



UNIL | Université de Lausanne



Faculté de biologie et de médecine

Traitement non antibiotique des infections à *Clostridioides difficile*

Dr Katérina Tatiana Galpérine, MER, Pd

Service des Maladies Infectieuses CHUV Lausanne

Mardi 18.11.2025

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation :

Orateur : Pas de lien intérêt



UNIL | Université de Lausanne



Faculté de biologie et de médecine

Traitement Préventif

Vaccin



- Quelle population ?
- 2024 : Vaccin ARNm nanoparticules lipidiques (LNP)
- Cible plusieurs Ag (TcdA, TcdB) et facteurs de virulence non-toxiques (protéines..).
- Modèles murins : efficacité
 - Protection contre souche « mortelle » et récidivante
 - Réduction de la colonisation bactérienne

Bref pas pour maintenant ...



UNIL | Université de Lausanne



Faculté de biologie et de médecine

Traitement préventif de la récurrence

Bezlotoxumab : Ac monoclonal humanisé

- Zinplava® : supprimé à la vente - décision de Merck
- Raison non communiquée
- Révision des recommandations en France (2026), Suisse





Traitement préventif de la récurrence

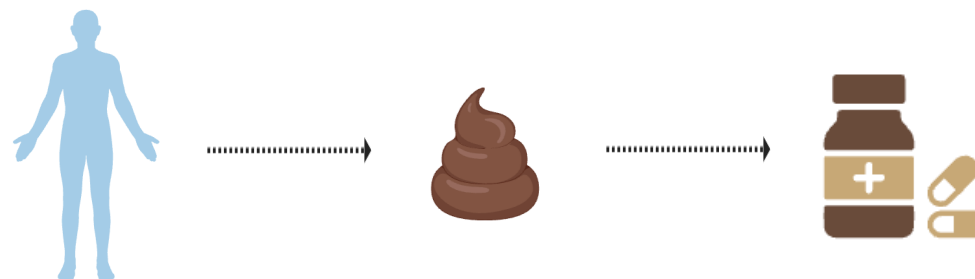
« Live biotherapeutics products »

Produits biothérapeutiques vivants

Quelle différence entre les probiotiques et les LBP ?

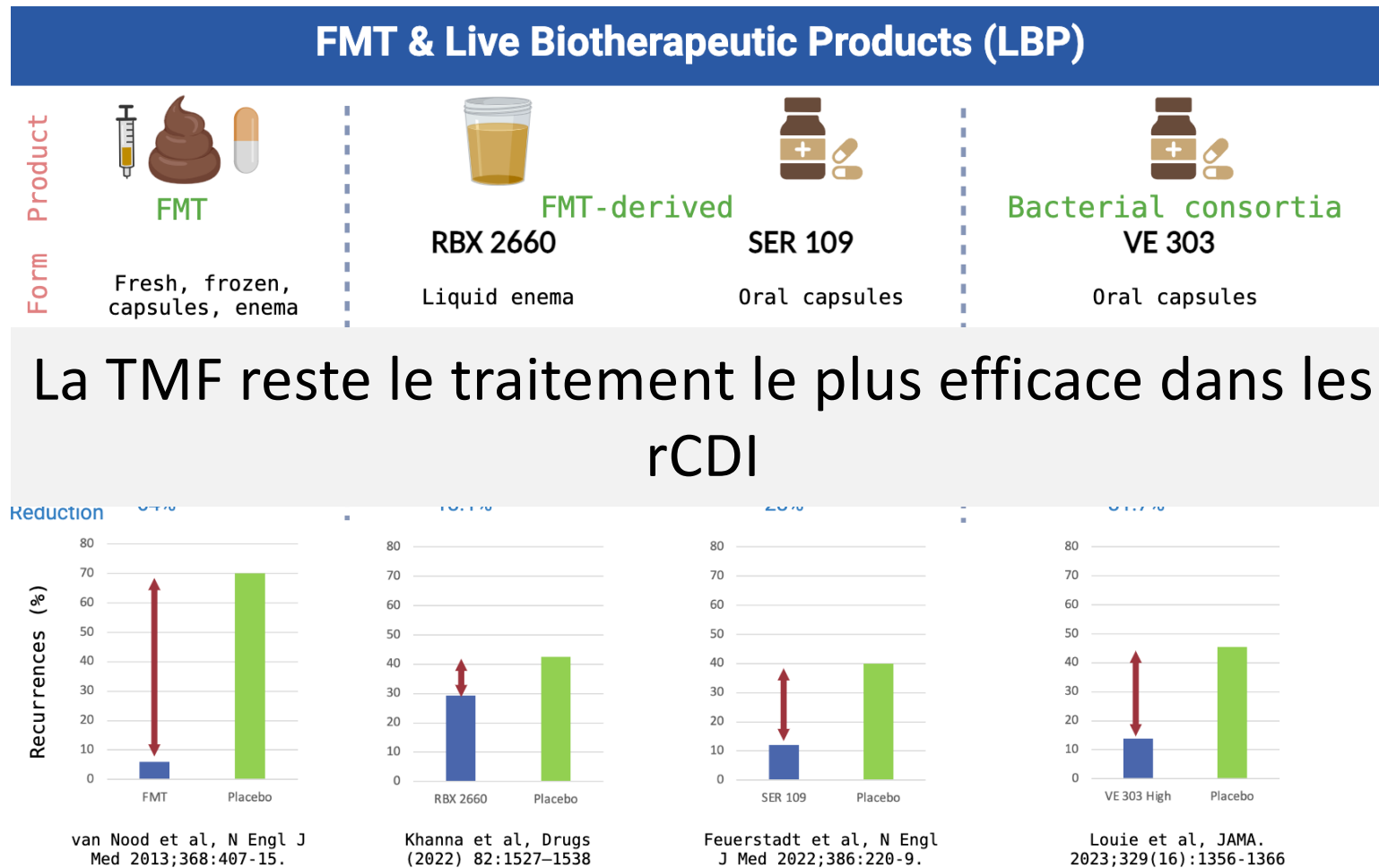
<i>'Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a <u>health benefit on the host</u>'</i>	
Healthy population	Sick population
Dietary supplements	Drugs
"Probiotics"	"Pharmabiotics"
Food supplements or Food for specific medical purposes	Live Biotherapeutic Products  

LBT – donneurs



Nom du Produit	RBX2660	SER-109	VE303
Type de Produit	Idem - Transplantation de Microbiote Fécal (FMT)	Spores - Transplantation de Microbiote Fécal (FMT)	Consortia Bactérien
Traitement des Selles	Dilution (solution saline 0,9 % / polyéthylène glycol)	Enrichissement en spores (50-70 % éthanol 2h de traitement)	Culture bactérienne (8 souches de <i>Clostridiales</i>)
Mode d'Administration	Lavement liquide	4x Capsules orales	2x / 10x Capsules orales (faible / haute dose)
% Réduction récidive	13,1 %	28,0 %	8,5 % / 31,7 %
Variation entre les lots	❌ Oui	❌ Oui	✅ Non
Caractérisation de la Composition	❌ Non	❌ Non	✅ Oui
Risque de Transmission de Pathogènes (AMR)	⚠️ Possible	⚠️ Possible	✅ Limité

Les LBT aussi efficaces que la TMF dans les ICD ?



Perspectives ? LBP

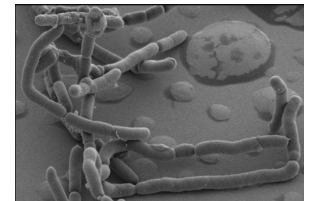
Probiotique nouvelle génération



Faecalibacterium Prausnitzii :

- Bactérie strictement anaérobie (embranchement des Firmicutes)
- Représente à elle seule ~5 % du microbiote intestinal (volontaire sain)
- % diminué en pathologie (ex. MICI)
- Effets immunomodulateurs

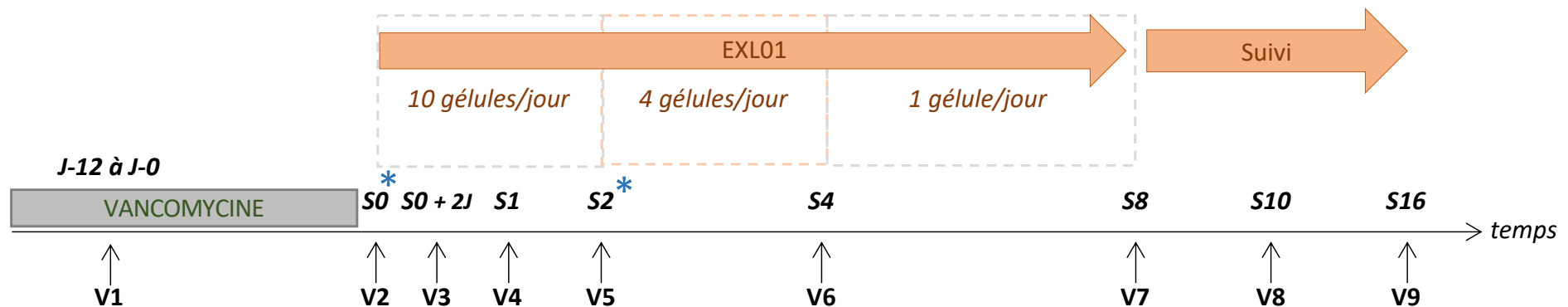
Avec la courtoisie d'Harry Sokol - Nicolas Bénéch



Etude en cours dans les rICD



- Etude LIVEDIFF – Phase I-II terminée
- Adultes : 3ème épisode ICD (PCR + ≥ 3 selles liquides/24h + décision de traitement) – (évolution sous traitement)
- Résolution à 8 semaines
- Phase III en cours

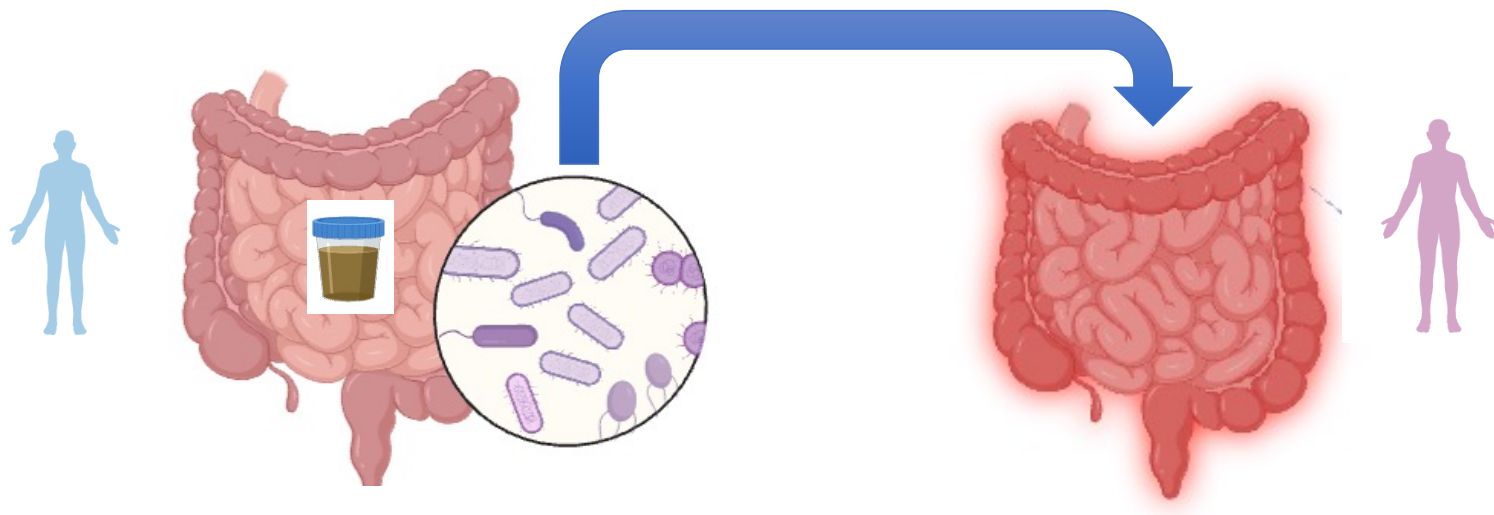




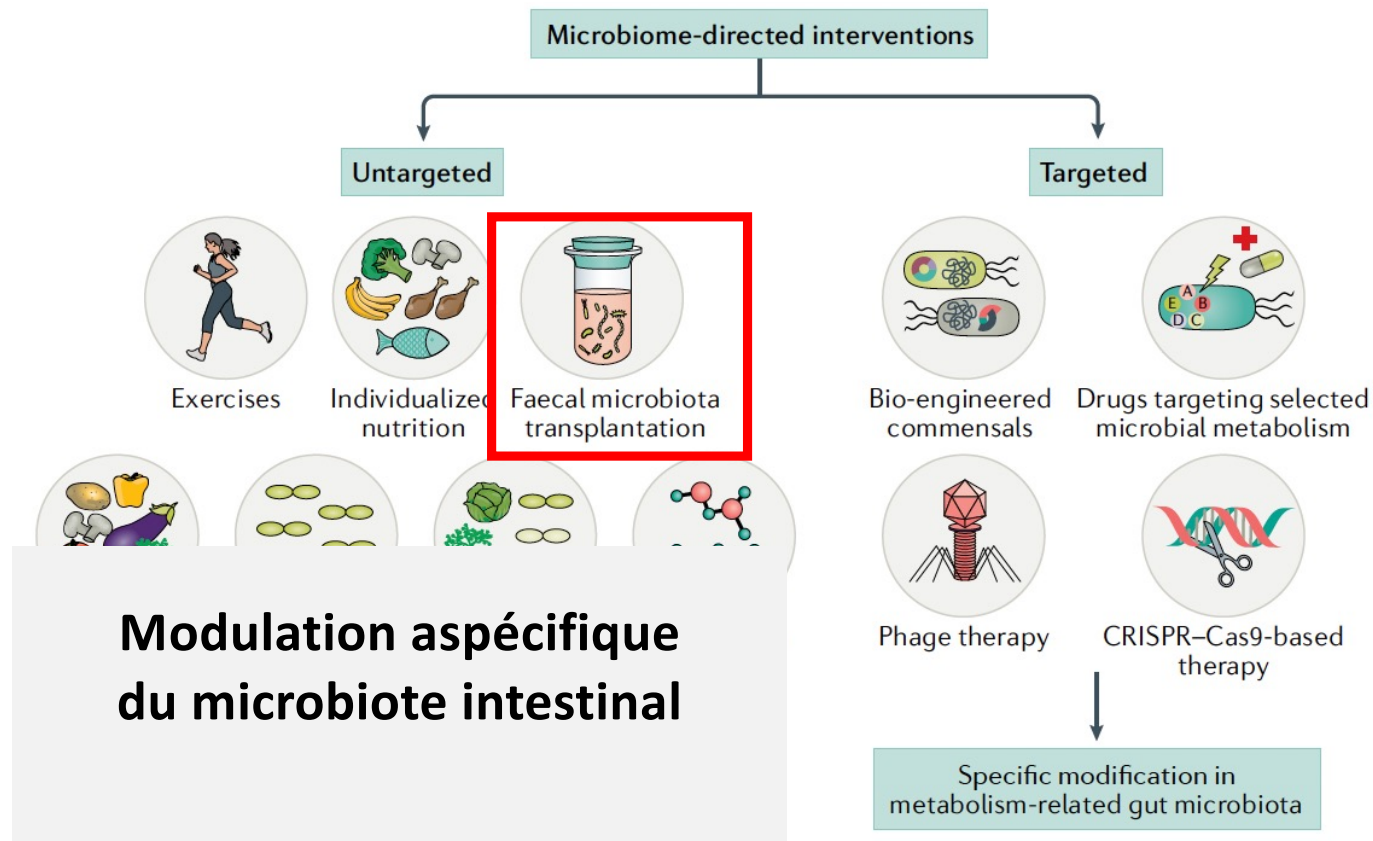
Transplantation de Microbiote Fécal (TMF)

Définition

Transfert d'un microbiote intestinal peu modifié d'un sujet sain sélectionné (donneur) à un patient avec une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal



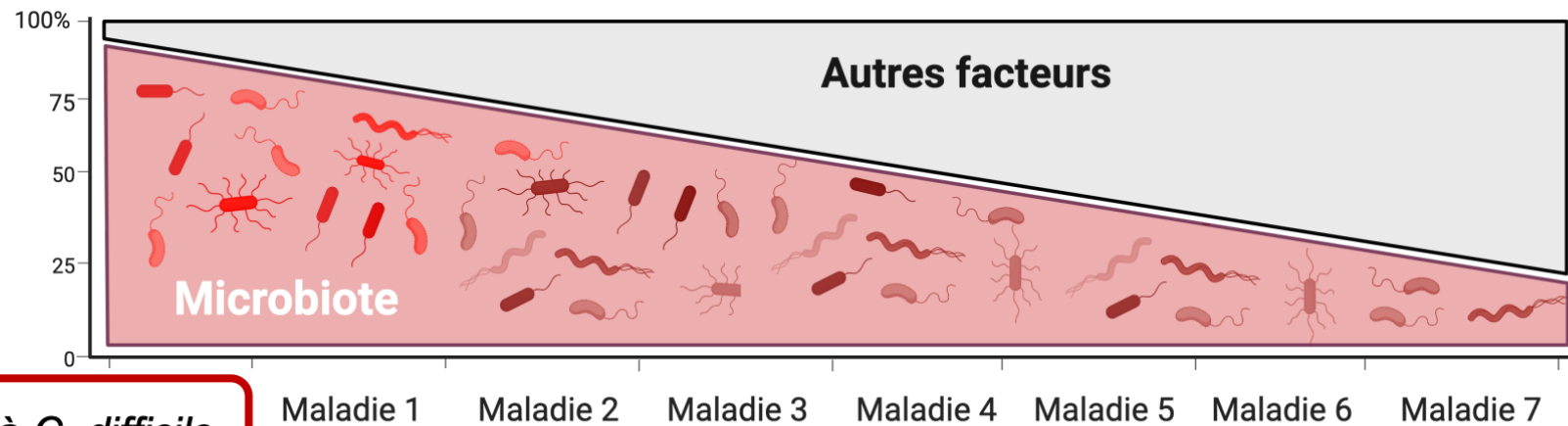
Comment définir la TMF ?



TMF : Seul traitement permettant le transfert d'un écosystème complet

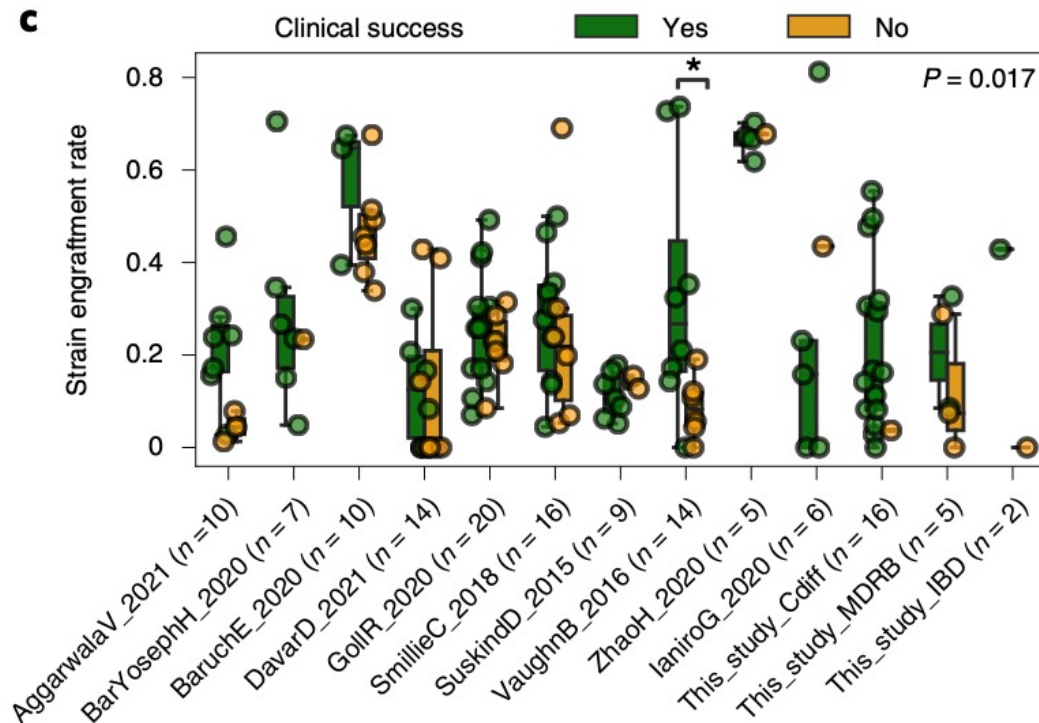
Déterminants de l'efficacité de la TMF

Imputabilité dans la
physiopathologie



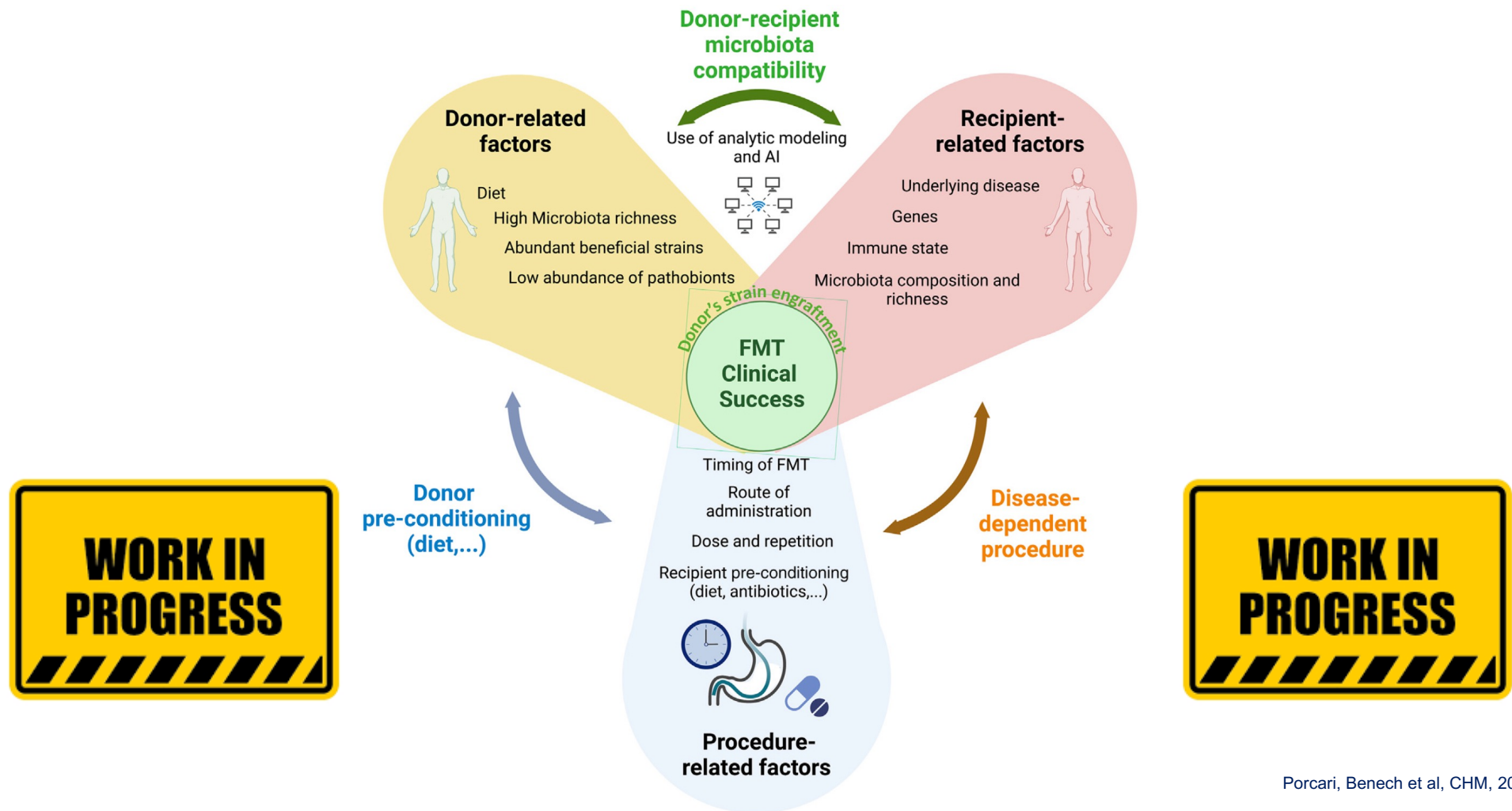
Colite à *C. difficile*

Efficacité : colonisation des souches donneur vers le receveur ?

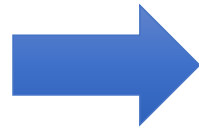
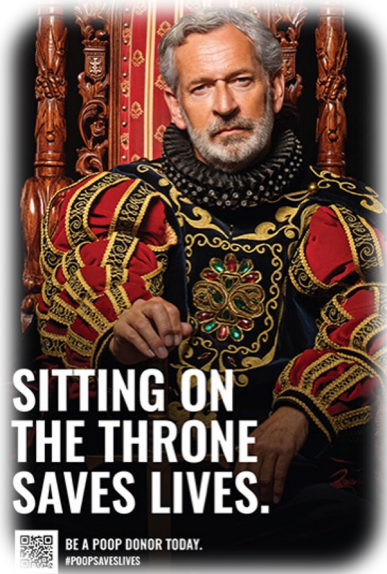


- ✓ méta-analyse métagénomique de 226 triplets donneur-receveur (pré- et post-TMF) dans 8 pathologies différentes
- ✓ **Transfert élevé du donneur vers le receveur est associé à une probabilité de succès clinique après TMF ($p = 0,017$), toutes indications confondues.**

Déterminants de l'efficacité de la TMF



DONNEUR



MÉDICAMENT













PATIENT



POUR QUI EN 2025 ?



Pour Qui : uniquement dans les ICD

INDICATIONS	 ESCMID 2021	 IDSA 2021	 UEG 2021	 aga American Gastroenterological Association 2024
3^{ème} épisode ICD (2^{ème} récurrence)				
Formes compliquées en alternative chirurgie				 1^{ère} récurrence Patient à risque

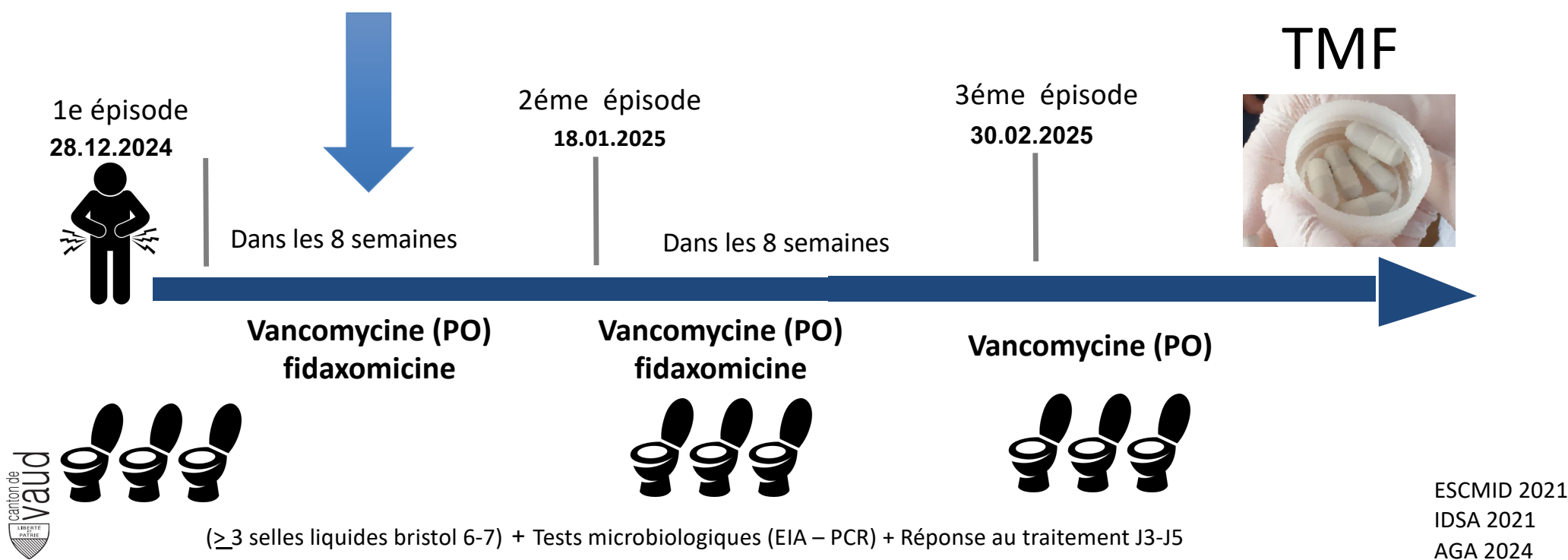
Quelle efficacité de la TMF dans les rICD* ?

Efficacité **TMF 80-95%** vs **30% antibiotiques** anti-*C. difficile*
vancomycine-fidaxomicine

rICD : Infection récidivante à *C. difficile**

En pratique ?

Réponse au traitement (à J3 évaluation- résolution ≥ 2 jours après fin du traitement)



Quelle voie d'administration ?

✓ **Voie orale** (gélules – congelées -80°C, lyophilisation)

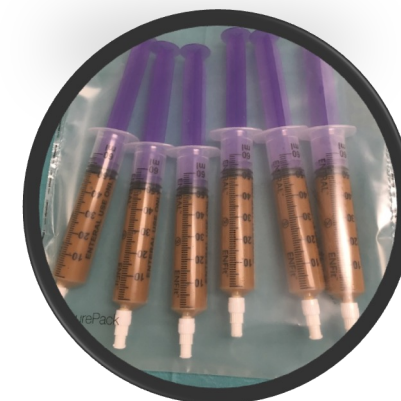
- 15-20 gélules/24h
- 2 jours consécutifs (même jour)

✓ **Voie Basse**

- Coloscopie (200-250 mL)
- (Lavement par voie rectale) (< efficacité) (150-200 mL)

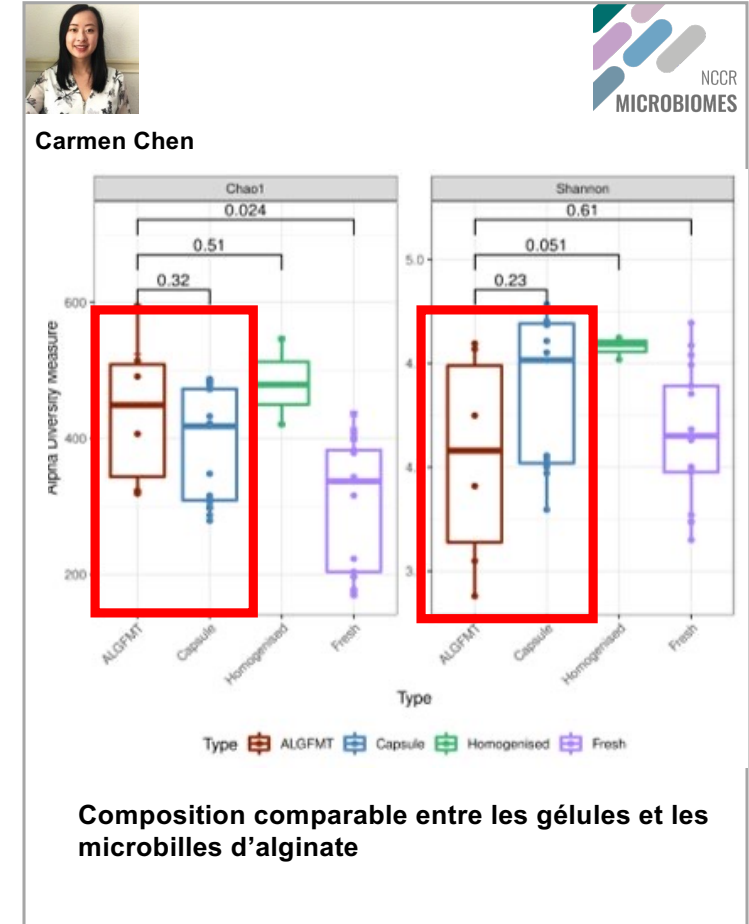
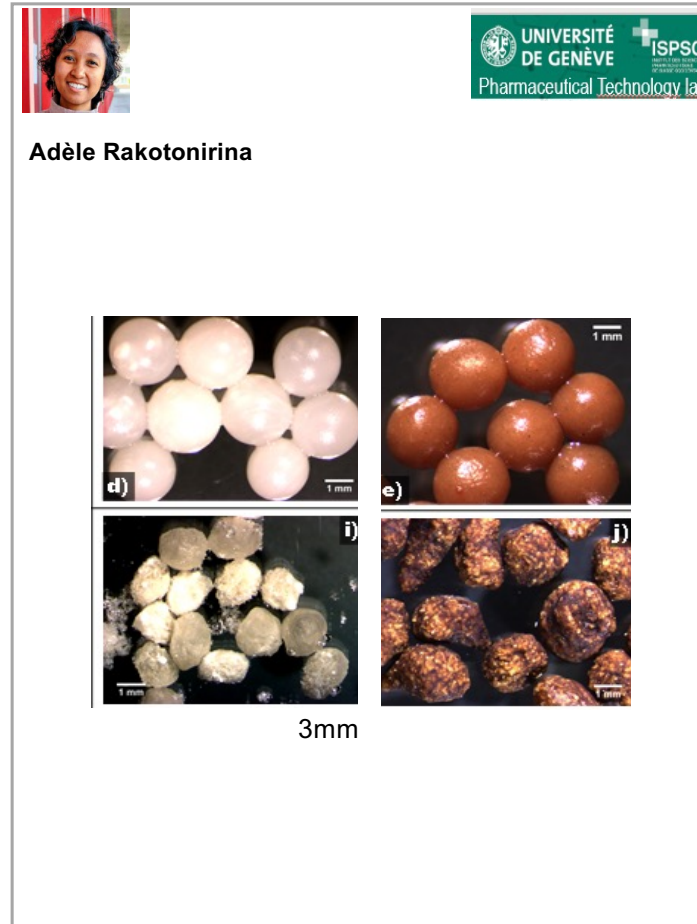
✓ **Voie haute** (sonde/endoscopie)

- Naso-duodénale (50-150 mL)
- Naso-jéjunale
- Gastrique (procédures à respecter)



congélation -80° C, préparation colique

Recherche – Amélioration de la galénique



Rakotonirina A, Galperine T & Allémann E. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2023;22: 929-944
 Rakotonirina A, Galperine T & Allémann E. *Int J Pharm*. 2023;639:122961



Quelle sécurité ?

- ✓ Bien toléré – troubles digestifs mineurs transitoires
- ✓ Événements indésirables graves (EIG) <1%
 - Décès : mauvaise pratique clinique (ESBL) aux USA
 - EIG lié à la procédure par endoscopie ++
- ✓ Registre GFTF : COSMIC (SNFGE/SPILF)

Pour qui ? Immunodéprimés (SOT, allogreffe moelle)

- ✓ Efficacité identique aux immunocompétents (ICD)
- ✓ Pas plus d'effets indésirables
- ✓ Possible de conserver la prophylaxie par TMP-SMX

Pas de contre-indication dans cette population

Pour qui ? Maladies inflammatoires Intestinales

- ✓ Bien vérifier le diagnostic ICD : amélioration sous ATB anti-ICD
- ✓ Efficacité identique
- ✓ **Avant TMF** : coloscopie + calprotectine
- ✓ **Renforcement du traitement MICI si activité** – Risque de flair (5%)
 - ✓ Avant : 4-8 semaine ?
 - ✓ Après TMF prolongation après TMF ?



En pratique

- ✓ Pas de contre-indication à la TMF (sauf perforation)
- ✓ Reporter si antibiothérapie systémique (antibioprophylaxie)
- ✓ Reporter si agranulocytose
- ✓ *Dans l'attente TMF : vancomycine 1 à 2 cp (flacons)/ jour*

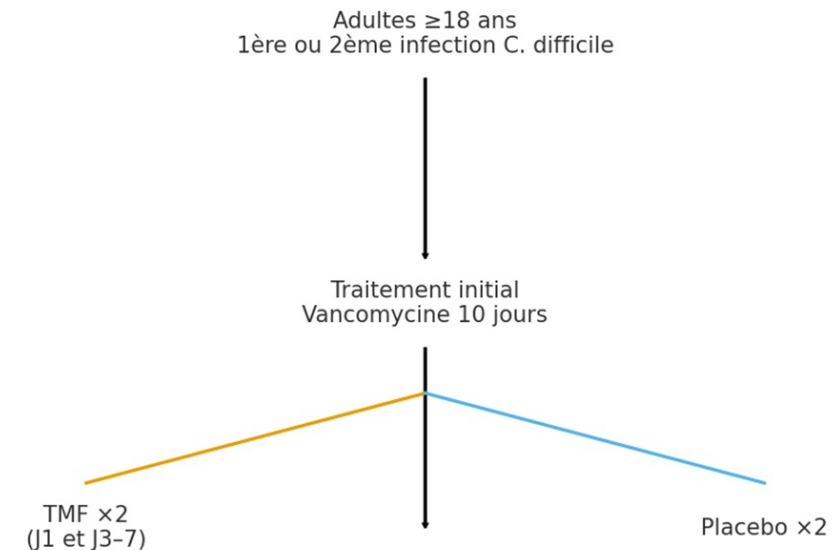
TMF AVANT LE TROISIÈME ÉPISODE ?

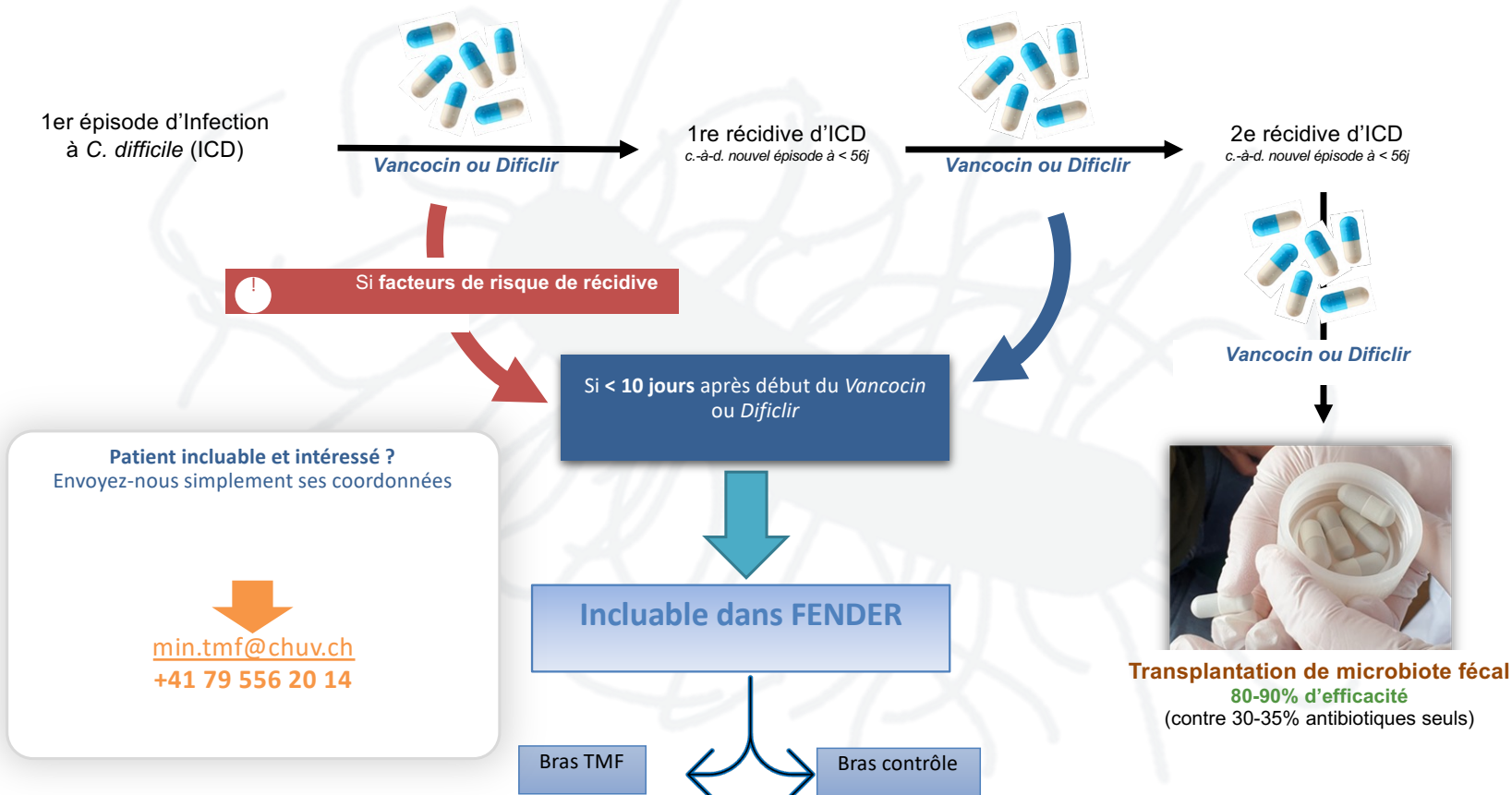


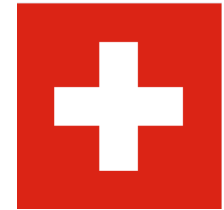
EarlyFMT

- ✓ TMF voie orale (25 capsules x 2) dans 1^{ère} ICD ou 1^{ère} récursive
- ✓ Essai randomisé, double-aveugle, contrôlé vs placebo (n=42)
- ✓ Résolution de la diarrhée S8
- ✓ Inclusion : PCR, MICI
- ✓ Résolution diarrhée :
 - 90% des patients TMF versus 33% placebo
(différence absolue 57%, IC95% 33–81)
 - 1^{ère} infection: 93% (TMF) contre **36%** (placebo)
 - 1^{ère} récursive, 86% (TMF) contre 30% (placebo)

Arrêt en analyse intermédiaire : TMF > placebo







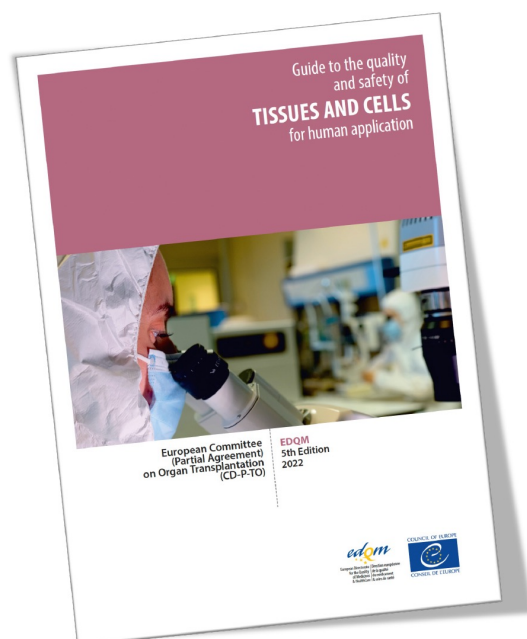
Réglementation de la TMF

Proposition de règlement **SoHO** 14 Juillet 2022

- ✓ Nouveau cadre juridique des substances d'origine humaine destinées à une application humaine
- ✓ **Microbiotes – TMF**



En pratique ? Les aspects techniques

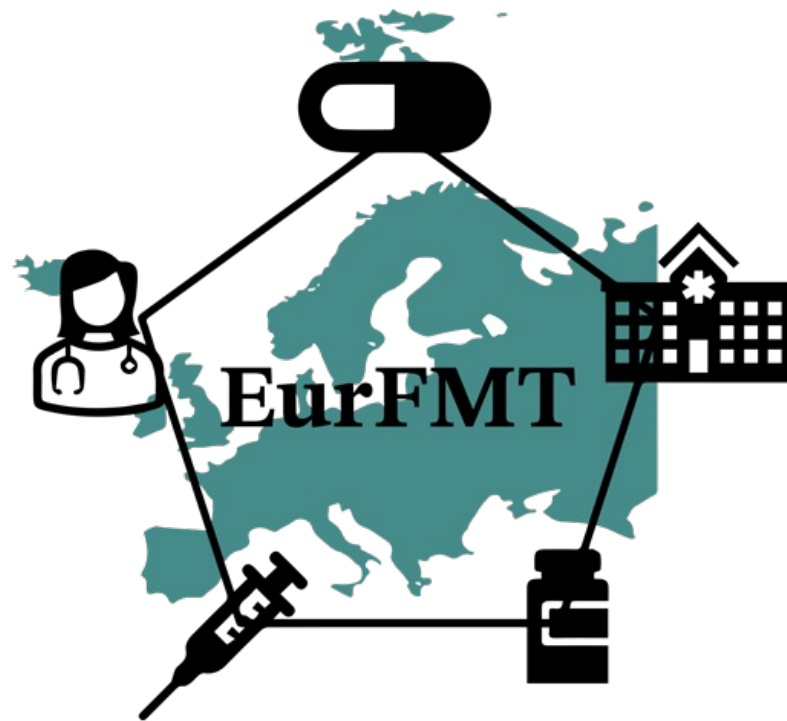


Chapter 32. Intestinal microbiota, page 384

32.1. Introduction.....	384	32.7. Labelling and packaging	390
32.2. Legal status.....	384	32.8. Storage and release	390
32.3. Donor recruitment	385	32.9. Distribution	391
32.3.1. Donor pre-screening	385	32.10. Clinical application.....	391
32.3.2. Donor consent.....	386	32.10.1. Clinical activity documentation and responsibility.....	391
32.3.3. Initial questionnaire for donor selection. .	386	32.10.2. Preparation of the recipient.....	392
32.4. Donor testing.....	387	32.10.3. Thawing of FMT preparations	392
32.4.1. Donor screening for treatment of patients with severe immunosuppression	387	32.10.4. Application methods	392
32.4.2. Donation-specific questionnaires and donor re-testing	387	32.10.5. Use of FMT in severely immunocompro- mised patients	392
32.4.3. Quarantine of faeces donations	387	32.11. Traceability.....	393
32.5. Procurement and processing.....	388	32.12. Biovigilance	393
32.5.1. Procurement	388	32.12.1. Adverse reaction documenting and re- porting.....	393
32.5.2. Laboratory processing	388	32.13. Developing applications.....	393
32.5.3. Quality control	389	32.14. References.....	394
32.6. Quality management	389		
32.6.1. Organisation, personnel and premises ...	389		
32.6.2. Computerised systems (software, coding, packaging, labelling, traceability)	389		

Nouvelle version 2026

Sample type	Analyses
SANG	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CRP, creatinine, ASAT-ALT, bilirubin, FSC, HbA1C ✓ Viruses: Hepatitis A (IgM), Hepatitis B (HBs Ag), Hepatitis C (anti-HCV), Hepatitis E, HIV 1 and 2 ✓ Bacteria: <i>Treponema pallidum</i> (TPHA) – sérologie stronguiloïdes
SANG immunodéprimé	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CMV IgG and IgM ✓ EBV IgG and IgM ✓ HTLV 1 and 2 ✓ Toxoplasmosis IgG and IgM
SELLES	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bactérie : <i>E. coli</i> (STEC) stx1/stx2, <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>coli</i>, <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> and <i>Clostridioides difficile</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, ✓ Résistance : (ESBL), carbapénémase, (VRE), Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ✓ Viruses: Norovirus, Rotavirus, SARS-CoV-2, PCR HEV ✓ Parasites: <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia lamblia</i>, helminths, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Dientamoeba fragilis</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i>, ✓ Calprotectine <p><i>Blastocystis hominis</i>**</p> <p>**colonisation <i>Blastocystis hominis</i> = surveillance du receveur sans exclusion du donneur</p>
Selles – immunodéprimé	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Plesiomonas shigelloides</i>, adenovirus, parechovirus, astrovirus, enterovirus, sapovirus ✓ cyclospora, isospora, microsporidia



TRAVAIL DE RATIONALISATION DU SCREENING

1^{ère} AMM Europe - 17 décembre 2024

swissmedic

Votre référence : Farshid Sadeghipour
Notre référence : pad
Personne à contacter, ligne directe : Danijela Pavlic +41 58 462 05 10
Page 1/8

204.25874

RECOMMANDÉ
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Prof. Dr. Farshid Sadeghipour
Service de pharmacie
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne

Berne, le 12.12.2024

N° d'AMM : 68581 - Transfert de microbiote fécal pour utilisation allogénique CHUV, suspension rectale
N° de demande : 102656709
Votre demande d'autorisation d'un procédé pour la fabrication de médicaments non standardisés selon art. 33 et 34 OMéd¹ (art. 34 droit applicable : Les dispositions relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments prêts à l'emploi s'appliquent par analogie à l'autorisation des procédés visés aux art. 31 à 33.), datée du 25.06.2021 (documentation complémentaire du 26.04.2022)

Décision d'approbation



2020

swissmedic



Conclusion – pour la pratique

- ✓ Vaccin : pas encore et peut être jamais
- ✓ Fin du Bezlotuximab : nouvelles recommandations France ; Fidaxomicine en ville et vancomycine Cp
- ✓ LBT sur le marché < à la TMF ? mais à suivre
- ✓ LBT : nouvelle génération probiotique : *Faecalibactrium Prausnitzii* à suivre

La TMF : toujours d'actualité avec 80-95% de succès

- ✓ Recommandée pour les ICD multi-récidivantes (>2 épisodes) AMM
- ✓ Au cas par cas : forme compliquée
- ✓ 1^{er} épisode – 1^{ère} récurrence : évaluation en cours
- ✓ Journée GFTF en le 05 JUIN 2026

Remerciements à nos DONNEURS

Maladies Infectieuses - TMF

Dr KT Galpérine
Dr A Ballif
A Mitouassiyou/F Aparicio/V.sormani

Pharmacie

S Gerber
M Audry
C Stampfli
AC Binois
L Carrez
F Sadeghipour



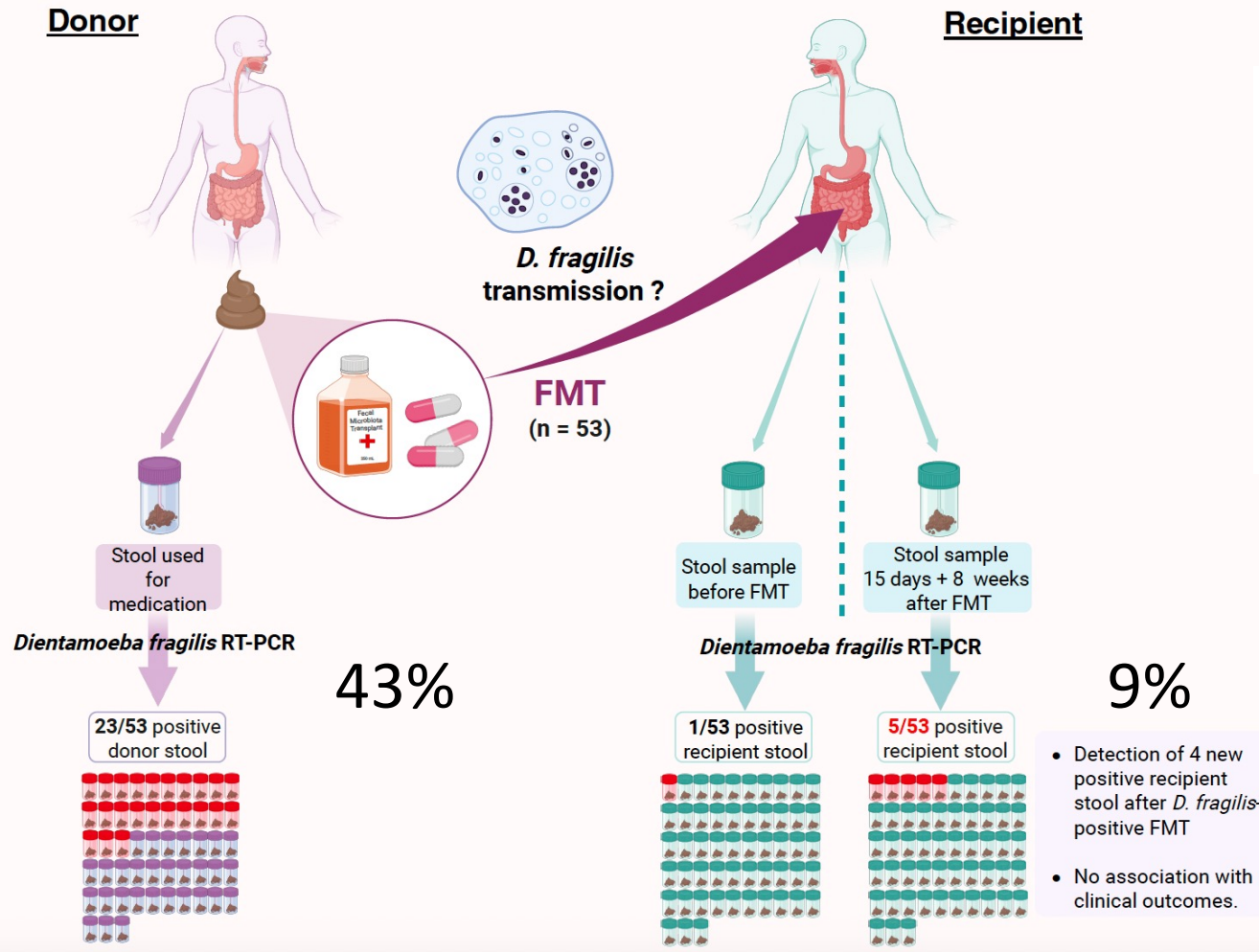
Etude FENDER

L Cagnon CRC
Pr B Guery
Dr K.Moser

Back up

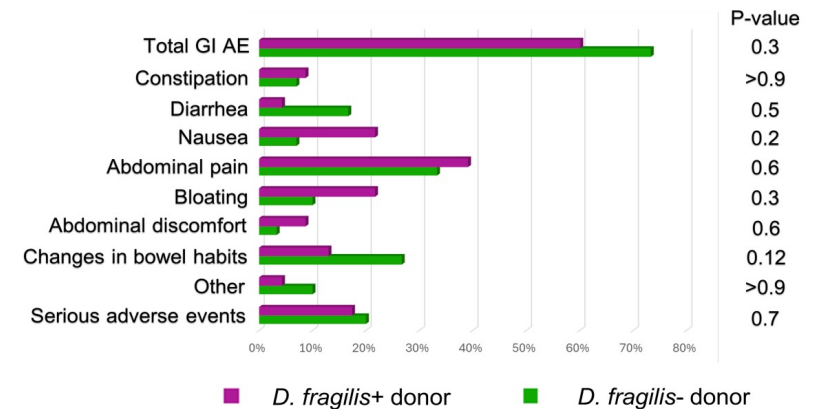
Dientamoeba fragilis and fecal microbiota transplantation

Fecal Microbiota Transplantation Donor Screening: Is *Dientamoeba fragilis* a Valid Criterion for Donor Exclusion? A Longitudinal Study of a Swiss Cohort



uegweek

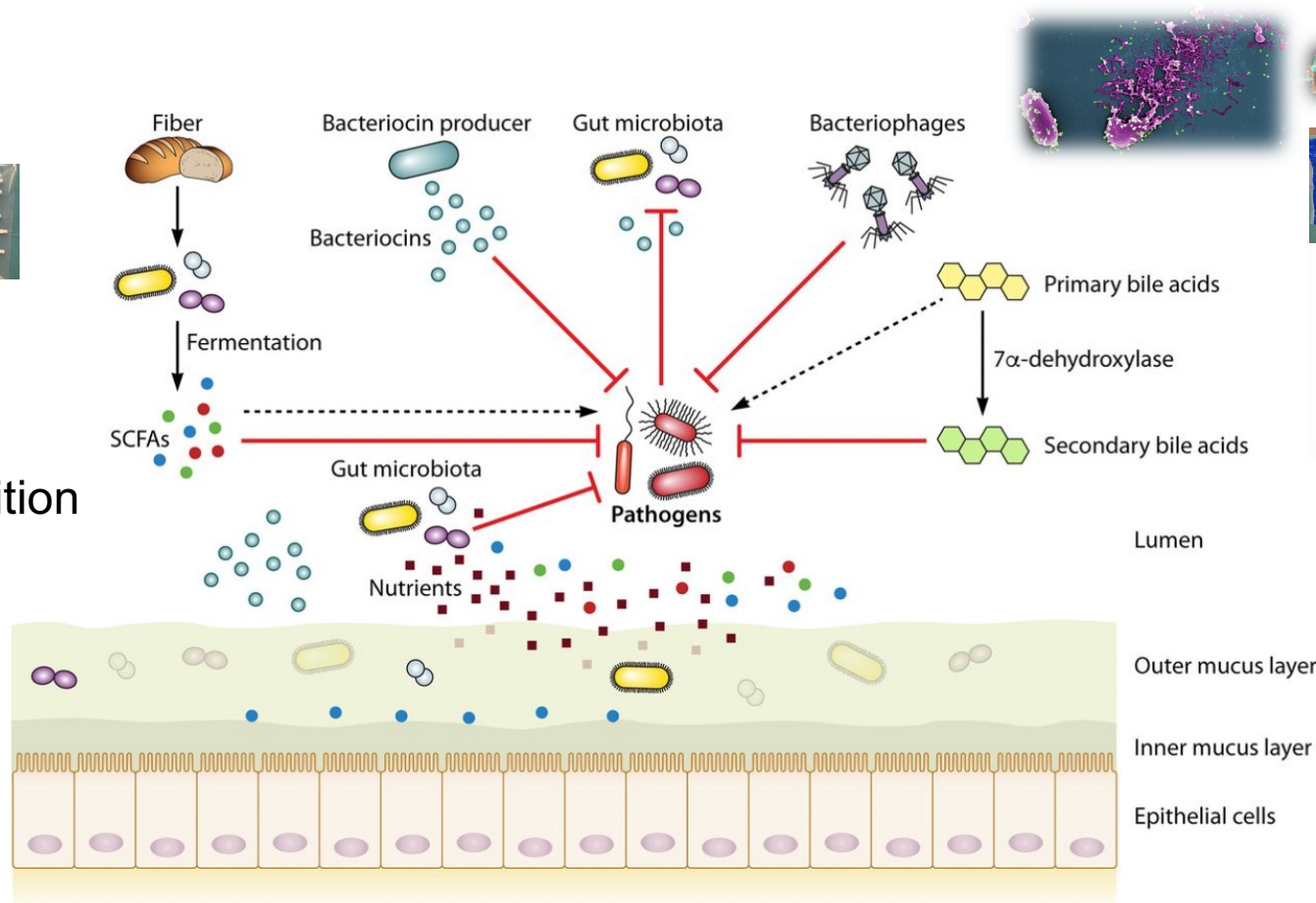
Messe Berlin
October 4 – 7, 2025



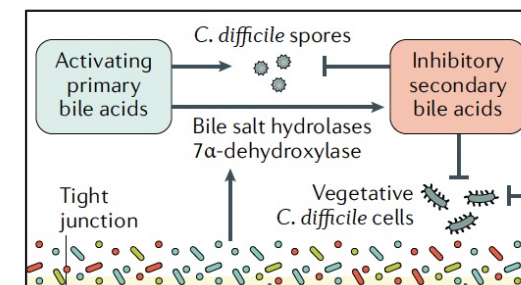
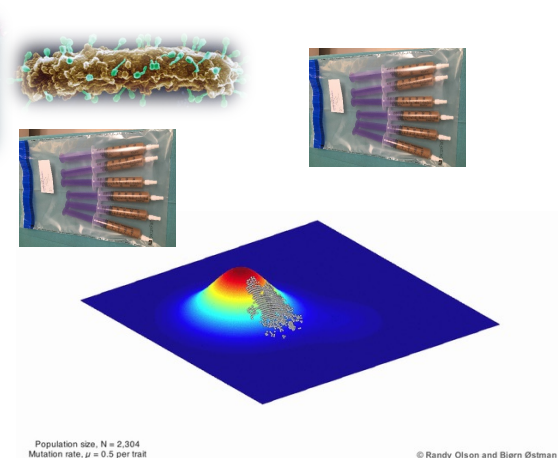
- ✓ 1^{er} Possible transmission via TMF
- ✓ Pas de diminution de l'efficacité
- ✓ Pas plus EI ou EIG
- ✓ Soutient le caractère possiblement non pathogène de *D. fragilis* chez l'humain

K.Moser

Microbiote et Infections à *C. difficile*



Compétition



Ducarmon Qr. 2019. Microbiol Mol Biol Rev 83:e00007-19
Khoruts A 2021 Nature review gastroenterology
Bloom P. 2023 Expert Opinion on Biological Therapy,

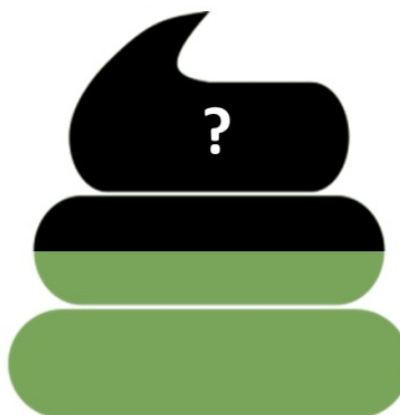
Le microbiote intestinal est impossible à caractériser totalement



FMT



20% des séquences
issues d'une analyse
métagénomique shotgun
ne sont pas connues



30-50% des gènes
identifiés ont une
fonction **inconnue**

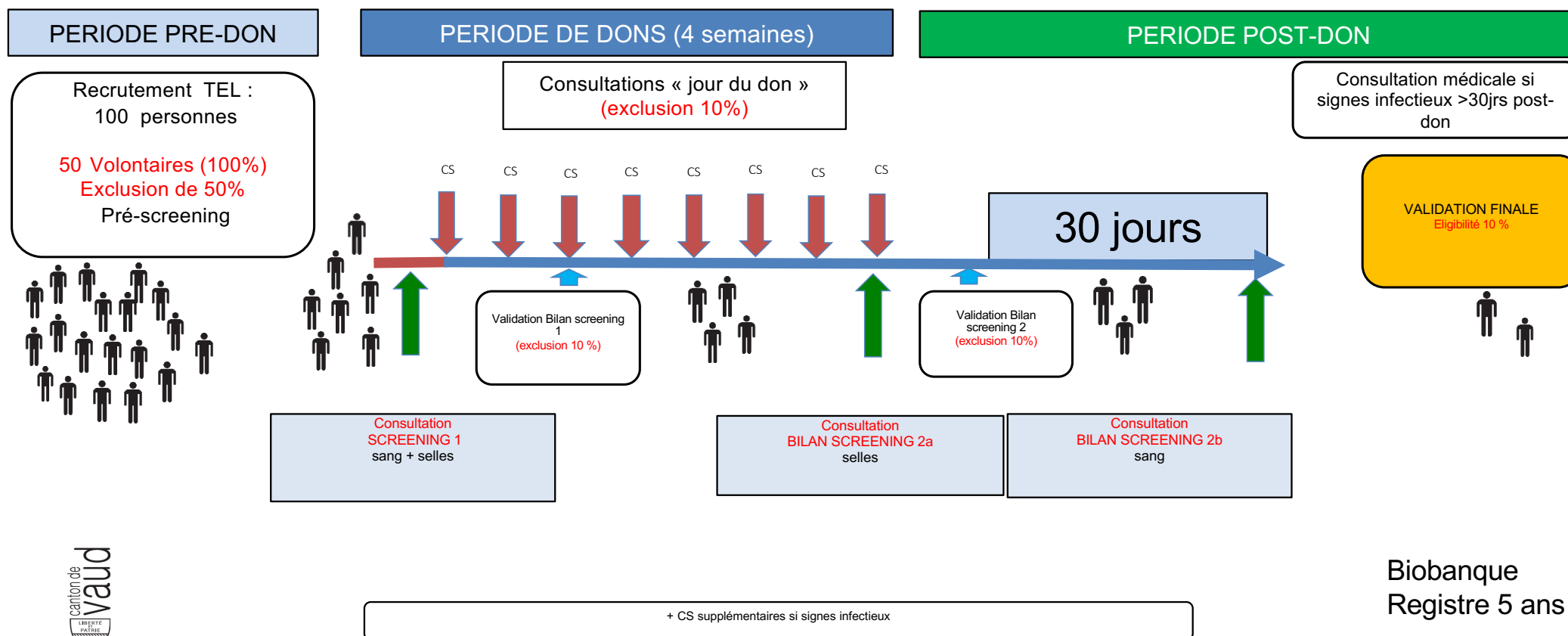


80-90% des
metabolites fécaux
isolés ne sont **pas**
connues

Sans parler : virus, Archae, Fongique Protistes, cellules humaines...

PARCOURS DU DONNEUR DE MICROBIOTE FECAL - CONGELATION

8-10% d'éligibilité



En image...

Questionnaire 1^{er} screening donneur de Microbiote fécal

Date de Consultation :

Allergies :
-
-
-
-

Etiquette donneur

Médecin traitant :

Autres médecins (spécialistes) :

Co morbidités (actives et passives) :	Poids (kg) :	Taille (cm) :	IMC (kg/m2) :
TA (sanguin) :	Pulsation (bpm) :	T° (°C) :	
-			
-			
-			

Régime alimentaire : Normal ☐ Végétarien ☐ Autre ☐
 Habitus :
 Tabac : oui ☐ UPA : non ☐
 Alcool :

Mode de vie :
 Etat civil : Enfants (nombre et âge) :
 Sport : Animaux :

Antécédents familiaux :
 Néoplasie (cancer) colique :
 Autres néoplasies :
 Maladies Auto-immunes :
 Maladies inflammatoires intestinales :
 Syndrome métabolique (obésité, diabète, dyslipidémie...) :
 Autres :

Dre T. Colovic. Adaptation des recommandations de l'agence Française du médicament (ANSM)

AMT072501

AMT0725 - Evaluation/Questionnaire/Echelle

V5.0 19/04/2021

Etiquette donneur

AUTO-QUESTIONNAIRE "DONNEUR DE MICROBIOTE"

Important : Nous vous rappelons la nécessité de répondre correctement et de manière complète à l'ensemble du questionnaire. De la sincérité et l'exactitude de vos réponses dépendent la sécurité du processus de don.

Nom :	Prénom :	Ne(e) le :
Taille :	Poids :	
Questions générales		
Vous sentez-vous en forme ?		
Avez-vous eu un arrêt de travail dans l'année écoulée ?		
Avez-vous déjà donné votre sang ?		
Pensez-vous avoir besoin vous-même d'un test de dépistage viral ?		
Vous ou votre partenaire, êtes-vous porteur du VIH, de l'hépatite B, de l'hépatite C, ou du HTLV ?		
Y a-t-il une personne souffrant d'hépatite B dans votre entourage ?		
Avez-vous durant votre vie eu une maladie nécessitant un suivi médical régulier ?		
Avez-vous durant votre vie été hospitalisé(e) ?		
Avez-vous déjà été opéré(e) ?		
Avez-vous déjà eu un diagnostic de cancer ou de maladie maligne ?		
Un de vos parent ou frère et sœur a-t-il eu un cancer du côlon ou du rectum ?		
Avez-vous une maladie de l'intestin ?		
Avez-vous un diabète ?		
Êtes-vous soumis à un traitement médicamenteux régulier ?		
Avez-vous eu un membre de votre famille atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?		
Avez-vous déjà reçu de l'hormone de croissance ?		
Avez-vous eu une ou des crises de paludisme (malaria), une maladie de Chagas ?		
Avez-vous un métier pouvant présenter un risque de transmission de maladie ?		
Avez-vous des tatouages, piercing (y compris boucles d'oreilles) ?		
Avez-vous une maladie du sang, une tendance anormale aux saignements ? ou une tendance aux thromboses ?		
Avez-vous eu une maladie pulmonaire : tuberculose, asthme, BPCO ?		
Avez-vous eu une anémie, un manque de globule rouge ou de fer ?		
Avez-vous eu une greffe d'organe ou de tissu (cornée, cheveux, os) ?		
Avez-vous déjà eu du sang dans les selles ?		
Combien de fois allez-vous à la selle par jour ou par semaine ?		
Avez-vous des hémorroïdes ?		
Avez-vous déjà pris des médicaments laxatifs ou anti-diarrhéiques ?		
Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible ?		
Avez-vous des condylomes (papillomavirus) ?		
Avez-vous des vésicules (herpès) ?		
Avez-vous de l'asthme ou de l'eczéma allergique ?		
Travaillez-vous avec des animaux (cabinet de vétérinaire, zoo, autres) ?		

Dre T. Colovic. Adaptation des recommandations de l'agence Française du médicament (ANSM)

AMT072501

AMT0725 - Evaluation/Questionnaire/Echelle

V5.0 19/04/2021

Le donneur



Fecotainer Specifications	
Net weight	235 gram
Weight incl. packaging	240 gram
Inner diameter	145 mm
Depth	90 mm
Collapsed height	28 mm
Volume	750 ml

