



Groupe Français de Transplantation Fécale

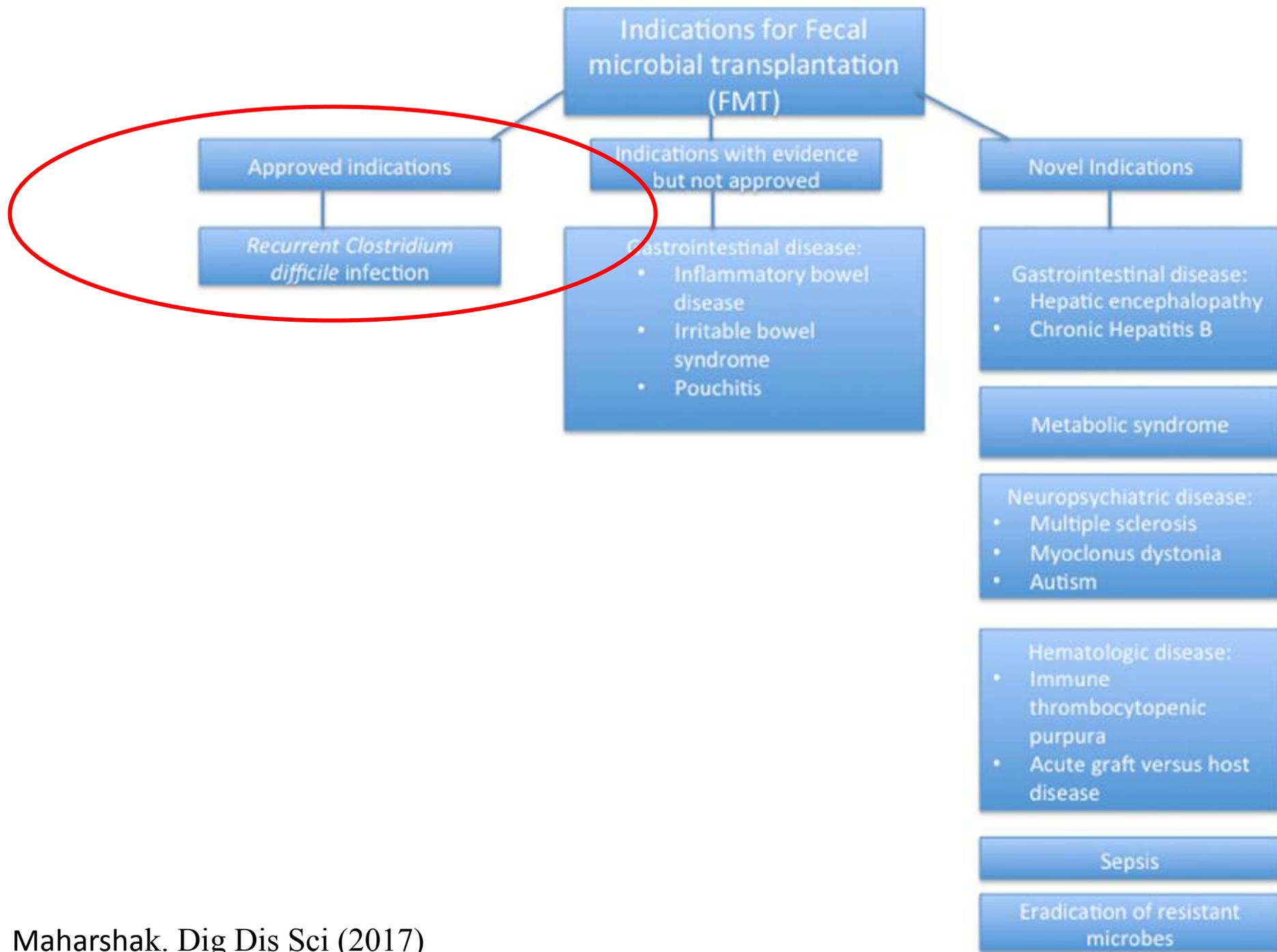


Quel avenir pour la Transplantation de Microbiote Fécal en thérapeutique ?

8ème journée de l'intergroupe SPILF/SFGG

Dr Tatiana Galpérine
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Lausanne)

Avenir de la TDMF en infectiologie



Quel est l'avenir de la TMF pour les infections à *Clostridioides (Clostridium) difficile* ?

TMF : 1^{er} essai clinique randomisé



Van Nood *et al* trial¹

vancomycin po
500 mg qid, 14 d

vancomycin po
500 mg qid, 14 d
Bowel lavage 1×

vancomycin po
500 mg qid, 4-5 d
Bowel lavage 1×

FMT 1× (sonde naso
duodénale)

Inclusion : patients avec récurrences d'ICD

Exclusion : administration concomitante d'ATB (autres que pour l'ICD), patients immunodéprimés, < 18 ans, grossesse, admission en USI

Critères principal : guérison clinique sans récurrence dans les 10 semaines

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

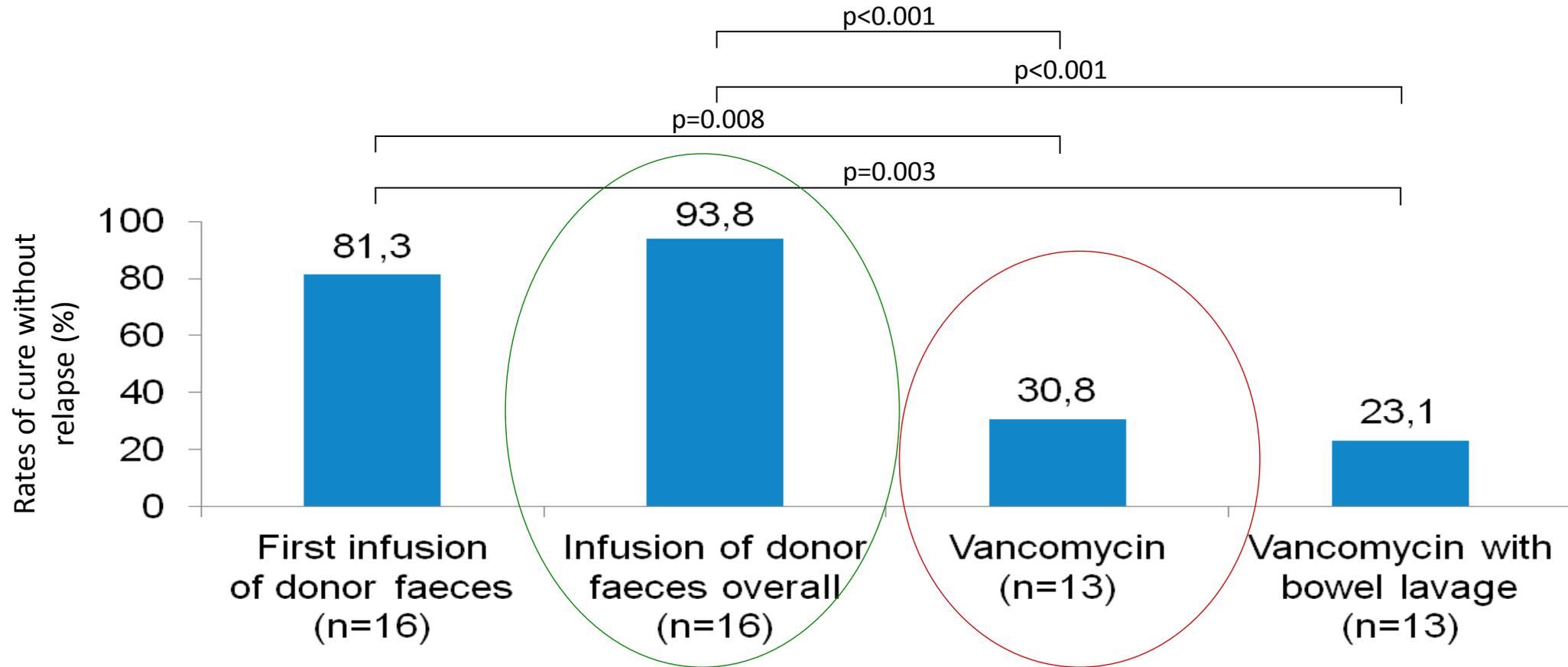
JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

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.

TMF : 1^{er} essai clinique randomisé



- Etude interrompue après l'analyse intermédiaire
- L'efficacité de la TMF était significativement supérieure à celle de la vancomycine pour le traitement des ICD récidivantes

FMT trials : 7 essais

Authors	Study Design	Arm	outcome	Patients	Results
Van nood N Engl J Med 2013	Open label randomized controlled trial	FMT vs vanco ± bowel	Cure 10 weeks	41 patients (16 FMT , 12 vanco, 12 vanco + Bowel) stopped interim analysis	94% FMT vs 31% vanco vs 23% vanco + bowel
Youngster CID 2014	Open label randomized controlled trial	FMT colonoscopy vs nasogastric tube	Cure 8 Weeks	20 patients (10/10)	First infusion 8/10 colonoscopy vs 6/10 NGT. Second infusion 100% vs 80% NGT
Cammarota G Aliment Pharmacol Ther 2015	Open label randomized controlled trial	FMT via colonoscopy vs Vanco	Cure 10 weeks	39 patients (20 FMT vs 19 vanco) stopped	First infusion 65% (13/20) multiple infusion 18/20 (90%) vs vanco (5/19) 26%
Kelly CR Ann Intern Med 2016	Randomized, controlled, double Blind	FMT with donor stool vs FMT patient's own stool (placebo) after vanco 10 days	Cure 8 weeks	46 patients (FMT 22 donor vs 24 FMT placebo)	20/22 (90%) FMT donor vs 15/24 (62.5%) autologous placebo
Lee CH Jama 2016	Randomized, controlled, double Blind	FMT via enema Frozen vs fresh	Cure 13 weeks	219 patients (108 FMT frozen vs 111 fresh)	98/108 (90.7%) frozen vs 95/111 (85.6%) multiple infusion
Hota Susy CID 2016	Open label randomized controlled trial, single site	FMT via enema + 14 days vanco vs vanco taper.	Cure 120 days	28 patients (16 FMT vs 12 vanco) stopped	9/16 (56%) vs 5/12 (41.7%)

Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial

Susy S. Hota,^{1,2,4} Valerie Sales,^{2,3,4} George Tomlinson,^{4,5} Mary Jane Salpeter,^{1,6} Allison McGeer,^{2,7,8} Bryan Coburn,^{2,4,9} David S. Guttman,^{10,11} Donald E. Low,^{2,7,8,*} and Susan M. Poutanen^{2,7,8}

Étude ouverte, randomisée, 1 centre (Toronto, Canada)

Compare 14 J vancomycine PO + TMF **par lavement** vs 6 semaines vancomycine taper chez des adultes ayant une ICD récidivante en cours

Pourcentage de récurrence confirmée dans **les 120 jours** de suivi

✓ Critères d'inclusion :

- Adultes
- Au moins 2 épisodes antérieures d'ICD prouvés (EIA/PCR) dont au moins un traité par vancomycine

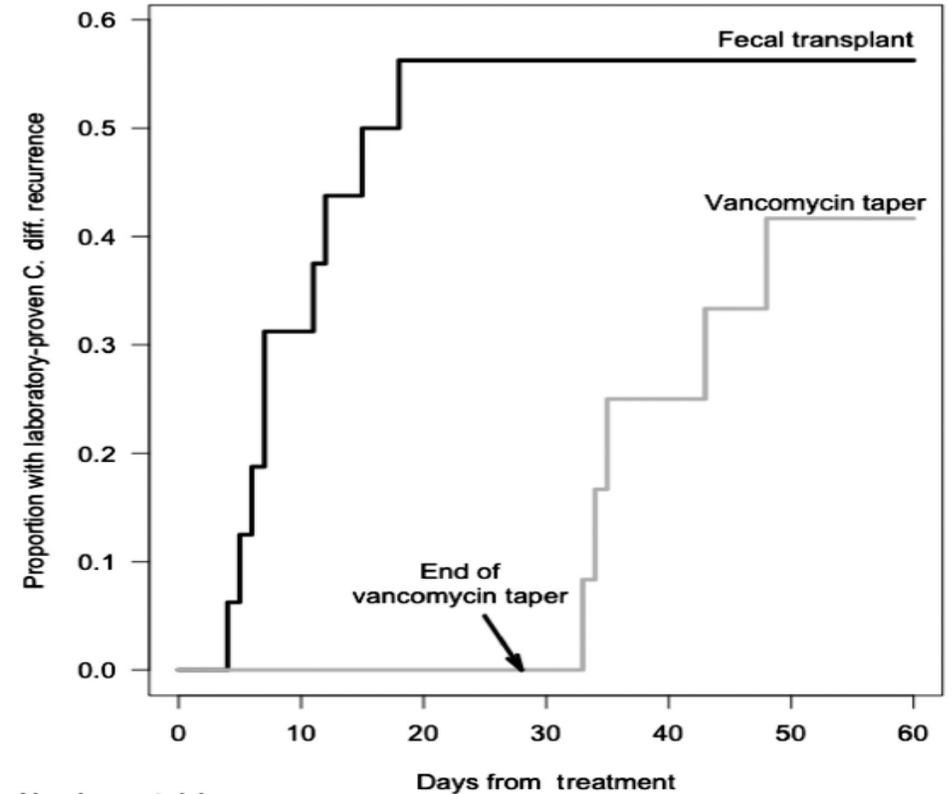
✓ Critères exclusion :

- Immunodépression
- ICD Compliquées
- Pathologie digestive chronique

Résultats

Analyse intermédiaire, arrêt de l'étude

- ✓ 30 patients inclus, 16 TMF et 14 vanco taper.
- ✓ Récidives à 120 jours :
 - 9/16 TMF (56,2%)
 - 5/12 Vanco (41,7%)
- ✓ Succès 43,8% TMF vs 58,3% vanco



FMT : do we need harmonization ?

Galpérine T., Sokol H., Guéry B.
Clin Infect Dis. 2017. 1;64:1292



- ✓ Délai d'administration TMF par rapport à émission du donneur < 48h (versus 6 h habituellement) :
 - Effet sur la viabilité bactérienne
- ✓ Age moyen des donneurs 50 ans
- ✓ 37.5% des patients n'ont pas pu retenir complètement le lavement (50g de selles dilution dans 500ml, volume injecté 500ml).

TMF par lavement :

→ Les administrations répétées sont associées à un taux plus élevés de guérison par lavement (échec de la procédure) (cf Lee CH Jama 2016)

TMF et ICD

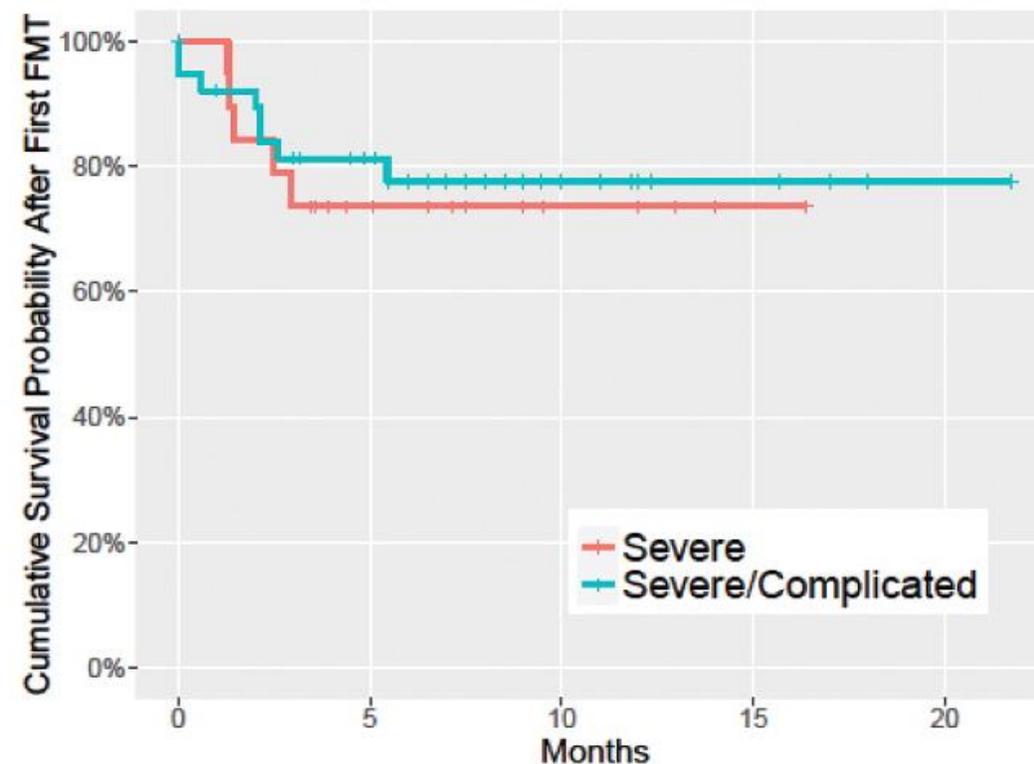
- Efficacité indiscutable en prévention de la récurrence chez les patients ayant une ICD multi-récurrente (≥ 2 récurrences).
- Autres indications à l'avenir dans l'ICD ?

Approach

Monika Fischer MD, MSc¹ Brian Sipe MD², Yao-Wen Cheng MD¹, Emmalee Phelps BS¹, Nicholas Rogers MD¹, Sashidhar Sagi MBBS¹, Matthew Bohm DO¹, Huiping Xu PhD³, Zain Kassam MD, MPH, FRCPC^{4,5}

- ✓ Monocentrique,
- ✓ 57 sévères et sévères-complicquées CDI
Dont 38 sévères-complicquées
 - Mégacolon toxique 23.7%
 - Choc 29%

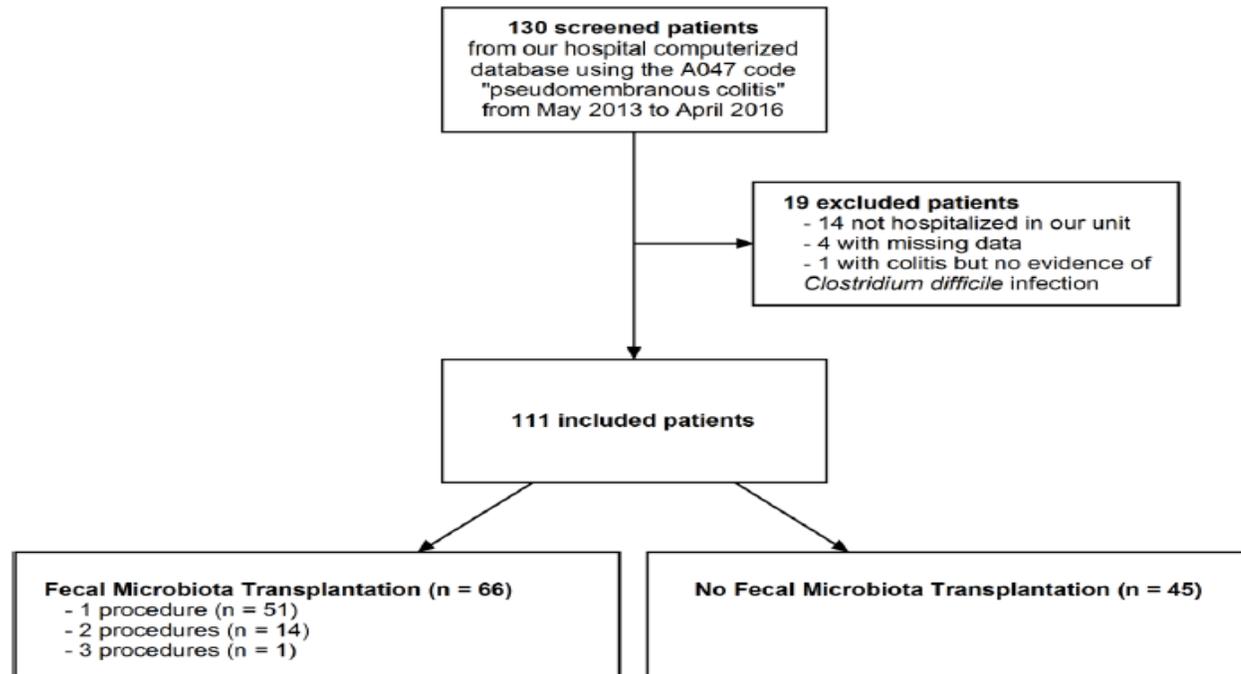
- ✓ **Guérison**
 - Global 91% (52/57)
 - Sévère 100%
 - Sévère-complicquée 87%
- ✓ **Survie** 94.7% à 1 mois, 78.6% à 3 mois



Infections

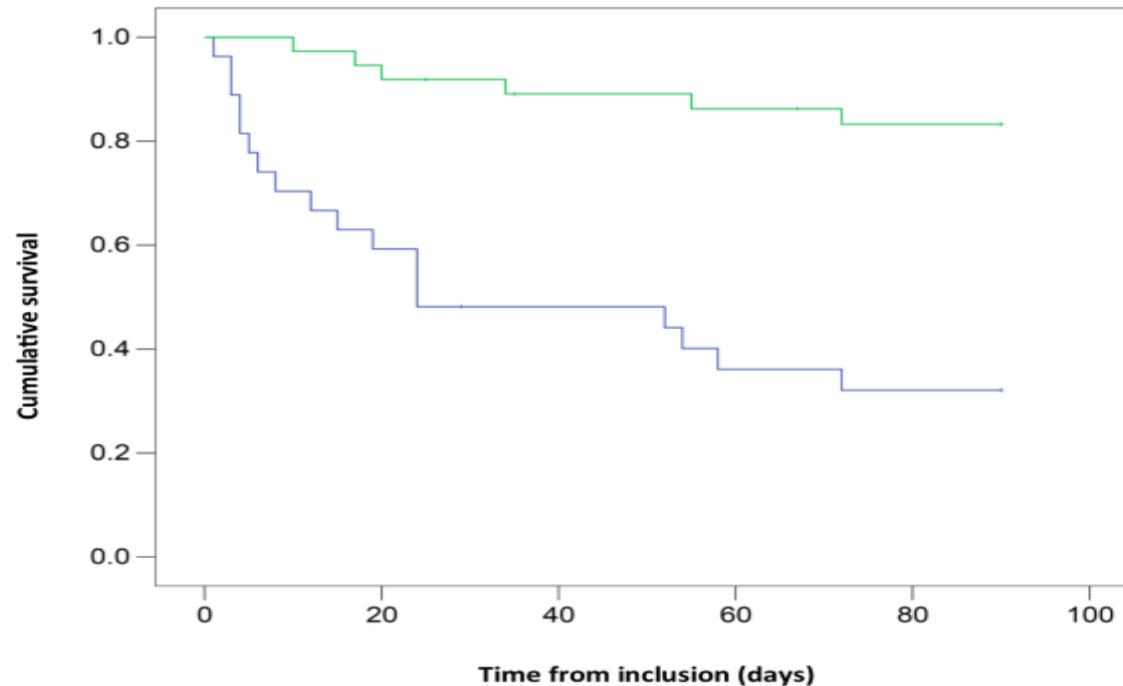
Marie HOCQUART^{1,2}, Jean Christophe LAGIER¹, Nadim CASSIR¹, Nadia SAIDANI¹, Carole ELDIN¹, Jad KERBAJ¹, Marion DELORD¹, Camille VALLES¹, Philippe BROUQUI¹, Didier RAOULT^{1,*}, Matthieu MILLION¹

- ✓ Etude rétrospective ayant inclus tous les patients hospitalisés à l'Hôpital nord de Marseille entre mai 2013 et avril 2016
- ✓ Souche O27 ou forme sévère/compliquée : Vanco 500x4/j 2j avant et 4j après TMF





a. Severe CDI



87.9%

57.8%

Number at risk

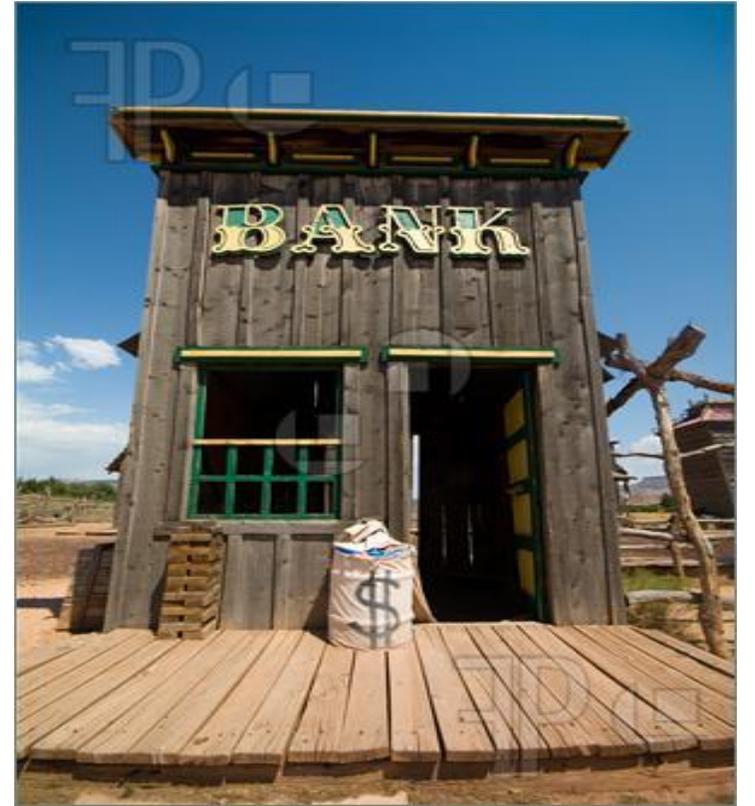
FMT	37	34	31	30	28	28
No FMT	27	16	12	9	8	8

- **Rétrospectif, monocentrique**
- **Mélange les définitions des formes sévères et compliquées :**
 - Severe colitis was defined by leukocytes > 15 G/L, albumin < 30 g/L, serumcreatinine > 130 μmol/L or > 1.5 times the baseline, peritonitis, occlusive syndrome, megacolon or signs of shock.
- **Bras non TMF: tout est permis même le MTZ !!....**

Actualisation recommandations en 2017 :

- ✓ Alternative à la chirurgie **dans les formes compliquées** en concertation multidisciplinaire.
- ✓ Place dans les sévères ?

L'avenir : Banque



Banque de donneur



- ✓ Congélation aussi efficace que l'utilisation de selles fraîches
- ✓ Validité de congélation ? : 12 mois-24 mois ?

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

Screening feces sample



fecal donation



Storage in biobank



Preparation of fecal suspension



Fecal Microbiota infusion



Donor Screening Results

n=165
100%

• 94 excluded via email (57%)

- 62% Age > 50 years
- 26% Feces delivery not <2h
- 6% BMI > 25
- 6% other

n=71
43%

• Questionnaire: 50 excluded (71%)

- 27% obesity
- 17% age > 50 years
- 14% (history of) depression
- 9% substantial comorbidity
- 7% health care worker
- 7% (close relative with) IBD

n=21
12.7%

• Feces screening: 11 excluded (59%)

- 44% *D. fragilis*
- 5% *D. fragilis* + *B. hominis*
- 5% *D. fragilis* + *C. jejuni*
- 5% *E. histolytica*

n=10
6.1%

• Serum screening: 0 excluded (0%)

n=10
6.1%

• Repeat screening: 6 excluded (60%)

- 2 *B. hominis*
- 1 ESBL+ *E. coli*
- 2 excluded 3mons (GI infection)
- 1 donor withdrawal

2.4%

Suitable as donor

Le futur : voie d'administration

Voie actuelle d'administration

- ✓ Sonde naso-duodénale
- ✓ Lavement
- ✓ Coloscopie

Pas de différence prouvée de la supériorité
d'une voie sur une autre



Le futur – voie d'administration

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

15 Capsules/j, pdt 2 jours (crapsules !)

18/20 = 90% guérison (8 semaines)

4 patients ont eu 2 cures.



Younster I. JAMA 2014; 312, 1772-78

Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Randomized Clinical Trial

Dina Kao, MD, FRCPC; Brandi Roach, RN; Marisela Silva, MD; Paul Beck, MD, PhD, FRCPC;
Kevin Rioux, MD, PhD, FRCPC; Gilaad G. Kaplan, MD, FRCPC; Hsiu-Ju Chang, MSc; Stephanie Coward, MSc;
Karen J. Goodman, PhD; Huiping Xu, PhD; Karen Madsen, PhD; Andrew Mason, MBBS; Gane Ka-Shu Wong, PhD;
Juan Jovel, PhD; Jordan Patterson, MSc; Thomas Louie, MD, FRCPC

Essai randomisé, multicentrique, Canada

Objectif : évaluer si la TMF par capsule est non inférieure à la TMF par coloscopie
(marge 15%)

Critère d'évaluation : proportion de patient sans récurrence à 12 semaines

116 patients (57 capsules-59 coloscopie)

40 capsules ; 360mL par coloscopie

Pas de différence entre les deux groupes (51/53) groupe capsule vs 50/52) ; 96,2%
succès

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

The Journal of Infectious Diseases® 2016;214:173–81

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 Vulic,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

¹Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ²Miriam Hospital, Women's Medicine Collaborative, Providence, Rhode Island; ³Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; ⁴Seres Therapeutics, Cambridge, and ⁵Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

✓ SER-109 : selles de donneurs sains traitées par l'alcool (spores) and encapsulées

✓ **Phase 1b :**

- Cohort
- Cohort
- Endpoints

✓ Guérison complète

✓ Peu d'EI (d

✓ Greffe très

✓ **Phase 2 EC**

✓ 89 patients

✓ Analyse intermédiaire (8 semaines)

✓ SER-109 : 44% (26/59) récurrences versus 53% (16/30) pour le groupe placebo

Phase III en cours... A suivre

Le futur : décolonisation
bactéries multi résistantes ?

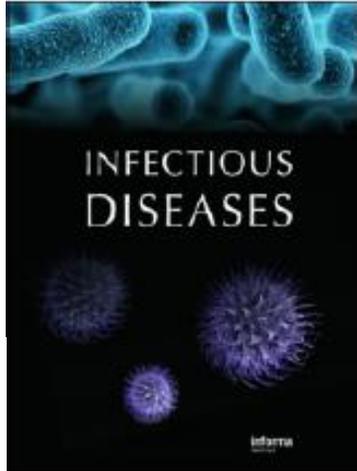
Eradication BHRe

REVIEW ARTICLE

Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review

Amee R. Manges^a, Theodore S. Steiner^b and Alissa J. Wright^b

Amee R. et al (2016) Infectious Diseases



- ✓ Case report dans la littérature
- ✓ Essais cliniques en cours
- ✓ Essai terminé : RGNOSIS

Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage?

B. Davido^a, R. Batista^b, H. Michelon^c, M. Lepointeur^d, F. Bouchand^c,
R. Lepeule^e, J. Salomon^a, D. Vittecoq^f, C. Duran^a, L. Escaut^f, I. Sobhani^g,
M. Paul^h, C. Lawrence^d, C. Perronne^a, F. Chast^b, A. Dinh^{a,*}

^a*Infectious Diseases Unit, Raymond Poincaré Teaching Hospital, APHP, Versailles Saint-Quentin University, Garches, France*

^b*Pharmacy Department, Cochin Teaching Hospital, APHP, Paris Descartes University, Paris, France*

^c*Pharmacy Department, Raymond Poincaré Teaching Hospital, APHP, Versailles Saint-Quentin University, Garches, France*

^d*Microbiology Laboratory, Raymond Poincaré Teaching Hospital, APHP, Versailles Saint-Quentin University, Garches, France*

^e*Antimicrobial Stewardship Unit, Henri Mondor Teaching Hospital, APHP, Paris-Est Créteil-Est University, Créteil, France*

^f*Infectious Diseases Unit, Bicêtre Teaching Hospital, APHP, Paris-Sud University, Le Kremlin-Bicêtre, France*

^g*Gastroenterology Department, Henri Mondor Teaching Hospital, APHP, Paris-Est Créteil-Est University, Créteil, France*

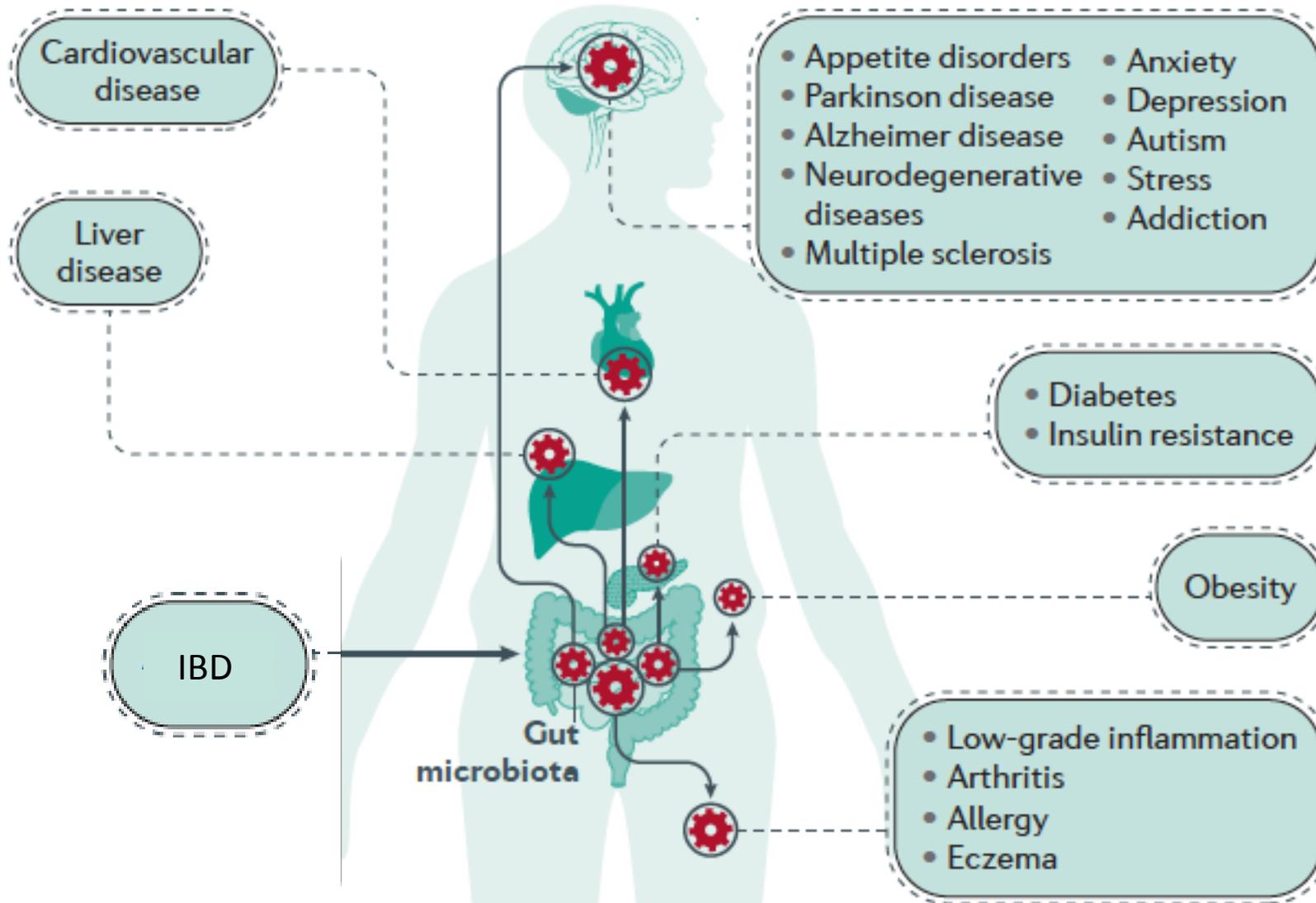
^h*Pharmacy Department, Henri Mondor Teaching Hospital, APHP, Paris-Est Créteil-Est University, Créteil, France*

Eradication : 3/8

TMF et BHRe

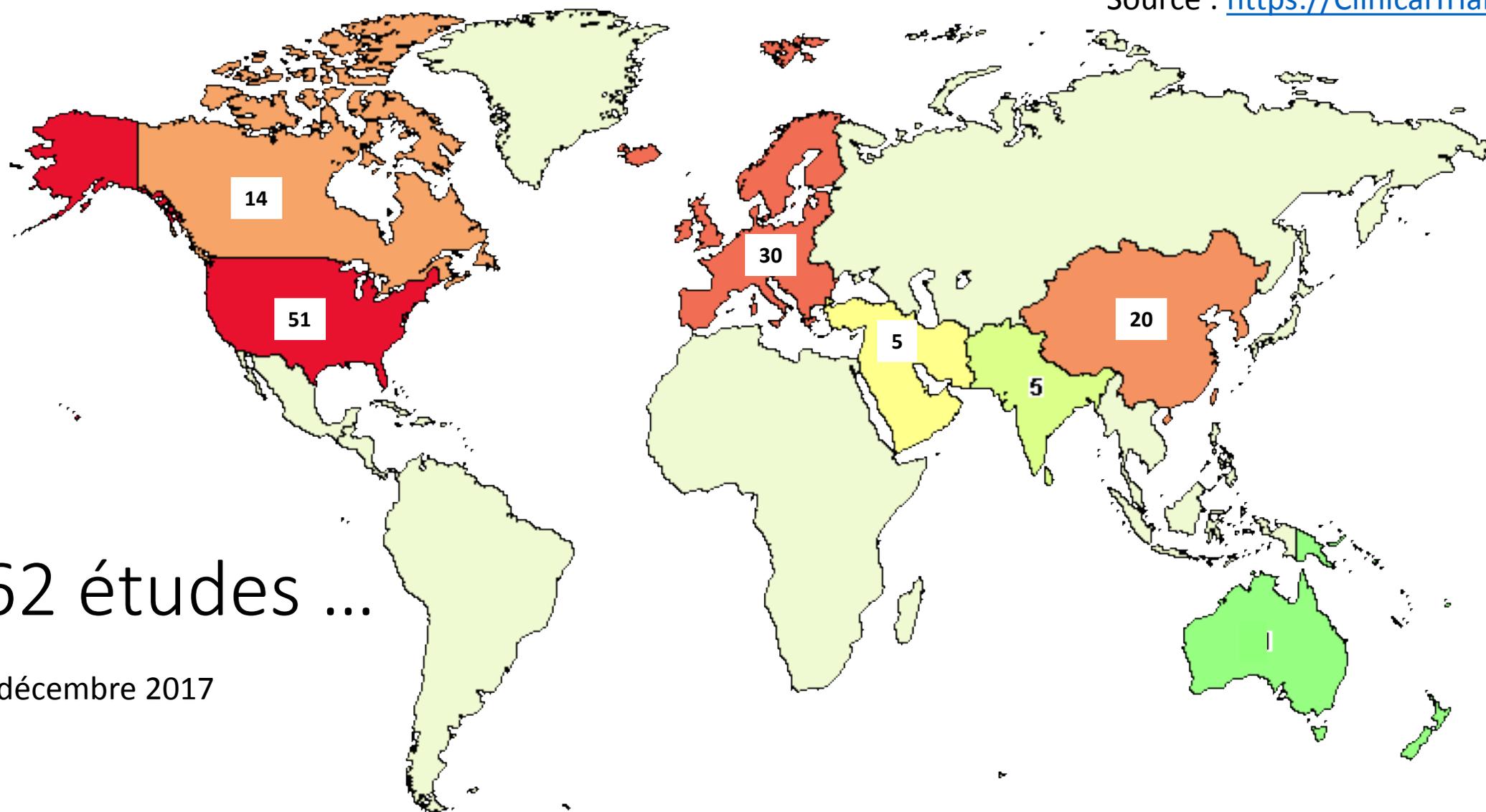
- ✓ Non recommandée actuellement
- ✓ Etude RGNOSIS, ESCMID 2018
- ✓ Problème de faire un traitement chez des patients asymptomatiques dont on ne connaît pas bien les conséquences sur le long terme

Autres avenir thérapeutique ?



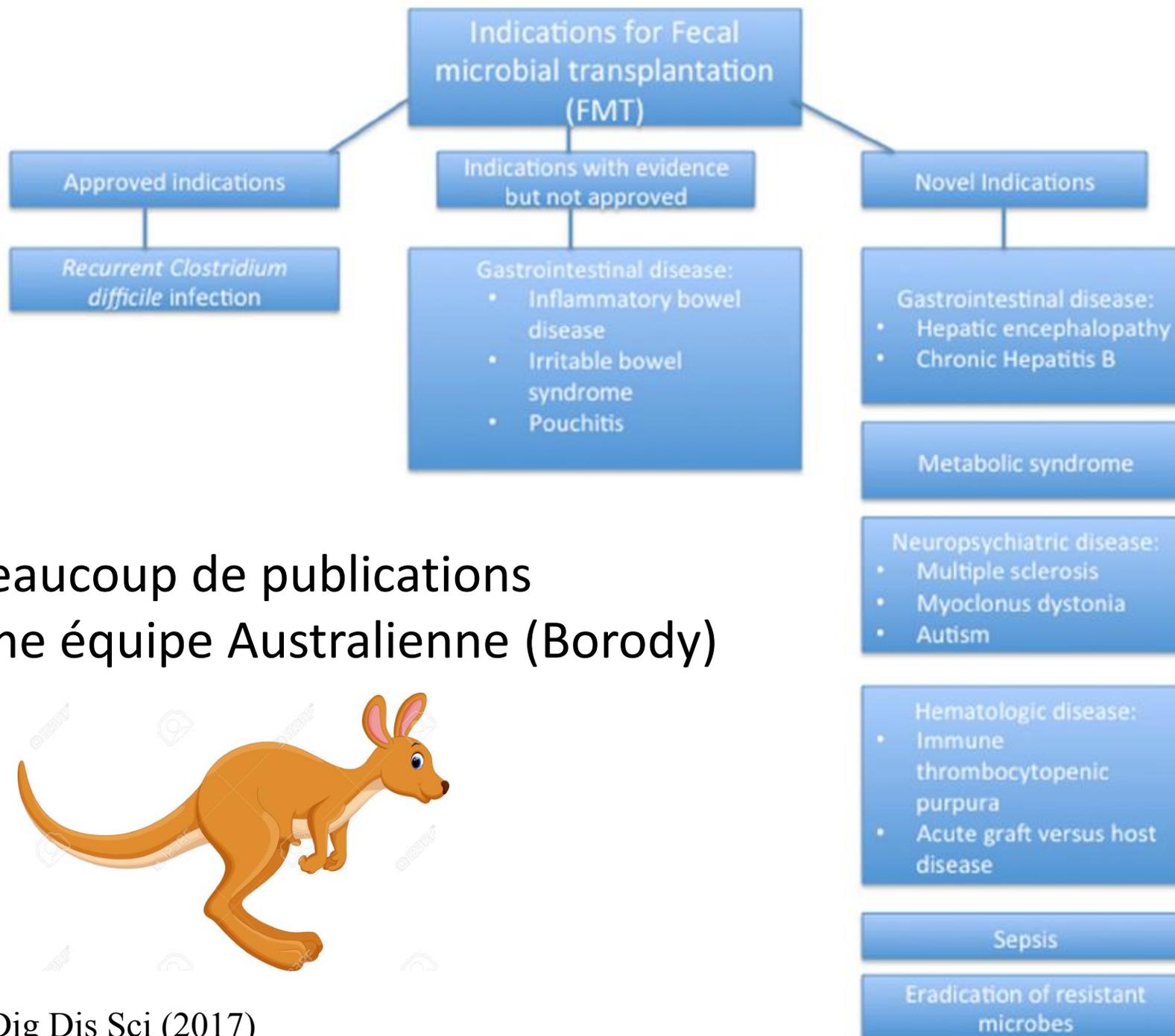
95 Essais cliniques en cours (hors IBD) ...

Source : <https://ClinicalTrials.gov> 2017



162 études ...

13 décembre 2017



Beaucoup de publications de la même équipe Australienne (Borody)



Fantaisiste ?

Background

Alopecia areata is an autoimmune, inflammatory condition of the hair follicle. It is classified as patchy, totalis and universalis, depending on the degree of hair loss. *Clostridium difficile* infection (CDI) is increasingly being treated successfully with fecal microbiota transplant (FMT). FMT and gut microbiota have recently emerged as potential immunomodulators.

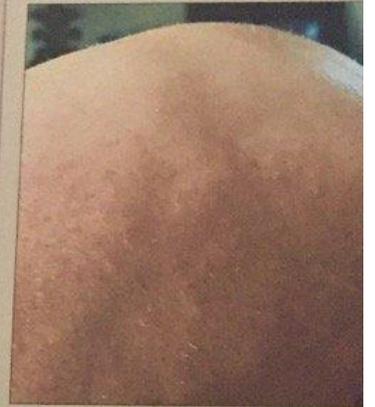
Case

➤ **38 year-old man with alopecia universalis since age 16 presented with bloody diarrhea and abdominal pain.**

- Laboratory evaluation revealed leukocytosis with abdominal CT showing inflammation of the terminal ileum. Stool *C. difficile* PCR was positive.
- Patient improved on metronidazole, however, he had two further episodes with similar symptoms and *C. difficile* positive stools requiring treatment with oral vancomycin.
- FMT was then performed and he experienced sustained resolution of recurrent abdominal symptoms.
- At follow-up 8 weeks later, he reported new hair growth on his head, face and arms. Three years later, he continues to have patchy hair growth on his scalp and face which he shaves regularly.

➤ **An 18 year-old patient with severe ileocolic Crohn's disease and recurrent CDI.**

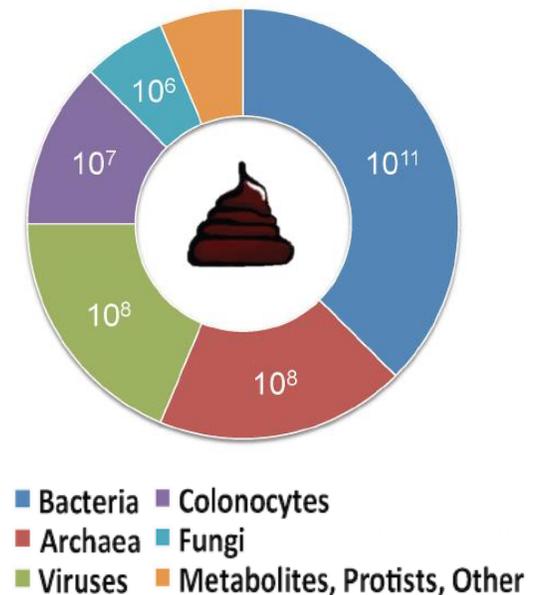
- Patient was treated with FMT after failing multiple courses of antibiotics for recurrent CDI.
- He had been diagnosed with alopecia universalis about 1 year prior to FMT which was treated with intralesional corticosteroid injections with no measurable improvement. At that time, he was persistently noted to have stage S4b alopecia (95-99% hair loss) despite intralesional injections.
- After FMT, the patient had a significant improvement in his hair loss of at least 2 grades to a stage S2 (25-49% hair loss).



This figure shows hair regrowth in a 38-year-old man with alopecia universalis after FMT. A picture of his scalp with fine, patchy hair growth (top) and his face showing fine hair re-growth on his chin (bottom).

La FMT hors *C difficile*

- Multiples FMT : intérêt des capsules !!!
- Choix du donneur en fonction des caractéristiques de son microbiote et de la pathologie.
 - Richesse/diversité
 - Espèces bactériennes
 - Fonctions microbiennes



Registre pour l'avenir

Cohorte Sécurité de la transplantation de MICrobiote Fécale = Cohorte COSMIC.
SNFGE-SPILF

✓ **Objectif principal** : caractériser la sécurité de la TMF à court et moyen terme.

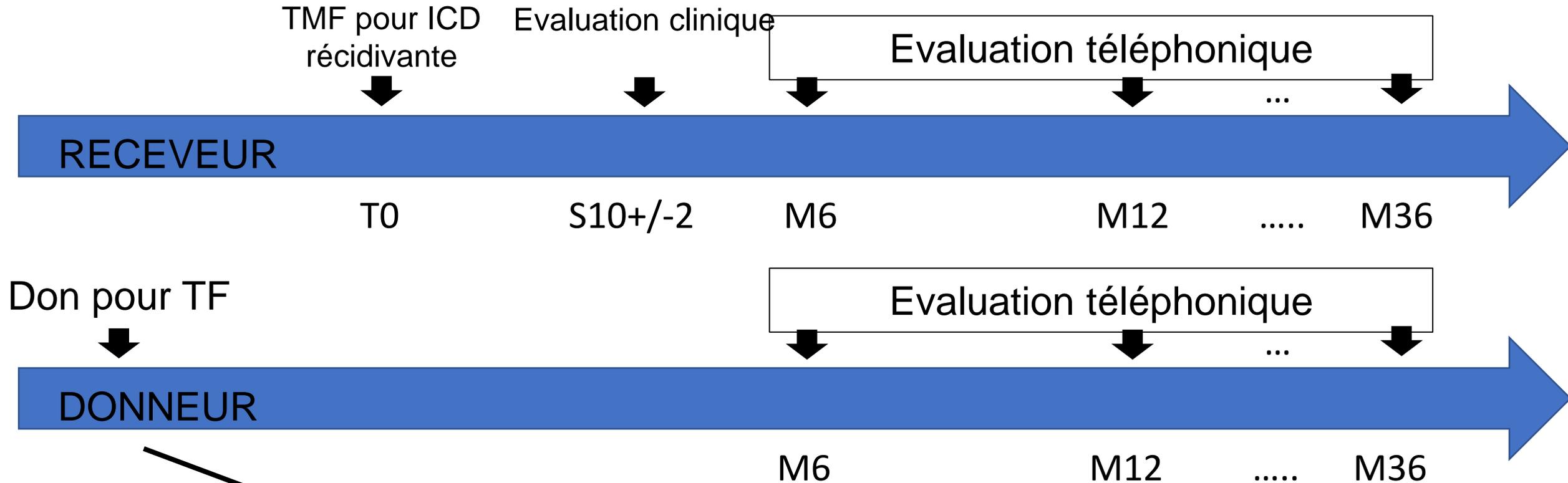
✓ **Objectifs secondaires**

- évaluer l'efficacité de la TMF dans les ICD récidivantes
- identifier les facteurs influençant l'efficacité de la TMF dans les ICD récidivantes parmi (i) les caractéristiques cliniques des donneurs, (ii) les caractéristiques cliniques des receveurs, (iii) la méthode de préparation et d'administration de la préparation fécale.
- évaluer l'effet de la TMF sur le transit intestinal et sur le poids à long terme

350 TMF sur 3 ans

Cohorte COSMIC

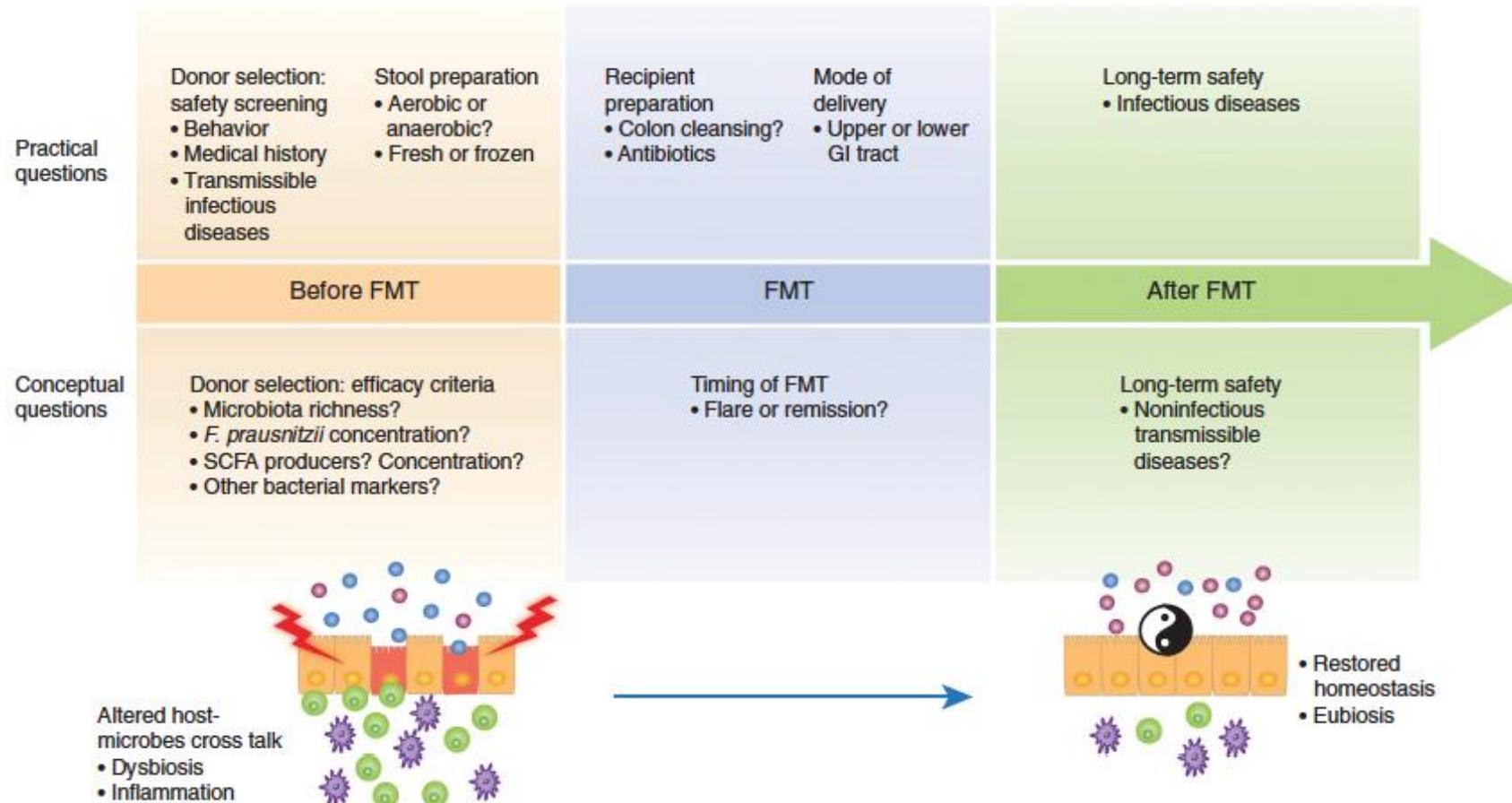
Cohorte Sécurité de la Transplantation de Microbiote Fécale



3 aliquots de selles brutes et de selles transformées pour collection biologique (-80°C)
En plus des aliquots « réglementaires »

350 TMF.

Nombreuses questions à résoudre ...



Remerciements

- ✓ F. Barbut et A. Mosca pour l'utilisation de plusieurs de leurs diapositives dans cette présentation.
- ✓ Toutes les personnes qui ont participé pour l'enquête Française.