

Infections récidivantes à *Clostridium difficile*

Place de la transplantation fécale chez la personne âgée

Les infections récidivantes à *C. difficile* augmentent avec l'avancée en âge. Les personnes atteintes d'une infection à *C. difficile* récidivante n'ayant pas répondu à des traitements antibiotiques ciblés répondent bien à la transplantation de matières fécales fraîches et tolèrent bien ce traitement. Bien que cette procédure est élégante en traitant la cause physiopathologique de la maladie on connaît mal, à ce jour, les éventuels effets indésirables à moyen et à long terme.

Le *Clostridium difficile* est un Bacillus anaérobie gram+ qui produit des spores et des toxines. Depuis le début du 21^{ème} siècle, on assiste à une augmentation de l'incidence des colites à *C. difficile* tant en milieu hospitalier qu'en milieu ambulatoire avec l'apparition de souches hypervirulentes (1). Or le risque de contracter une infection à *C. difficile* ainsi que le sévérité de l'infection augmentent avec l'avancée en âge (2). Une infection initiale peut être traitée par métronidazole ou vancomycine, mais environ 30 % des individus auront une récurrence et jusqu'à 65 % des personnes subiront par la suite de multiples récurrences (3). Les infections récidivantes sont



Dr Rebecca Dreher
Gilly



Dr Wanda Bosshard
Cully Lavaux

difficiles à traiter et nécessitent souvent une hospitalisation avec, selon une revue systématique, des coûts hospitaliers multipliés par trois par rapport à une infection primaire (4). Les conséquences d'infections récidivantes sont tant physiques que psychologiques: diarrhées chroniques, incontinence fécale, perte pondérale avec perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et réduction de la mobilité.

Facteurs de risque pour des infections récidivantes

Plusieurs facteurs de risque sont identifiés. L'avancée en âge (≥ 65 ans) est à elle seule, un facteur de risque indépendant pour une récurrence (5). D'autres facteurs de risque pour des infections récidivantes à *C. difficile* chez la personne > 65 ans sont: la sévérité de l'épisode initial, la poursuite des traitements antibiotiques non ciblés sur le *C. difficile*, la malnutrition, le sexe féminin et l'importance des comorbidités. Plusieurs éléments permettent de mieux comprendre pourquoi les personnes âgées sont à plus grand risque de subir une récurrence d'infection (6):

- ▶ Le séjour hospitalier est souvent prolongé augmentant donc le temps d'exposition au *C. difficile* et dans les milieux de long séjour le risque de contamination environnemental est accru.
- ▶ Les personnes âgées sont plus à risque de subir un traitement antibiotique ce qui est le risque principal pour une colonisation à *C. difficile* en raison de la perturbation de la flore colonique.
- ▶ La réponse immunitaire humorale (immunoglobuline), IgG anti-toxine A est diminuée chez les personnes âgées.

Traitements et place de la transplantation fécale

Les recommandations européennes, révisées en 2014, préconisent en cas d'infections récidivantes à *C. difficile* un traitement médicamenteux: métronidazole, vancomycine ou fidaxomi-

TAB. 1	Sélection des donneurs avant transplantation de flore fécale
Critères d'exclusion	
▶ Antibiotiques dans les 3 mois précédents	
▶ Maladies potentiellement transmissibles par le microbiote intestinal: diarrhées chroniques constipation chronique polypes, cancer colorectal syndrome de l'intestin irritable maladie inflammatoire intestinale immunosuppression obésité morbide, syndrome métabolique atopie syndrome de fatigue chronique	
▶ Comportement sexuel à risque, piercing ou tatouage dans les 3 mois, toxicomanie intraveineuse, incarcération récente	
Bilan infectiologique	
▶ Examen des selles antigène et toxine pour <i>C. difficile</i> recherche de parasites (3x) coprocultures standards (<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>)	
▶ Sérologies hépatites: IgM anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV totaux VIH TPHA	
Reproduit avec l'aimable permission de Tissot et al. (11)	

cine en cas de première récurrence; vancomycine à doses pulsées ou fidaxomicine dès la deuxième récurrence (7). Malgré ces traitements, certains individus subissent plusieurs récurrences, raison qui a motivé la recherche d'un traitement alternatif non antibiotique. Dans ce contexte, la transplantation fécale semble être une piste intéressante comme traitement de 2^{ème} ligne. Le rationnel de ce traitement est qu'il s'adresse à la physiopathologie de cette maladie en redressant le déséquilibre de la composition de la flore colonique qu'on estime être formée de 10¹⁴ bactéries. Hors, la composition de ce microbiote est affectée par l'utilisation d'antibiotiques résultant en une diminution des défenses immunes de la muqueuse. Ceci permettrait à des spores de *C. difficile* acquises dans la communauté, de coloniser l'intestin. De ce fait, le facteur de risque le plus important pour une infection à *C. difficile* est donc la prescription d'antibiotiques. L'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines, la clindamycine, et les fluoroquinolones sont les antibiotiques le plus souvent associés à cette maladie (8).

Les infections à *C. difficile* récidivantes sont associées à une diminution de la diversité microbienne avec notamment un déficit de Bacteroides et de Firmicutes. La transplantation de selles fraîches d'un donneur sain permet de restaurer un équilibre. La 1^{ère} transplantation fécale date de 1958, et une récente revue systématique de la littérature soutient l'efficacité de ce traitement en cas de maladie récidivante (9). Une revue de la littérature datant de 2013 a évalué l'efficacité et les effets secondaires de ce traitement chez les personnes âgées (6). Les données de 10 articles ont été analysées incluant 115 individus (âge: 60–101 ans), âge moyen 77 ans, 58,3 % de femmes. Une rémission a été obtenue chez 103 patients (89,6 %) pendant une période de suivi allant de 2 mois à 5 ans (suivi moyen 5,9 mois). La transplantation a été faite par colonoscopie dans la majorité des cas (113/115 patients, 98 %). Les effets secondaires principaux ont été des diarrhées, des crampes abdominales, des éructations et nausées qui se sont résolues en l'espace de 3 heures. Les auteurs concluent que la transplantation fécale offre un traitement sécuritaire et durable chez les personnes âgées atteintes d'infections à *C. difficile* récidivantes.

Il est particulièrement intéressant de noter qu'une étude randomisée contrôlée (N=16, âge moyen 79 ans) a inclus une évaluation fonctionnelle chez les participants (10). Ces derniers présentaient une dépendance fonctionnelle et un état de santé médiocre (score de Karnovsky moyen 50/100 avec 0=décès et 100=bonne santé et autonomie fonctionnelle) et malgré ceci la procédure a été bien tolérée. Dans la même étude, les selles des personnes ayant bénéficié d'une transplantation fécale, montraient une diversité bactérienne post transplantation augmentée et comparable à celle du donneur avec notamment une augmentation de Bacteroides.

Voies d'administration

Plusieurs voies d'administration sont possibles: lavement, intubation colique à l'aide d'un colonoscope, sonde nasogastrique/nasojéjunale et orale. Il semblerait que la voie nasoduodénale soit légèrement inférieure, et que l'administration par lavement ou colonoscopie devrait être privilégiée (11). Le receveur est conditionné auparavant en suivant une cure de vancomycine les 5 jours précédents le geste et son colon préparé au moyen d'un laxatif de type macrogol (7).

Dans une étude de faisabilité 20 patients (âge médian 64,5 ans) ont été traités par des capsules de matières fécales congelées avec disparition des diarrhées chez 14 participants (70 %) (12). Ce mode de prescription rendrait la procédure plus sécuritaire, moins chère et plus disponible à tous. Il est important de préciser qu'il s'agit actuellement d'une voie de recherche.

Sélection du donneur

Le donneur est souvent une personne de la famille ou de l'entourage du patient. Un bilan extensif doit avoir lieu chez le donneur avant d'envisager une transplantation. Celui-ci inclut entre autre l'exclusion de la présence de *C. difficile* dans les selles. L'utilisation d'antibiotiques dans les 3 derniers mois est également un critère d'exclusion. Il est préférable que le donneur ne vive pas avec le patient comme il est possible qu'il ait le même déficit microbien. Le tableau 1 résume les critères d'exclusions ainsi que le bilan infectiologique à effectuer. Le prélèvement doit se faire le jour même de la transplantation. Les selles sont ensuite homogénéisées dans du NaCl puis filtrées.

Conclusions

La transplantation de matières fécales fraîches est bien tolérée chez les personnes atteintes d'une infection à *C. difficile* récidivante n'ayant pas répondu à des traitements antibiotiques ciblés mais reste un traitement de deuxième ligne. La procédure semble sécuritaire chez des personnes âgées vulnérables présentant une dépendance fonctionnelle. Toutefois ceci reste à vérifier dans de plus grandes études randomisées. Il serait également pertinent d'approfondir les risques/bénéfices de la transplantation surtout chez les personnes atteintes d'une maladie démentielle. Cette procédure est élégante car elle traite la cause physiopathologique de la maladie. Mais à ce jour on connaît mal les éventuels effets indésirables à moyen et à long terme.

Dr Rebecca Dreher¹

Dr Wanda Bosshard²

¹ CTR Aubonne-Gilly, Ensemble Hospitalier de la Côte, 1182 Gilly

² Hôpital de Lavaux, 1096 Cully Lavaux
rebecca.dreher@ehc.vd.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

+ **Références:** sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

Messages à retenir

- ◆ Les infections récidivantes à *C. difficile* augmentent avec l'avancée en âge.
- ◆ La transplantation de matières fécales fraîches paraît être bien tolérée chez la personne âgée. La voie par lavement ou colonoscopie est à privilégier.
- ◆ Il s'agit toutefois d'une option thérapeutique de deuxième ligne
- ◆ Un bilan infectiologique doit être réalisé chez le donneur.
- ◆ Dans le futur, une administration par voie orale de capsule rendrait la procédure plus accessible et diminuerait les coûts.