



Traitement des récurrences multiples

Dr T. Galpérine
CHRU Lille, GFTF



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Galpérine Tatiana

Titre : Traitement des recidives multiples

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique : Astellas, MSD

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : Astellas, MSD, AstraZenca

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique : MSD, Astellas,

OUI NON

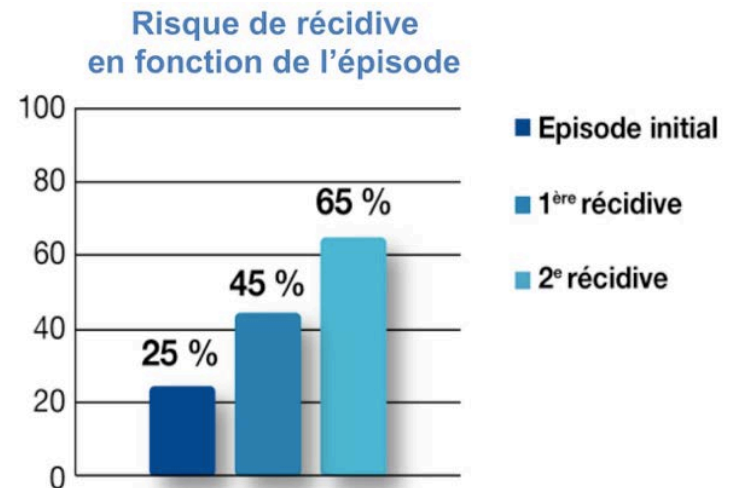
Définitions

■ Récidives :

- Réapparition de l'ICD dans les 8 semaines suivant un premier épisode résolutif sous traitement bien conduit
- \neq de l'échec (pas d'amélioration sous traitement)
- \neq nouvel épisode (> 8 semaines)

■ Récidives multiples :

- ≥ 2 ème récidive (≥ 3 épisodes)



Kelly et al. CMI 2012; 18: 21-27

Recommandations ECCMID 2014

TRAITEMENT DES RECIDIVES MULTIPLES

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ORAL

Traitement antibiotique des récurrences multiples

Traitement	Posologie	Durée	Grade
Vancomycine	125 mg x 4/j	Pendant 10 jours	B-II
	Puis diminution progressive	Sur 3-4 semaines	
	Ou 125-500 mg/j tous les 2-3 jours		
Ou			
Fidaxomicine	200 mg x 2/j	Pendant 10 jours	B-II

Pas de métronidazole ++

Pas d'intérêt à augmenter les doses de vancomycine

Vancomycine en dose décroissante/intermittente

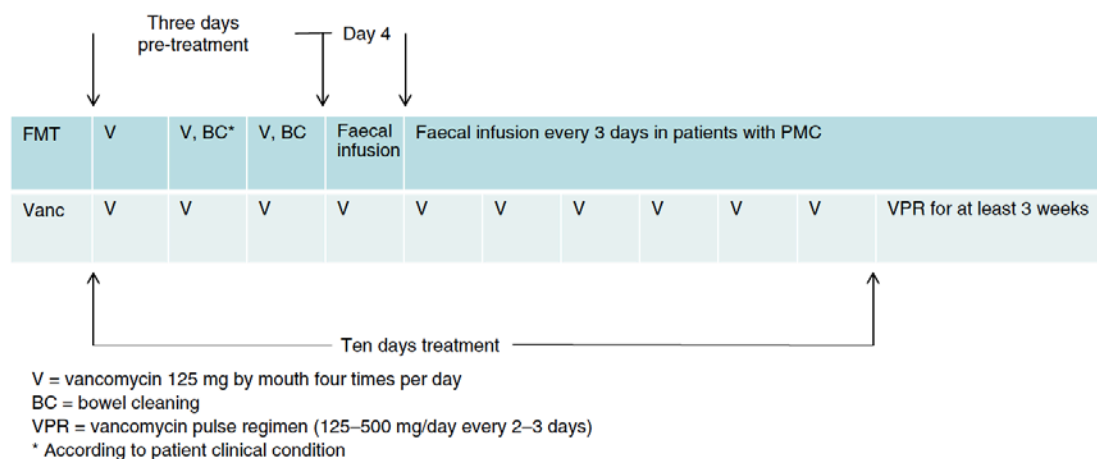
- Vancomycine en dose décroissante/intermittente
 - Le rationnel : éradiquer progressivement formes sporulées *de C. difficile*.
 - Etudes observationnelles ^{1,2}
 - Tedesco et al : 22 patients traités avec succès ¹
 - McFarland et al : 163 patients, taux de récurrence 31% tapering ; 14% pulse thérapie

¹ Am J Gastroenterol. 1985;80(11):867

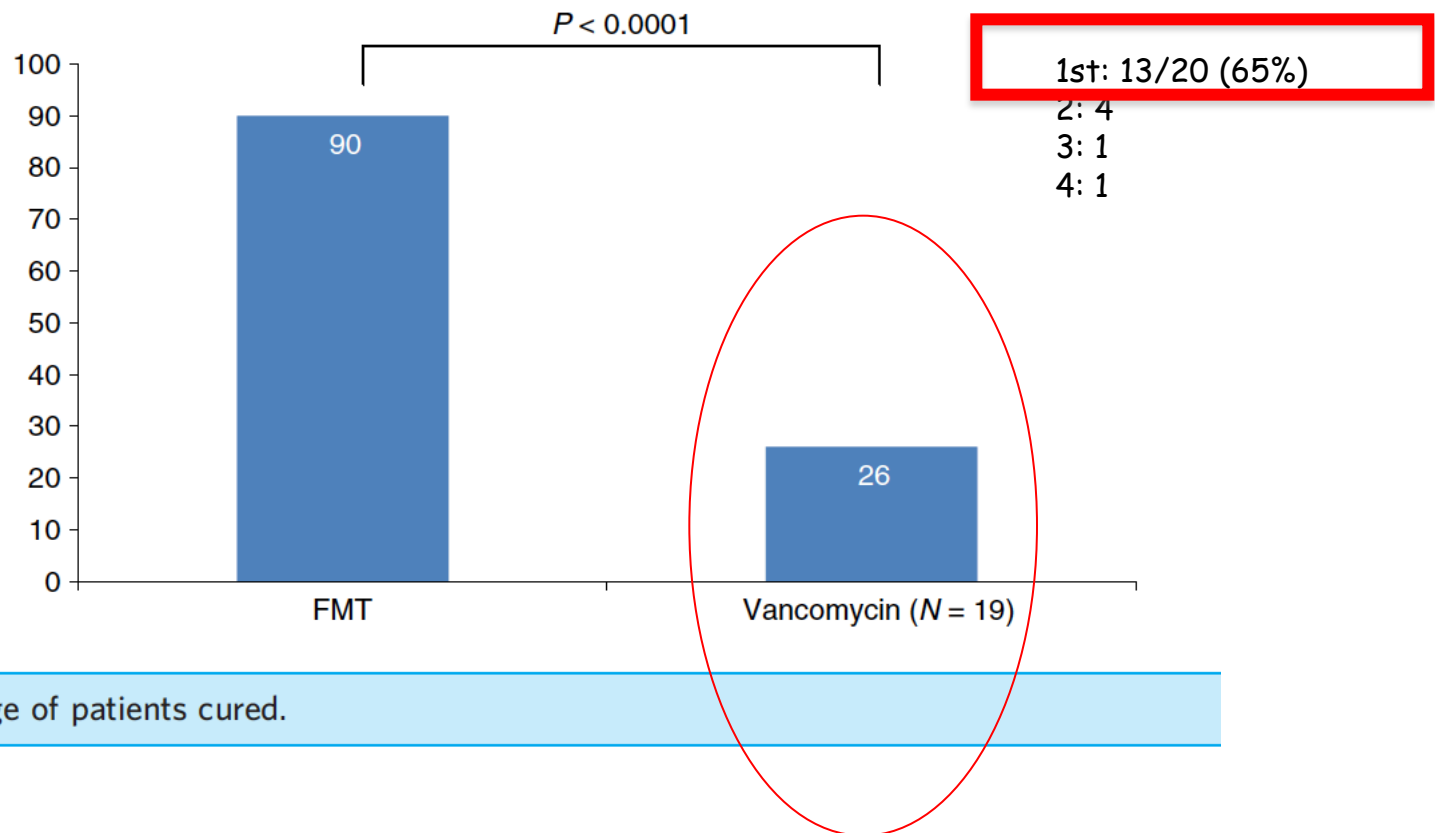
² Am J Gastroenterol. 2002;97(7):1769

- Essai clinique randomisée en ouvert
 - TMF + vancomycine (125 mgx 4 pdt 3 jours), coloscopie.
 - Vancomycine : vancomycine 125 mg x4/j 10 jours, puis 125–500 mg/jours tous les 2–3 jours pendant 3 semaines (doses intermittentes...)

- Critère d'évaluation principal était guérison (résolution de la diarrhée) à 10 semaines .



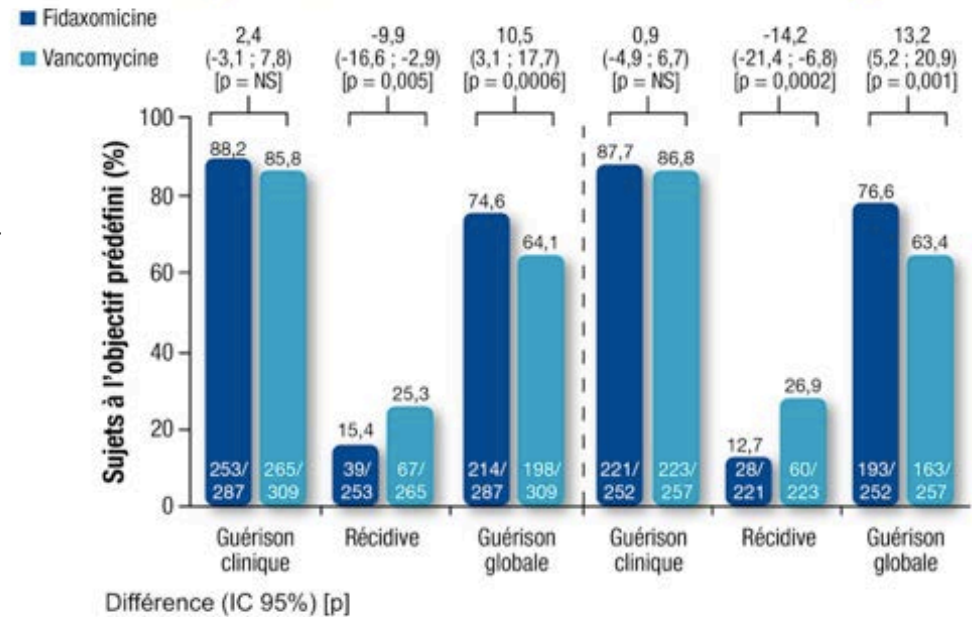
Analyse intermédiaire



Fidaxomicine

- Pas d'évaluation dans les essais 003 et 004,
- Données observationnelles^{3,4}
- Etude Extend en cours
- **Ne pas réserver aux récidives multiples**⁵

2 essais de phase 3 Fidaxomicine vs Vancomycine



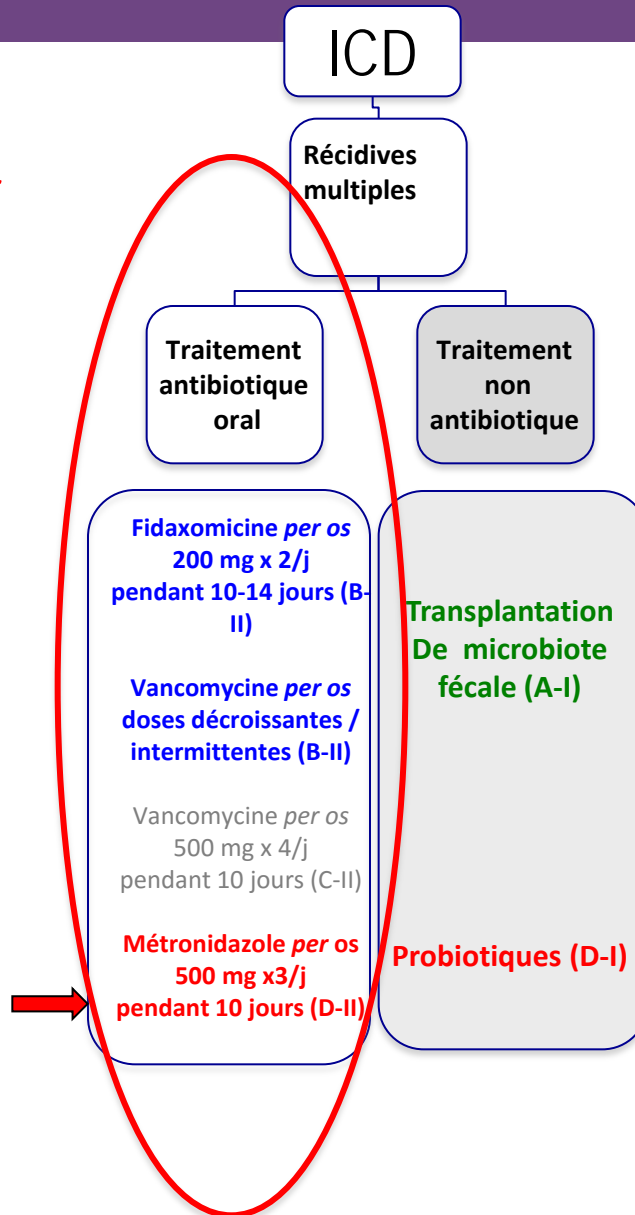
Moins de récidive avec la Fidaxomicine

Fidaxomicin Failures in Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Problem of Timing

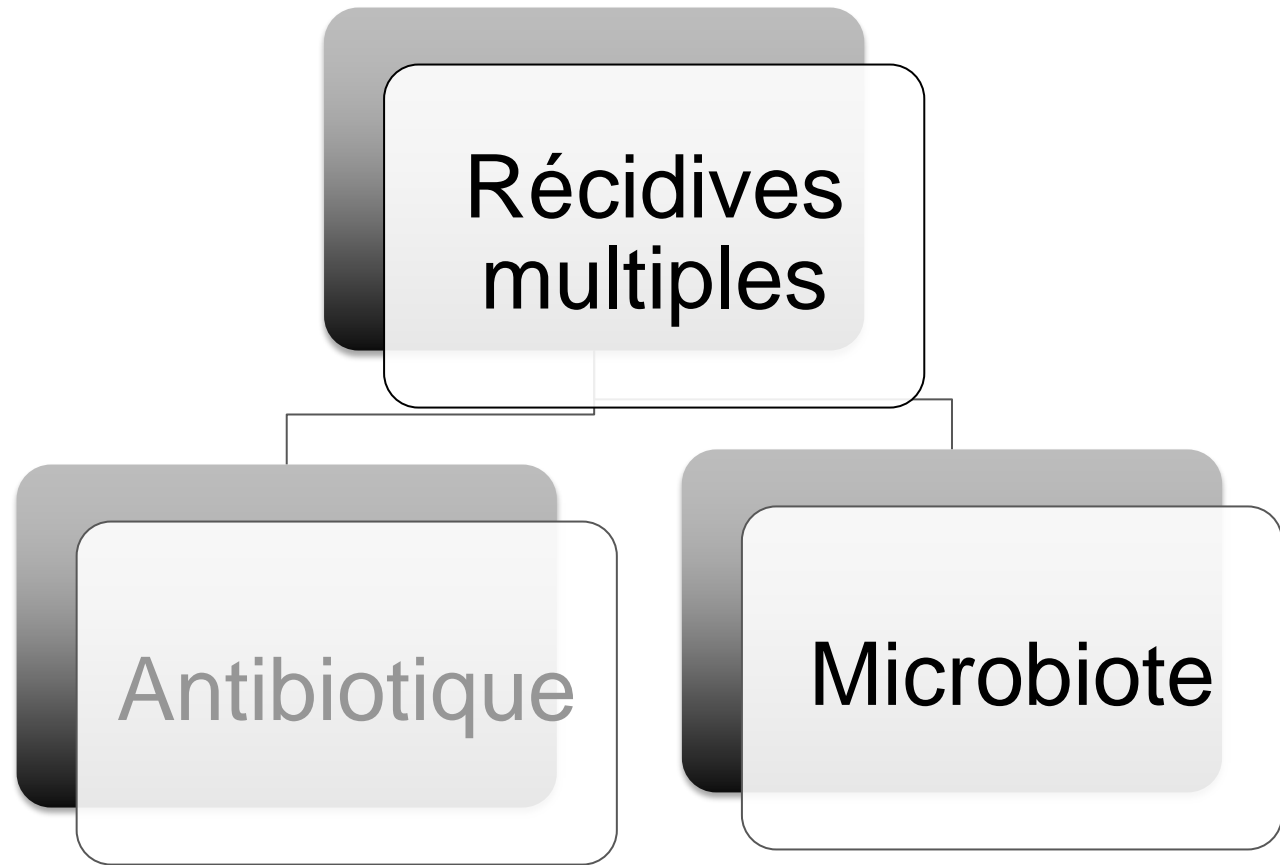
- 1 N Engl J Med 2011
- 2 Lancet Infect Dis 2012
- 3 Infect Dis Clin Pract 2014
- 4 Open Forum Infect Dis. 2014
- 5 Clin Infect Dis 2012

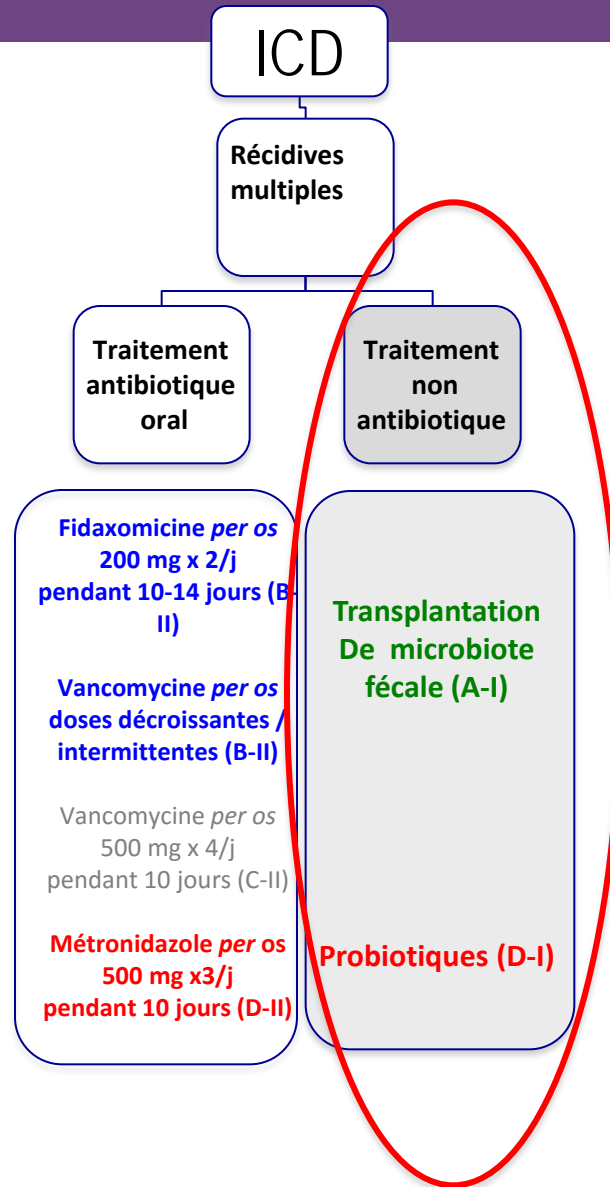
ATB nécessaire pour traiter l'épisode en cours, mais insuffisant (25-30%) pour le traitement des récurrences multiples.

Pas de métronidazole



ATB + ? ...





Les essais, Van Nood (TMF voie SND vs vancomycine)



Vancomycine 500 mg x 4/j 14 jours

PEG Transplantation fécale

Vancomycine 4 j

PEG

Vancomycine 500 mg x 4/j 14 jours

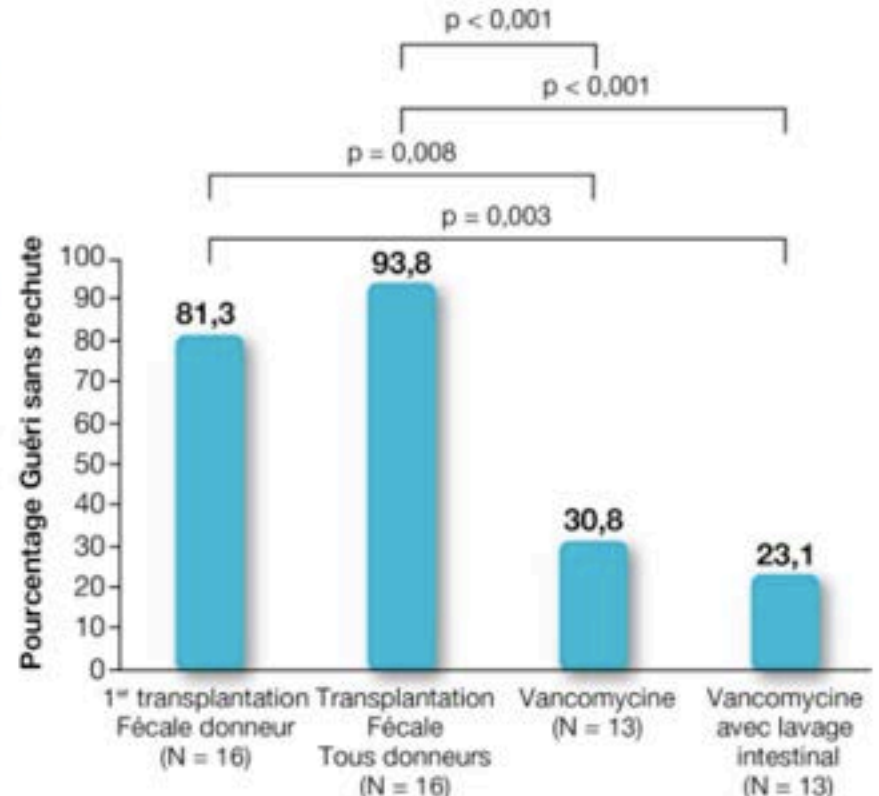
Etude arrêtée après analyse intermédiaire

Excellent profil de tolérance

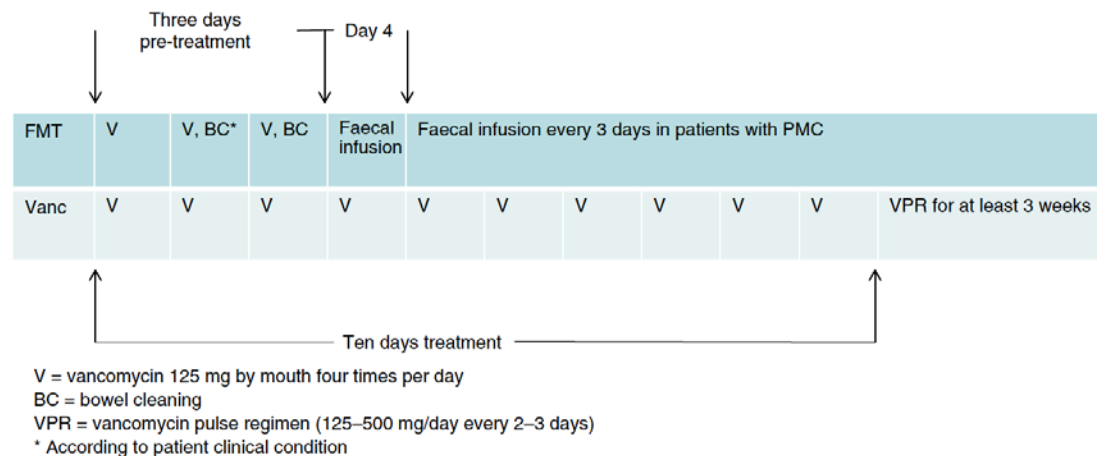
Effets secondaires mineurs :

- Diarrhée transitoire
- Douleurs abdominales modérées

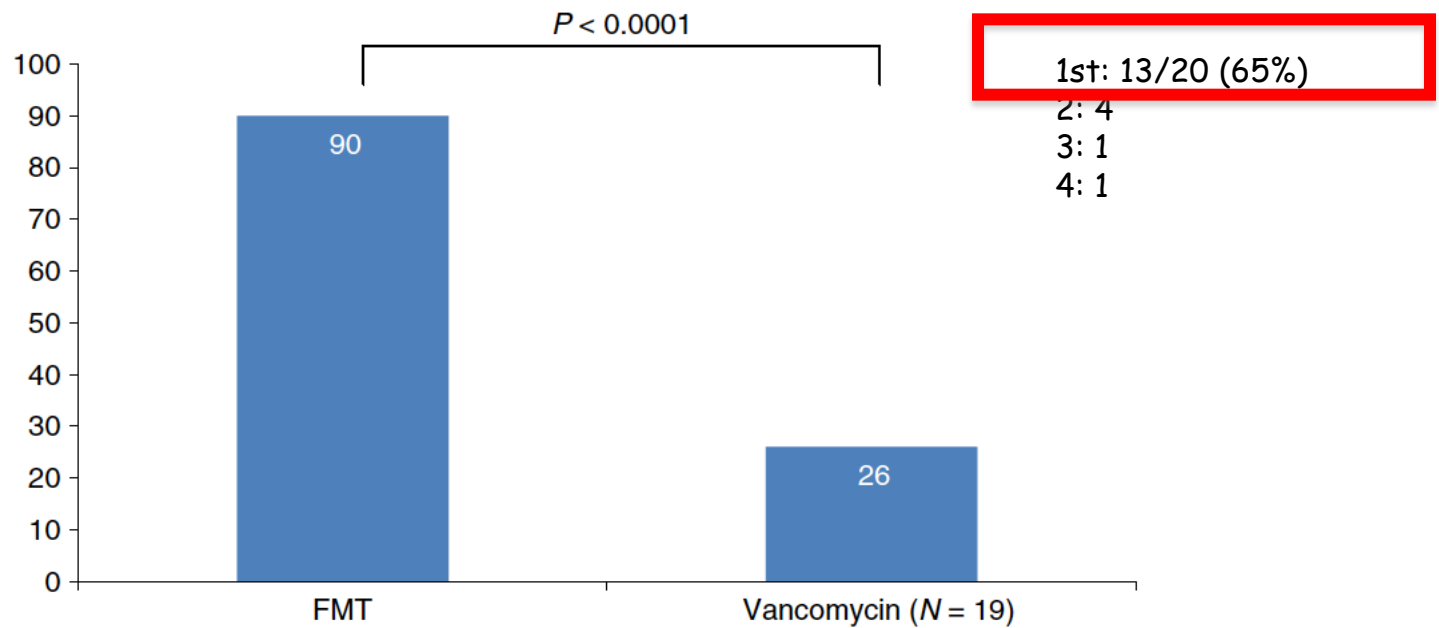
Taux de guérison sans rechute pour infection à *Clostridium difficile* récurrente



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



The study was stopped after a 1-year interim analysis



Percentage of patients cured.

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 abdominales¹
- Transmission de norovirus mais imputabilité incertaine²
- Idem pour un cas de surpoids post TMF³
- **Long terme ?**

Risques associés à la voie d'administration :

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

1 J Clin Gastroenterol. 2016;50:403-7

2 Am J Gastroenterol. 2013;108:1367

3 Open Forum Infect Dis. 2015 .

TMF EN PRATIQUE

TMF et aspect réglementaire



En France

A ce jour, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal.

Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il doit être considéré comme un **médicament** conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, qui définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] ».

A ce stade précoce de développement de ce produit et en l'absence d'autorisation de mise sur le marché, celui-ci peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique), ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1 du même code).

TMF est un **médicament**.

Responsabilité de la pharmacie à Usage Intérieur

ANSM 2014

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
(SNFGE, SPILF, Académie Nationale de Pharmacie)

- Recommandations pour encadrer la TMF dans les infections à *C. difficile* récidivantes.
- **Registre (COSMIC)**

Hepato Gastro 2015 ; 22 : 278-290

Quand proposer une TMF à son patient ?

- **Après la 2^e récurrence** (soit le 3^e épisode) après vérification du diagnostic et du traitement de chaque épisode, **TMF est utilisée en PREVENTION de l'épisode suivant.**
- Reporter si patient justifie d'une ATB prolongée (pas ATB pdt 1 mois)
- Adresser le patient dans un centre référent.

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

Voie d'administration

- **Sonde naso-duodénale (gastrique)**

Ne pas faire si risque vomissement,

- **Lavement**

Contrôle des sphincters

- **Coloscopie**

Surtout si doute diagnostic



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

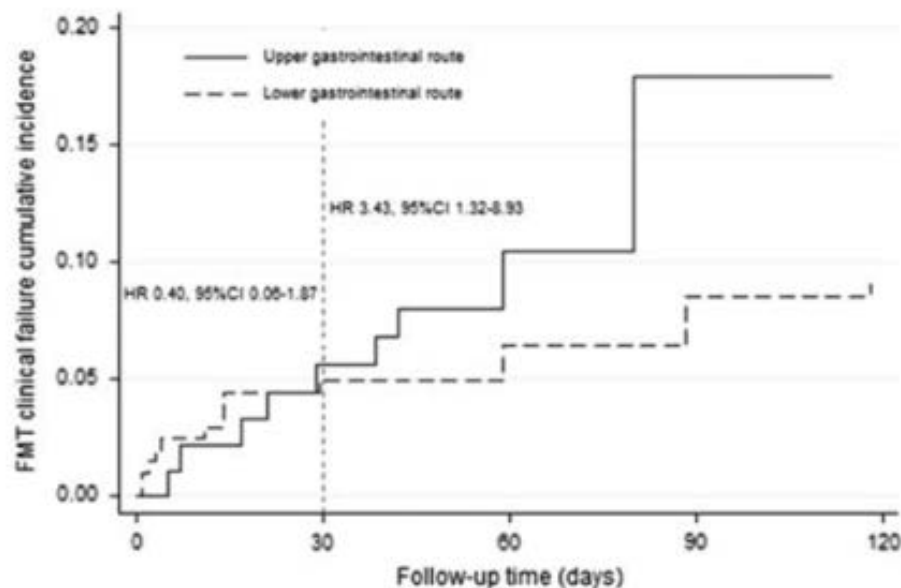


FIGURE 1. Kaplan-Meier cumulative hazard curves by delivery route. CI indicates confidence interval; FMT, fecal microbiota transplantation; HR, hazard ratio.

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

- **IMPOSSIBLE DE CONCLURE Etudes randomisée.**

J clin Gastroenterol 2016

Voie d'administration ?

Etude pilote randomisée
Colonoscopie vs
Sonde naso-gastrique

Objectif principal : Guérison à S8

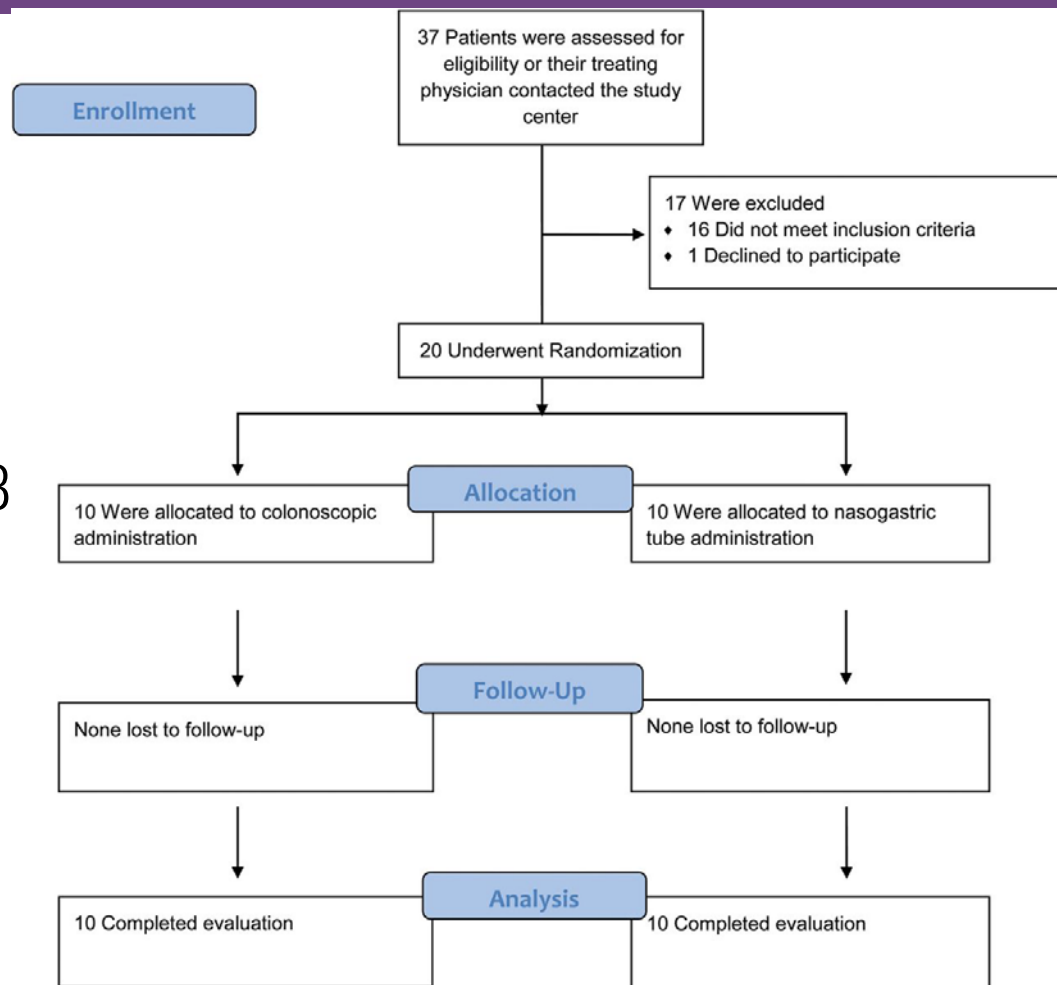
14/20 guérison 1 TMF

-8 (80%) colonoscopie

-6 (60%) SNG

Non significatif.

90% après une 2eme TMF



Youngster I, *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515–22.

Sélection du donneur



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

DOCUMENTS UTILES

[Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* : Recommandations pour la pratique clinique courante 2015](#)

[Bilan de dépistage du donneur](#)

[Exemple de Consentement éclairé pour le receveur de la TMF](#)

[Recommandations de l'ESCMID pour la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* 2014](#)

www.gftf.fr

Liste des agents infectieux à dépister	FDA	Van Nood[1]	Autriche[13, 14]	France ANSM
SANG				
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
SELLES				
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

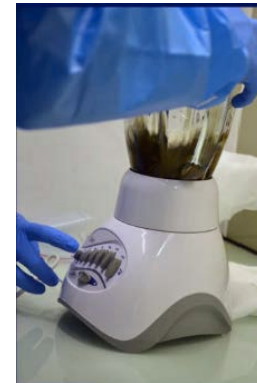
UN SCREENING
NON CONSENSUEL

Transplant

- Selles > 50 g



- Dilution 250-500 mL NaCl 0,9% (?)



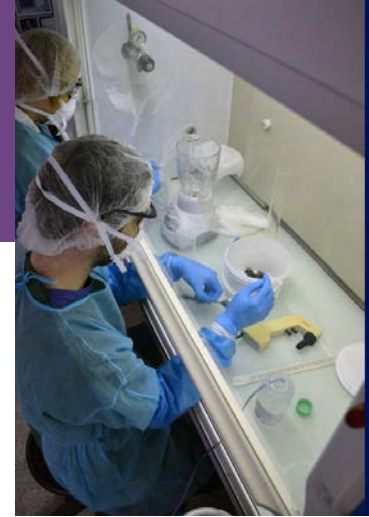
- Filtration



- Congélation (?)

Cryoconservateur ; solutions de NaCl 0,9%/glycérine officinale stérile (90/10 v/v)

- Traçabilité



TMF SUR LILLE



42 TMF à ce jour.

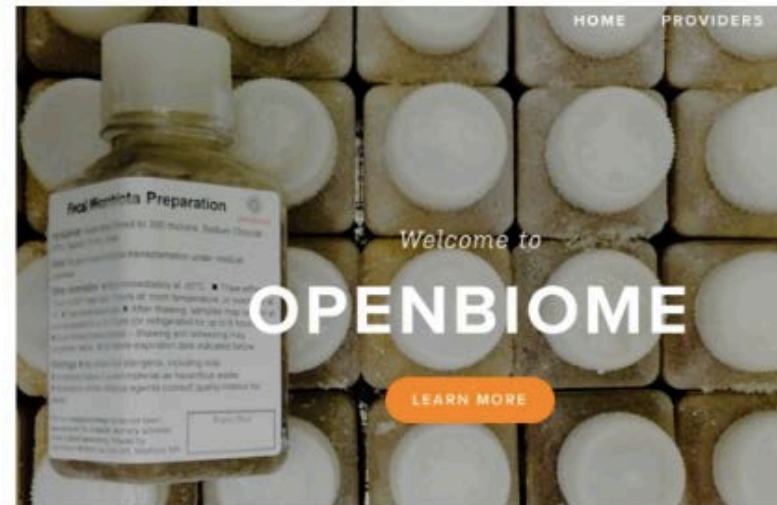
- **Indication** : Infectiologie, TMF remplace le tapping vancomycine
- **Préparation en pharmacie** (Congélation...)
- **Screening donneur** = Infectiologie

PERSPECTIVES



BANQUE DE SELLES

Banque. Le picard du CACA



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,^{1,2} Emily C. Tucker,³ Justin La Brooy,⁴ Mark N. Schoeman,² and Jane M. Andrews²

¹Department of Gastroenterology, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, ²Department of Gastroenterology & School of Medicine, University of Adelaide at Royal Adelaide Hospital, ³Department of Infectious Diseases and Microbiology, Flinders Medical Centre, Bedford Park, and ⁴Department 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 2 fois avec succès.



15 gélules/j de 650 μ L de microbiote fécal sur 2 jours

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

Robert Orenstein,¹ Erik Dubberke,² Robert Hardi,³ Amab Ray,⁴ Kathleen Mullane,⁵ Darrell S. Pardi,⁶ and Mayur S. Ramesh⁷; for the PUNCH CD Investigators⁸

- Phase II étude randomisée double aveugle contre placebo (n=31)
- Suspension; 50g de selles/150mL 0,9%, 10⁷ micro-organisme/mL ; congélation (-80C) ; 4 donneurs sains (non poolés)
- Lavement
- Critère de jugement : récurrence ICD dans les 8 semaines
- Surveillance 6 mois
- Tolérance satisfaisante

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

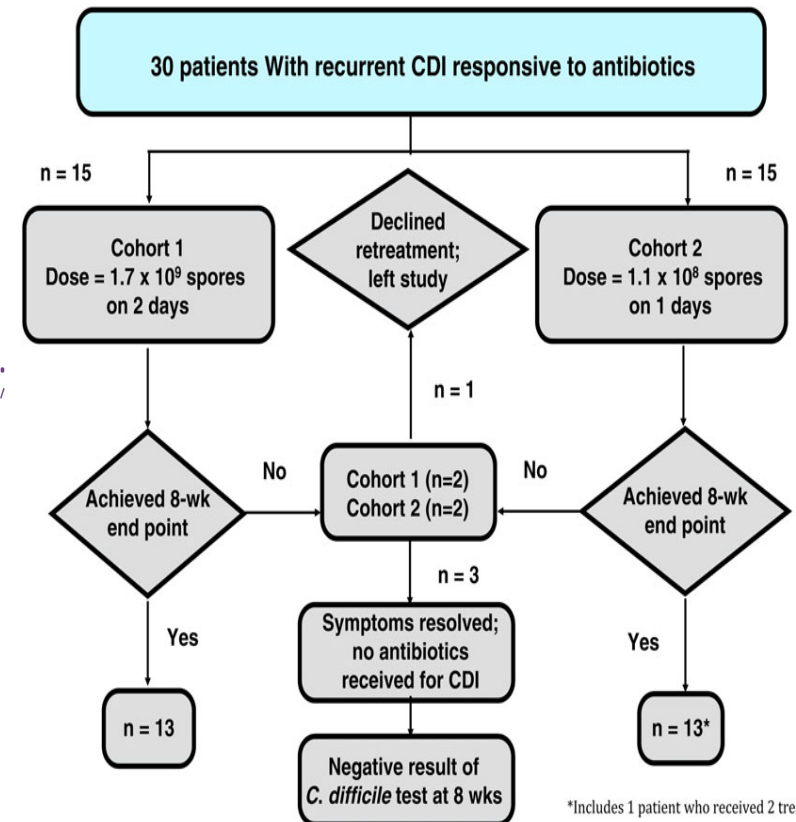
CID 2016 6:596

SER-109 Spores

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

Sahil Khanna,¹ Darrell S. Pardi,¹ Colleen R. Kelly,² Colleen S. Kraft,³ Tanvi Dhere,³ Matthew R. Henn,⁴ Mary-Jane Lombardo,⁴ Marin Volic,⁴ Toshiro Ohsumi,⁴ Jonathan Winkler,⁴ Christina Pindar,⁵ Barbara H. McGovern,⁴ Roger J. Pomerantz,⁴ John G. Aunins,⁴ David N. Cook,⁴ and Elizabeth L. Hohmann⁵

- Etude pilote n=30 multi-récidives ICD
- SER-109. Spores purifiées Firmicutes, donneurs sains,
- Suspension spores firmicutes (mesure DPA) ; 150g de selles diluée dans NaCl + éthanol pour diminuer le risque de transmission de pathogène ; congélation (-80 C). Pas de forme végétative. .
- Absence de récurrence à S8
- Efficacité (96,7%) à S8



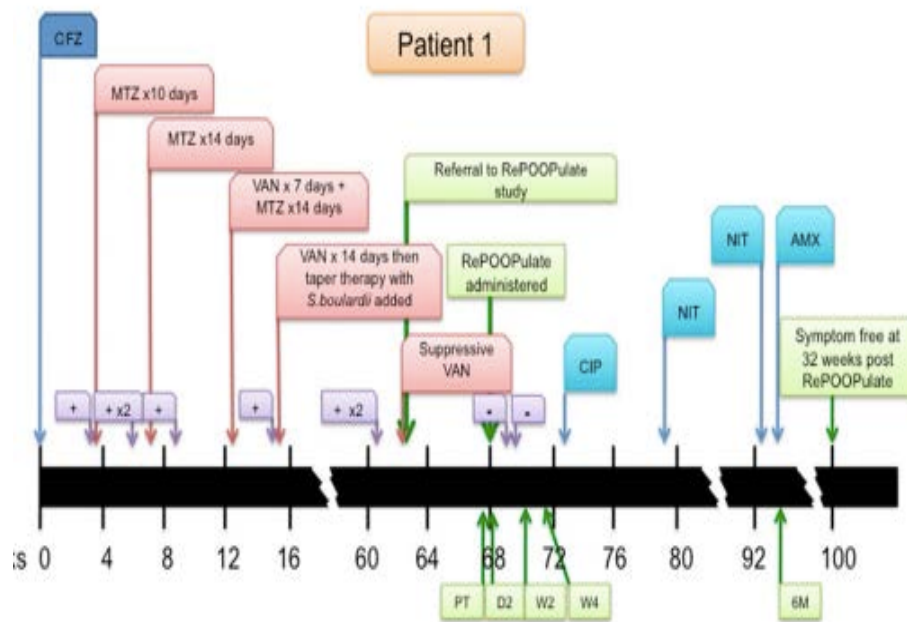
JID 2016

Selles de synthèse

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

Elaine O Petrof^{1†}, Gregory B Gloor^{2†}, Stephen J Vanner¹, Scott J Weese³, David Carter⁴, Michelle C Daigneault⁵, Eric M Brown⁵, Kathleen Schroeter⁵ and Emma Allen-Vercoe⁵

- 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

Traitement des ICD récidives multiples :

- ATB seule est insuffisante (30%)
- TMF est la meilleure option thérapeutique en 2016 de la multi-récidive (gftf.fr) (85%-90%),
 - Pas de supériorité d'une voie sur une autre
 - Nombreuses perspectives sur la TMF
 - Effets à long terme ?

Appel à tous les centres qui font de la TMF pour participer au registre GFTF