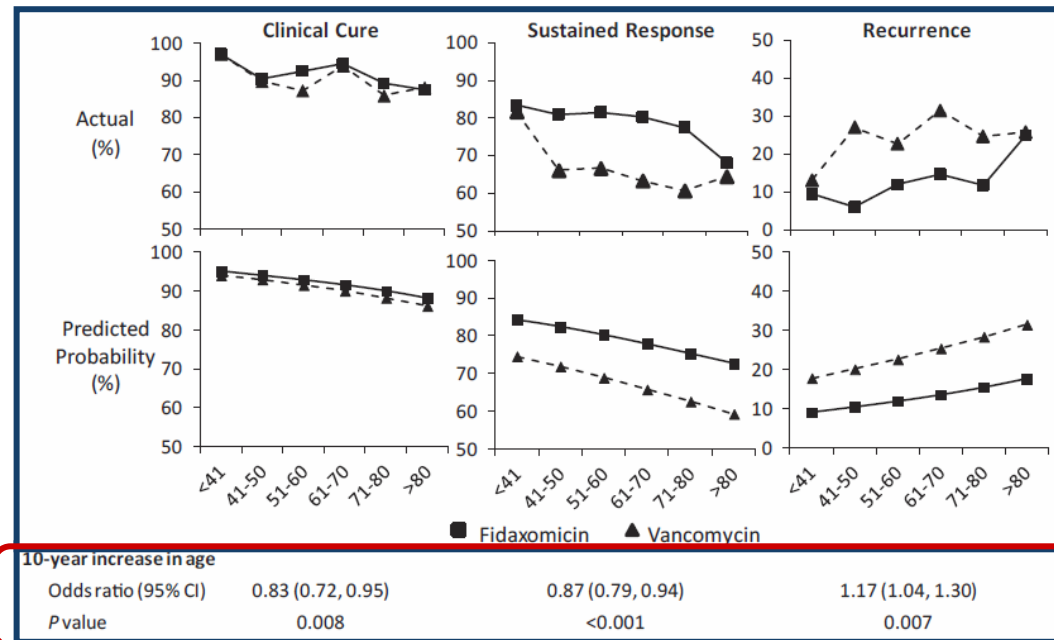
- Antibiotiques
- Comorbidités (cancer...)
- Durée d'hospitalisation
- IPP
- Age > 65 ans...



➤ L'incidence et la mortalité attribuable liées aux ICD augmentent avec l'âge⁴

Age élevé = facteur de risque de^{5,6,7}:

- Forme plus sévère
- Récidives
- Mortalité (attribuable ou contributive)
- Taux de guérison plus faible



1. Bignardi et al., JHI, 1998
2. Gerding DN, CID 2004
3. Loo V., NEJM 2011
4. Loo et al. NEJM 2005
5. Louie et al. JAGS 2013
6. Morrison et al. CID 2011
7. Simor JAGS 2010

Epidémiologie

- **À l'hôpital : 1 infection toutes les 436 admissions¹**
 - type de services
 - pression antibiotique
 - mesures d'isolement en place
 - densité de prescription
- **France incidence 3,6/10 000 pts-jours²**
- **Europe incidence 7,9/10 000 pts-jours³**
- **Nosocomiales dans >70% des cas^{4,5}**
 - souvent épidémiques
- **Portage asymptomatique plus fréquent que l'infection^{6,7}**
 - 5,8% acquisition: 3% porteurs asymptomatiques - 2,8% ICD

1. Bauer et al, Lancet 2011

2. Ramé et al. RICA1 2013

3. Wilcox et al ECCMID 2014

4. Svenugsson B et al, J Clin Microbiol 2003

5. Barbut et al., ICHE 2007

6. Loo et al, NEJM 2011

Les récidives d'ICD

- **25% après un 1^{er} épisode, 40% après une 1^{ère} récurrence** (augmentation du risque de récurrences multiples)
- Survenue d'un nouvel épisode d'ICD dans les **8 semaines** suivant un 1^{er} épisode¹
- **Rechute** ou **réinfection**²
- FDR récurrences^{1,3,4} :
 - **âge**>65 ans
 - ATB concomitants
 - sévérité pathologie sous-jacente
 - durée hospitalisation
 - immunité
- Surcoût important⁵ :
 - Surcoût moyen d'une ICD par séjour **9 024 €**
 - Surcoût annuel des récurrences **28,55 M €**

1. Debast et al., CMI 2013

2. Barbut et al., JCM 2000

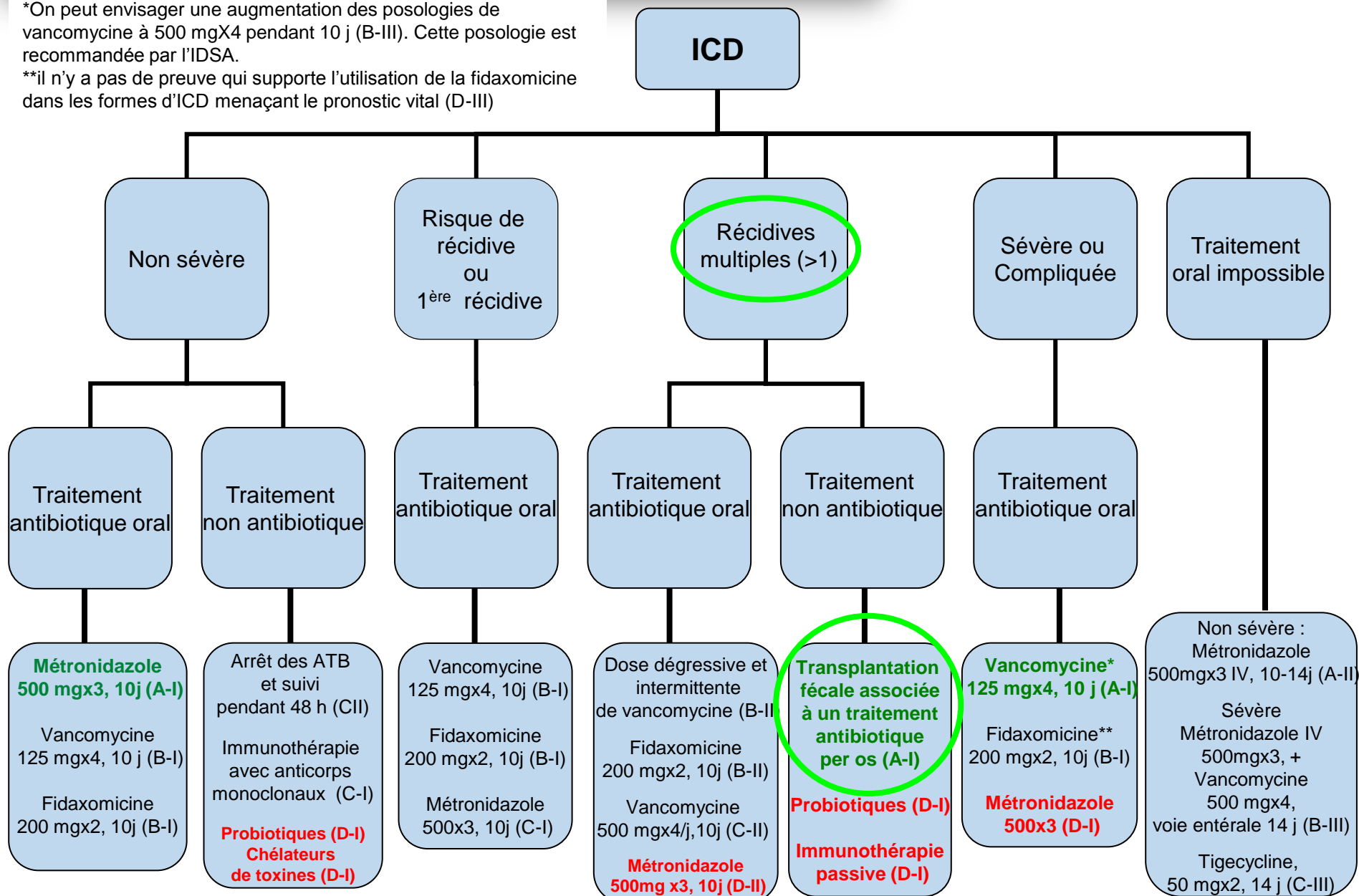
3. Denève et al. Int. J. Antimicrob. Agents 2009

4. Kyne et al, Lancet 2001

5. Le Monnier et al. RICAI 2013

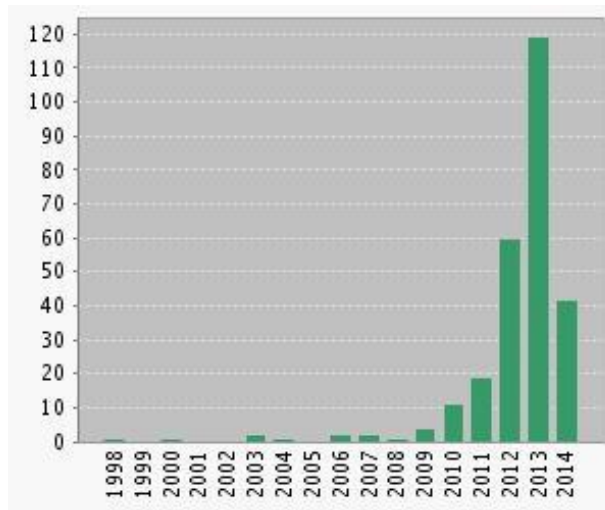
*On peut envisager une augmentation des posologies de vancomycine à 500 mgX4 pendant 10 j (B-III). Cette posologie est recommandée par l'IDSA.

**il n'y a pas de preuve qui supporte l'utilisation de la fidaxomicine dans les formes d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III)



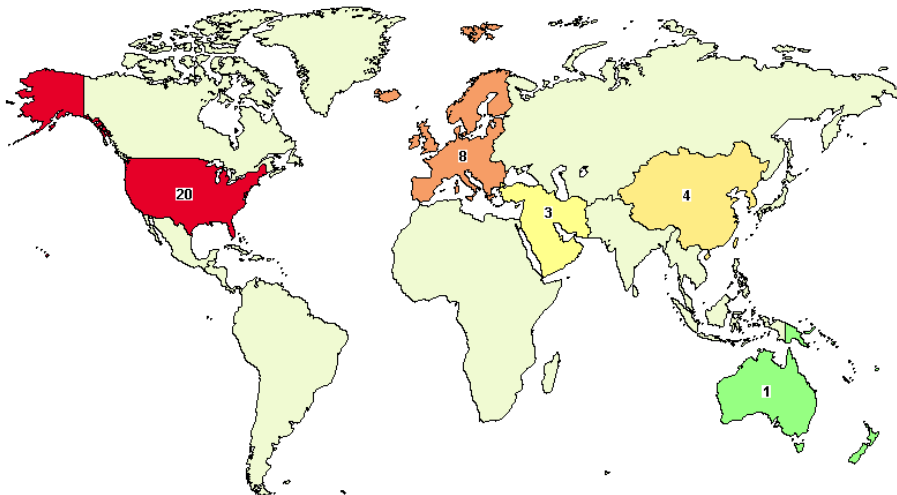
Transfert de microbiote fécal (TMF)

Web of science, mot clé : “Microbiota transplantation” (Requête du 26 mai 2014)



Publications annuelles

Clinicaltrials.gov, mot clé : “Microbiota transplantation” (Requête du 26 mai 2014)



Essais cliniques en cours

Region Name	Number of Studies
World	37
East Asia [map]	4
Europe [map]	8
Middle East [map]	3
North America	21
United States [map]	20 [studies]
Pacifica [map]	1

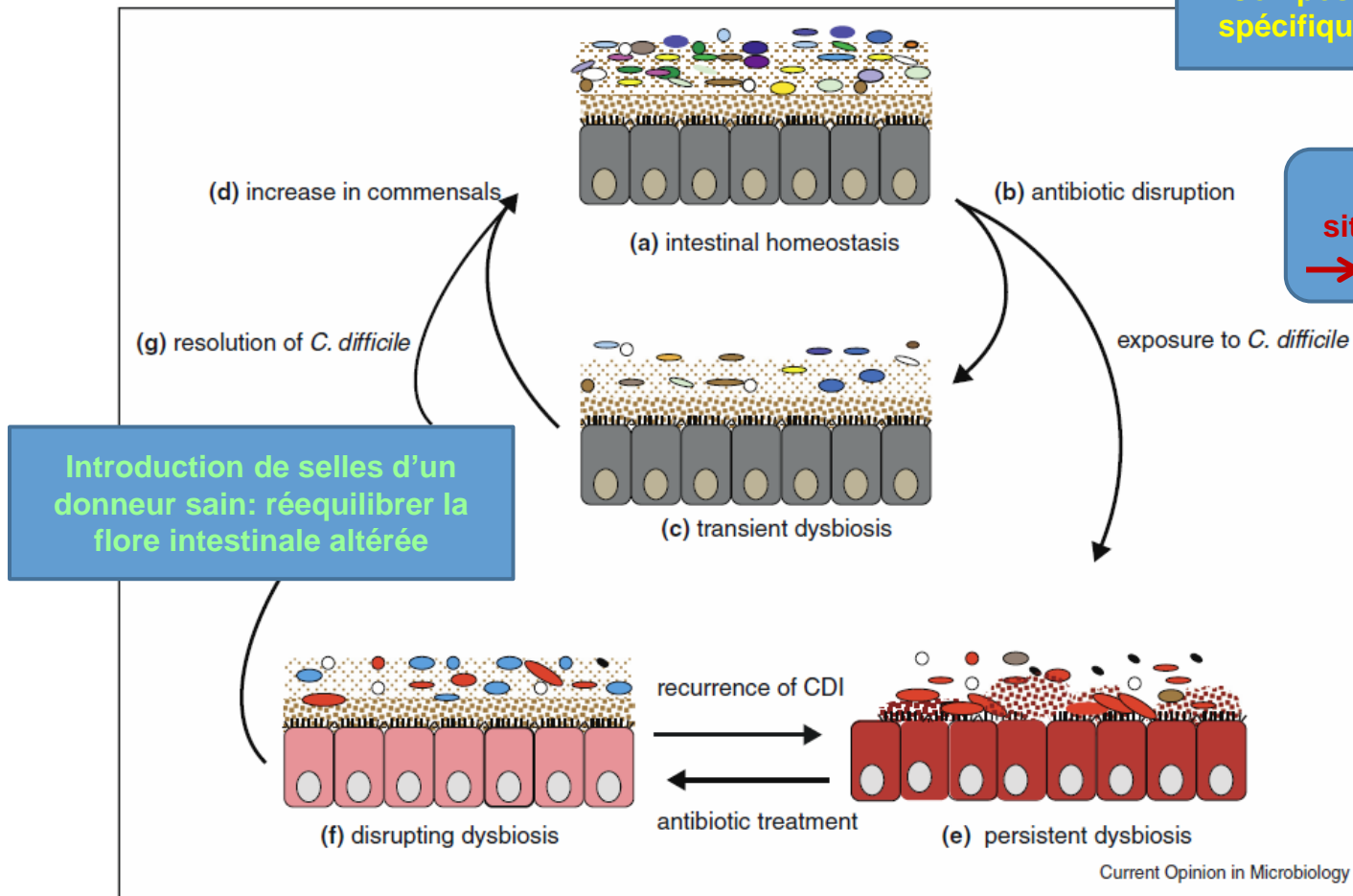
TMF: principe

Microbiote= ensemble
de micro-organismes
10³ espèces-
10¹⁴ bactéries
30% caractérisés

- Administrer un filtrat de selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient malade : **restaurer le microbiote**

Composition du microbiote=
spécifique de chaque individu

Certaines
situations (ATB)
→ dysbiose



- **Autres mécanismes ?** autres substances dans les selles du donneur (ac. biliaires, bactériocines, protéines, bactériophages)

TMF: principe

- **Pas de protocole standardisé**
- Varie avec
 - le choix du **donneur** (don anonyme ou don orienté),
 - de la **nature** (fraîches ou congelées)
 - du **volume** (15 à 300 g) de selles administrées,
 - du **mode de préparation** du diluant utilisé (solution saline, eau, lait)
 - des **conditions environnementales** (aérobiose ou anaérobiose)
 - du **prétraitement** des patients (lavements, traitements courts par vancomycine)
 - du **mode d'administration** (lavements, sonde naso-gastrique, coloscopie ou auto-administration de lavements)
 - voie basse (coloscopie ou lavements) 75%
 - 25% voie haute (gastroscope ou sonde naso-duodénale)
- **Choix laissé au clinicien (expérience, préférences du patient)**
- **Recommandations ANSM mars 2014** : minimiser le risque (questionnaire donneur, agents infectieux, délais, resp pharmacie, traçabilité)
 - Considéré comme un médicament

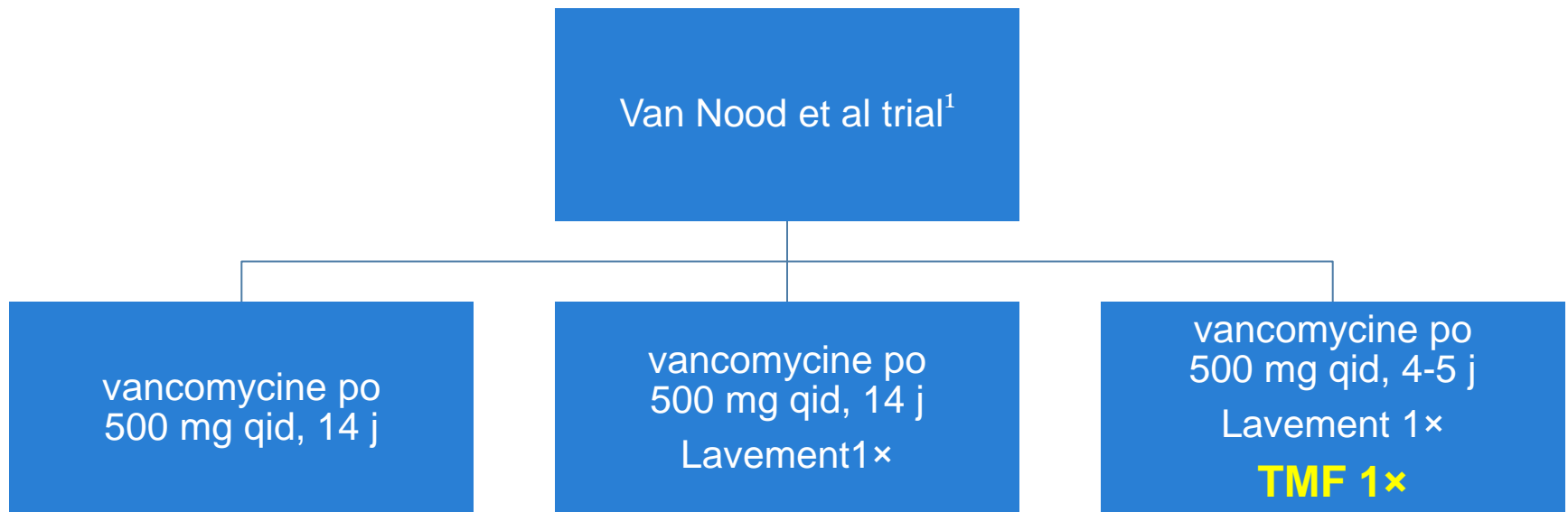
TMF: revue de la littérature

- 317 patients traités
- 27 publications
- Succès dans 92% des cas
- Efficacité variable selon :
 - voie d'administration
 - volume de selles
 - pré traitement par VA
 - nb d'administration
 - origine des donneurs...

Reference	Years of data collection
Schwan et al [20]	1977-198
Tvede et al [48]	NR
Flotterod et al [49]	1982-198
Paterson et al [50]	NR
Paterson et al [50]	NR
Lund-Tonnesen et al [18]	1995-199
Persky et al [51]	NR
Borody et al [452]	NR
Aas et al [53]	1994-200
Jorup-Ronstrom et al [54]	NR
Wettstein et al [55]	NR
Louie et al [56]	NR
Nieuwdorp et al [57]	NR
You et al [58]	NR
Hellemans et al [59]	NR
MacConnachie et al [60]	NR
Khoruts et al [61]	NR
Garborg et al [17]	1994-200
Rohlke et al [62]	2004-200
Russell et al [63]	NR
Silverman et al [64]	NR
Yoon et al [24]	NR
T. Moore (unpublished)	2001-201
Cutolo et al [65]	NR
Eiseman et al [10]	1957-198
Fenton et al [66]	1974
Bowden et al [67]	NR
Faust et al [68]	1992-200

Donor relationship (no. of patients)	Instillation method (no. of patients)
H	Enema
H (1), D (1)	Enema
H	Duodenal endoscope
H	Enema
R	Enema
UR	Colonoscope
H	Colonoscope
H	Enema
R (15), UR (3)	NJ tube
UR	Fecal lavage (3), enema (1), NR (1)
R, UR	Colonoscopy, enema
R (35), UR (10)	Rectal catheter
S (3), D (4), LA (1), UR (1)	Colonoscope
D	Enema
B	Colonoscope
R	NJ Tube
H	Colonoscope
R, UR	Gastroscope (38), colonoscope (2)
SP, R, UR	Colonoscope
F	NJ tube
R	Enema
SP (8), S (1), D (2), GC (1)	Colonoscope
SP, P, C, S	Enema
UR	Cantor tube
NR	Enema
NR	Enema
R, UR	Enema (14), NJ tube (1), Cantor tube (1)
R (4), B (1), S (1)	NR

TMF : 1^{er} essai randomisé



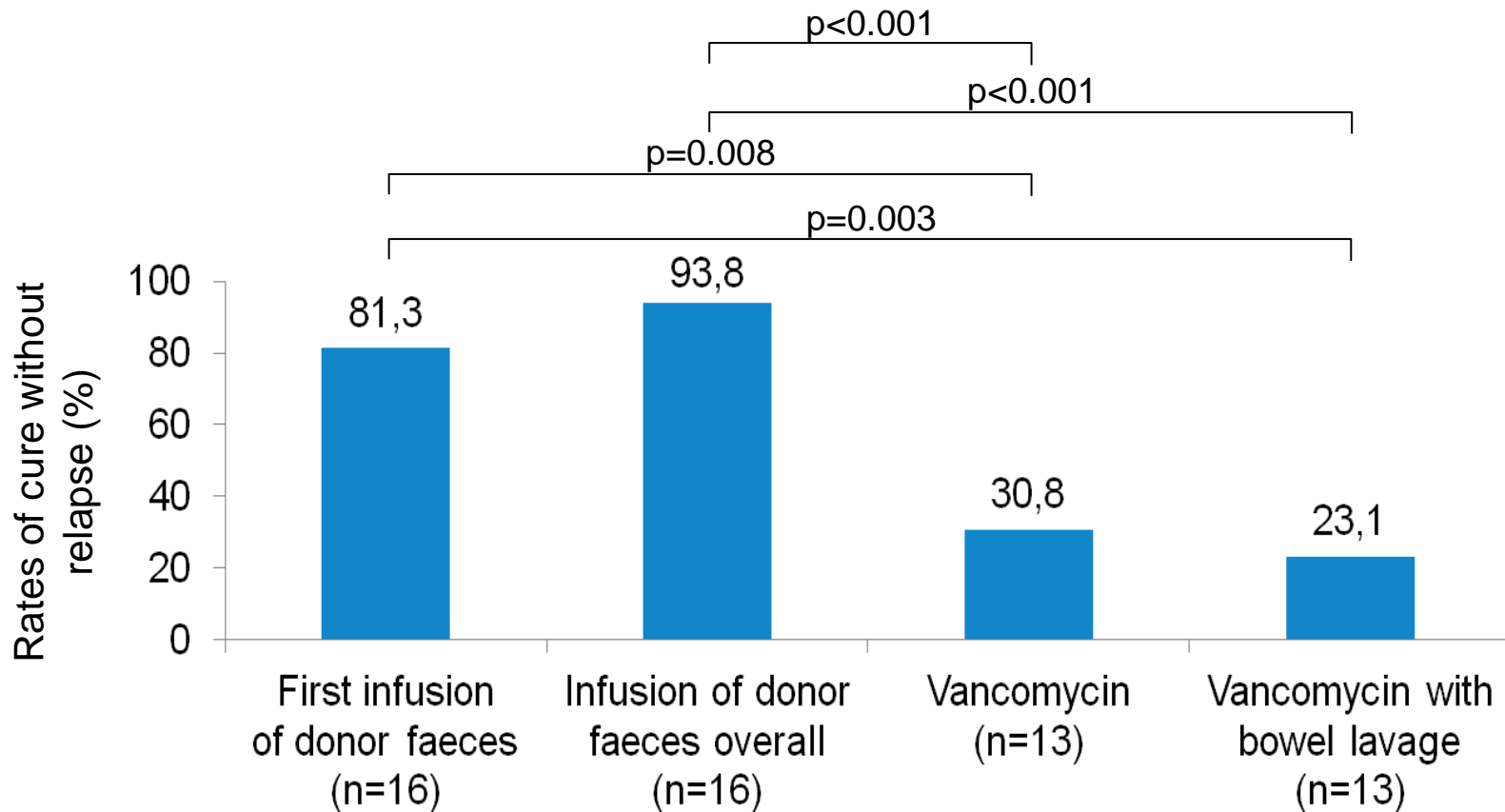
Inclusion : Patients avec au moins une récurrence d'ICD

Exclusion : Patients sous ATB, <18 ans, grossesse, admission en SI et immunodéprimés

Suivi : Arrêt de la diarrhée sans récurrence dans les 10 semaines

qid, 4x/j
TMF: voie nasoduodénale

TMF: 1^{er} essai randomisé¹



- Interruption précoce de l'essai après analyse intermédiaire
- Supériorité significative de la TMF/ 2 autres bras de l'étude

Risques liés à la TMF

- **Peu d'effets secondaires rapportés** (ballonnements, constipation, crampes abdominales...) ^{1,2}
- Maladie auto-immune (arthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, PTI, neuropathie périph.) ³ : relation non démontrée
- Décès⁴
- Risque de perforation
- Transmission agents infectieux
- Risques à long terme?

1. Gough et al, Clin Inf Dis 2011
2. van Nood et al. N Engl J Med 2013
3. Brandt et al. Am. J. Gastrol. 2012
4. Solari et al CID 2014

Conclusion

- Recommandations pour le traitement des récurrences multiples associé à un antibiotique per os (AI)
- Patients réceptifs - voire demandeurs¹
- Pas de protocole standardisé: groupes de travail pour tenter d'harmoniser et de standardiser cette pratique
- Formes sévères?
- Pour les autres indications (hors ICD), expérimental
- Gélules contenant des suspensions de selles²/bactéries sélectionnées/
selles lyophilisées?

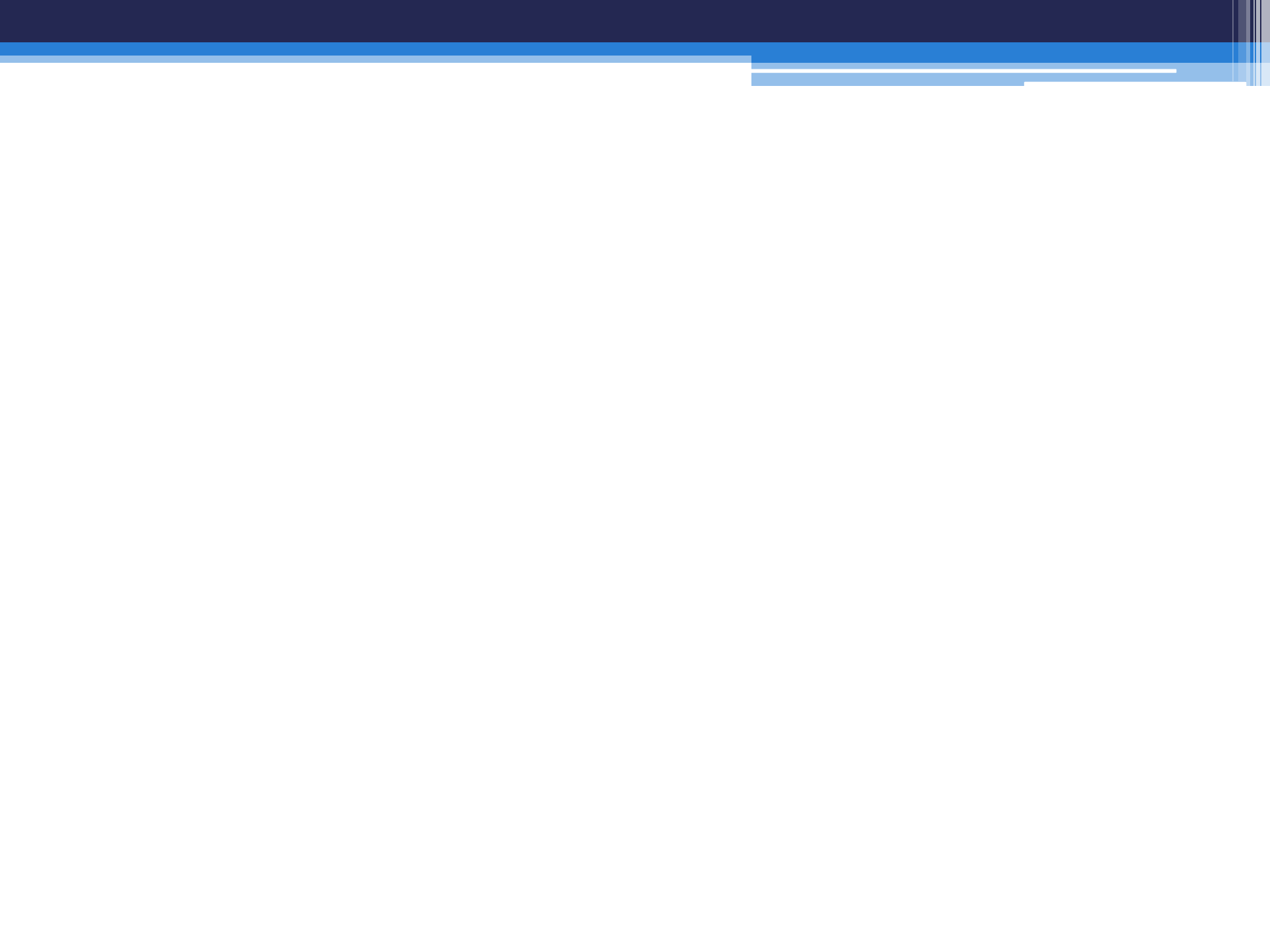
October 2-6 • San Francisco, CA • www.idweek.org



89. Fecal microbiome transplantation (FMT) via oral fecal microbial capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection (rCDI)

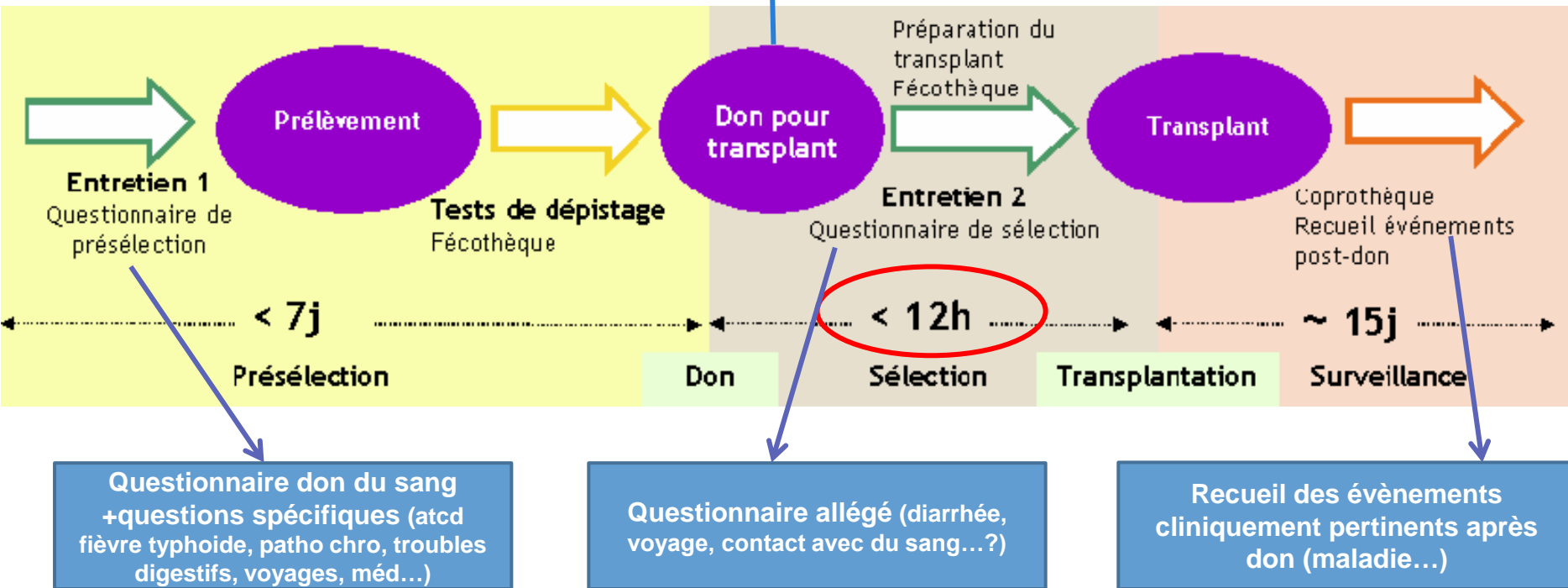
1. Zipursky et al. CID 2012
2. Louie et al IDWeek 2013

Thomas Louie, M D, Kris Cannon, BSc, MBT, Heidi O'grady, PhD, Kaiyu Wu, PhD and Linda Ward, MLT, University of Calgary, Calgary, AB, Canada



Le donneur

Anonyme ou dirigé



- microbiote considéré comme un médicament
- préparation = mise en suspension +/- filtration et mise en seringues
- utilisation dans le cadre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM

Annexe 1 – Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

Toute dérogation à cette liste devra impérativement être justifiée.

	SANG	SELLES
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> <i>Treponema pallidum</i> 	<p>Coproculture standard et orientée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Clostridium difficile</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahemolyticus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> Bactéries multirésistantes aux antibiotiques
Virus ¹	<ul style="list-style-type: none"> Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)² Virus T-lymphotropique humain (HTLV) Virus des hépatites B et C (HVB² HVC²) Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)³ 	<ul style="list-style-type: none"> Adénovirus Astrovirus Calicivirus (norovirus, sapovirus) Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) Rotavirus Virus des hépatites A et E
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> <i>Strongyloïdes stercoralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i>³ <i>Trichinella</i> sp. 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Strongyloïdes stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> sp. <i>Cyclospora</i> sp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Iso spora</i> sp. <i>Microsporidies</i>

Agents infectieux à dépister

¹Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR

²Charge virale (PCR) en plus de la sérologie

³Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur

Annexe 2 – Méthodes de dépistage des bactéries dans les selles de donneurs sains

Les techniques d'identification des bactéries pathogènes ou multirésistantes aux antibiotiques évoquées ci-dessous doivent prendre en compte la particularité que représente un isolement sur des selles moulées de donneurs asymptomatiques.

Les méthodes de dépistage mentionnées sont réalisées à l'aide de produits commercialisés.

Recherches bactériennes sur un prélèvement de selles émis dans la semaine précédant le don

Méthodes de dépistage

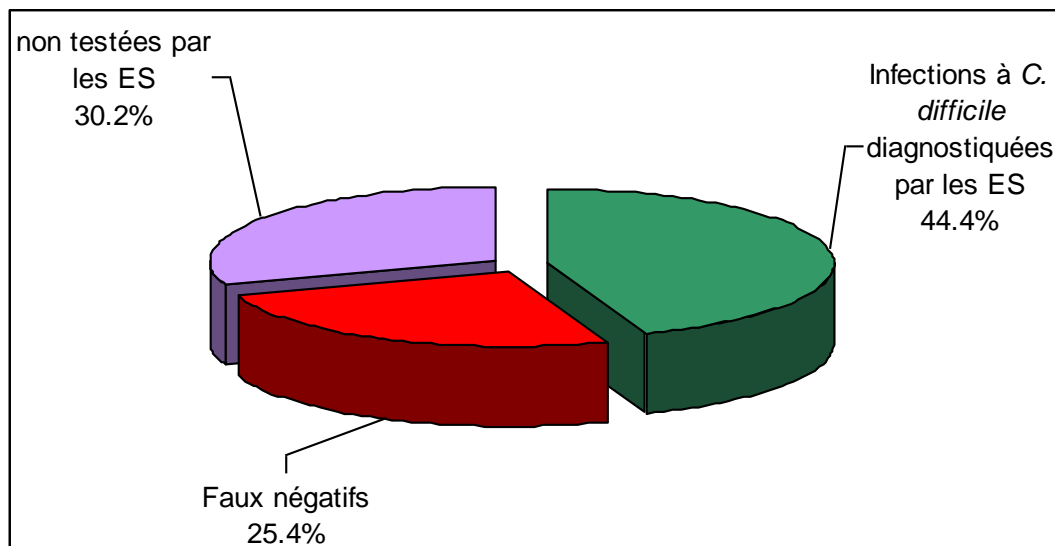
Bactéries	Méthode recommandée (sur selle) ¹
Bactéries productrices de carbapénémases	Culture sur deux milieux spécifiques différents
Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	
<i>Campylobacter sp.</i>	Recherche d'antigènes par technique ELISA ²
<i>C. difficile</i>	Culture sur milieu spécifique permettant la germination des spores
<i>E. coli</i> producteur de vérotoxine	Recherche des gènes stx1 et stx2 par PCR ²
<i>Listeria sp.</i>	Culture d'une selle sur milieu spécifique ALOA (Agar Listeria selon Ottaviani et Agosti)
<i>Salmonella sp.</i>	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
<i>Shigella sp.</i>	Culture sur milieux spécifique
<i>Vibrio sp.</i>	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
<i>Yersinia sp.</i>	Culture sur milieu CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin)

¹Chaque procédure fait appel à du matériel commercialisé et sera réalisée en suivant les recommandations du fabricant

²L'utilisation de tests immunochromatographiques n'est pas jugée assez sensible

Le diagnostic en France : un état des lieux

- Etude EUCLID 2012/13 : prévalence de *C. difficile* dans toutes les selles diarrhéiques envoyées au laboratoire, indépendamment de la demande du clinicien
- Analyse de **651 selles** (70 ES) par le CNR
- **9.7% des échantillons positifs** à *C. difficile* toxigène
- **55.6% des ICD NON diagnostiquées** par l'ES
 - à défaut de sensibilité de la méthode de diagnostic (résultat faux négatif) (25.4%)
 - ou un manque de sensibilisation des cliniciens (selles non testées) (30.2%)



1. Absolute

a. Risk of infectious agent: Consider using AABB Donor History Questionnaire: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/UCM213552.pdf>

- Known HIV, Hepatitis B or C infections
- Known exposure to HIV or viral hepatitis (within the previous 12 months.)
- High-risk sexual behaviors (examples: sexual contact with anyone with HIV/AIDS or hepatitis, men who have sex with men, sex for drugs or money)
- Use of illicit drugs
- Tattoo or body piercing within 6 months
- Incarceration or history of incarceration
- Known current communicable disease (e.g., upper respiratory tract infection)
- Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease
- Travel (within the last 6 months) to areas of the world where diarrheal illnesses are endemic or risk of traveler's diarrhea is high

b. Gastrointestinal co-morbidities

- History of inflammatory bowel disease
- History of irritable bowel syndrome, idiopathic chronic constipation, or chronic diarrhea
- History of gastrointestinal malignancy or known polyposis

c. Factors that can or do affect the composition of the intestinal microbiota

- Antibiotics within the preceding 3 months
- Major immunosuppressive medications, e.g., calcineurin inhibitors, exogenous glucocorticoids, biologic agents, etc.
- Systemic anti-neoplastic agents

d. Additional recipient-specific considerations

- Recent ingestion of a potential allergen (e.g., nuts) where recipient has a known allergy to this (these) agent(s).

2. Relative exclusion criteria that may be appropriate to consider

- a. History of major gastrointestinal surgery (e.g., gastric bypass)
- b. Metabolic syndrome
- c. Systemic autoimmunity, e.g., multiple sclerosis, connective tissue disease
- d. Atopic diseases including asthma and eczema, eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract
- e. Chronic pain syndromes, e.g., chronic fatigue syndrome, fibromyalgia

Critères d'exclusion du donneur

Published in final edited form as:

Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 December ; 9(12): 1044–1049. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014.

Treating *Clostridium difficile* Infection with Fecal Microbiota Transplantation

Bakken et al

1. Stool testing

- a. *Clostridium difficile* toxin B by PCR; if unavailable, then evaluation for toxins A and B by EIA.
- b. Routine bacterial culture for enteric pathogens
- c. Fecal *Giardia* antigen
- d. Fecal *Cryptosporidium* antigen
- e. Acid-fast stain for *Cyclospora*, *Isospora* and, if antigen testing unavailable, *Cryptosporidium*
- f. Ova and parasites
- g. *Helicobacter pylori* fecal antigen (for upper GI routes of FMT administration)

2. Serologic testing (unless otherwise stated, all tests should be performed using FDA-approved test methods)

- a. HIV, type 1 and 2
- b. HAV IgM
- c. HBsAg, anti-HBc (both IgG and IgM), and anti-HBs.
- d. HCV Ab
- e. RPR and FTA-ABS

Confirmatory tests: Confirmatory tests will be performed when a positive or reactive screening test result is received for such purposes as donor counseling or investigating discordant test results.

Serologic testing of the recipient for these agents is optional.

Table 1. Factors that May Contribute to Greater Risk of *Clostridium difficile* Infection in Older Adults

- Frequent receipt of antimicrobial agents
 - Frequent or prolonged hospitalizations
 - Presence of underlying comorbid medical conditions
 - Use of feeding tubes (nasogastric, gastrostomy)
 - Use of acid suppressant medications
 - Age-related effects on host defense mechanisms
- Decreased gastric acidity
- Diminished antibody response to *C. difficile* toxins
- Impaired *C. difficile*-specific neutrophil phagocytosis
-

Microbiote intestinal >1000 espèces
bactériennes
Bactéries intestinales anaérobies
stricts +++>99%

Rôle dans la résistance à la
colonisation (barrière contre la
colonisation et multiplication des
pathogènes)

Microbiote intestinal constitue un
organe avec un rôle dans le
métabolisme et dans les fonctions du
système immunitaire

Microbiote longtemps inaccessible
non cultivable..

Infection ou colonisation

- **La colonisation est plus fréquente que l'infection** (Loo *et al.* NEJM 2011)
 - Etude prospective, 6 hôpitaux (Québec, Ontario), 2006-2007
Prélèvements de selles à l'admission et toutes les semaines
 - **2.8% ICD nosocomiale**
 - **3% colonisation après l'admission**
- **Portage fréquent** de *C. difficile* à l'hôpital, notamment en SSR/SLD
 - Allemagne **4,2%** (0-10%) pts **colonisés par 1 souche tox** en maison de retraite (Arvand *et al.* PLOS one 2012)
 - Irlande **7%** pts **porteurs asymptomatiques de souches tox** (Ryan *et al.* Ir J Med Sci 2010)
- La **diarrhée peut être fréquente** (laxatifs, norovirus, ATB...)

TMF: un peu d'histoire

- >1700 ans Handbook of Emergency Medicine », Ge Hong pour traiter des patients ayant une diarrhée sévère
- 17^{ème} siècle, le transfert de flore digestive a été utilisé par voie orale ou rectale en médecine vétérinaire sous le terme de 'transfaunation'
- Plus proche de nous, la consommation de selles fraîches de chameaux a été une pratique des bédouins pour guérir la dysenterie bacillaire et son efficacité a été documentée chez les soldats allemands en poste en Afrique pendant la seconde guerre mondiale.
- 1^{ere} description scientifique de transfert de flore digestive a été publiée par Eiseman en 1958 chez 4 patients souffrant de diarrhée post-antibiotique et traités par des lavements de selles d'un donneur sain
- Le transfert de flore par lavement dans le cadre de l'infection à *C. difficile* a été rapporté pour la première fois par Schwan *et al.*, en 1983