



La transplantation de microbiote fécal

DR T. Galpérine
CHU 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

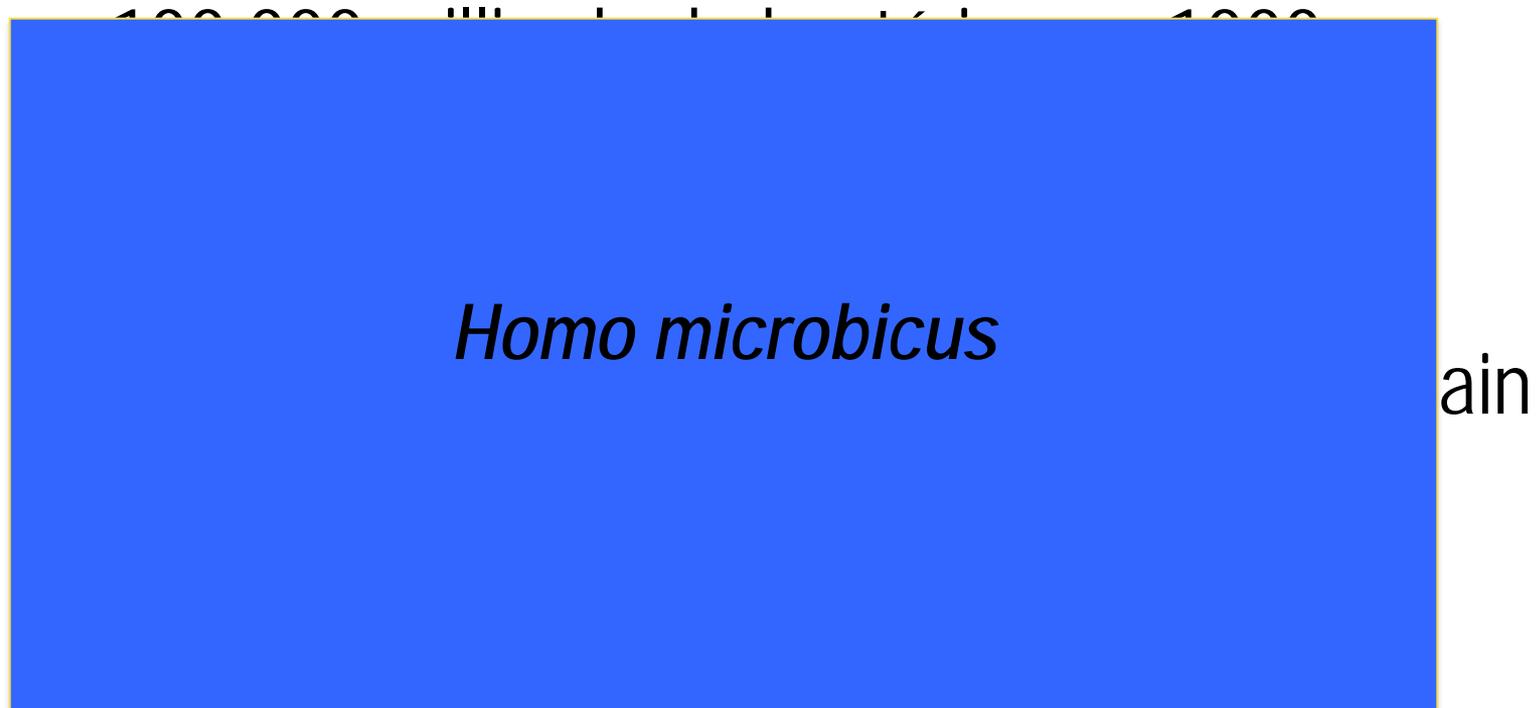
PLAN

- **Microbiote intestinal**
 - Terminologie
 - Composition
 - Fonctions
- **Transplantation de microbiote fécal et ICD**
 - Historique
 - Principe
 - Réalisation
 - Perspectives

Introduction

- Le microbiote : anciennement dénommé flore, communauté de micro-organismes qui résident ou transitent
- 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 !

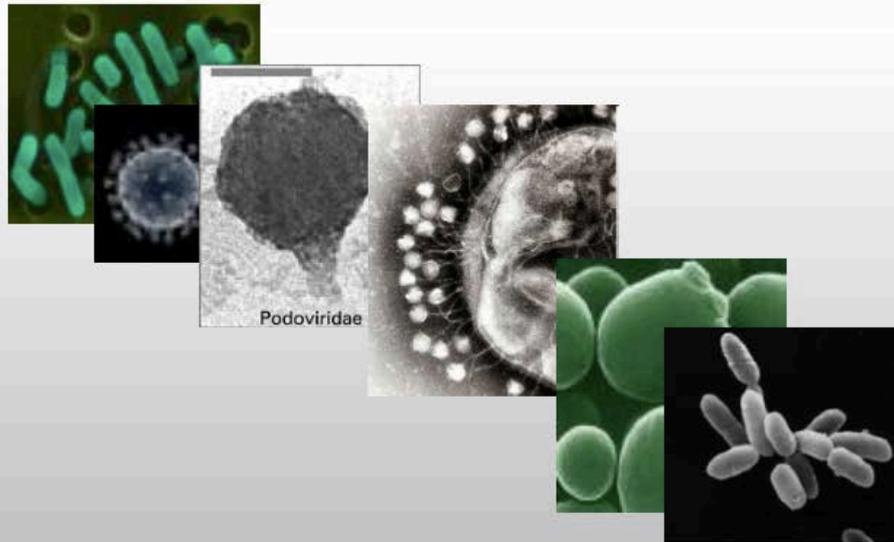


SECOND GENOME

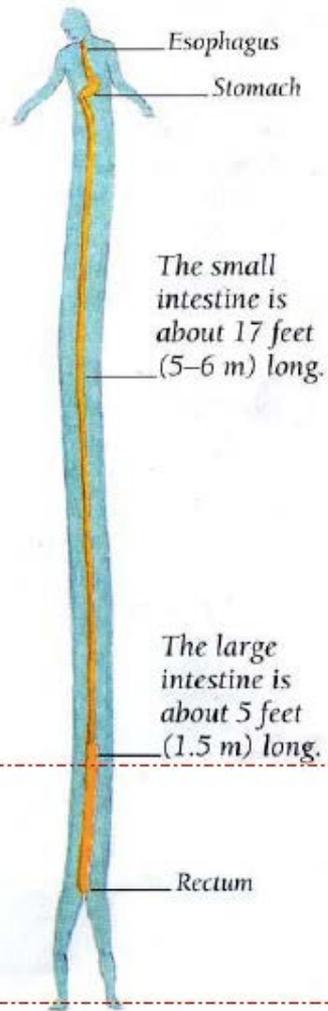
Composition

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

Bactéries
Virus (Phages)
Champignons
Archaea

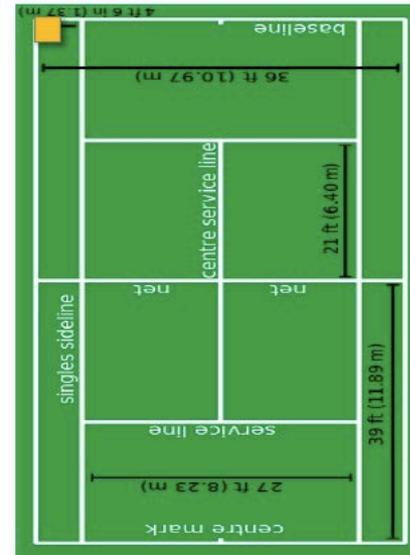


Notre intestin est très long !

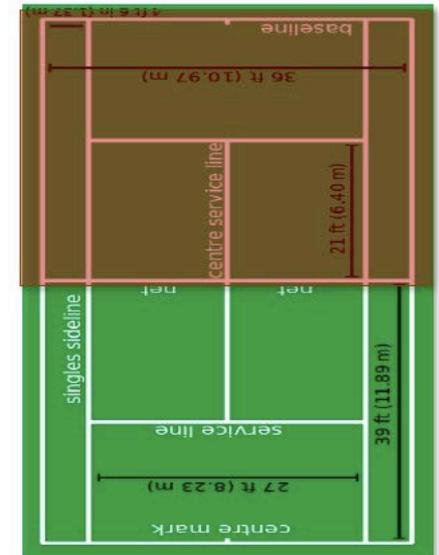


et représente un énorme surface !

peau 1-2 m²



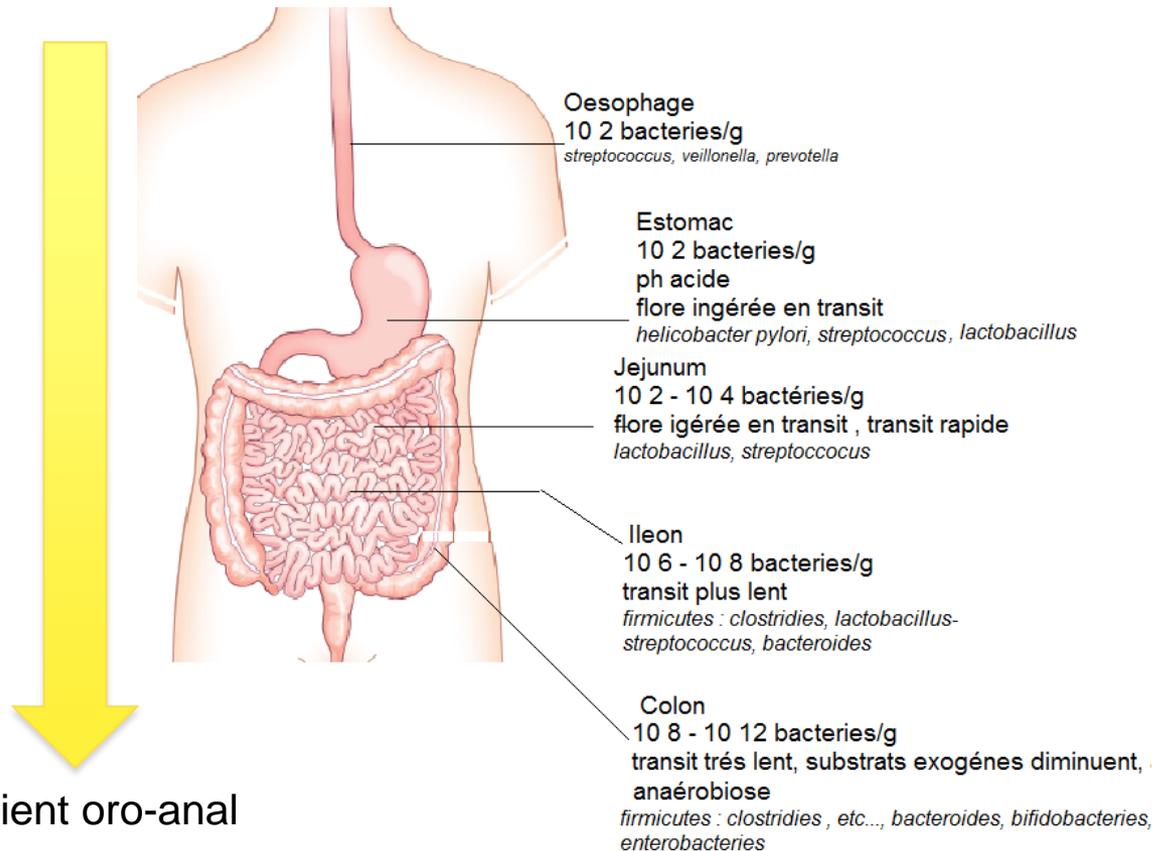
poumons 100 m²



Intestin 300 - 500m² !!

Composition

Variable selon la localisation tube digestif : valeur maximale colon.



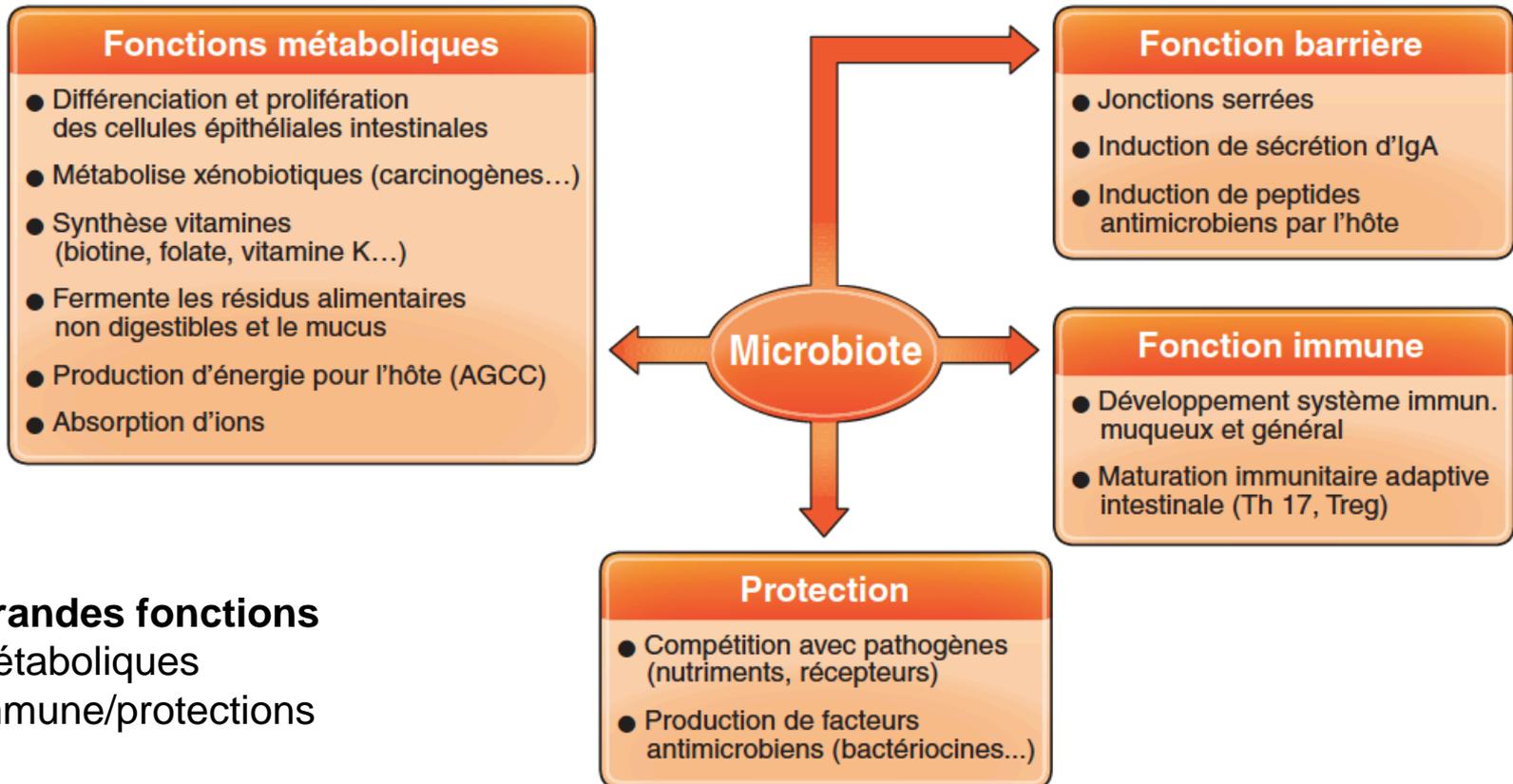
Ahn J et al.
2011.PLoS One

Gradient oro-anal

Fonctions

Figure 13.6 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte

Illustration : Carole Fumat

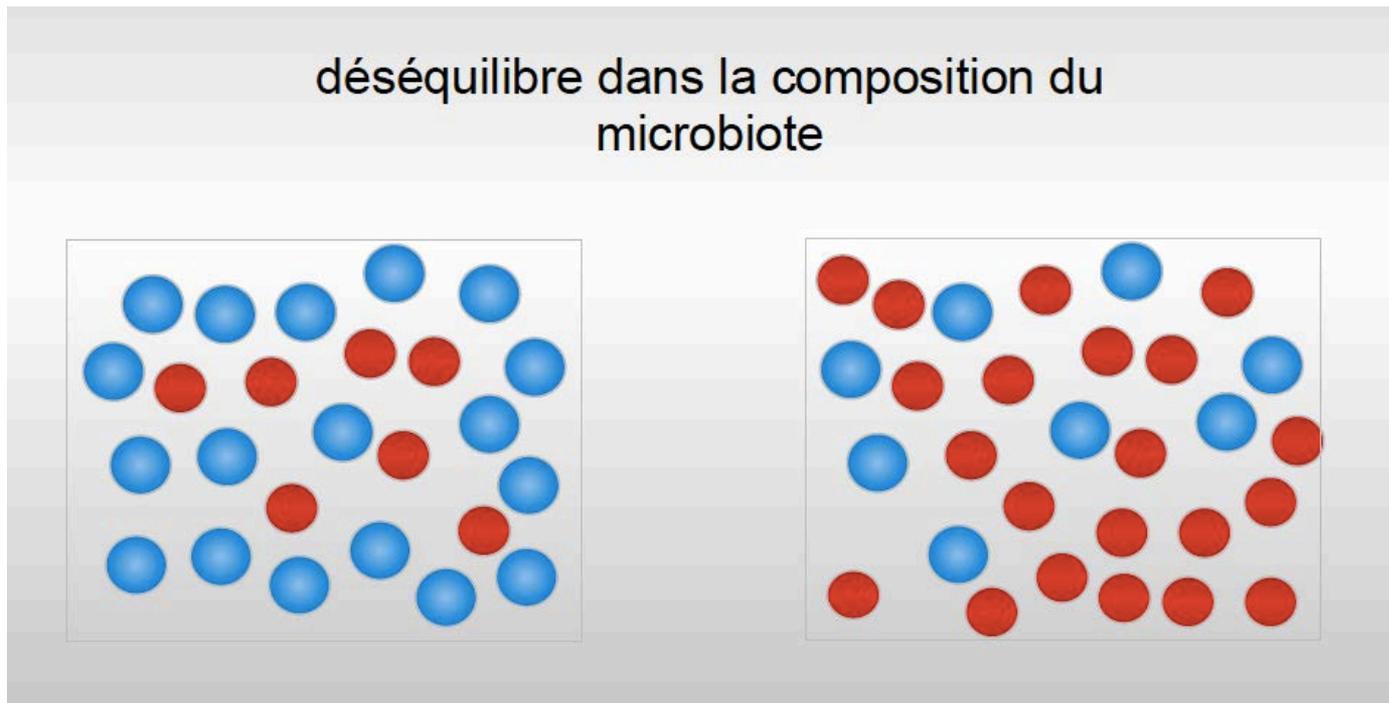


2 grandes fonctions

- Métaboliques
- Immune/protections

Composition : DYSBIOSE

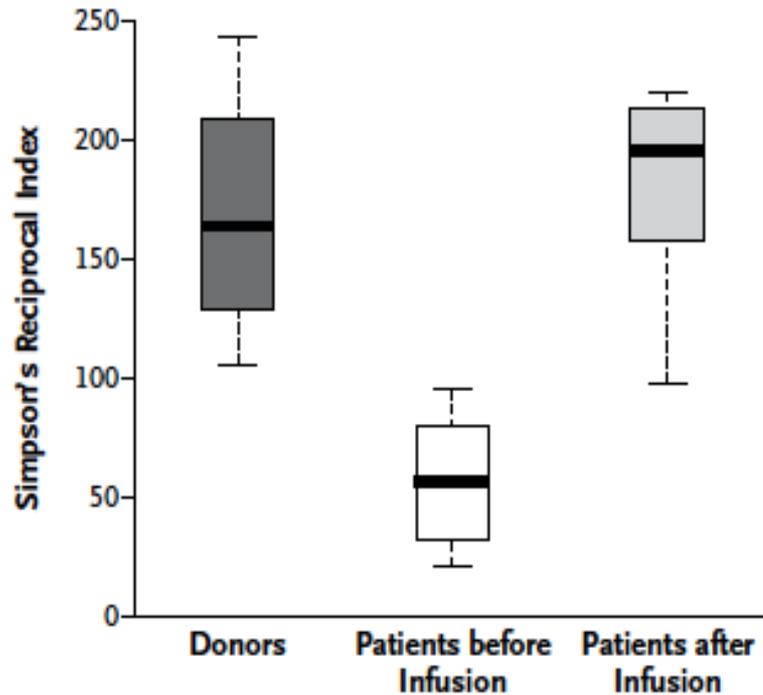
- La dysbiose intestinale est l'altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal. L'aspect le plus visible : c'est la perte de la diversité.



Exemple des ICD

LA TMF

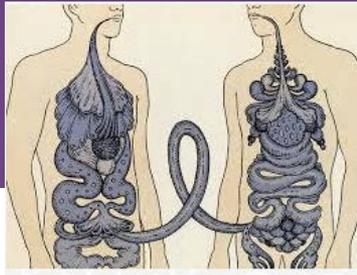
Principe



Restaurer un microbiote intestinal
"normal "à partir d'un sujet sain

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

Historique



Ge Hong

Li Shizhen

Concept ancien :

- décrit par les chinois au 4^e et au 16^e siècle ¹
- 1ere publication 1958, Eiseman²
- 1ere démonstration dans les ICD en 1983 ³



THE LANCET, OCTOBER 8, 1983

RELAPSING CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENTEROCOLITIS CURED BY RECTAL INFUSION OF HOMOLOGOUS FAECES

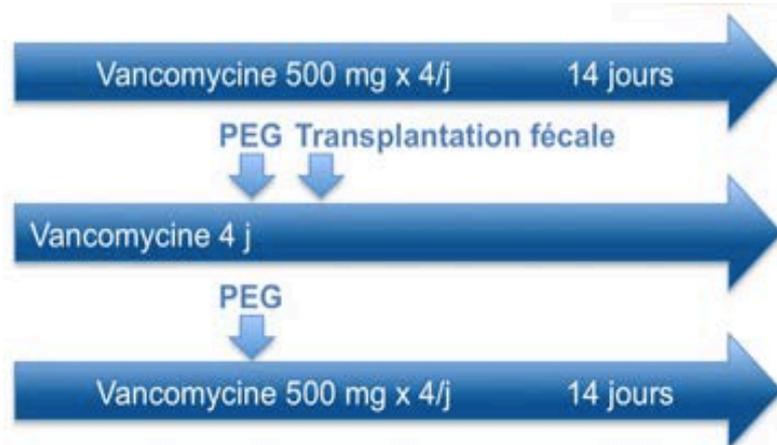
SIR,—Recurrent *Clostridium difficile* associated enterocolitis is uncommon but troublesome for the patient. The patient described here received vancomycin treatment several times but always relapsed with *C. difficile* enterocolitis 2–3 weeks after discontinuation of treatment.

1 Zhang F, Luo Am J Gas-troenterol 2012;107:1755

2 Eiseman B, surgery. 1958;44:854–9.

3 Schwan A, Lancet 1983;2:845.

Les essais, TMF voie SND



Etude arrêtée après analyse intermédiaire

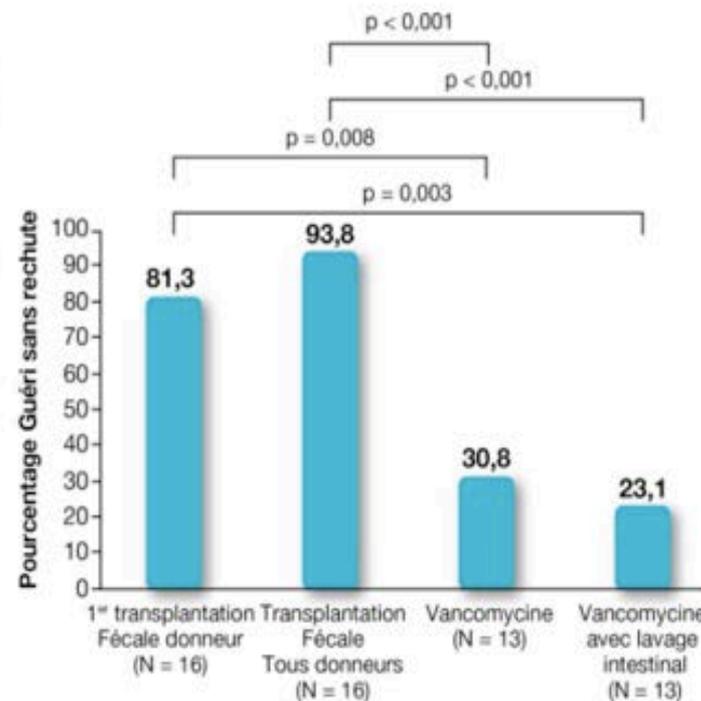
Excellent profil de tolérance

Effets secondaires mineurs :

- Diarrhée transitoire
- Douleurs abdominales modérées

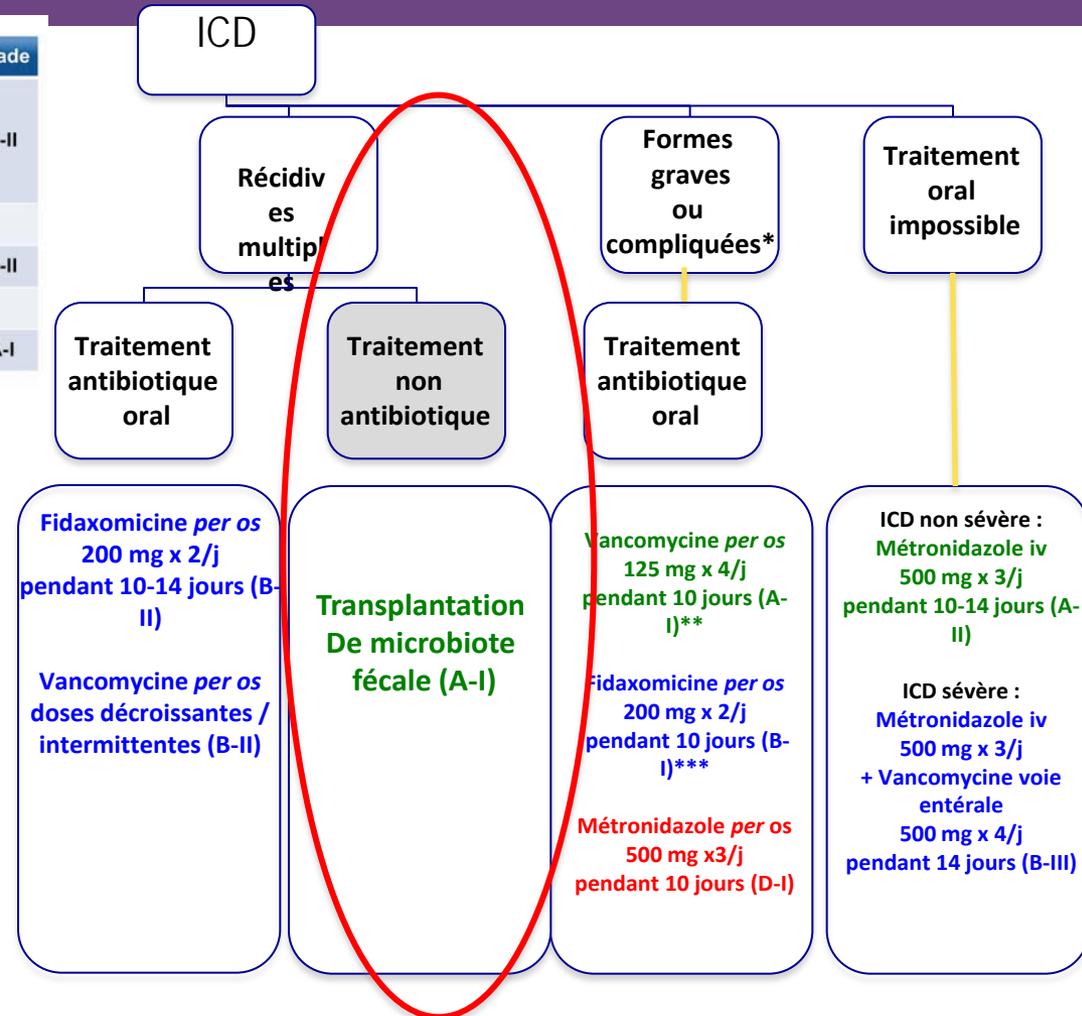
Van Nood E, et al. NEJM 2013.

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



Formes non compliquées

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		
Fidaxomicine	200 mg x 2/j	Pendant 10 jours	B-II
	Ou		
Transplantation de microbiote fécal			A-I



* ICD sévères ou avec complications : l'approche chirurgicale n'a pas été incluse dans cette vue d'ensemble.

** Une augmentation de la posologie de la vancomycine orale à 500 mg 4 fois par jour peut être envisagée (B-III)

*** Il n'existe pas de preuves en faveur de l'utilisation de la fidaxomicine en cas d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III)

A : Recommandation d'utilisation FORTE ; B : Recommandation d'utilisation MODEREE ; C : Recommandation d'utilisation reposant sur des preuves

D : Recommandation CONTRE l'utilisation

TMF EN 2016 EN FRANCE



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* récurrentes : recommandations pour la pratique clinique courante

Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF),

www.gftf.fr (SNFGE, SPILF, Académie Nationale de Pharmacie) (harry sokol)

Recommandations pour encadrer la TMF dans les ICD
récurrentes.

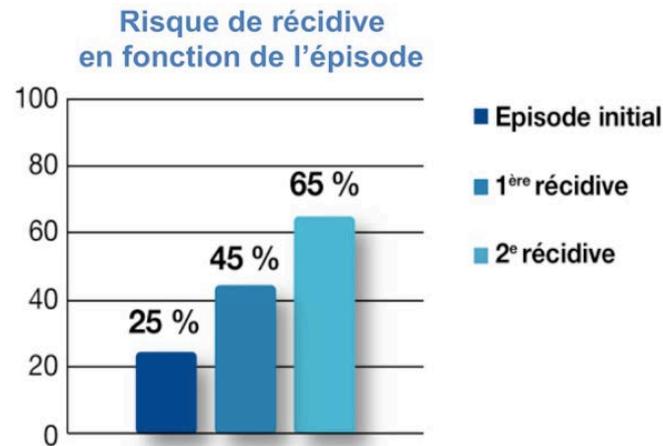
Registre (COSMIC)

Hepato Gastro 2015 ; 22 : 278-290

Indication(s) dans les ICD

Uniquement dans les ICD multi-récidivantes (sauf recherche)

- 2^{ème} récurrence (≥ 3 épisodes)
- Formes compliquées en alternative de la chirurgie au cas par cas

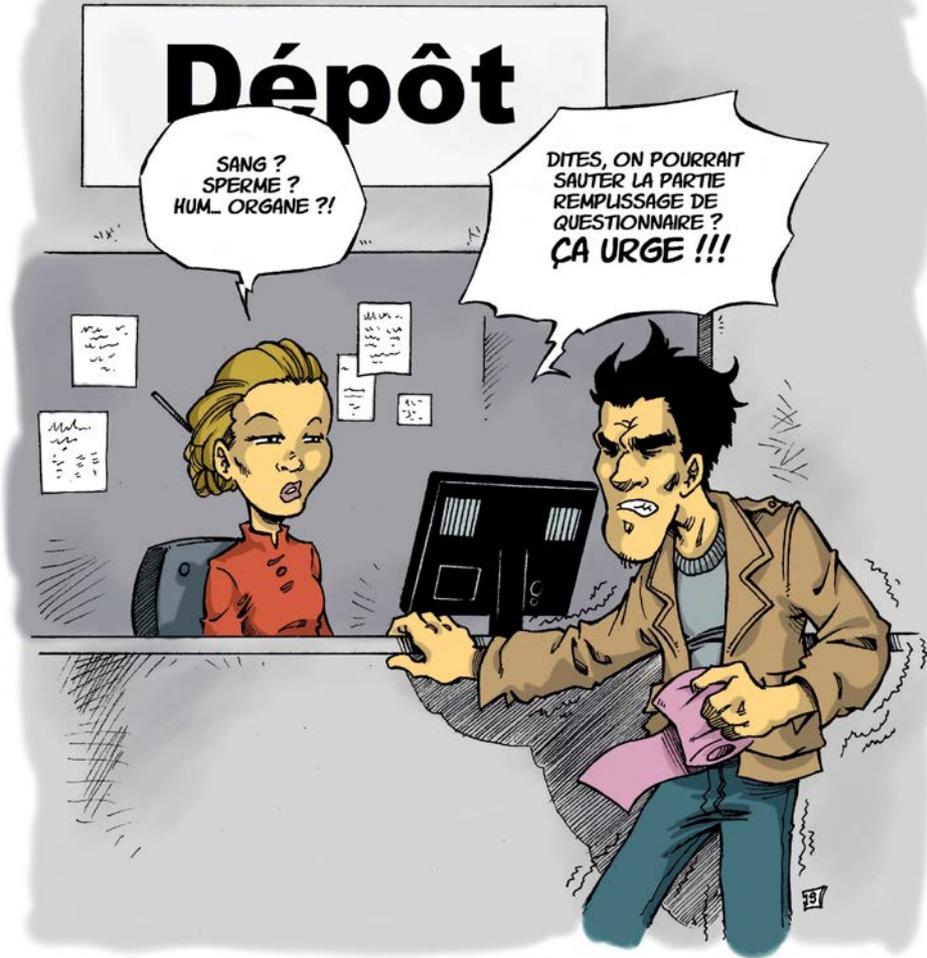


Voie administration

- Sonde naso-duodénale
- Lavement
- Coloscopie

Pas de démonstration d'une voie > à une autre

Donneur



Sélection du donneur

- **Famille : don dirigé**
- **Volontaire : don anonyme**
- **Critères d'inclusion du donneur :**
 - Questionnaire standardisé + J0
 - Critères cliniques
 - Critères biologiques

Donneur idéal

- **Age : 18-65 ans**
- **IMC<30**
- **Absence de pathologie chronique**
- **Absence de traitement curatif au long cours**
- **Absence de séjour à l'étranger (dans un pays à risque infectieux*) dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence d'hospitalisation à l'étranger (dans un pays à risque infectieux*) dans les 12 mois précédant le don**
- **Aspect macroscopique normal des selles**
- **Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)**

*zones inter-tropicales

Screening non consensuel

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

Effets secondaires

- Fréquents : Troubles digestifs, nausée, douleur abdominales¹
- Long terme ?

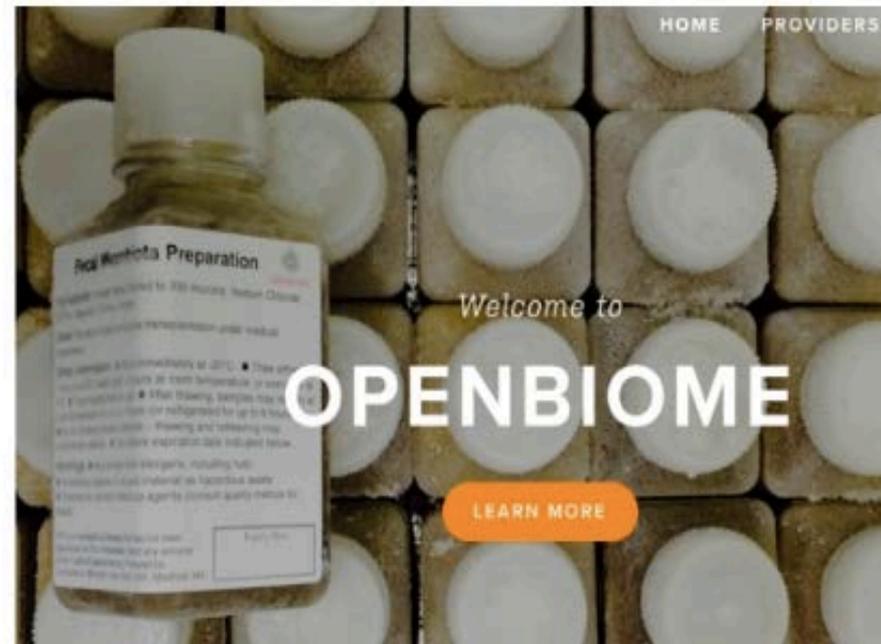
Risques associés à la voie d'administration :

- 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 .



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 deux fois avec succès.



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

Au lieu des selles ...

- **Selles synthétiques** : 33 isolats, espèces commensales (ARNS16) isolés d'un donneur sain cultivés séparément avec antibiogramme puis mélangés
- **SER-109** : Spores purifiées
- **RBX2660** : Suspension de microbiote standardisée > 10^7 micro-organisme/ml ; 50g de selles ; dilution 150ml ; congélation ; 4 donneurs

CID 2016 6:596
JID 2016
Microbiome 2013

En conclusion

- TMF est un médicament,
- TMF est recommandée par l'ECCMID dans les ICD multi-récidivantes
- TMF (85-90%) > aux ATB (30%)
- Nécessite un travail multidisciplinaire avec une logistique lourde
- Nombreuses perspectives
- Effets à long terme ?