

# Infections digestives réfractaires

Nicolas Benech MD PhD  
DES HGE – DESC MIT



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Tillots pharma**
- **Intérêts indirects : Travel fees : Maat Pharma, Biocodex, Pfizer**

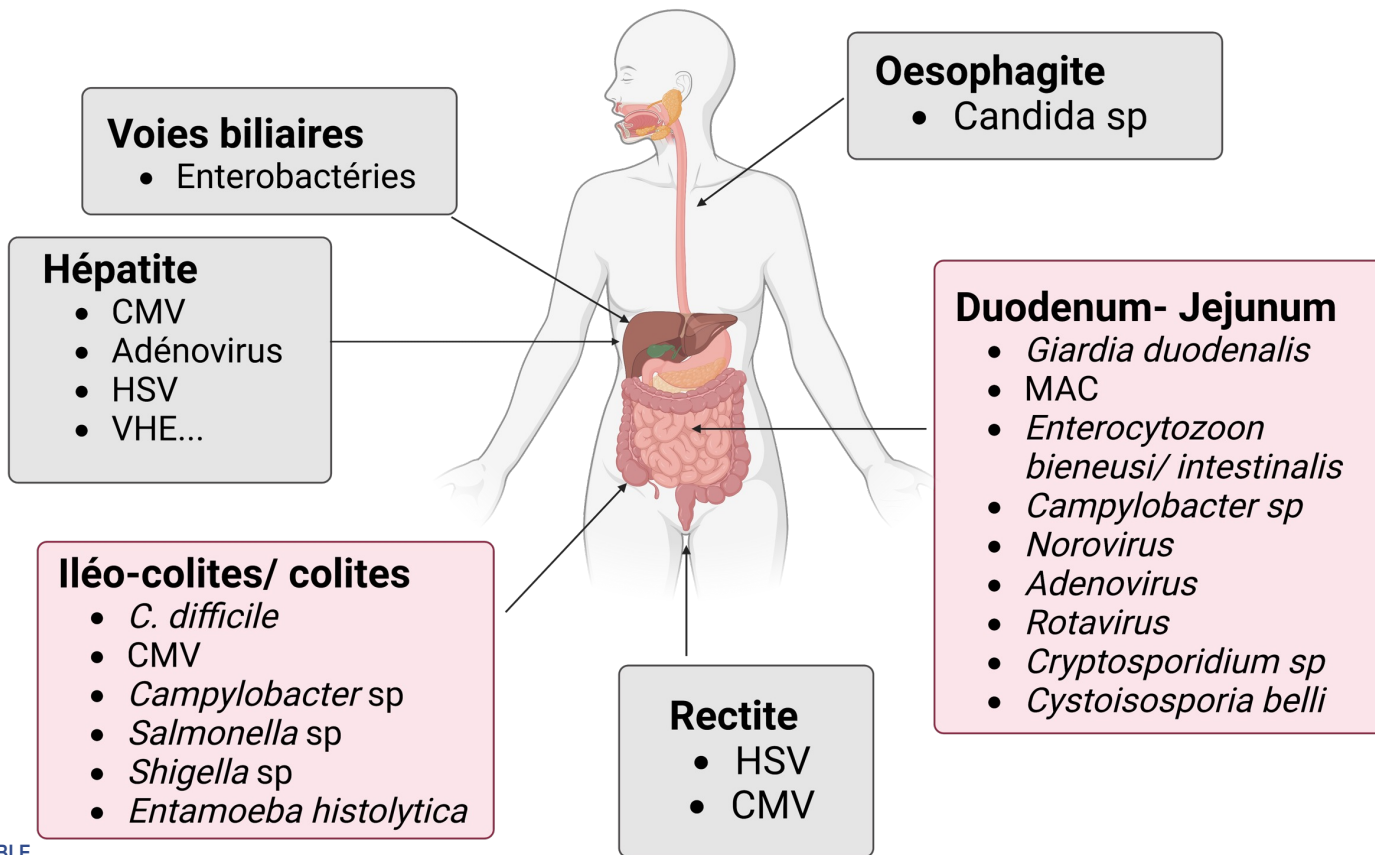
# Plan

- **Les infections gastro-intestinales de l'immunodéprimé et leurs diagnostics différentiels**
- **Problématiques spécifiques des formes réfractaires**
  - *C. difficile*
  - CMV
  - Norovirus
  - *Campylobacter sp*
  - Autres
- **Arbre décisionnel**

# Les infections digestives chez l'immunodéprimé

- **Une complication infectieuse fréquente**
  - 10% des patients transplantés rénaux
  - 50 - 80% VIH stade SIDA
  - 40- 50% Allo-greffés de CSH
  
- **90% d'infections auto-limitées**

# Infections digestives chez l'immunodéprimé



# Une présentation clinique aspécifique...

- **Diarrhée +++**
  - 22-52% des patients transplantés rénaux
  - 50 - 80% VIH stade SIDA
  - 50- 100% Allo-greffés de CSH
- **Dysphagie/ Nausées/ vomissement (Norovirus+++)**

# ... avec des prélèvements infectieux souvent positifs

## ■ Portage asymptomatique :

- **Norovirus** : délai négativation post-infection jusqu'à 800 jours (Roosweil et al, Transplantation, 2017)
- **C. difficile** : 15-40% portage asymptomatique (Alasmari, CID, 2014)
- **CMV**: virémie + sans atteinte digestive
- **Cryptosporidies** : pas de négativation >10 jours après résolution clinique (Lanternier et al , Transplantation, 2017)
- ...

# Le piège des diagnostics différentiels – Diarrhée chronique chez l'ID

## ■ Diarrhée médicamenteuse+++ >30 -50%

- Chimiothérapie
- anti-calcineurine
- tacrolimus
- inhibiteur de mTOR

**vs Infection 20-25% (1ère année d'ID+++)**

## ■ MICI-like 5-10%

## ■ GVHd 13-20%



# Les symptômes sont-ils bien liés à une infection active ?

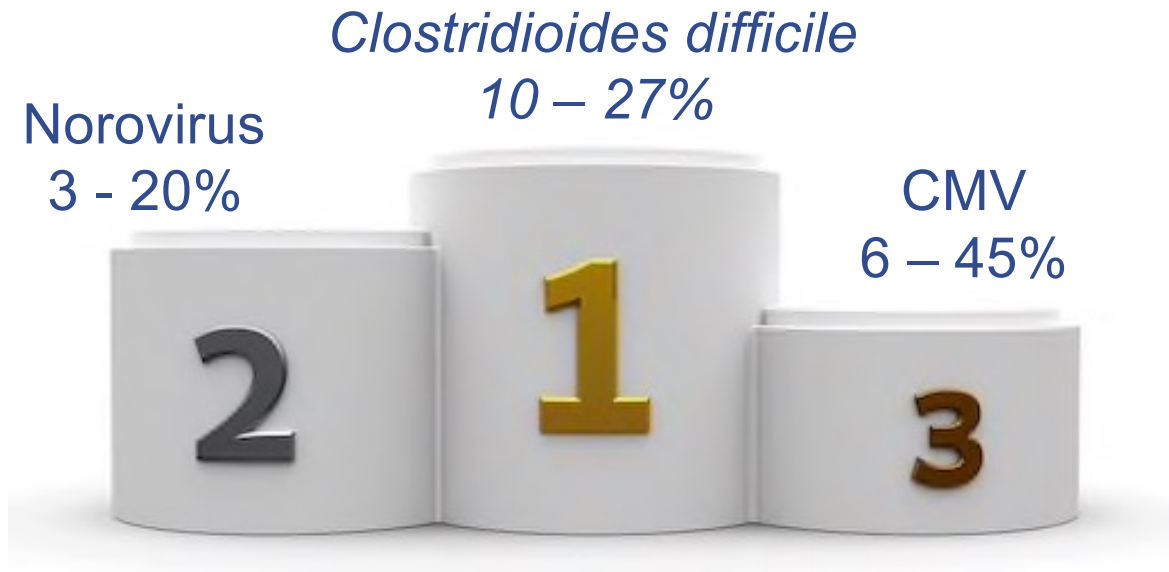
- **Persistance des symptômes  $\neq$  persistance de l'infection**
- **Persistance des prélèvements positifs  $\neq$  persistance de l'infection**
- **Examen complémentaires = Endoscopies digestives + biopsies !**



# L'histologie des biopsies intestinales peut orienter !

Caractéristiques	Entérocolite infectieuse	Toxicité des anti-rejets (MMF)	GVHd	MICI -like	Cause vasculaire/ischémique
<b>Lésion épithéliale</b>	<b>Pas de dystrophie</b> architecturale. Apoptose possible (superficielle+) Atrophie (protozoaire+)	<b>Aucune/</b> Atrophie/ dystrophie architecturale/ <b>Apoptose++</b>	<b>Apoptose au niveau des cryptes/</b> Cryptite	Atrophie/ dystrophie architecturale	Hyalinisation de la lamina propria, cryptes atrophiques "flétris" et épithélium adjacent d'apparence régénérative.
<b>Infiltrat inflammatoire</b>	PNN+++	Pas d'infiltrat lymphoplasmocytaire PNE+	+/-Infiltrat lymphoplasmocytaire +/- fibrose	Infiltrat lymphoplasmocytaire	PNN
<b>Pathogènes</b>	Inclusion virale (IHC)/ Protozoaire	-	-	-	-

# Infections gastro-intestinales de l'ID (hors SIDA)



*Campylobacter sp ; Salmonella sp, Cryptosporidia, Giardia intestinalis*

# Infection réfractaire/ récidivante à *C. difficile*

- Evoquer systématiquement la Transplantation de Microbiote Fécal



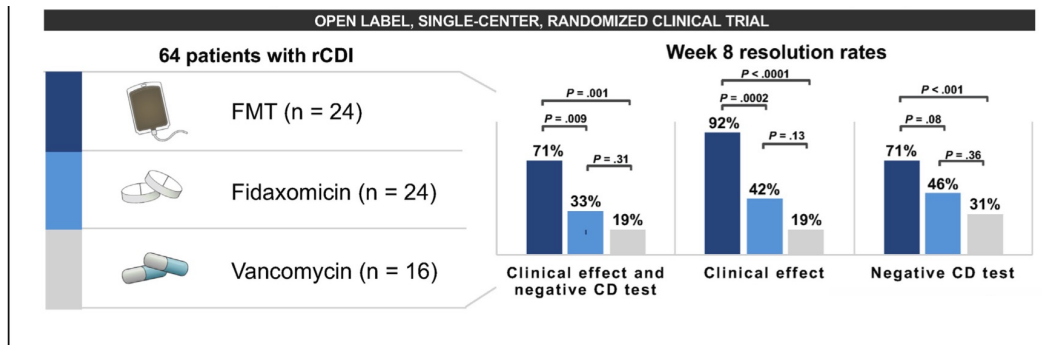
- Récidivante : rechute à < 8 semaines de l'arrêt du traitement



International consensus conference on stool banking  
for faecal microbiota transplantation in  
clinical practice

Guidelines

IDSA



- Réfractaire = pas d'efficacité clinique >3- 5j après le début du traitement par VANCO/ FIDAXO –

- Efficacité de la TMF – 75- 100% (forme sévère – réfractaire)

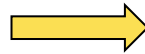
# Chez le patient immunodéprimé la TMF est sûre

- **Etudes rétrospectives américaines (<100 patients) chez ID**
  - Pas d'infection post-FMT (Kelly et al AmJ Gastro, 2014; Mandalia et al, Int J CD, 2016)
- **Revue systématique sur 4241 patients**
  - <1% de EIG
  - Pas de signal spécifique chez l'ID
  - Tous les EIG -> patients avec des lésions muqueuses (incidence <2%)

# Une diarrhée chronique sévère chez le transplanté...

- **Mme D. diarrhée chronique à 1 an post-transplantation cœur- poumon sous MMF**
- 6 selles/ jour – AEG avec perte de 17kgs
- Pas de lésion endoscopique/ Bilan infectieux :
- NoV Génogroupe II + à multiples reprises

- **Echec diminution MMF**
- **Echec IgG IV polyvalente**
- **Echec Nitazoxanide**

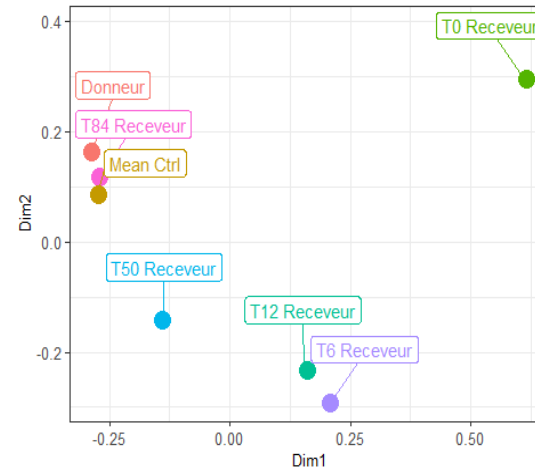
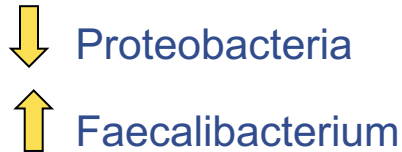


- **TMF compassionnelle par SNJ**
  - Amélioration rapide et
  - Résolution de la diarrhée à J15
  - Pas de rechute (82 mois de suivi)

# La TMF pour NoV chronique réfractaire chez l'ID ?

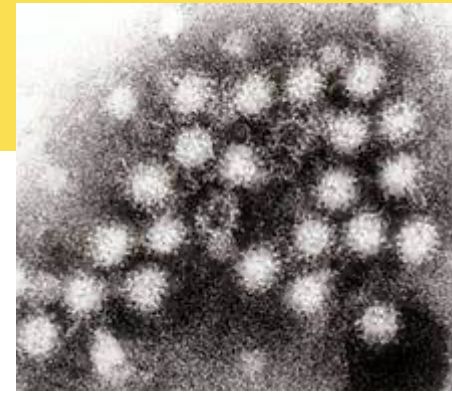


- Série de 4 cas consécutifs avec amélioration post-TMF
- Négativation de la PCR inconstante
- Impact du microbiote sur le contrôle de l'infection et son caractère symptomatique ?



PCOA  
Bray Curtis distance

# Norovirus chez l'immunodéprimé



- Incidence élevée ~20%
- Sécrétion prolongée (contagiosité ?)
- Y compris après résolution des symptômes (médiane 289 jours)
- Tableau clinique : diarrhée+++ et syndrome GEA



# Norovirus – Possibilités thérapeutiques ?

- **Réduction de l'IS +++**
- **IgG IV polyvalentes** : 72% efficacité clinique / Pas de négativation des PCR NoV ( Gäckler et al, Transplantation, 2021)
- **IgG oral ?** : séries de cas avec >90% efficacité chez le transplanté pulmonaire (Gairard-Dory et al, Transp. Proc, 2014)
- **Nitazoxanide** : PRO ~60% ( $\partial+20\%$ ) (Hedvat et al, Clinical Transplantation, 2022)
- **TMF ?** (Souages et al, submitted; Barberio et al, Therap Adv Gastroenterol, 2020)

# Une diarrhée chronique sévère chez le transplanté...bis

- Mme H. diarrhée chronique à 10 ans post-transplantation cœur- poumon sous Everolimus/ tacrolimus bien dosés
- 10 selles/ jour – AEG avec perte de 17kgs – IRA hospitalisée
- Pas de lésion endoscopique/ Bilan infectieux négatif sauf:
- NoV Génogroupe II + à multiples reprises isolé

➤ **Echec diminution IS**

➤ **Echec IgG IV polyvalente**

➤ **Echec Nitazoxanide x2**

➤ **Echec TMF**



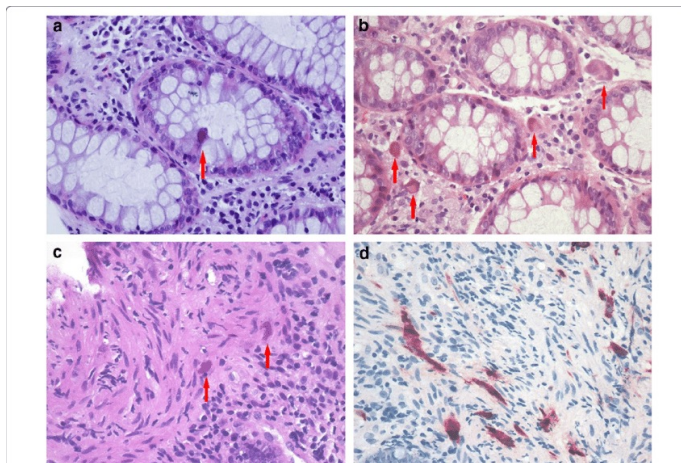
➤ **Résolution au switch everolimus => azathioprine**

➤ Résolution de la diarrhée à J15

➤ **PCR NoV +**

# CMV – Infection vs ré-activation ?

- Réactivation possible sur terrain inflammatoire (MICI, GVHd/...)
- Distinction Infection prouvée vs Réactivation :
  - **Histologie +++ (IHC/ FISH) +++ le GOLD STANDARD**



# CMV réfractaire

- Infection réfractaire si échec clinique > 2 semaines de traitement
- IS trop importante ?
  - Switch vers inhibiteur mTOR
- Taux sanguin trop faible (dosage+++)
  - Augmentation des doses Ganciclovir (10mg/kg/12h)
- Résistance au Ganciclovir (0-3%) ?
  - Switch foscarnet / maribavir... suivant analyse génotypique +++

# *Campylobacter* réfractaire – une entité mal comprise

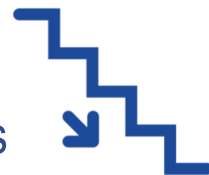
- DICV +++
- Bactériémie prolongée et colite récidivante à *C. jejuni* Augmentin-S
- Pauci-symptomatique/ Erysipèle
- Récidive à l'arrêt des ATB
- Contrôle des FdR de translocation (MICI-like, HTP,...) +++
- Intensification des IgG IV ?
- IgA oral ?
- TMF ?



# Autres agents infectieux – EPS / PCR (?)

## ■ Cryptosporidies+++ :

- Nitazoxanide : Résolution de la diarrhée – médiane 10 jours
- Succès clinique : 72-88%
- Négativation de la parasitologie 60-75%



Réduction de  
l'immunosuppression  
+++

## ■ Microsporidies

- *Enterocytozoon intestinalis* -> Albendazole
- *Enterocytozoon bienewisi* -> Fumagillin (production aux HCL !)

**FRIPHARM®**

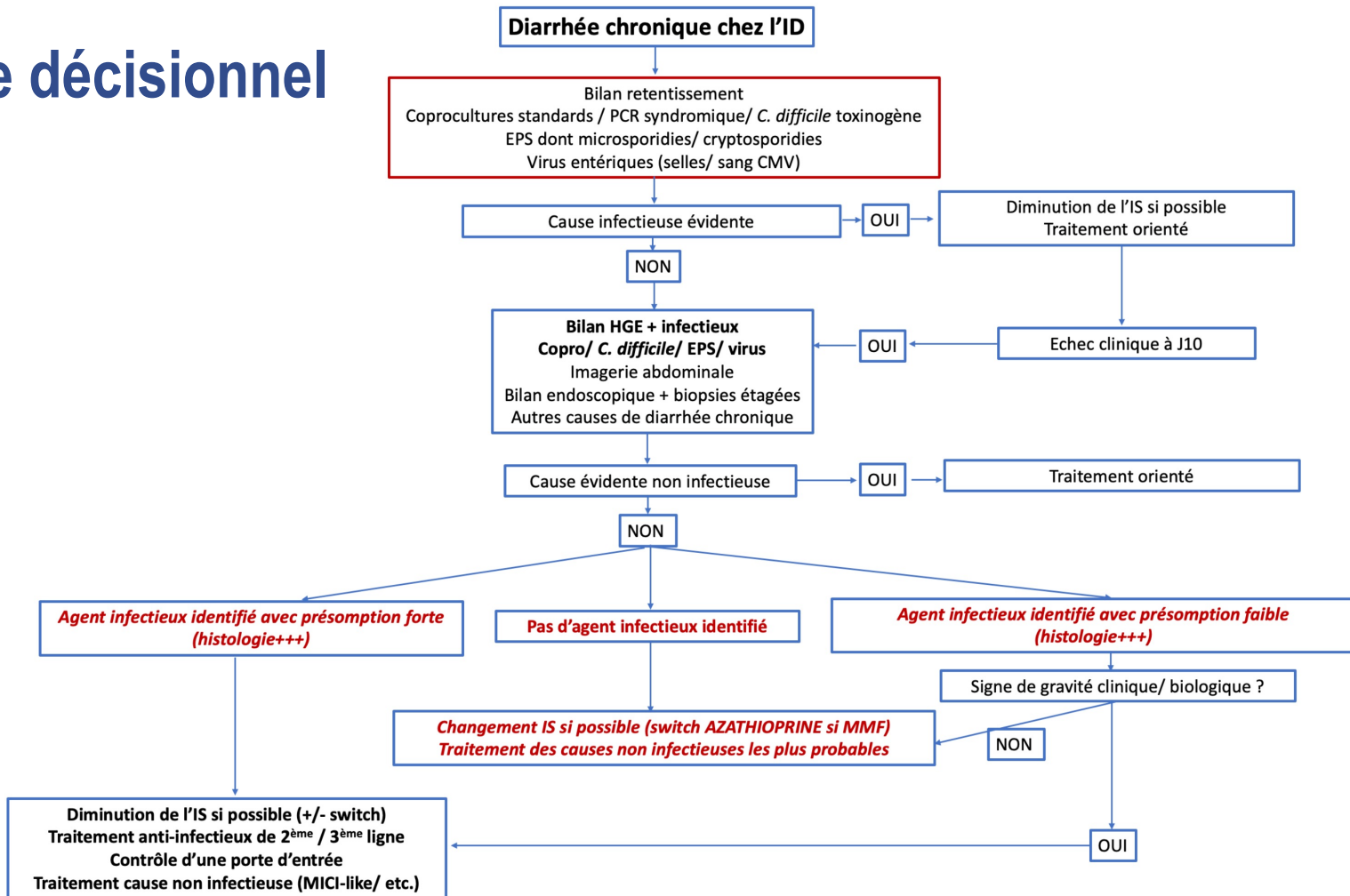
M. Rabodonirina  
Noémie Laverdure

# Nitazoxanide



- **Mécanisme d'action** : Cible la pyruvate ferredoxine oxydoréductase  
Prodrogue avec métabolisme hépatique -> tizoxanide
- **Spectre et efficacité** : anti-parasitaire/ anti-viral
- **Autorisation d'accès compassionnel** :
  - Parasitose de l'ID :
    - 1<sup>ère</sup> ligne : Cryptosporidioses/ / Isosporose/ Norovirus
    - 2<sup>ème</sup> ligne *Giardia* (RCP FDA)/ Microsporidiose / Ecchinococcoses
- **500mgx2/ jour pendant 14 jours (ID)**
- **Surveillance hépatique +++ (Céphalées/ TFI)**

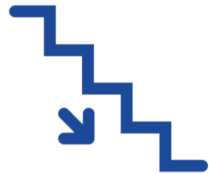
# Arbre décisionnel





# Conclusion

- Approche multi-disciplinaire HGE/ Infectiologue
- Persistance des symptômes  $\neq$  persistance de l'infection  
(diarrhée aux immunosuppresseurs >33% des cas TOS +++)
- Histologie +++
- Approche thérapeutique au cas par cas :
  - Diminution de l'IS
  - Protozoaires/ norovirus : Nitazoxanide ?
  - Thérapies ciblant le microbiote / TMF ??



# Centre de TMF des Hospices Civils de Lyon



Infection réfractaire/  
récidivante à  
*Clostridioides difficile*



Indication  
compassionnelle

Indication à une transplantation  
de microbiote fécal ?

  
Groupe Français de Transplantation Fécale



**CONTACT**

[GHN.tmf@chu-lyon.fr](mailto:GHN.tmf@chu-lyon.fr)