



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile* dans la mucoviscidose

Dr Reem KANAAN

CRMR mucoviscidose

Service de Pneumologie

Hôpital Cochin, Paris



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Le paradoxe: une infection intestinale, provoquée par les antibiothérapies, et traitée par antibiothérapie.

Une difficulté surajoutée dans la mucoviscidose par rapport à une population témoin: la nécessité vitale d'utiliser les antibiotiques.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

vaincrelamuco.org

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

- Microbiologie et pathogénie du *C. difficile*
 - Prévalence du portage/infection aiguë/récidives
 - Présentations cliniques - difficultés diagnostiques
 - Traitement
 - Du premier épisode
 - Prise en charge des colites récidivantes
 - Colites post-transplantation
-



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

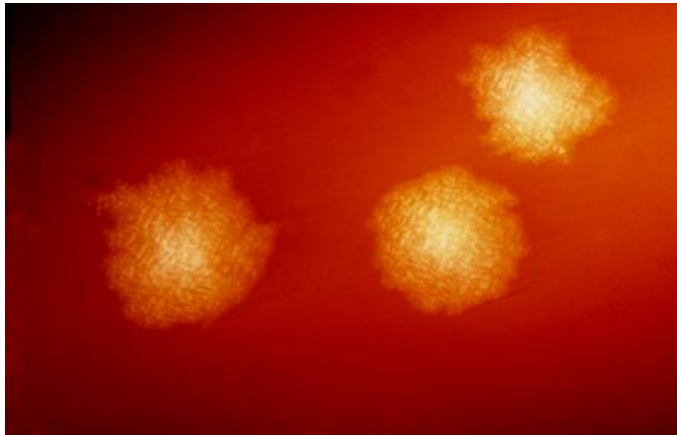
federation-crcm.org



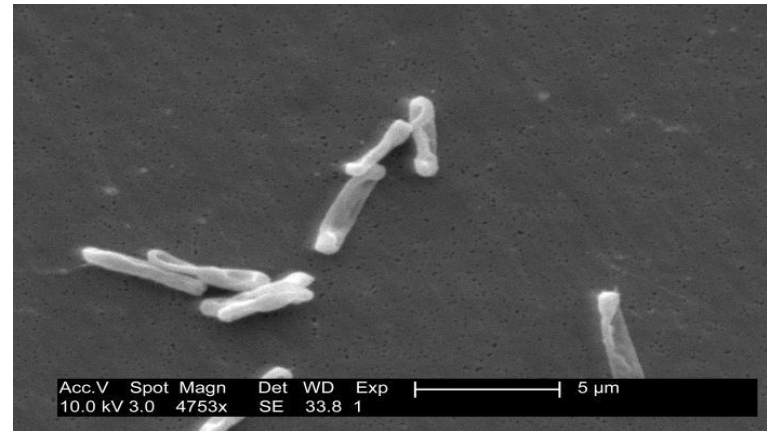
Portage et infection à *Clostridium difficile*

Microbiologie

Clostridium difficile est une bactérie du genre Clostridioïdes, bacilles gram positifs, anaérobies stricts et sporulés.



Culture sur Agar: colonies de *C. difficile*





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Transmission et pathogénie:

- forme sporulée: permet au germe de persister longtemps dans le milieu extérieur
- transmission oro-fécale
- Une fois la spore ingérée: résistance à l'acidité gastrique, transformation en bactérie active,
- se multipliant dans le côlon, d'autant plus dans une flore intestinale remaniée par l'antibiothérapie et
- Sécrétion de deux toxines, A et B.
- A: entérotoxine: provoque l'altération de la perméabilité de l'épithélium intestinal
- B: cytotoxine: s'attaque directement aux cellules de l'épithélium.
- L'effet combiné des deux toxines peut être la diminution du temps de transit intestinal et de l'absorption intestinale, ce qui résulte en une diarrhée.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

vaincrelamuco.org

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Prévalence de la pathologie liée à *C. difficile*

1^{ère} situation: Portage asymptomatique

défini par:

L'absence de diarrhée (ou diarrhée attribuée à une autre cause que le CD) et l'absence de colite endoscopique ou au TDM, **et**:

Soit détection antigénique positive à CD

Soit toxines positives à CD.

Furuya-Kanamori BMC Infect Dis 2015



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Prévalence chez les patients muco:

Review de Furuya-Kanamori (*BMC Infect Dis* 2015): 18-47% (vs adultes sains: 0-15%);

Étude de Burke (*JCF* 2017): 50% de culture +, dont 50% de toxine +, aucun symptôme.

Prévalence chez les patients muco augmentée si antibiotiques dans les 30 jours précédents: 43% vs 32%

Peach J Clin Pathol 1986

Risque de transmission nosocomiale.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

2^{ème} situation: Infection symptomatique à *C. difficile*

définie par

la présence de diarrhée **et**

Soit détection de toxine dans les selles

Soit colite pseudomembraneuse endoscopique *Furuya-Kanamori BMC Infect Dis 2015*

L'infection symptomatique fait suite au portage asymptomatique.

Mais prévalence bien plus faible: A l'université du Wisconsin, sur 17 ans de suivi de patients muco: seulement 10 cas de colite à CD dont 6 non greffés; 9/10 patients étaient soumis à une pression antibiotique. *Egressy JCF 2013*



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Facteurs de risque d'infection symptomatique: altération du microbiome intestinal notamment par les antibiotiques, hospitalisation dans les 12 mois précédents, corticoïdes, antécédent d'infection aigue à CD, prise d'IPP, de macrolides (?)...(suggéré pour les patients non muco)

Une étude de l'université de Nottingham retrouve dans sa cohorte muco 16 cas de colite à CD entre 2010 et 2013: tous avaient reçu des antibiotiques dans les 6 mois précédents. *Monagnan Clin Exp Gastro 2017*

3^{ème} situation: colites récidivantes à *C. difficile*

Prévalence: 15-25%

Kyne Gt 2001

Colites récidivantes = facteur de risque pour formes compliquées



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Présentations cliniques

De la simple diarrhée +/- douleurs abdominales , à la colite pseudomembraneuse , +/- signes généraux (fièvre, asthénie, nausées).

Formes compliquées de colites: perforation, mégacolon, sepsis voire collapsus.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Faire le diagnostic positif, en présence de signes cliniques, d'infection symptomatique à CD :

Tests biologiques:

Détection enzymatique de la CD glutamate déhydrogénase (GDH) et des toxines A et/ou B

Recherche par PCR de gènes spécifiques de souches toxiques.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Démarche diagnostique utilisant les tests biologiques:

Step 1.

EIA GDH	EIA Toxin A or B	Interpretation
Positive	Positive	Toxigenic <i>C.difficile</i>
Positive	Negative	Unclear: Therefore perform PCR (Step 2)
Negative	Negative	No carriage of <i>C.difficile</i>

Les tests ne sont vraiment diagnostiques d'une pathologie à CD que lorsqu'ils sont réalisés suite à des symptômes cliniques.

Step 2.

PCR for toxin	Interpretation
Negative	Non toxigenic <i>C.difficile</i> carrier
Positive (in absence of clinical symptoms)	Asymptomatic carriage of toxigenic <i>C.difficile</i>
Positive (in presence of clinical symptoms)	Toxigenic <i>C.difficile</i>

Dunwoody Paedia Rep Rev 2017



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

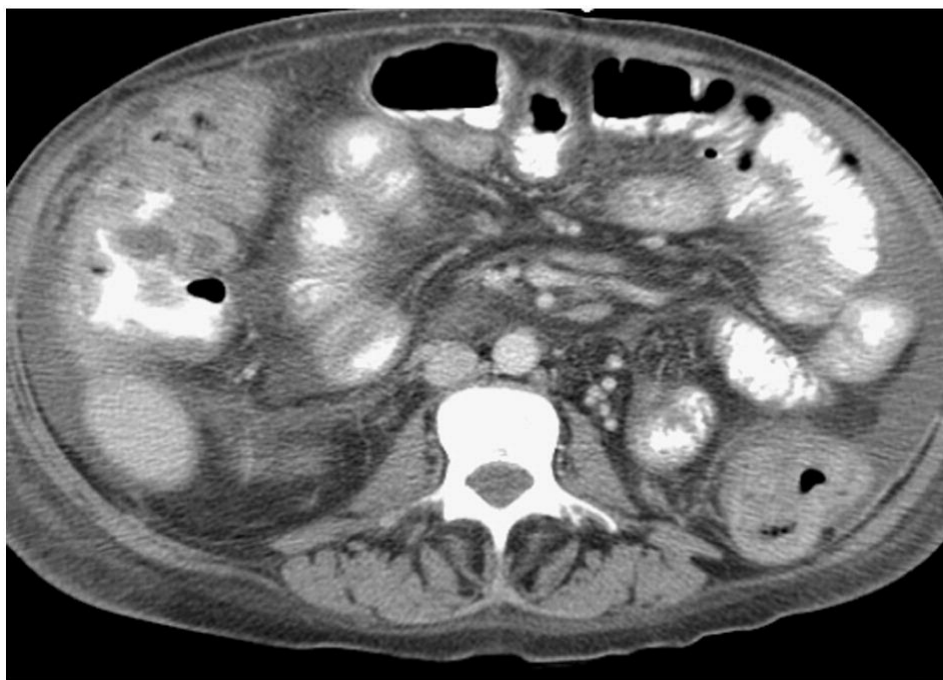
**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Sigmoïdoscopie/TDM abdominal



Epaississement et oedème des parois coliques



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Les colites à C. difficile en post-greffe pulmonaire

Elles sont **plus fréquentes** que chez les muco non greffés.

Dans la cohorte de 106 muco adultes à Erasme University:

- incidence de colite chez les muco greffés vs non greffés: RR 2,93.
- colites **compliquées** et décès (2 cas) uniquement chez les greffés.

Theunissen Transpl Infect Dis 2008



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Traitement de la colite aigue à *C. difficile*

Indiqué dans les infections **symptomatiques** à *C. difficile* **toxinogène**.

Antibiotiques efficaces:

1-Metronidazole

2-Vancomycine per os

3-Fidaxomicine

- Et chez les patients muco: le renforcement
thérapeutique nutritionnel et respiratoire (antibiotiques!)



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Portage et infection à *Clostridium difficile*

Traitement de la colite à *C.difficile* récidivante ou réfractaire à la première ligne de traitement

Fidaxomicine

Vancomycine au long cours (nausées...)

Transplantation fécale

Perfusion d'Ig IV anti-toxinique? *Wicox J Antimicrob Chemother 2004*

Probiotiques?? Pas de preuve à ce jour de l'efficacité en aigu
chez le non-muco

Cochrane Database 2008

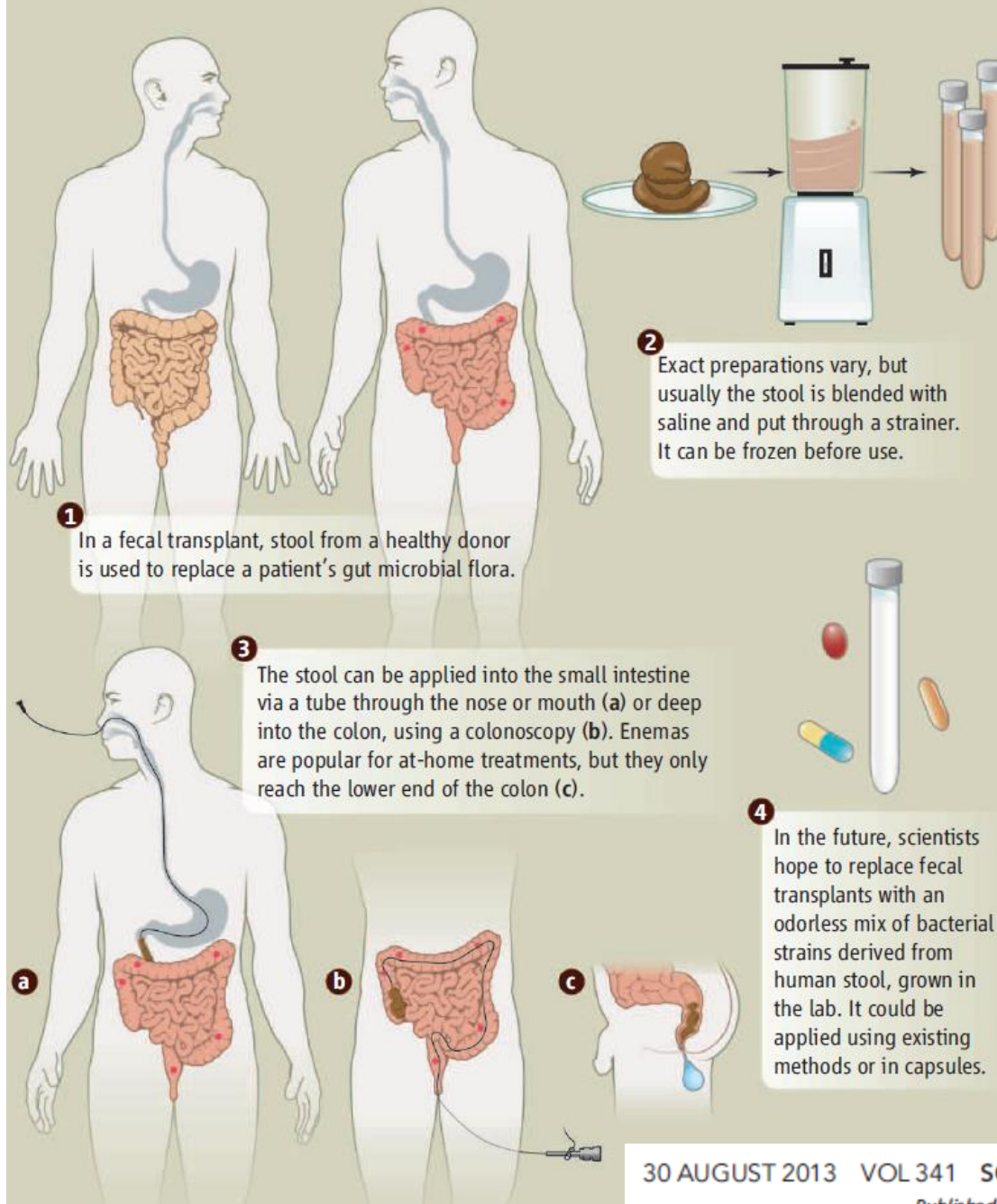


MEDICAL RESEARCH

The Promise of Poop

Fecal transplants offer hope for treating many diseases. But they need to be studied more scientifically, says one of the treatment's pioneers

HOW FECAL TRANSPLANTATION WORKS



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

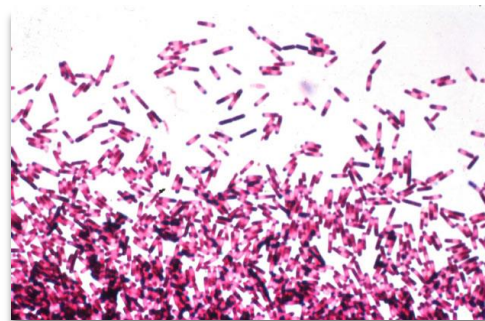
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

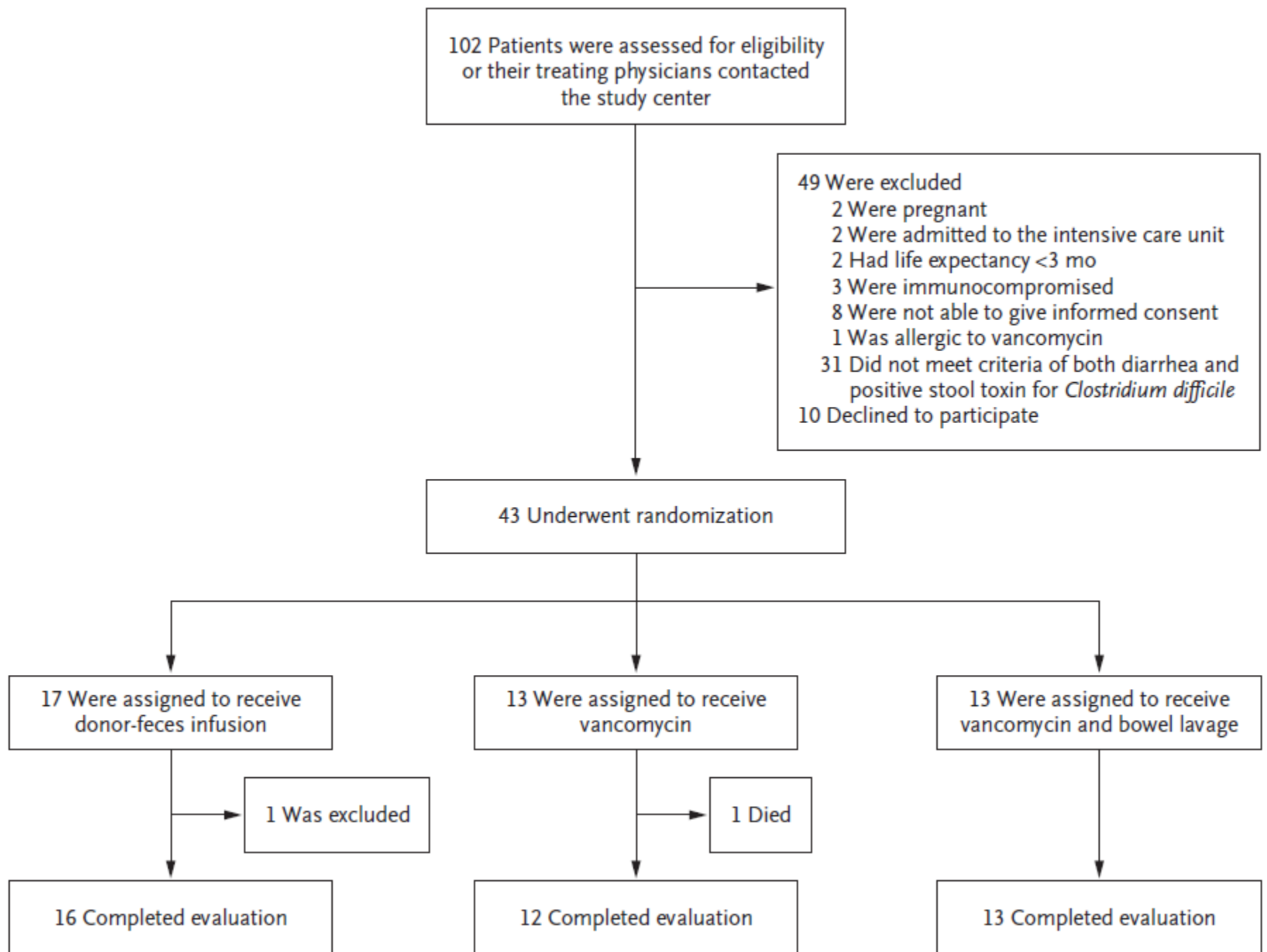
VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

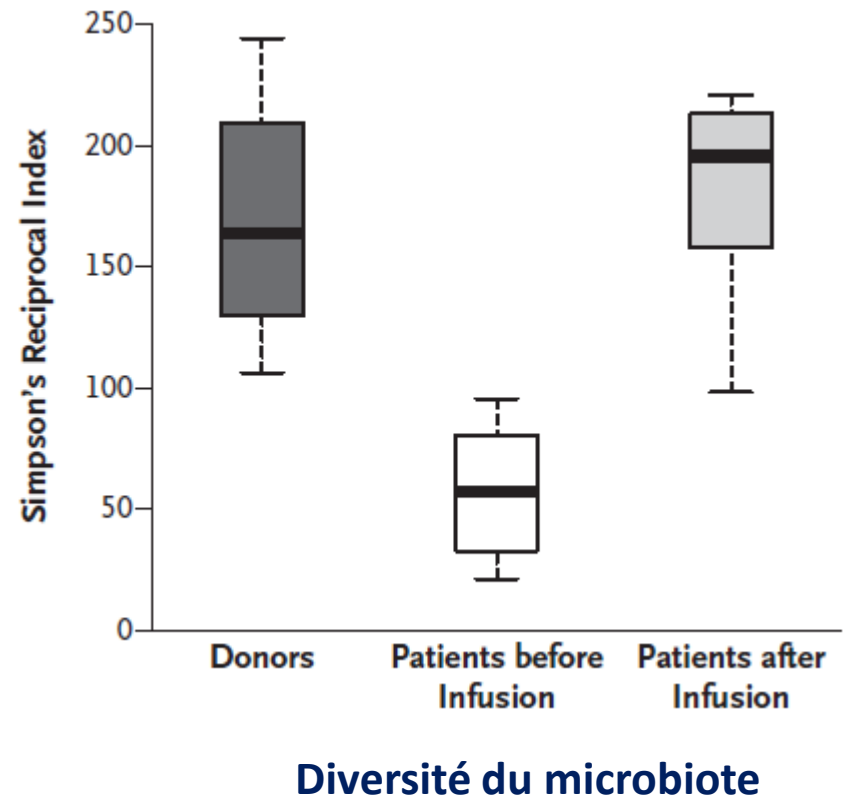
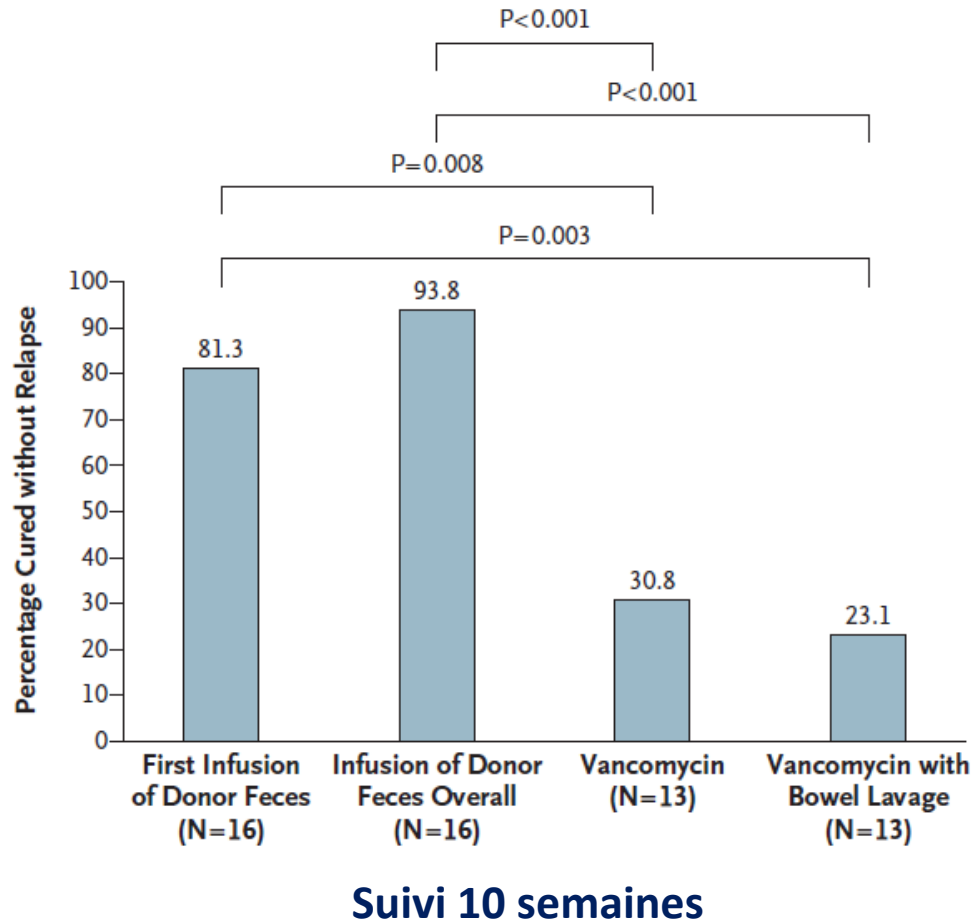
- BACILLE GRAM +, sporulé, anaérobie strict
- 10 à 25 % des diarrhées associées aux antibiotiques
- Colites pseudo-membraneuses +++
- Rechutes fréquentes
- Traitements de référence:
 - Métronidazole
 - **Vancomycine orale**
 - (Fidaxomicine)
 - (Anticorps anti-toxine)



Van nood et al., NEJM 2013



Efficacité de la transplantation fécale





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Expérience du CRCM de l'Hôpital Cochin

2 transplantations faecales effectuées par sonde rectale pour patients muco sous antibiothérapies intraveineuses anti-pyocyaniques 4-8 fois/an:

- **Patiente X:** diarrhée récidivante pendant 1,5 ans, portage toxinique récurrent, multiples antibiothérapies anti-CD prolongées avec efficacité transitoire, même du Difficilr: en fait, **colite refractaire à CD**. Transfert de selles en juin 2014: efficacité immédiate, pas de rechute sur un suivi de 2 ans dont 1.5 ans de post-greffe pulmonaire.
- **Patiente Y:** 2 épisodes prolongés de colites sévères à CD à 6mois d'intervalle, avec décompensation respiratoire secondaire à chaque fois; traités efficacement par Flagyl puis Difficilr. Décision de transfert de selles en mai 2015 en **prophylaxie secondaire**, pas de récurrence jusqu'en décembre 2017 (où a récidivé).



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



En résumé

- Le portage intestinal à *C. difficile* est fréquent dans la population mucoviscidosique: le risque est la transmission nosocomiale: pas de recommandation consensuelle à ce jour sur un dépistage systématique hospitalier dans cette population.
- L'infection symptomatique est beaucoup plus rare, mais souvent sévère: la recherche de toxine n'est diagnostique de pathologie à CD qu'en présence de symptômes.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Particularités dans la mucoviscidose:

- diagnostic de colite à CD difficile –voire retardé- sur un terrain confondant de diarrhée grasse et/ou constipation chroniques,
- les antibiotiques à visée pulmonaire modifient le microbiote intestinal, l'anomalie de CFTR modifierait le mucus et ces 2 phénomènes favoriseraient le portage de CD,
- Présence d'autres facteurs de risque comme les IPP, la fréquentation de l'hôpital.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Intérêt du transfert de selles pour reconstituer la flore intestinale dans les colites à *C. difficile* récidivantes ou refractaires, surtout :

- Chez les patients mucoviscidosiques lorsque l'antibiothérapie à visée respiratoire va être fréquente et inévitable
 - Chez les greffés pulmonaires?
-

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES
FRANCOPHONES DE
LA MUCOVISCIDOSE**



**Merci pour
votre
attention !**