

XXVII<sup>e</sup> Congrès National de la Société  
Française d'Hygiène Hospitalière

1, 2 et 3 juin 2016



# Transplantation de microbiote fécal dans le cadre de l'infection à *Clostridium difficile*

Docteur Tatiana Galpérine

Service des Maladies Infectieuses CHRU Lille

GFTF

# DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

**Nom de l'intervenant : Tatiana GALPERINE**

**Je n'ai pas de liens d'intérêt potentiels à déclarer en relation avec le sujet.**

# Introduction

- Le microbiote (flore) : communauté de micro-organismes qui résident ou transitent dans l'organisme
- Présent dans chaque site corporel (peau, poumon, vagin..) : pas **UN** mais **DES** microbiotes.
- Microbiote intestinal est le plus connu
- Outils moléculaire (séquençage haut débit, ARNr 16)

# Composition : des chiffres !

- 100 000 milliards de bactéries : > 1000 espèces

***Homo microbicus***

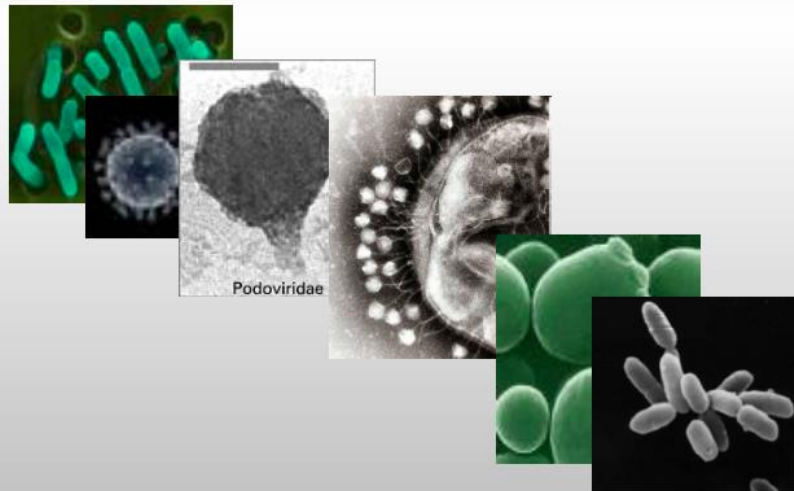
**SECOND GENOME**

# Composition

## MICROBIOTE

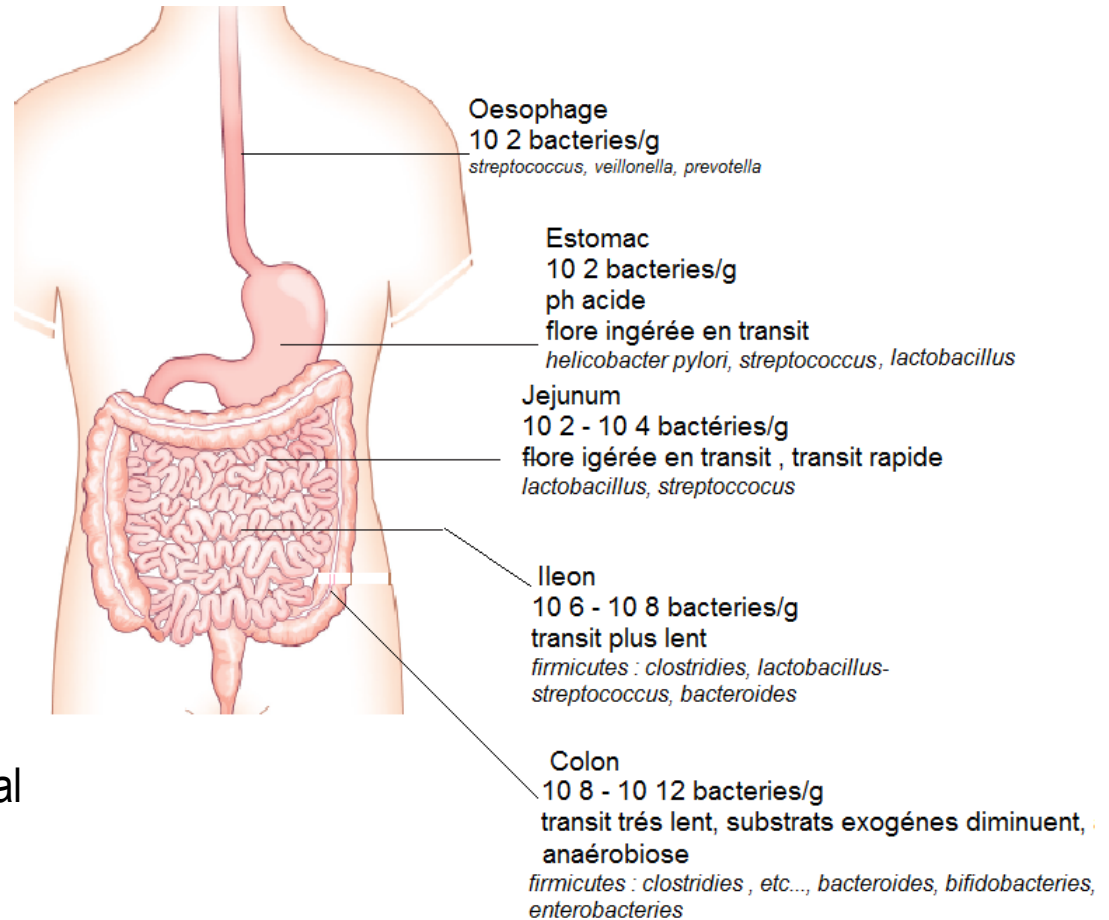
l'ensemble des micro-organismes  
présents dans le tube digestif

Bactéries  
Virus (Phages)  
Champignons  
Archaea



# COMPOSITION

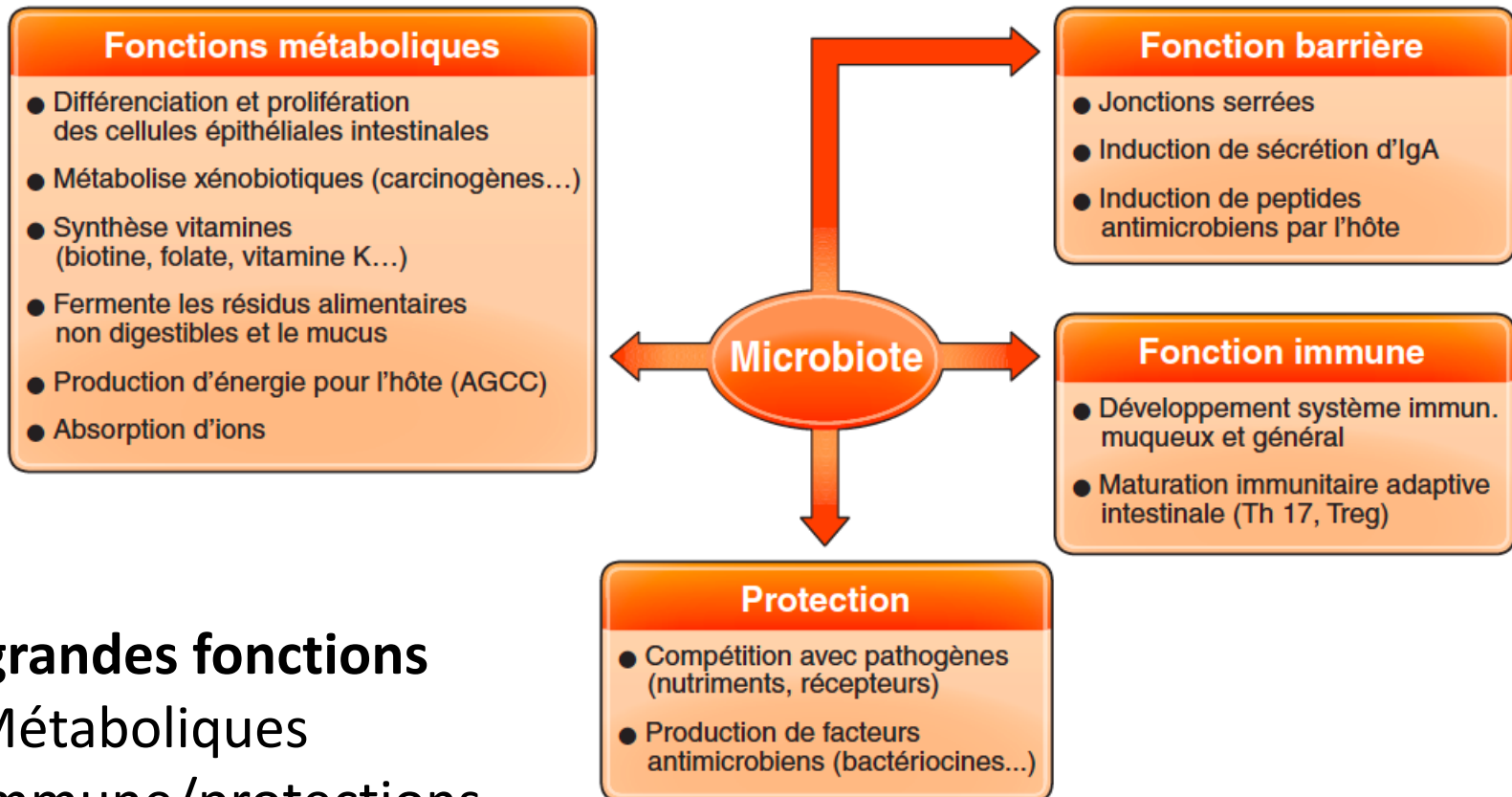
Variable selon la localisation tube digestif : valeur maximale colon.



Ahn J et al.  
 2011.PLoS One

Gradient oro-anal

# FONCTIONS

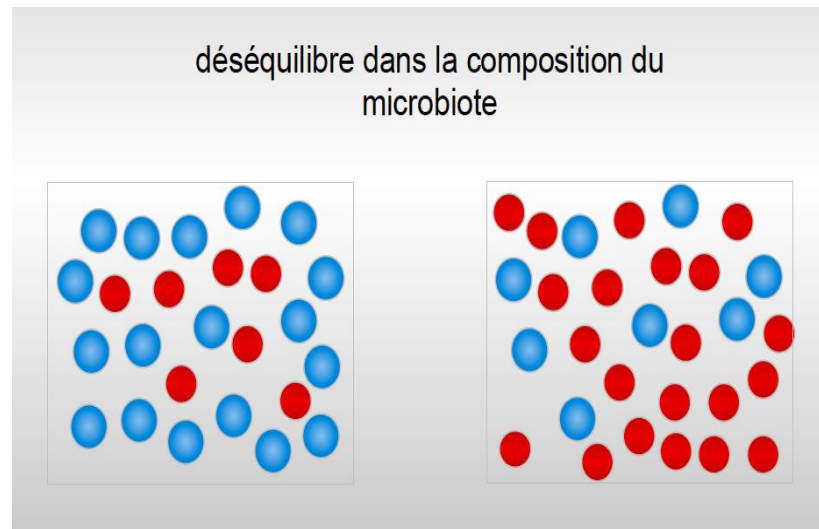


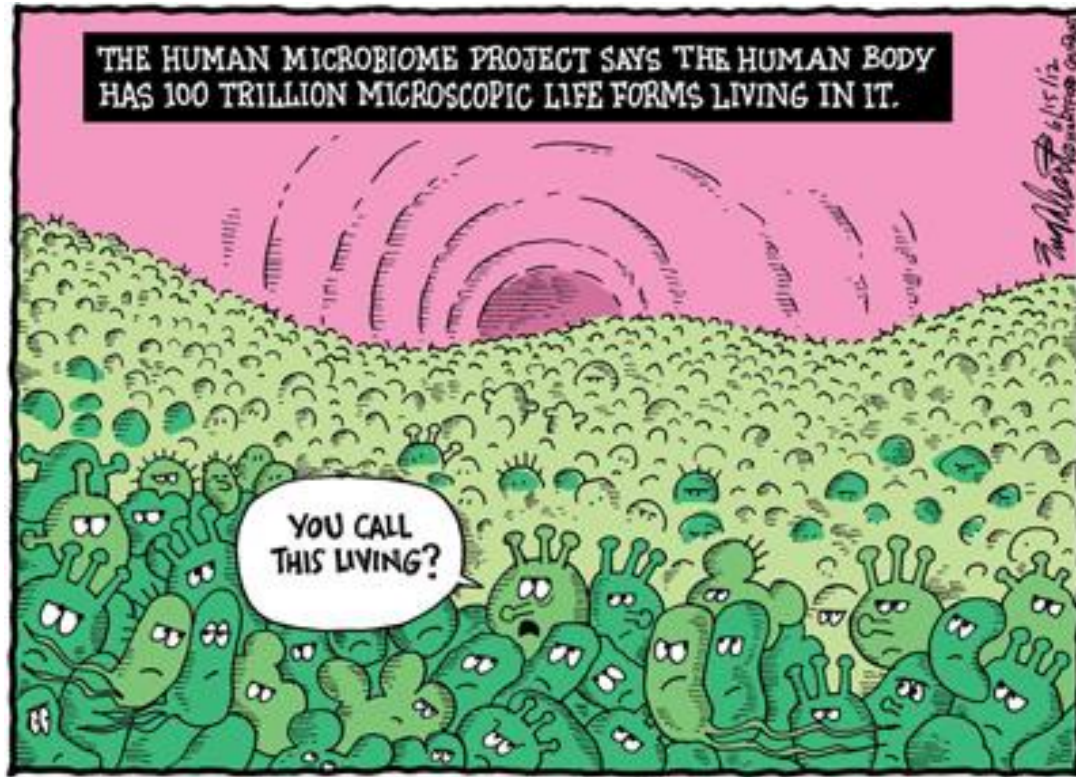
## 2 grandes fonctions

- Métaboliques
- Immune/protections

# DYSBIOSE

- La dysbiose intestinale est l'altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal.
- **L'aspect le plus visible : c'est la perte de la diversité.**





MICROBIOTE

**TRANSPLANTATION MICROBIOTE FÉCAL ET ICD**

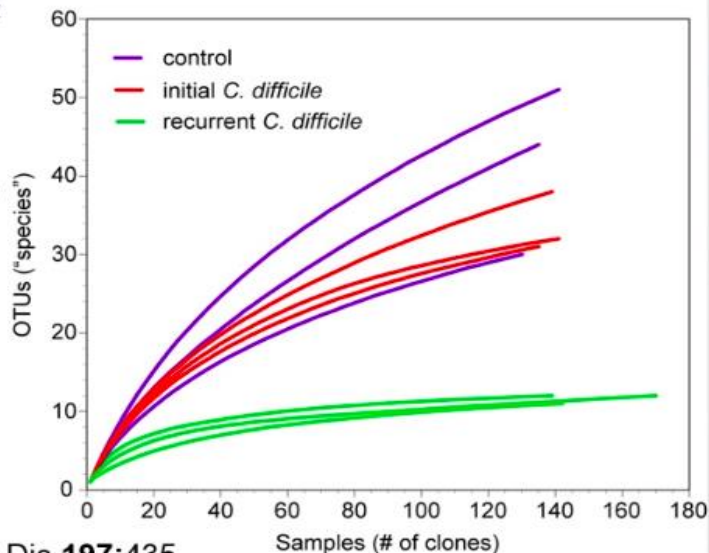
# PRINCIPE

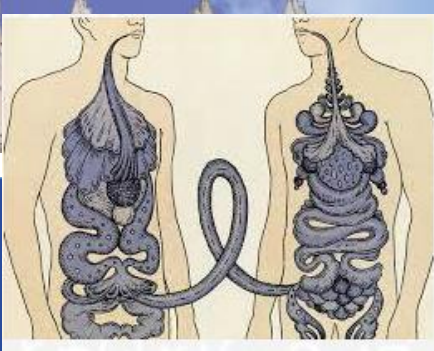
- Restaurer un microbiote intestinal “normal” à partir d’un sujet sain

## Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

Ju Young Chang,<sup>1,\*</sup> Dionysios A. Antonopoulos,<sup>1,\*</sup> Apoorv Kalra,<sup>2</sup> Adriano Tonelli,<sup>2</sup> Walid T. Khalife,<sup>2</sup> Thomas M. Schmidt,<sup>1</sup> and Vincent B. Young<sup>1,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics, <sup>2</sup>Medical Technology Program, <sup>3</sup>Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, and <sup>4</sup>National Food Safety and Toxicology Center, Michigan State University, East Lansing





# HISTORIQUE

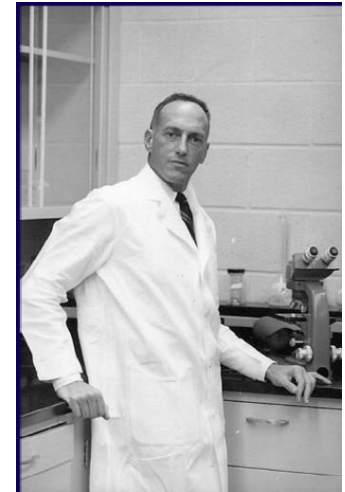


Ge Hong

Li Shizhen

## Concept ancien :

- décrit par les chinois au 4<sup>e</sup> et au 16<sup>e</sup> siècle <sup>1</sup>
- 1ere publication 1958, Eiseman<sup>2</sup>
- 1ere démonstration dans les ICD en 1983 <sup>3</sup>



THE LANCET, OCTOBER 8, 1983

### RELAPSING CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENTEROCOLITIS CURED BY RECTAL INFUSION OF HOMOLOGOUS FAECES

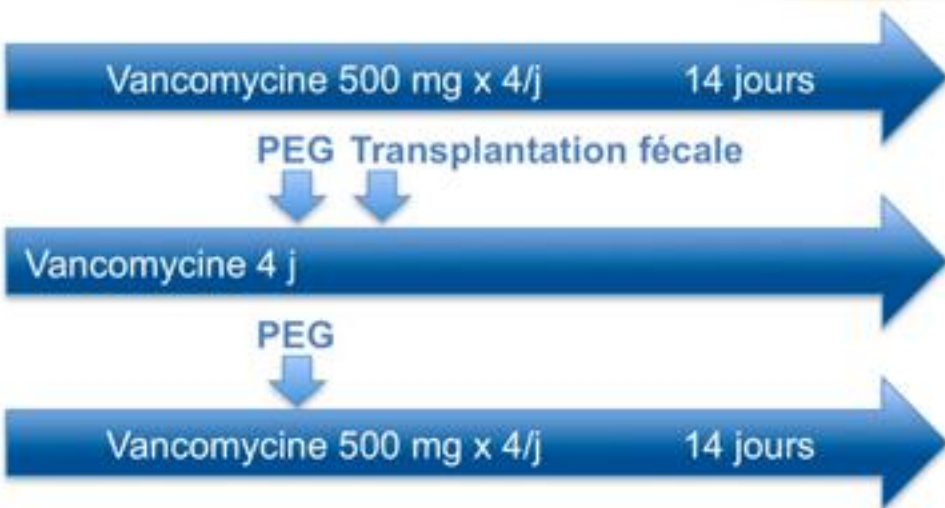
SIR,—Recurrent *Clostridium difficile* associated enterocolitis is uncommon but troublesome for the patient. The patient described here received vancomycin treatment several times but always relapsed with *C difficile* enterocolitis 2–3 weeks after discontinuation of treatment.

<sup>1</sup>Zhang F, Luo Am J Gas-troenterol 2012;107:1755

<sup>2</sup> Eiseman B, surgery. 1958;44:854–9.

<sup>3</sup>Schwan A, Lancet 1983;2:845.

# Van Nood : TMF par SND vs vancomycine



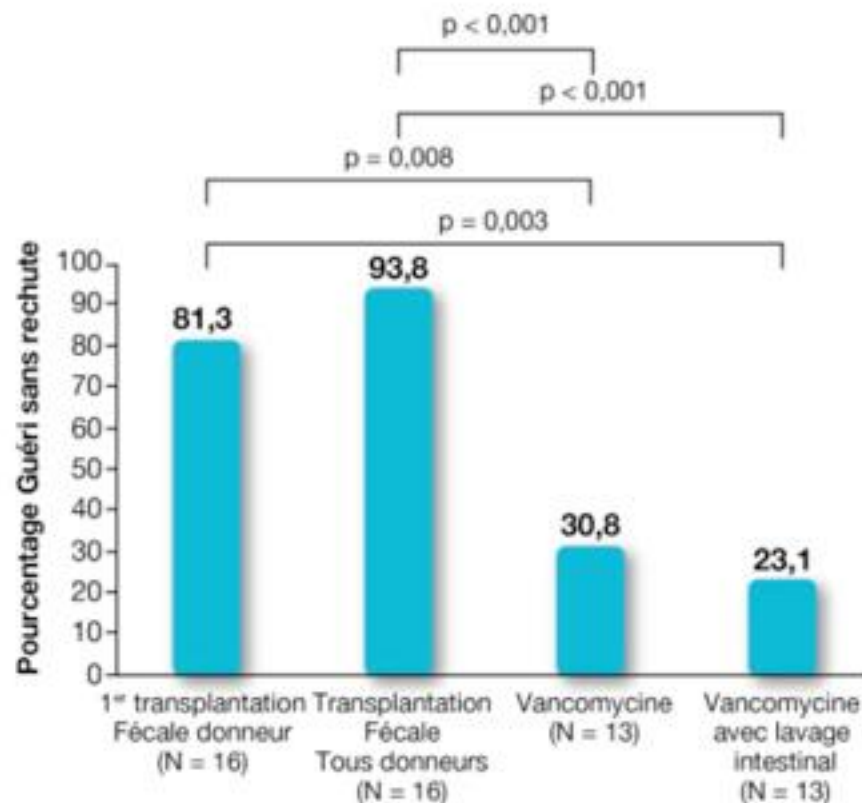
Etude arrêtée après analyse intermédiaire

Excellent profil de tolérance

Effets secondaires mineurs :

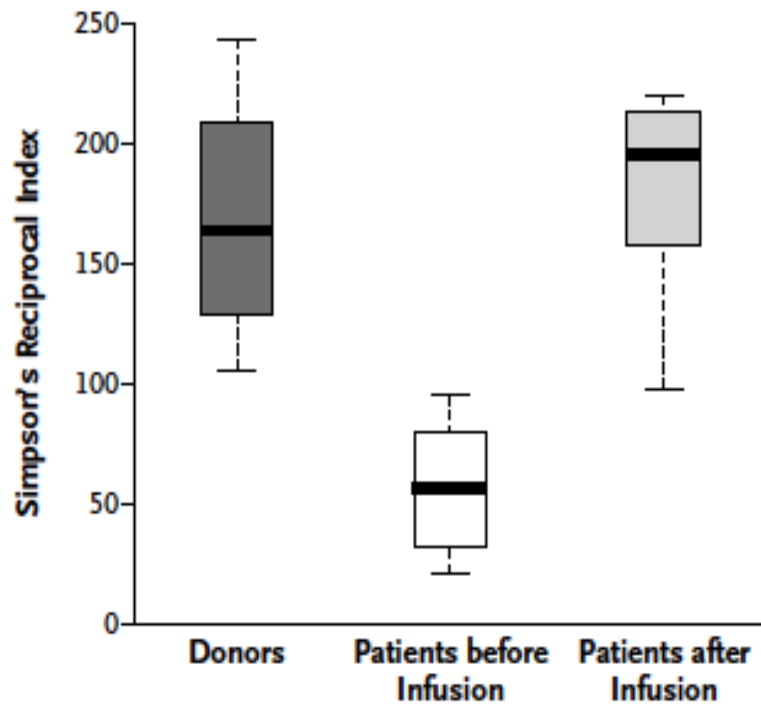
- Diarrhée transitoire
- Douleurs abdominales modérées

Taux de guérison sans rechute pour infection à *Clostridium difficile* récurrente



# Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,  
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,  
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,  
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



**Modification ne persiste pas  
dans le temps  
RESILIENCE**

**Figure 3.** Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

TRAITEMENT DES ICD MULTI-RECIDIVANTES

## **RECOMMANDATIONS ECCMID 2014**

ICD

Récidives multiples

Traitement antibiotique oral

Traitement non antibiotiqu<sup>e</sup>

Fidaxomicine *per os*  
200 mg x 2/j  
pendant 10-14 jours  
(B-II)

Vancomycine *per os*  
doses décroissantes  
/ intermittentes (B-II)

Transplantation de flore fécale (A-I)

≥ 2<sup>e</sup>me récidive (≥3 épisodes)

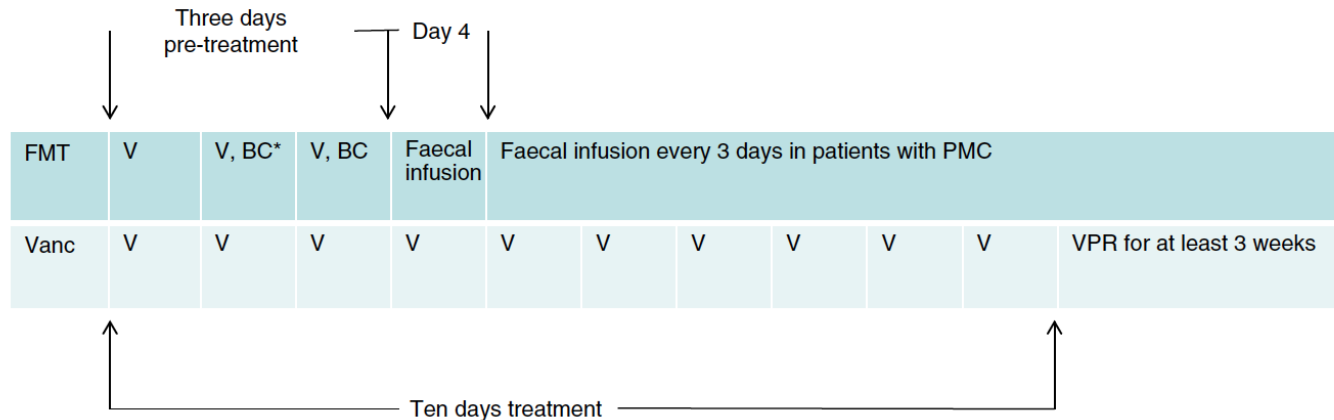
Formes non compliquées

# TMF Coloscopie

## Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection

G. Cammarota\*, L. Masucci†, G. Ianiro\*, S. Bibbò\*, G. Dinoi\*, G. Costamagna‡, M. Sanguinetti† & A. Gasbarrini\*

- Essai clinique randomisée en ouvert
  - TMF + vancomycine (125 mg x 4 pdt 3 jours), coloscopie.
  - Tapering Vancomycine (vancomycine 125 mg x4/j 10 jours, puis 125–500 mg/jours tous les 2–3 jours pendant 3 semaines)
- critère d'évaluation principal était guérison (résolution de la diarrhée) à 10 semaines .



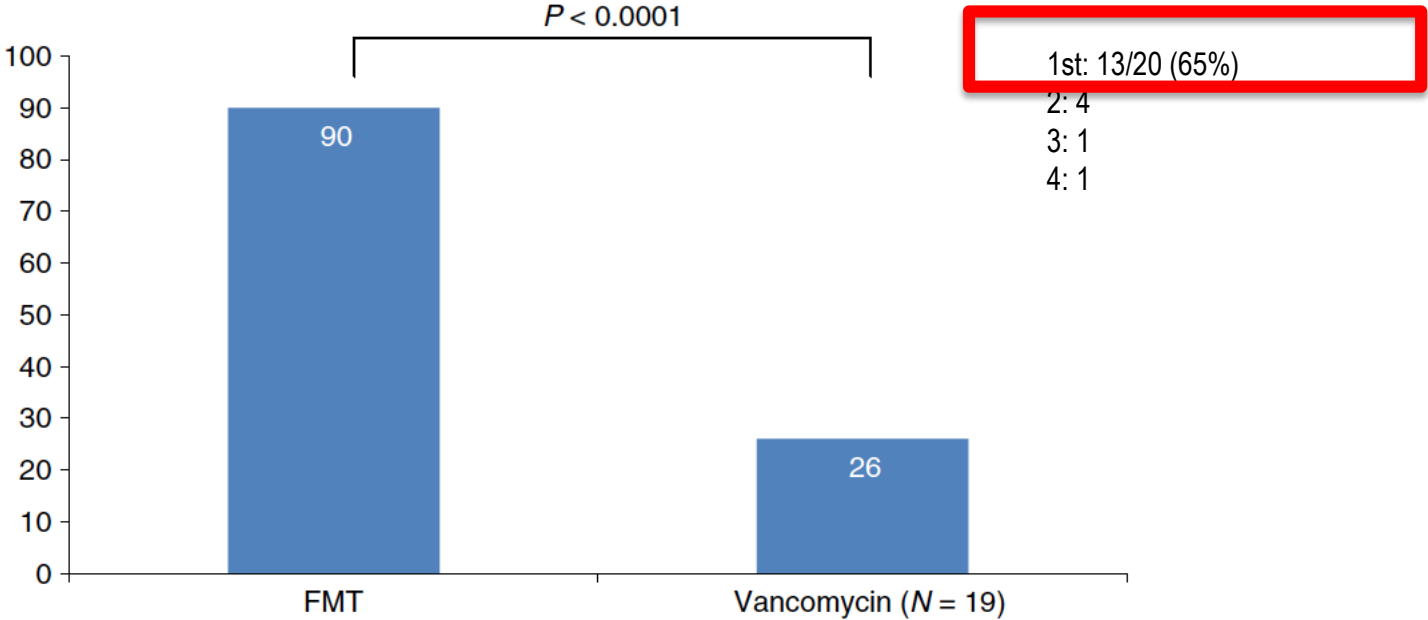
V = vancomycin 125 mg by mouth four times per day

BC = bowel cleaning

VPR = vancomycin pulse regimen (125–500 mg/day every 2–3 days)

\* According to patient clinical condition

# Arrêt de l'étude en analyse intermédiaire



Percentage of patients cured.

# TMF lavement

## Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Randomized Clinical Trial

Etude randomisée, TMF congélation (n = 114) vs TMF sans congélation (n = 118) par lavement. Guérison sans récurrence à 13 semaines

Table 2. Number of Fecal Microbiota Transplantations and the Proportion With Clinical Resolution at 13 Weeks After Last Transplantation

No. of FMTs	No. (%) With Clinical Resolution			
	mITT Population		Per-Protocol Population	
	Frozen (n = 108)	Fresh (n = 111)	Frozen (n = 91)	Fresh (n = 87)
1	57 (52.8)	56 (50.5)	57 (62.7)	54 (62.1)
2	24 (75.0)	22 (70.3)	19 (83.5)	20 (85.1)
3-5	13 (87.0)	12 (81.1)	9 (93.4)	9 (95.4)
>5	4 (90.7)	5 (85.6)	2 (95.6)	1 (96.6)
Total	98/108 (90.7)	95/111 (85.6)	87/91 (95.6)	84/87 (96.6)

- Pas de différence significative entre les deux bras,
- simplification de la procédure++++.

# Effets secondaires

- Fréquents : Troubles digestifs, nausée, douleur abdominales<sup>1</sup>
- Transmission de norovirus mais imputabilité incertaine<sup>2</sup>
- Idem pour un cas de surpoids post TMF<sup>3</sup>
- Colite ulcéreuse post TMF
- Long terme ?

## **Risques associés à la voie d'administration :**

- Attention aux sondes naso-gastrique (vomissement)
- Coloscopie : perforation possible, anesthésie

<sup>1</sup> J Clin Gastroenterol. 2016;50:403-7

<sup>2</sup> Am J Gastroenterol. 2013;108:1367

<sup>3</sup> Open Forum Infect Dis. 2015 .

# TMF EN PRATIQUE

# Quand proposer une TMF à son patient ?

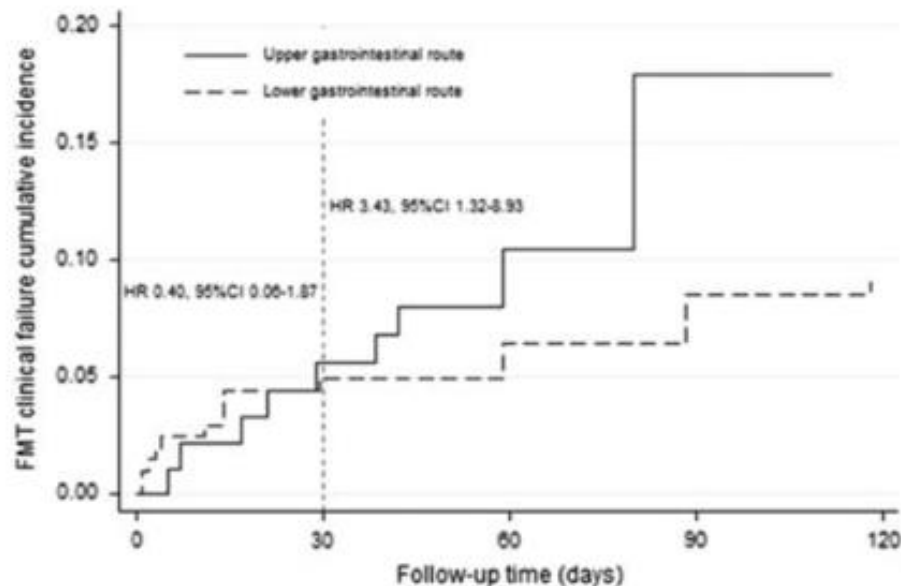
- **Après la 2<sup>e</sup> récurrence** (soit le 3<sup>e</sup> épisode) après vérification du diagnostic et traitement de chaque épisode
  - Indication au cas par cas dans des formes compliquées en alternative à la chirurgie
- Reporter si patient justifie d'une ATB prolongée
- Adresser le patient dans un centre référent.

A ce jour **pas de CI** pour effectuer une TMF

# Voie d'administration

- Sonde naso-duodénale (gastrique)
- Lavement
- Coloscopie

# Existe t'il une différence d'efficacité entre les voies d'administration ?



**FIGURE 1.** Kaplan-Meier cumulative hazard curves by delivery route. CI indicates confidence interval; FMT, fecal microbiota transplantation; HR, hazard ratio.

- 14 études (n=305)
- Résultats identiques à 30J
- mais 2 fois plus de récurrence à 90 jours dans le bras voie haute.

**IMPOSSIBLE DE CONCLURE**

Il faut des Etudes randomisées

# Sélection du donneur

- Don dirigé (famille ou entourage)
- Donneur étranger : anonyme
- Questionnaires
  - avant le don
  - le jour du don
- Validation :
  - Clinique
  - Biologique (bilan non consensuel)



Liste des agents infectieux à dépister	FDA	Van Nood[1]	Autriche[13, 14]	France ANSM
<b>SANG</b>				
VIH 1 et 2	X	X	X	X
VHB, VHA, VHC	X	X	X	X
VHE				
HTLV1 et 2		X		
TPHA VDRL	X	X	X	X
CMV		X	X	X
EBV		X		x
Toxoplasmose				x
<i>Strongyloïdes stercoralis</i>		X		x
Trichinella				x
<i>Entamoeba histolytica</i>		X		x
<b>SELLES</b>				
Bactériologie Standard	X	X	X	X
<i>Clostridium difficile</i>	X	X	X	X
<i>Salmonella, shigella, yersinia campylobacter</i>	X	X	X	X
<i>Listeria monocytogenes</i>				x
BMR*				x
<i>Vibrio cholerae / Vibrio parahemolyticus</i>				x
Adénovirus				x
Astrovirus				x
Norovirus,			X	X
Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi)				x
Rotavirus	X			x
Parasitologie des selles sp	X	X	X	X

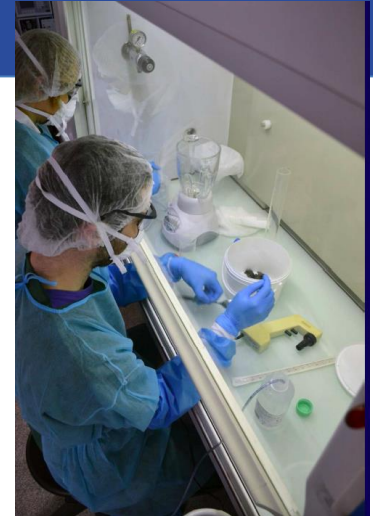
**UN SCREENING  
NON CONSENSUEL**

# Transplant

- Selles > 50 g



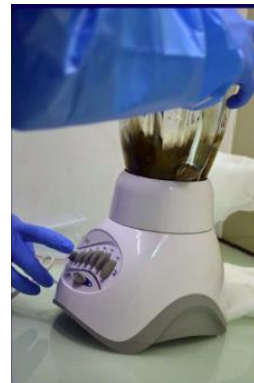
- Dilution 250-500 mL NaCl 0,9%



- Filtration



- Traçabilité



**Transplantation  
de microbiote fécal  
dans le cadre des infections  
à *Clostridium difficile*  
récidivantes :  
recommandations pour la  
pratique clinique courante**

# **Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF), [www.gftf.fr](http://www.gftf.fr)**

(SNFGE, SPILF, Académie Nationale de Pharmacie)

**Recommandations pour encadrer la TMF dans  
les infections à *C. difficile* récidivantes.**

**Registre (COSMIC)**



# TMF SUR LILLE



42 TMF

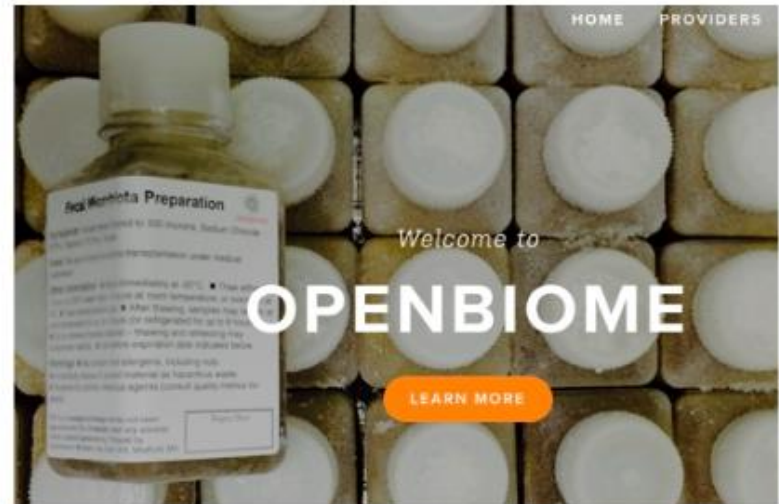
- **Indication** : Infectiologie, TMF remplace le tapping vancomycine
- **Préparation en pharmacie** : médicament (préparation magistrale)
- **Screening donneur** = Infectiologie

# PERSPECTIVES



# BANQUE DE SELLES

# Banque



*Clinical Infectious Diseases*

INVITED ARTICLE

CLINICAL PRACTICE: Ellie J. C. Goldstein, Section Editor



## Establishing a Fecal Microbiota Transplant Service for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection

Samuel P. Costello,<sup>1,2</sup> Emily C. Tucker,<sup>3</sup> Justin La Brooy,<sup>4</sup> Mark N. Schoeman,<sup>2</sup> and Jane M. Andrews<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, <sup>2</sup>Department of Gastroenterology & School of Medicine, University of Adelaide at Royal Adelaide Hospital, <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Microbiology, Flinders Medical Centre, Bedford Park, and <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Royal Adelaide Hospital, South Australia

CID (2016) 62:908

# The Dutch Are Opening Europe's First Donor Bank ... for Poop



# AUTRE VOIE D'ADMINISTRATION

**Preliminary Communication**

## Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

Ilan Youngster, MD, MMSc; George H. Russell, MD, MSc; Christina Pindar, BA; Tomer Ziv-Baran, PhD;  
Jenny Sauk, MD; Elizabeth L. Hohmann, MD

JAMA (2014) 312:1772-1778

20 patients traités : 90% guérison sans récurrence 8 semaines  
14 patients (70%) réponse après 1 traitement  
4/6 patients ont été traités deux fois avec succès.



15 gélules/j de 650  $\mu$ L de microbiote fécal sur 2 jours

## RBX2660 : suspension de microbiote fécal standardisée

# Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study

Robert Orenstein,<sup>1</sup> Erik Dubberke,<sup>2</sup> Robert Hardi,<sup>3</sup> Amab Ray,<sup>4</sup> Kathleen Mullane,<sup>5</sup> Darrell S. Pardi,<sup>6</sup> and Mayur S. Ramesh<sup>7</sup>; for the PUNCH CD Investigators<sup>8</sup>

- Phase II étude randomisée double aveugle contre placebo (n=31)
- Suspension microbiote > 10<sup>7</sup> micro-organisme/ml ; 50g de selles ; dilution 150ml ; congélation (-80) ; 4 donneurs
- lavement
- Surveillance 6 mois
- Critère de jugement : récurrence ICD dans les 8 semaines
- Tolérance satisfaisante

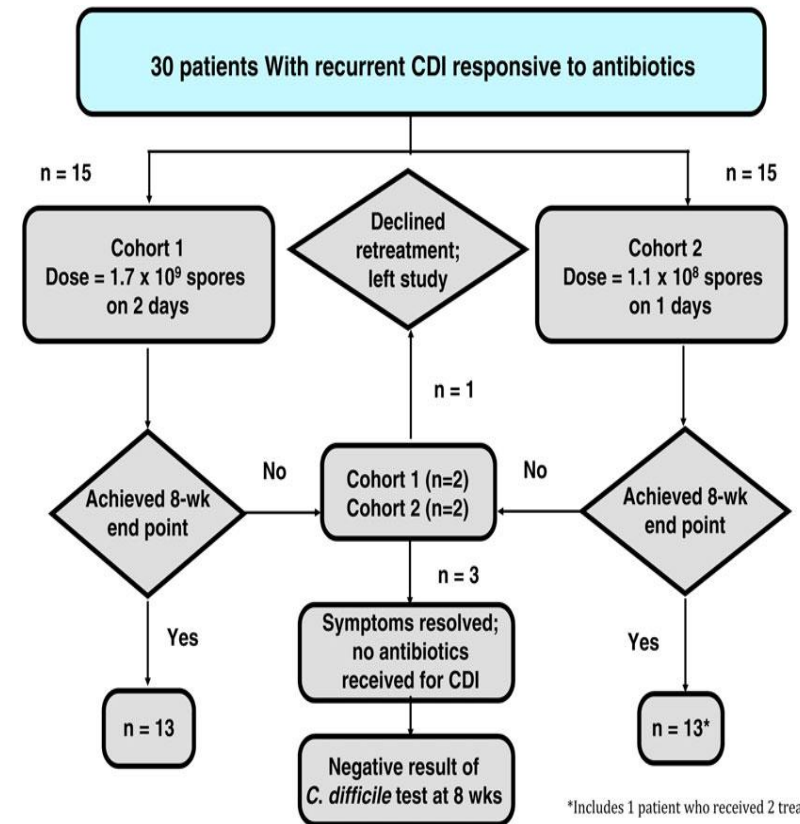
**Efficacité 87,1 % (27/31) à 8 semaines ; 15 patients ont nécessité 2 doses**

CID 2016 6:596

# A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Sahil Khanna,<sup>1</sup> Darrell S. Pardi,<sup>1</sup> Colleen R. Kelly,<sup>2</sup> Colleen S. Kraft,<sup>3</sup> Tanvi Dhere,<sup>3</sup> Matthew R. Henn,<sup>4</sup> Mary-Jane Lombardo,<sup>4</sup> Marin Volic,<sup>4</sup> Toshiro Ohsumi,<sup>4</sup> Jonathan Winkler,<sup>4</sup> Christina Pindar,<sup>5</sup> Barbara H. McGovern,<sup>4</sup> Roger J. Pomerantz,<sup>4</sup> John G. Aunins,<sup>4</sup> David N. Cook,<sup>4</sup> and Elizabeth L. Hohmann<sup>5</sup>

- Etude pilote n=30
- multi-récidives ICD
- Purifiées des spores, donneurs sains,
- Absence de récurrence à S8
- Efficacité (96,7%) à S8



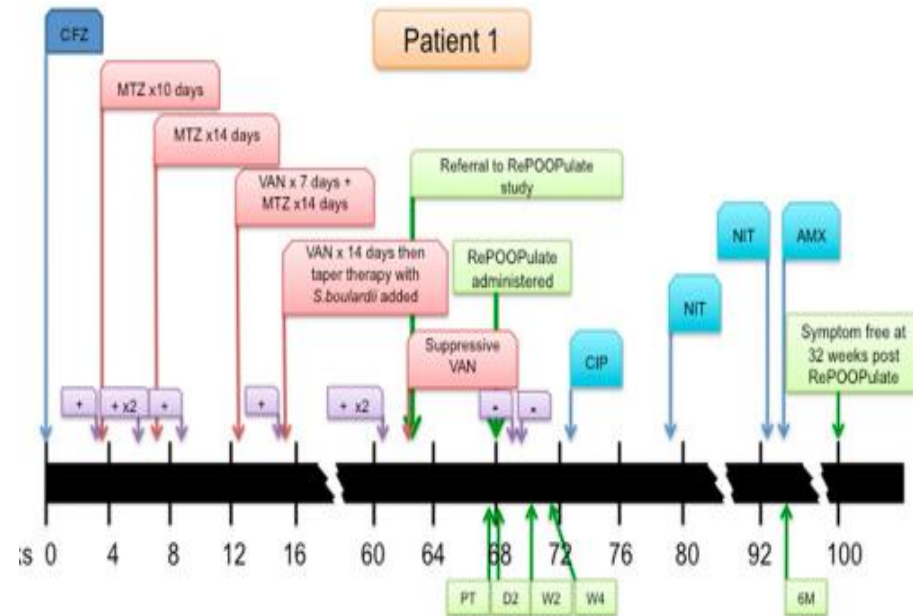
JID 2016

# Selles de synthèse

## Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut

Elaine O Petrof<sup>1\*\*</sup>, Gregory B Gloor<sup>2†</sup>, Stephen J Vanner<sup>1</sup>, Scott J Weese<sup>3</sup>, David Carter<sup>4</sup>, Michelle C Daigneault<sup>5</sup>, Eric M Brown<sup>5</sup>, Kathleen Schroeter<sup>5</sup> and Emma Allen-Vercoe<sup>5</sup>

- 33 isolats, espèces commensales (ARNS16) isolés d'un donneur sain
- cultivés séparément avec antibiogramme puis mélangés
- Administration sur 2 patients (ICD multi-récidivantes) via colonoscopie
- Succès avec un suivi à M6 malgré la reprise d'ATB



Microbiome 2013

# Conclusions

- TMF est recommandée par l'ECCMID dans les ICD multi-récidivantes
- TMF (85-90%) > aux ATB (30%), traitement de référence des ICD multi-récidivantes
- Nombreuses perspectives
- Effets à long terme ?