

# La greffe de microbiote fécal dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* récurrentes : un cas clinique

## *Fecal microbiota transplant in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection : a case report*

I. Haemers<sup>1</sup> et M. Delvallée<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Gériatrie et <sup>2</sup>Service d'Infectiologie, CHwapi, Tournai

### RESUME

*Les infections à Clostridium difficile sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales. Elles sont grevées d'une morbi-mortalité non négligeable et leur incidence a fortement augmenté ces 20 dernières années. Les récurrences après traitement sont fréquentes et ces infections à Clostridium difficile récurrentes représentent un vrai défi thérapeutique. Depuis plusieurs années déjà, diverses études ont montré l'efficacité de la greffe de microbiote fécale dans le traitement des infections à Clostridium difficile récurrentes et son utilisation fait maintenant partie des dernières recommandations européennes. Une procédure standardisée définissant les indications, les critères de sélection du donneur, la préparation de la solution et son administration ainsi que le suivi du patient postgreffe est nécessaire. Illustration par un cas clinique.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 174-7*

### ABSTRACT

*Clostridium difficile infection is a major cause of nosocomial diarrhea. Its incidence has increased in the past 20 years and is associated with a significant morbidity and mortality. Relapsing is frequent after treatment and the management of these recurrent Clostridium difficile infections is challenging. Several studies over the years have shown that fecal microbiota transplantation is associated with a high degree of success. Fecal microbiota transplantation is now part of the European recommendations in the treatment of recurrent Clostridium difficile infections. However, standard procedures are needed to define indications, donor's selection criteria, preparation of the stool sample and its administration as well as the patients follow up. Illustration by a case report.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 174-7*

*Key words : Clostridium difficile, faecal microbiota, treatment*

### INTRODUCTION

Les infections à *Clostridium difficile* (ICD) sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales et sont associées à une mortalité non négligeable de 6,9 %<sup>1</sup>.

Ces 20 dernières années, on a assisté à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des ICD<sup>1,2</sup> avec l'émergence de souches hypervirulentes tel le Ribotype 027<sup>3</sup>.

En Belgique, l'incidence moyenne était de 1,52/1.000 admissions en 2010<sup>4,5</sup> et était comparable à celle de nos pays voisins<sup>4</sup>. Les services les plus

touchés étaient les unités de gériatrie avec 30 % des cas recensés<sup>5</sup> et l'âge moyen des patients atteints d'ICD était de 78 ans<sup>4</sup>. Un âge  $\geq 65$  ans est reconnu comme un des facteurs de risque de développer une ICD<sup>6</sup>.

Les récurrences sont fréquentes. Ainsi, 20 à 35 % des patients présenteront une récurrence après un traitement standard par métronidazole ou vancomycine pour un premier épisode<sup>7,8</sup>. Plus encore, après une première récurrence, le risque de récurrence peut atteindre 45 à 65 %<sup>7,8</sup> avec des patients qui peuvent continuer de présenter des épisodes répétés d'ICD durant plusieurs mois voire années.

Outre la morbi-mortalité qui y est associée, les infections à *Clostridium difficile* récurrentes (ICDR) altèrent aussi sévèrement la qualité de vie des patients qui en sont atteints de par l'isolement social qu'elles engendrent.

### Traitement des infections à *Clostridium difficile*

Les recommandations pour le traitement des ICD sont reprises dans le tableau<sup>8-10</sup>.

La fidaxomicine (non encore disponible en Belgique lors de la prise en charge de notre patiente) a, elle aussi, montré son efficacité et a sa place dans le traitement des ICD. Certaines études montrent même un taux de seconde récurrence moindre après traitement d'une première récurrence par fidaxomicine versus vancomycine<sup>11</sup>.

Le traitement des ICDR reste un défi thérapeutique c'est pourquoi des traitements alternatifs sont explorés. Parmi ceux-ci se trouve la greffe de microbiote fécal (GMF).

### PRESENTATION CLINIQUE

Une patiente de 76 ans fut admise initialement pour une appendicite aiguë abcédée compliquée traitée par antibiothérapie et chirurgie (hémi-colectomie droite et résection grêle de 30 cm). Dans les suites de cette antibiothérapie et de cette chirurgie abdominale, elle développe un premier épisode d'ICD traité par métronidazole. Une première récurrence sera traitée par vancomycine orale. Une deuxième récurrence sera traitée par vancomycine orale à doses progressivement dégressives. Elle présentera malheureusement une troisième récurrence quelques semaines plus tard (remarque : il n'a pas été procédé à l'identification de la souche responsable des ICD chez notre patiente, nous ne savons donc pas s'il s'agissait du ribotype virulent 027). Ces différents épisodes (bien que ne

présentant pas les critères de gravité tel que décrits dans le tableau ci-dessous : pas d'hyperleucocytose, pas d'insuffisance rénale, pas d'iléus ni de choc) ont mené à une importante altération de l'état général, une dénutrition sévère avec perte de 25 kg et une hospitalisation prolongée durant plusieurs mois avec une perte d'autonomie majeure. Un des épisodes fut également compliqué d'hypokaliémie sévère. Devant l'inefficacité des traitements classiques, après discussion collégiale (médecin en charge de la patiente, infectiologue et gastro-entérologue), une GMF a été proposée à la patiente.

En l'absence de guidelines standardisés, un protocole de GMF a été rédigé pour l'institution, sur bases des données de la littérature<sup>10,12-15</sup>. Ce protocole définit :

- les indications/critères de sélection du donneur et les procédures de dépistage de pathologies infectieuses transmissibles chez celui-ci (questionnaire de 52 items évaluant le risque que le donneur présente une maladie infectieuse transmissible, sérologies sanguines, recherche de pathogènes sur les selles) ;
- le mode de préparation de la solution de matières fécales/la préparation du patient avant la greffe ;
- le mode d'administration de la greffe/le suivi du patient après la greffe.

Ce protocole a été soumis au comité d'éthique et approuvé par ce dernier. Un formulaire de consentement éclairé a été établi.

Une information complète a été fournie à la patiente et au donneur qui ont également pu bénéficier d'un soutien psychologique.

Malgré son caractère inhabituel, le traitement a été accueilli favorablement et la GMF a pu être réalisée.

Le donneur a été trouvé au sein de la famille de

**Tableau : Recommandations pour le traitement des ICD<sup>8-10</sup>.**

Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Données cliniques	Traitement
1 <sup>er</sup> épisode, léger à modéré	Leucocytose < 15.000/ $\mu$ l et taux de créatinine < à 1,5 x le taux de créatinine de base pré-morbide.	Parfois l'arrêt de l'antibiothérapie inductrice de <i>Clostridium</i> peut être suffisant. Métronidazole 500 mg 3/j pendant 10 à 14 jours.
1 <sup>er</sup> épisode sévère	Leucocytose $\geq$ 15.000/ $\mu$ l et taux de créatinine $\geq$ à 1,5 x le taux de créatinine de base pré-morbide.	Vancomycine 125 à 250 mg 4/j par voie orale pendant 10 à 14 jours.
1 <sup>er</sup> épisode sévère et compliqué	Hypotension, choc, iléus, mégacolon.	Vancomycine 500 mg 4/j par voie orale ou sonde naso-gastrique +/- Métronidazole 500 mg iv toutes les 8 heures. En cas d'iléus complet, envisager l'administration de Vancomycine par voie rectale.
1 <sup>re</sup> récurrence	Idem 1 <sup>er</sup> épisode	
2 <sup>e</sup> récurrence		Vancomycine à doses dégressives : 125 mg 4/j jour 1 à 7. 125 mg 2/j jour 8 à 14. 125 mg 1/j jour 15 à 21. 125 mg les jours 22, 24, 26, 30, 33 et 36 puis stop.

la patiente. Le questionnaire, les sérologies sanguines et les recherches de pathogènes sur les selles n'ont pas mis en évidence de pathologie infectieuse transmissible chez le donneur.

La solution de matière fécale a été préparée à partir de selles fraîches recueillies le jour de la greffe (moins de 6 heures entre le recueil des selles par le donneur et la réalisation de la greffe). Les selles ont été diluées dans du sérum physiologique stérile et ensuite filtrées.

La patiente a été traitée au préalable par vancomycine et a reçu la veille de la greffe une préparation colique. Le jour de la procédure, une sonde naso-gastrique est mise en place et sa bonne position est vérifiée par une radiographie. La solution de matière fécale (au total 2 x 50 ml) est administrée lentement par une seringue dans la sonde naso-gastrique, sous couvert d'un antiémétique.

La procédure s'est déroulée sans incident. Les diarrhées se sont résolues après quelques jours et la patiente a pu rapidement quitter l'hôpital. Après un suivi de 10 semaines postgreffe, la patiente n'a pas présenté de nouvelle récurrence, son état général s'améliore et elle reprend du poids.

## DISCUSSION

Le mécanisme incriminé dans la genèse des ICD est la perturbation de l'équilibre du microbiote intestinal, souvent à la faveur d'une antibiothérapie, altérant ainsi la résistance à la colonisation par le *Clostridium difficile*<sup>16</sup>. On observe effectivement un appauvrissement de la diversité du microbiote intestinal chez les patients souffrant d'ICDR<sup>16</sup>. Après GMF, le microbiote des patients traités retrouve une diversité similaire à celle du donneur<sup>14,16</sup>.

La GMF a été décrite pour la première fois en 1958 où elle a été administrée à des patients atteints de colite pseudo-membraneuse sévère, afin de rétablir l'équilibre de leur flore intestinale<sup>17</sup>.

Depuis lors, plusieurs séries ont été publiées montrant l'efficacité de la GMF dans le traitement des ICDR. Dans une revue de la littérature regroupant 317 patients dans 27 séries, Gough *et al.* rapportent un taux de résolution des ICDR de 92 % (89 % des patients ayant répondu après une seule greffe)<sup>13</sup>.

Une étude randomisée contrôlée récente de van Nood *et al.* a comparé l'efficacité de la vancomycine (seule ou associée à un lavage intestinal) à la GMF. Les taux de résolution de l'ICD étaient de 94 % dans le groupe GMF contre seulement 23 à 31 % dans le groupe vancomycine.

La solution de matière fécale peut être administrée par voie haute (sonde naso-gastrique ou naso-duodénale) ou basse (colonoscopie). Les deux méthodes sont associées à un excellent taux de

réponse<sup>18</sup>. Bien qu'il semblerait que la voie colonoscopique soit légèrement plus efficace<sup>13</sup>, la voie naso-gastrique reste associée à un taux élevé de réponse et est plus facile à mettre en œuvre, la procédure pouvant se réaliser au lit du malade.

Parmi les effets secondaires à craindre, on retrouve le risque de transmission d'agents infectieux à partir du donneur. La procédure de sélection du donneur vise à minimiser ce risque.

La crainte d'une broncho-inhalation est présente également lorsque c'est la voie naso-gastrique qui est choisie. Un contrôle radiologique du bon positionnement de la sonde est recommandé.

Les risques inhérents à la procédure endoscopique existent bien sûr lorsque la préparation est administrée par colonoscopie (ex : perforation, risques liés à l'anesthésie).

La tolérance à la GMF est bonne. Dans leur étude, van Nood *et al.* n'ont été confrontés qu'à des effets secondaires mineurs et rapidement résolutifs. Il s'agissait essentiellement de diarrhées, d'éructions, de crampes abdominales et de nausées survenant le jour de la greffe et se résolvant en quelques heures<sup>14</sup>.

Bien que particulière, la technique est généralement bien acceptée par le patient. Interrogés à ce sujet, 85 % des personnes accepteraient le principe d'une greffe de microbiote intestinal et 81 % y resteraient favorables une fois informés de l'origine fécale de la greffe<sup>19</sup>.

Devant le défi thérapeutique que représentent les ICDR, la GMF pourrait devenir une alternative moins anecdotique qu'elle ne l'est à l'heure actuelle. Elle fait d'ailleurs partie des récentes recommandations dans le traitement des ICD multirécidivantes émises par la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID)<sup>11</sup>.

La réalisation d'une GMF (de la sélection du donneur à l'administration de la solution de matières fécales) reste un processus fastidieux. La GMF à partir de selles congelées garde toute son efficacité et des banques de selles ont déjà été constituées permettant un accès plus rapide au traitement<sup>20</sup>. Des recherches se font également sur d'autres galéniques (matières fécales lyophilisées sous forme de pilule) ou sur un microbiote fécal synthétique composé d'un mélange de souches bactériennes isolées à partir des selles d'un donneur et mises en culture (permettant d'éviter les risques liés aux maladies infectieuses transmissibles)<sup>20</sup>.

La GMF a prouvé son efficacité et est actuellement un traitement recommandé des ICDR. D'autres pathologies comme pathologies inflammatoires de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable, l'obésité ou encore le diabète de type 2 sont réputées associées à une altération du microbiote intestinal et pourraient constituer de nouvelles indications théoriques de la

GMF<sup>21</sup>. Un autre champ d'investigation est celui du portage intestinal de bactéries multi-résistantes tel que les germes à  $\beta$  lactamase à spectre élargi ou les Entérocoques résistants à la vancomycine où la GMF pourrait constituer un moyen de décontamination<sup>21</sup>. Cependant à l'heure actuelle, on ne dispose pas encore de données suffisantes et de plus amples investigations sont nécessaire afin d'évaluer correctement la balance bénéfique/risque chez ces patients.

Devant l'utilisation potentiellement croissante de la GMF, il reste cependant nécessaire d'établir des guidelines bien précis afin d'uniformiser et d'optimiser la sécurité de la procédure. D'un point de vue médico-légal, il serait utile également d'en préciser le statut : en France<sup>20,22</sup> et au Etats-Unis<sup>20</sup>, la GMF est considérée comme un médicament mais dans la plupart des autres pays, son statut reste indéfini.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pepin J, Valiquette L, Alary ME *et al.* : Clostridium difficile associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003 : a changing pattern of disease severity. CAMJ 2004 ; 171 : 466-72
2. Guttierrez I, Lambert ML : Trends in mortality and morbidity related to Clostridium difficile infections, Belgium 1998-2007. Brussels : Scientific Institute for Public Health, 2010 (en ligne). [http://www.nsih.be/download/CDIF/CDI\\_trends\\_mortality\\_morbidity\\_final\\_report\\_June\\_2010.pdf](http://www.nsih.be/download/CDIF/CDI_trends_mortality_morbidity_final_report_June_2010.pdf)
3. Warny M, Pepin J, Fang A *et al.* : Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005 ; 366 : 1079-84
4. Viseur N, Lambert ML, Delmée M *et al.* : Nosocomial and non-nosocomial Clostridium difficile infections hospitalised patients in Belgium - compulsory surveillance data from 2008 to 2010. Euro Surveill 2011 ; 16 : pii = 20000 (en ligne). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20000>.
5. Viseur N, Lambert ML : Epidemiologie des infections à Clostridium difficile en Belgique. Rapport 2011. Institut de Santé Publique. <http://www.nish.be/download/CDIF/CDIF-AR-2011-FR.pdf>
6. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile infection : New Insights Into Management. Mayo Clin Proc Nov 2012 ; 87 : 1106-17
7. Mc Farland LV, Elmer GW, Surawicz CM : Breaking the cycle : treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 : 1769-75
8. Kelly P, La Mont JT : Clostridium difficile : more difficult than ever. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1932-40
9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S *et al.* : Clinical practical guidelines for Clostridium difficile infection in adults : 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHE) and the Infectious Disease Society of America (IDSA). Infectious Control and Hospital Epidemiology 2010 ; 31 : 431-55

10. Sanford JP, Gilbert DN, Chambers HF *et al.* : The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012-2013. Belgian / Luxembourg Edition
11. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ : On behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : Update of the treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection. CMI 2014 ; 20 : 1-26
12. Aas J, Gessert CE, Bakken JS : Recurrent Clostridium difficile colitis : case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. CID 2003 ; 36 : 580-5
13. Gough E, Shaikh H, Manges AR : Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. CID 2011 ; 53 : 994-1002
14. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorps M *et al.* : Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013 ; 368 : 407-15
15. Ouvrage du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, 23<sup>e</sup> édition, E Pilly 2013
16. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A *et al.* : Decreased diversity of the faecal microbiome in recurrent Clostridium difficile associated diarrhea. J Infect Dis 2008 ; 197 : 435-8
17. Eisman B, Silen W, Bascom GS *et al.* : Faecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958 ; 44 : 854-9
18. Postigo R, Kim JH : Colonoscopic versus nasogastric fecal transplant for the treatment of Clostridium difficile infection : a review of pooled analysis. Infection 2012 ; 40 : 643-8
19. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB : Patients attitude towards the use of faecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. CID 2012 ; 55 : 1652-8
20. Lagier JC : Faecal microbiota transplantation : from practice to legislation before considering industrialization. Clin Microbiol Infect 2014 ; 20 : 1112-8
21. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJM, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014 ; 20 : 1119-25
22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques, 2014 (en ligne). [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)

### Correspondance et tirés à part :

I. HAEMERS  
Centre Hospitalier de Wallonie Picarde  
Service de Gériatrie  
Boulevard Lalaing 39  
7500 Tournai  
E-mail : isabelle.haemers@chwapi.be

Travail reçu le 3 juillet 2014 ; accepté dans sa version définitive le 8 mai 2015.