

# Traitemen<sup>t</sup> 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

# Traitements Préventifs

# 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 ...

# Traitemen<sup>t</sup> préventif de la récidive

# Bezlotoxumab : Ac monoclonal humanisé

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

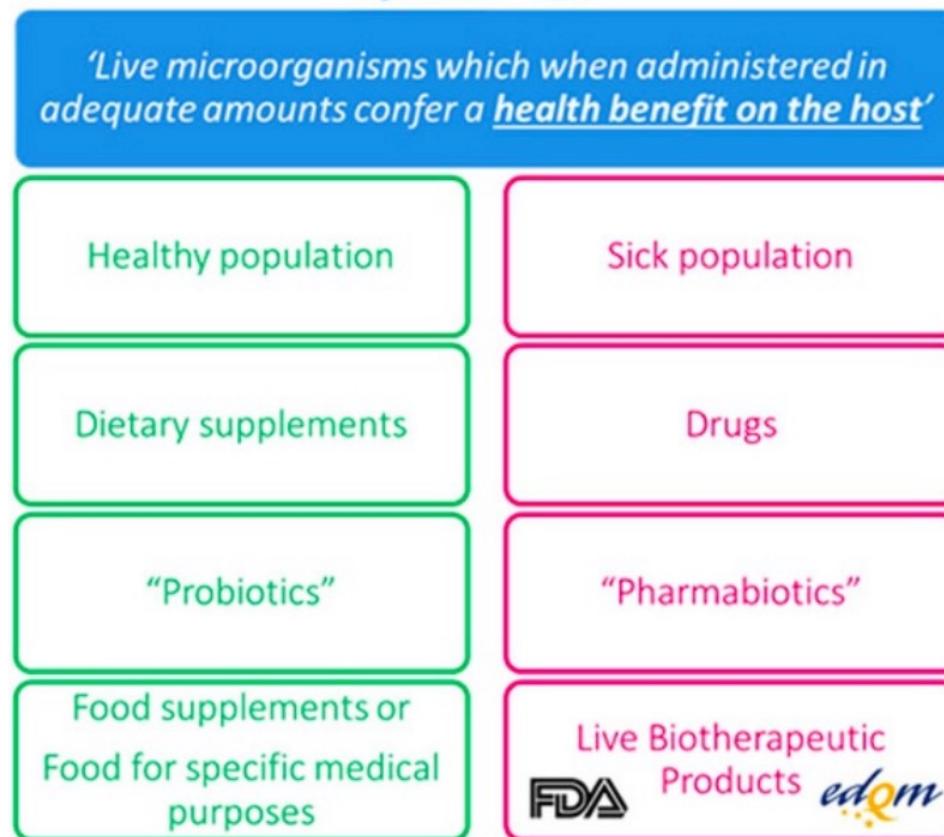


Traitement préventif de la récidive

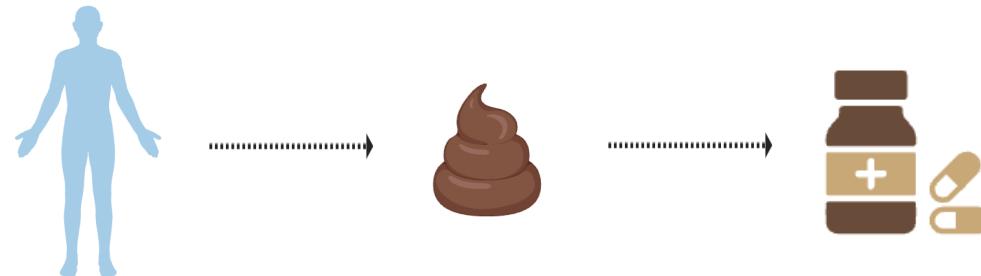
« Live biotherapeutics products »

Produits biothérapeutiques vivants

# Quelle différence entre les probiotiques et les LBP ?

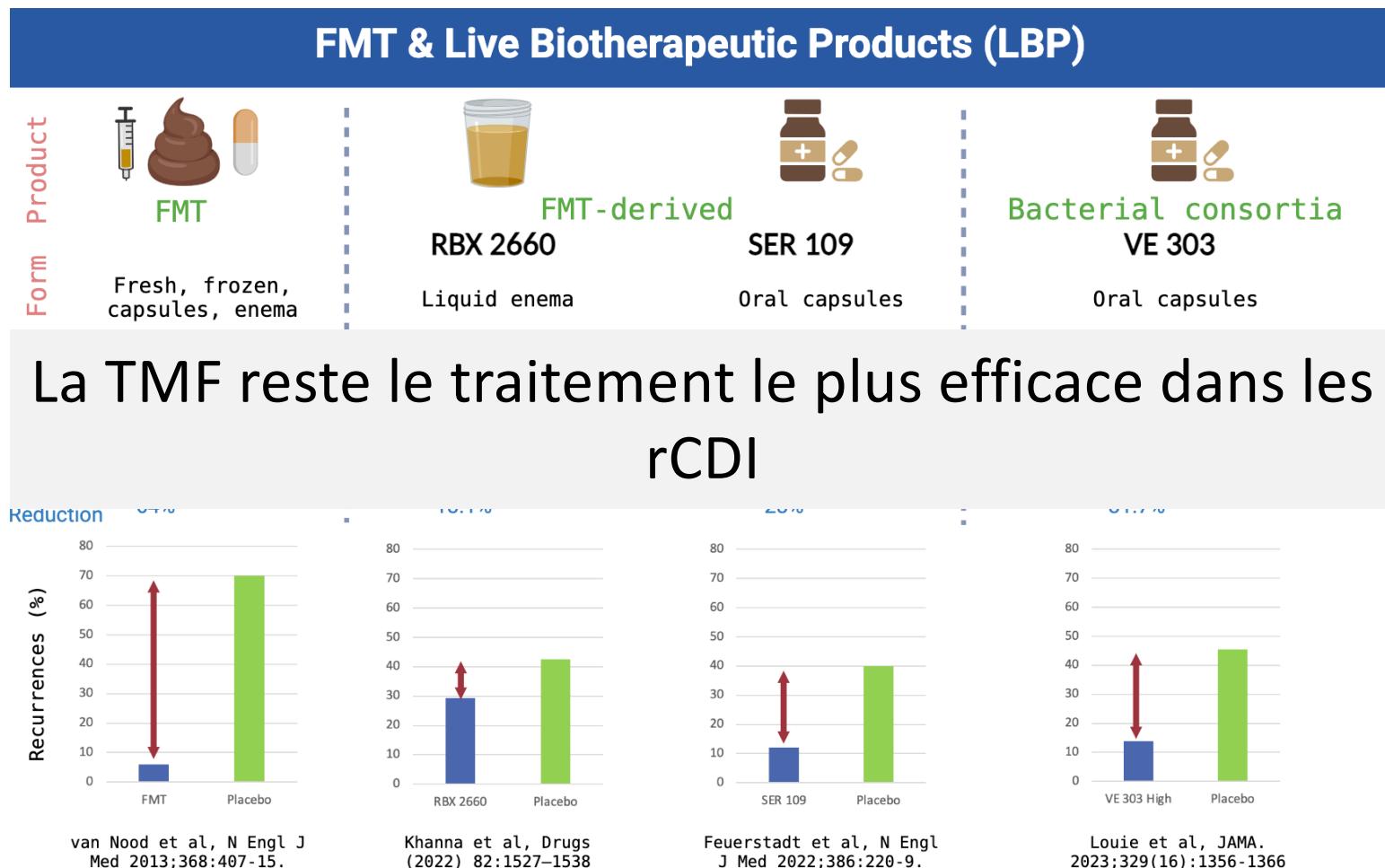


# LBT – donneurs



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 % / <b>31,7 %</b>
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 ?



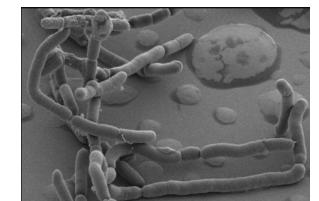
# Perspectives ? LBP Probiotique nouvelle génération



*Faecalibacterium Prausnitzii* :

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

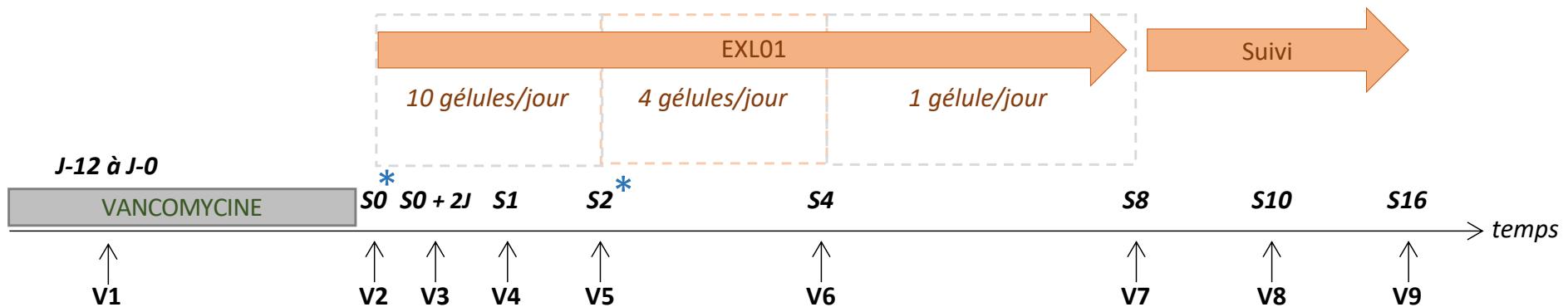
Avec la courtoisie d'Harry Sokol - Nicolas Benech



# Etude en cours dans les rICD



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

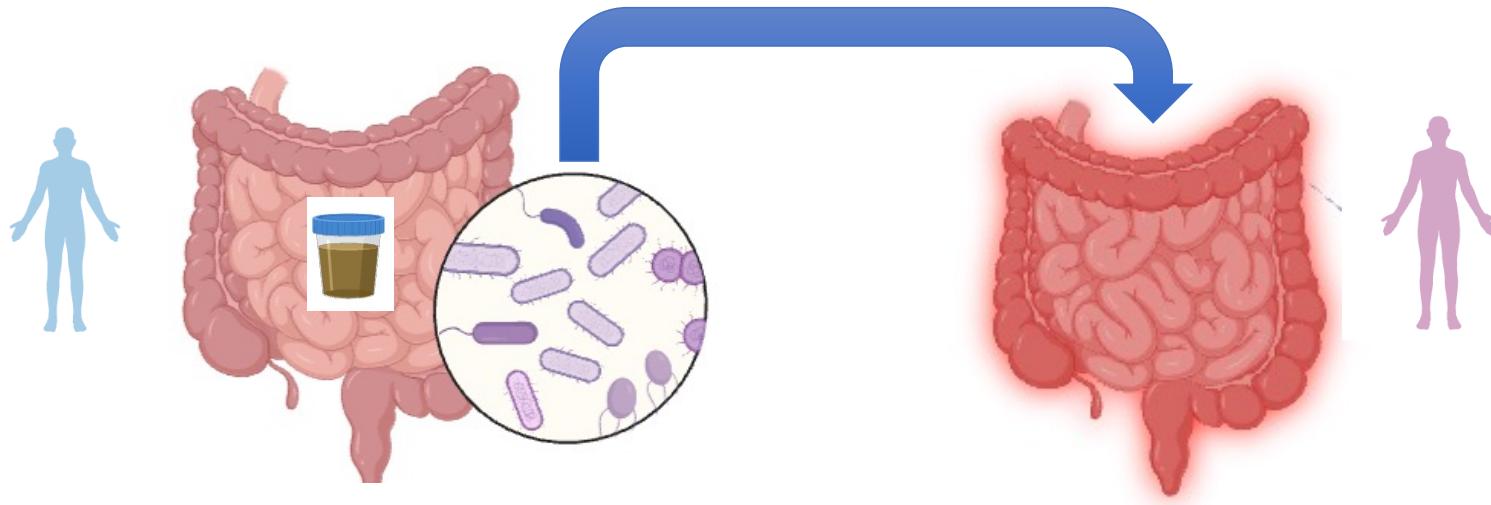




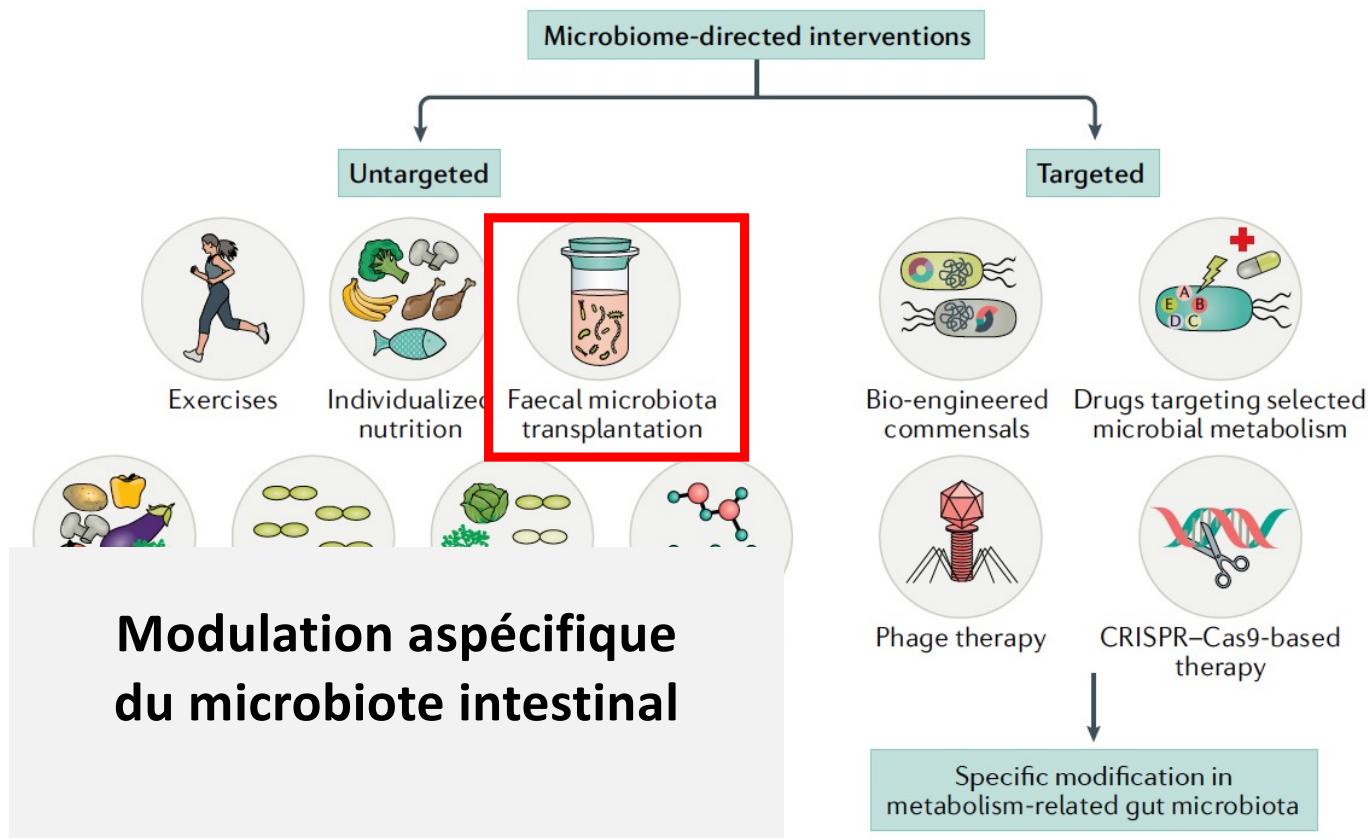
## Transplantation de Microbiote Fécal (TMF)

# 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



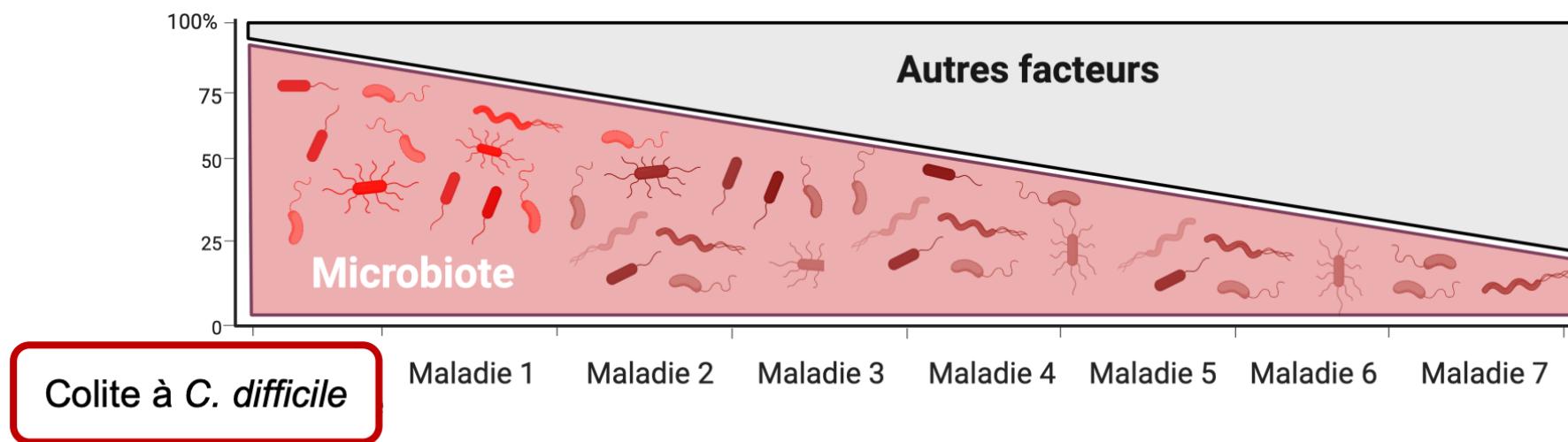
# Comment définir la TMF ?



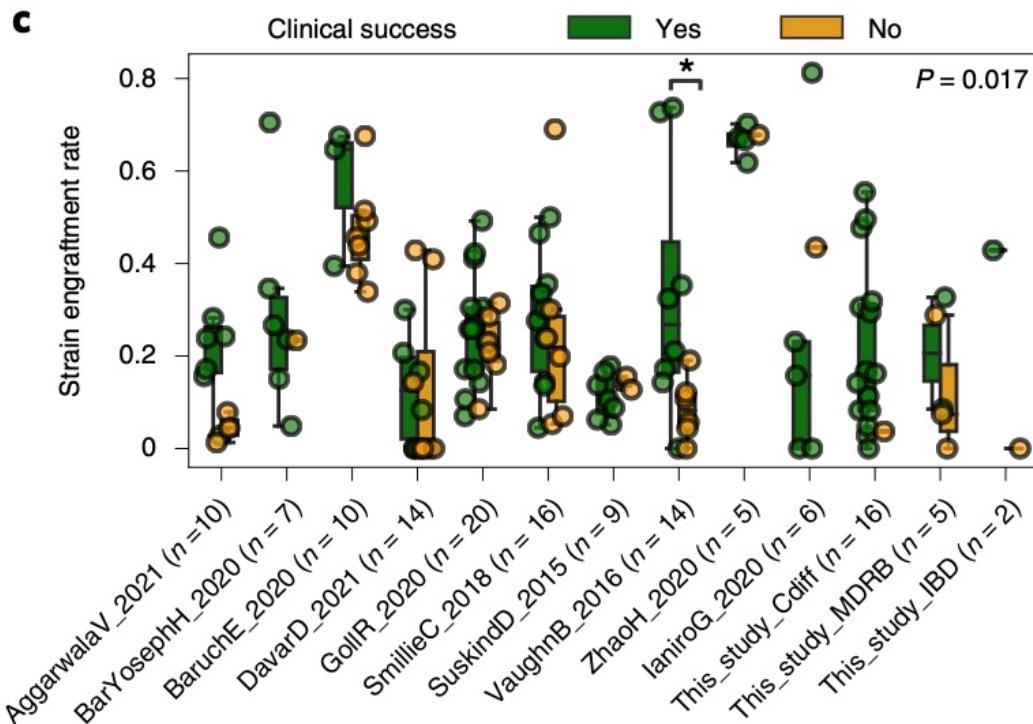
**TMF : Seul traitement permettant le transfert d'un écosystème complet**

# Déterminants de l'efficacité de la TMF

Imputabilité dans la physiopathologie

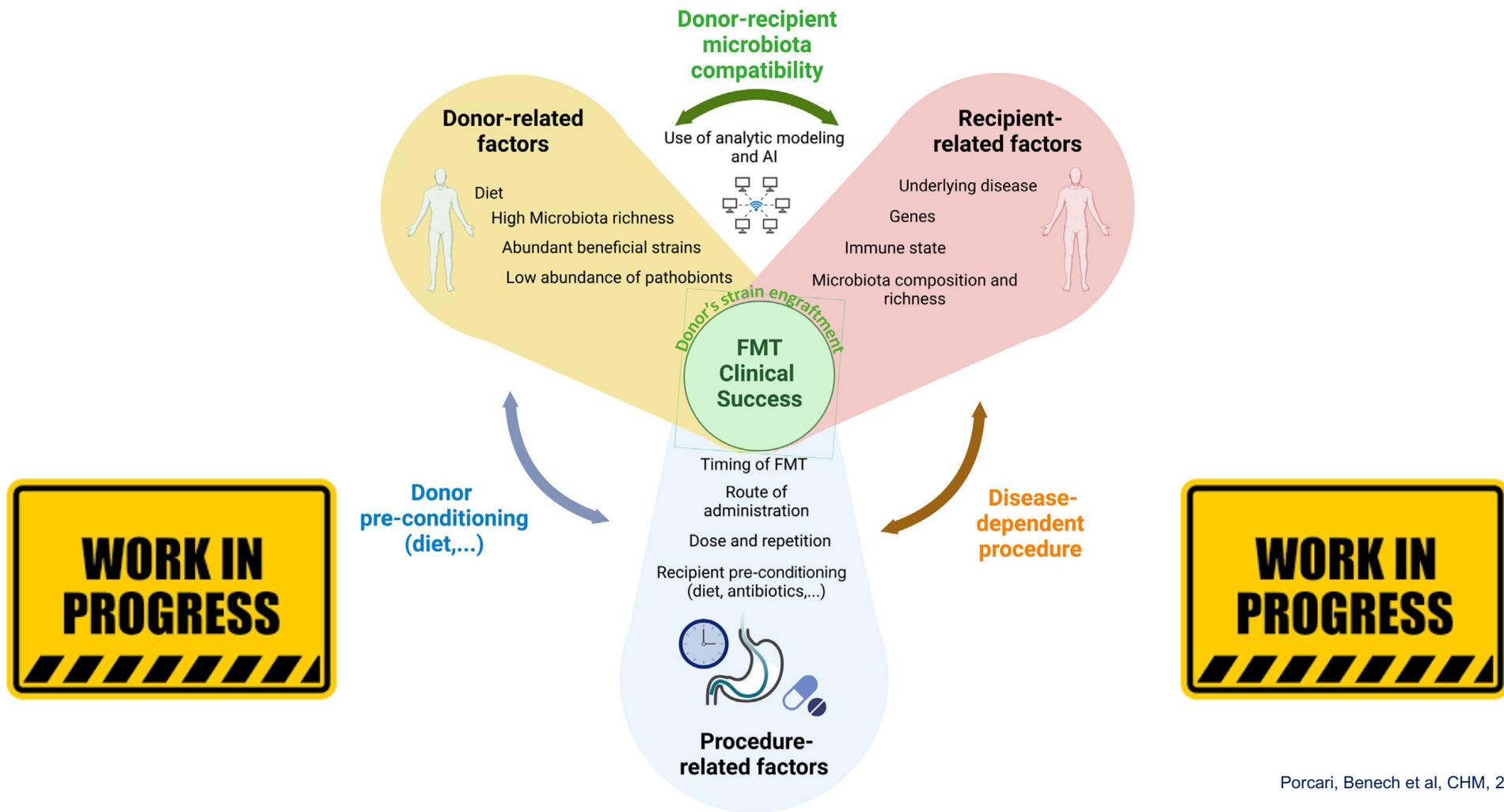


# Efficacité : colonisation des souches donneur vers le receveur ?

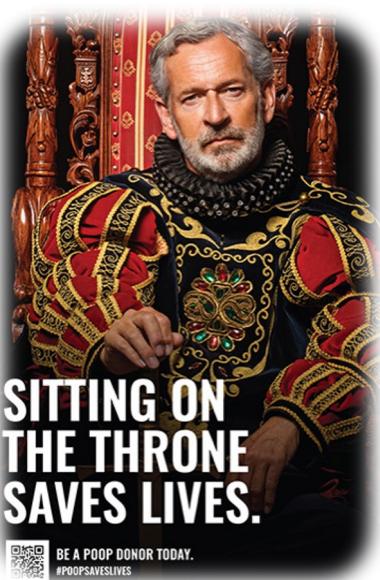


- ✓ méta-analyse métagénomique de 226 triplets donneur-receveur (pré- et post-TMF) dans 8 pathologies différentes
- ✓ **Transfert élevé du donneur vers le receveur est associé à une probabilité de succès clinique après TMF ( $p = 0,017$ ), toutes indications confondues.**

# Déterminants de l'efficacité de la TMF



DONNEUR



SITTING ON  
THE THRONE  
SAVES LIVES.

 BE A POOP DONOR TODAY.  
#POOPSAVESLIVES

MÉDICAMENT



PATIENT



POUR QUI EN 2025 ?



# Pour Qui : uniquement dans les ICD

INDICATIONS	 ESCMID 2021	 IDSA 2021	 UEG 2021	 aga American Gastroenterological Association 2024
<b>3ème épisode ICD (2ème récidive)</b>	●	●	●	●
<b>Formes compliquées en alternative chirurgie</b>	●			● <b>1ère récidive Patient à risque</b>

# Quelle efficacité de la TMF dans les rICD\* ?

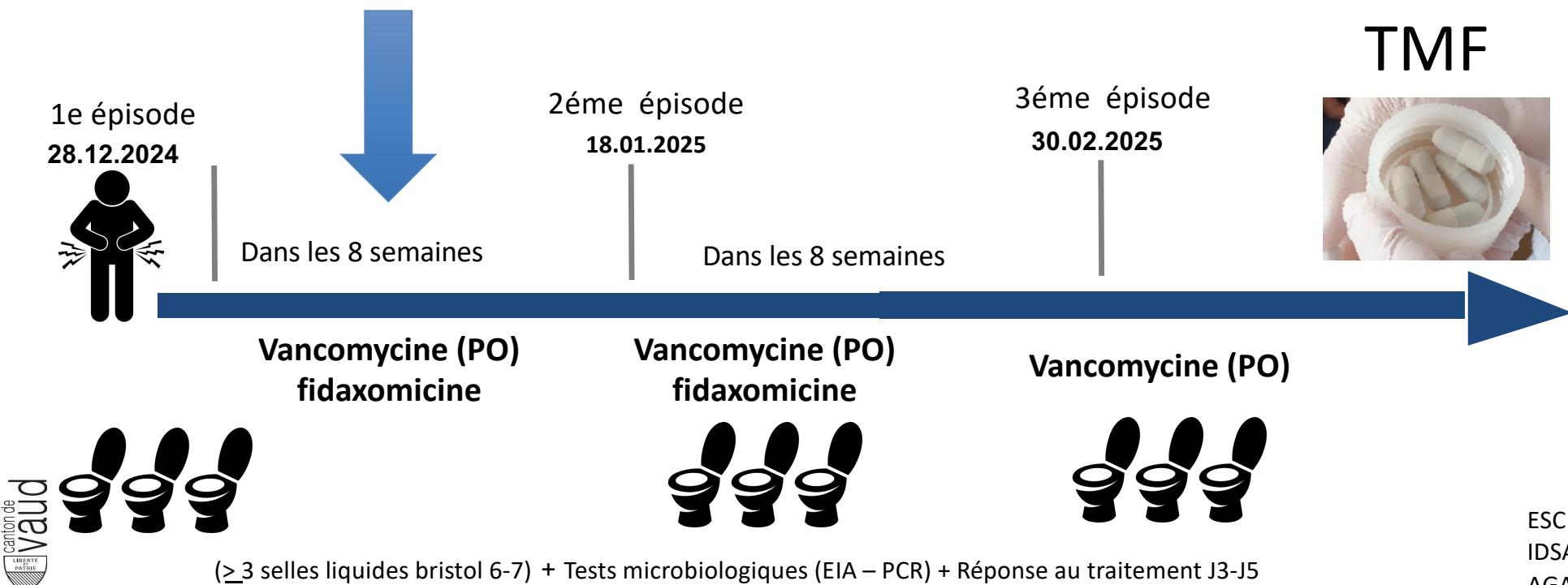
Efficacité **TMF 80-95% vs 30% antibiotiques anti-*C. difficile***  
**vancomycine-fidaxomicine**

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)



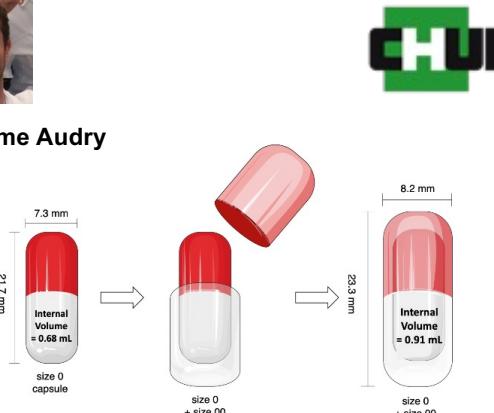
✓ **Voie haute (sonde/endoscopie)**

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

congélation -80° C, préparation colique

# Recherche – Amélioration de la galénique

 **Maxime Audry**

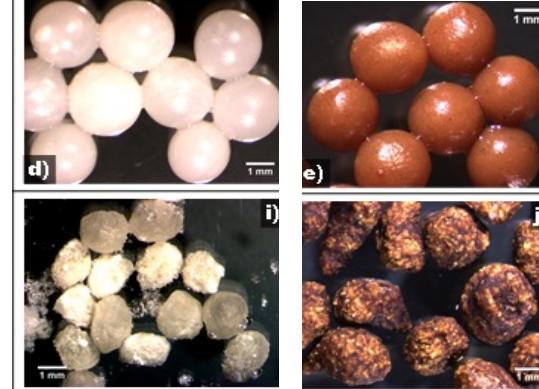


20 gélules x 2

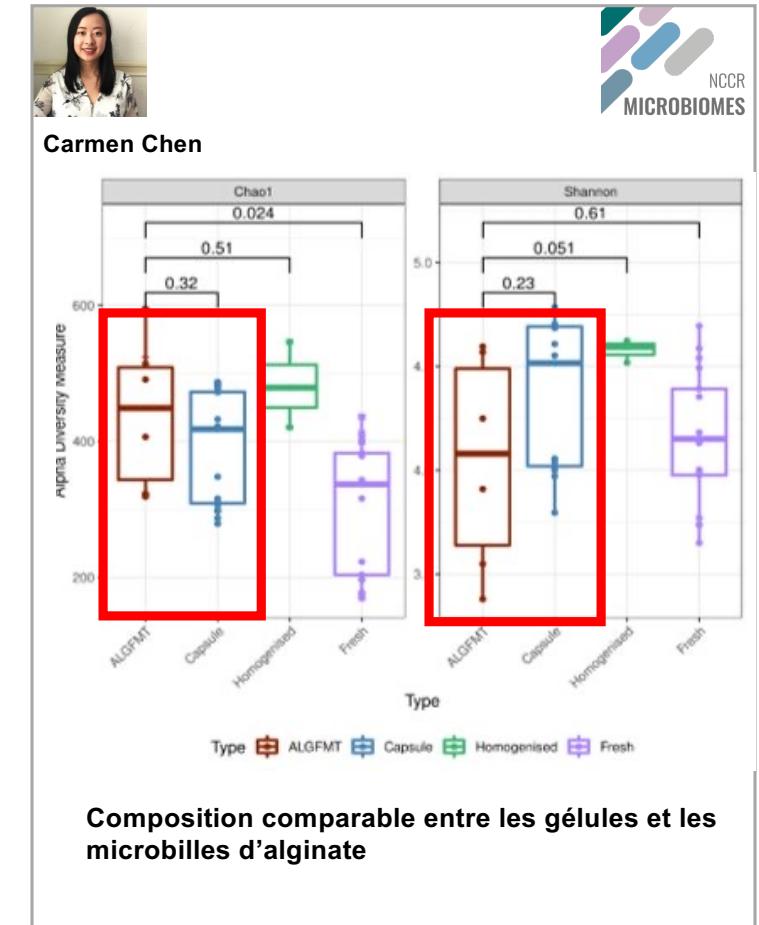


 **Adèle Rakotonirina**





3mm





## Quelle sécurité ?

- ✓ Bien toléré – troubles digestifs mineurs transitoires
- ✓ Evénements 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**



Can J Gastroenterol Hepatol, 2018;1394379

Transpl Infect Dis 2016 Aug;18:628-33.

Haematologica. 2019. pii: haematol.2018.198549 (non ICD)

Am J Gastroenterol. 2014;109:1065-71.

# Pour qui ? Maladies inflammatoires Intestinales

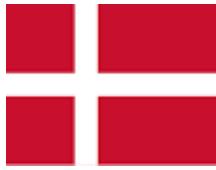
- ✓ Bien vérifier le diagnostic ICD : amélioration sous ATB anti-ICD
- ✓ Efficacité identique
- ✓ **Avant TMF** : coloscopie + calprotectine
- ✓ **Renforcement du traitement MICI si activité** – Risque de flair (5%)
  - ✓ Avant : 4-8 semaine ?
  - ✓ Après TMF prolongation après TMF ?



## 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*

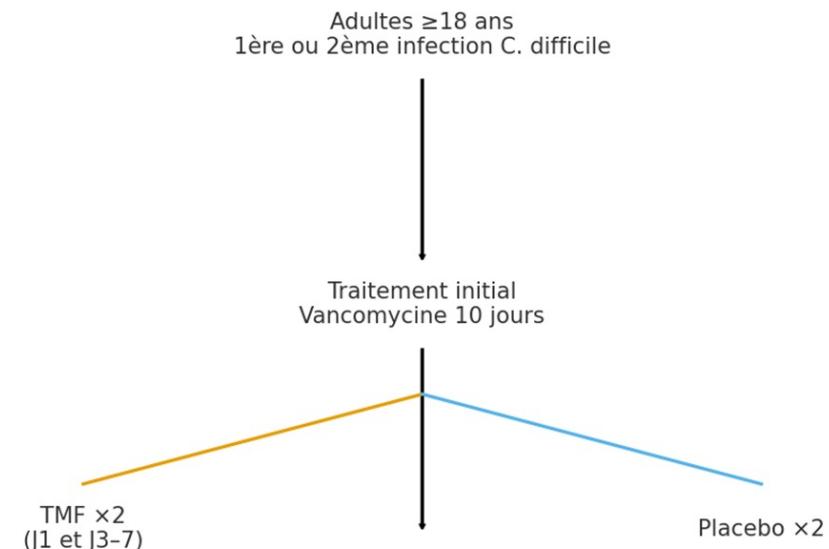
**TMF AVANT LE TROISIÈME ÉPISODE ?**



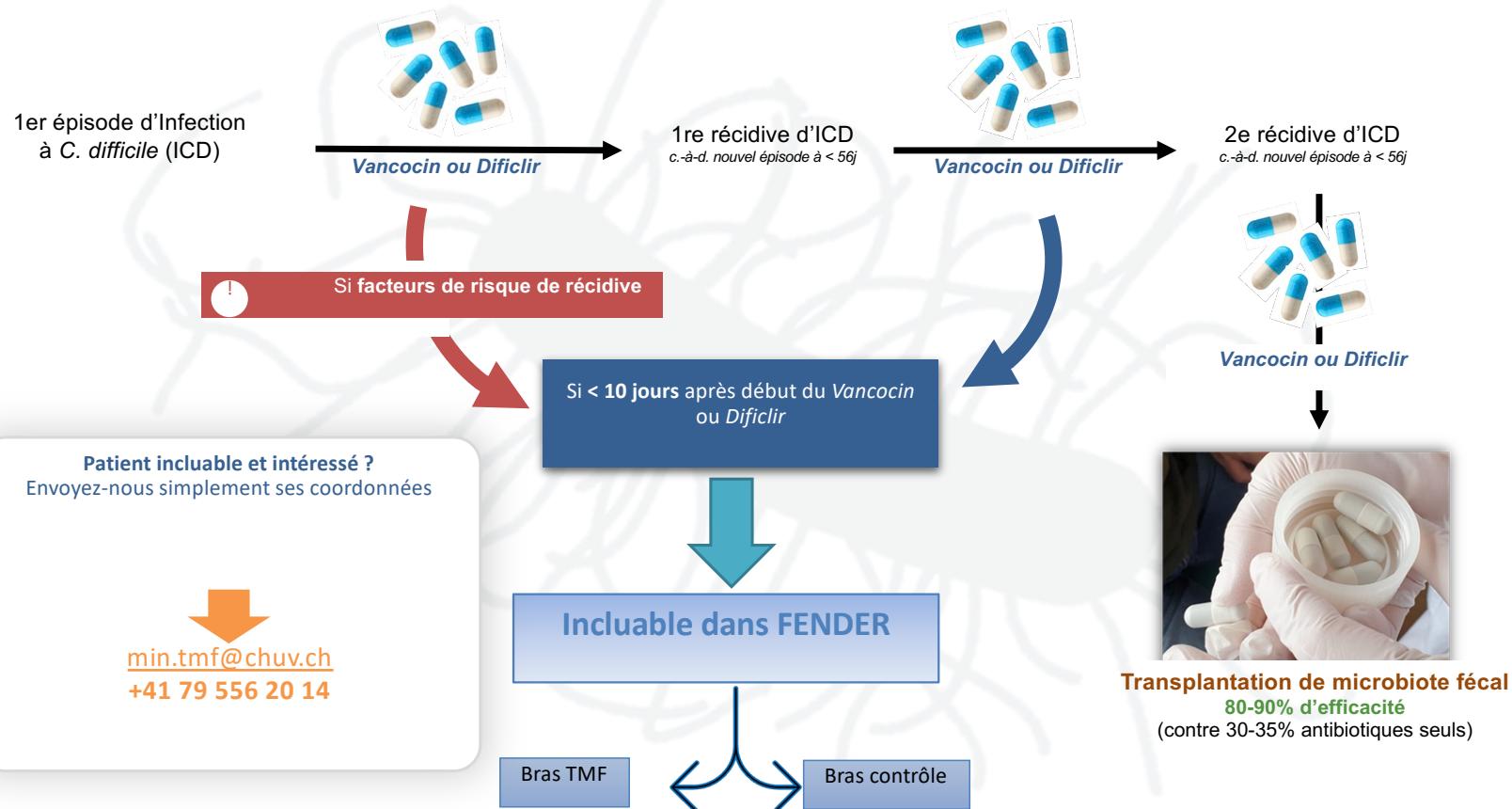
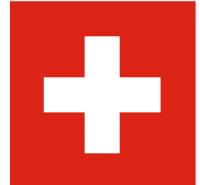
# EarlyFMT

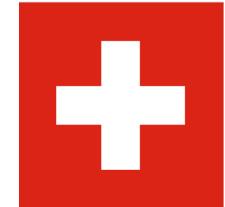
- ✓ TMF voie orale (25 capsules x 2) dans 1<sup>ère</sup> ICD ou 1<sup>ère</sup> récidive
- ✓ Essai randomisé, double-aveugle, contrôlé vs placebo (n=42)
- ✓ Résolution de la diarrhée S8
- ✓ Inclusion : PCR, MICI
- ✓ Résolution diarrhée :
  - 90% des patients TMF versus 33% placebo  
(différence absolue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

Arrêt en analyse intermédiaire : TMF > placebo



**Fecal Microbiota Transplantation versus vancomycin or fidaxomicin in *Clostridioides difficile* Infection First episode - First Recurrence: a randomized, controlled, open-label, multicenter Phase III clinical trial**





# Réglementation de la TMF

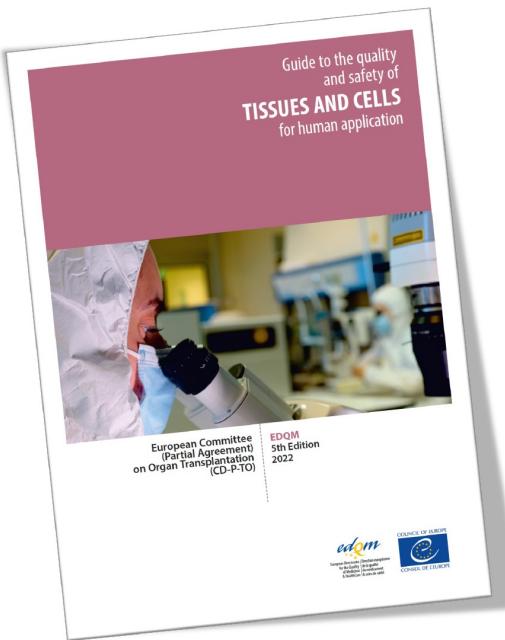
# Proposition de règlement SoHO 14 Juillet 2022

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



SoHO : Safety and quality Of substances of Human Origin (**SoHO**)

# En pratique ? Les aspects techniques

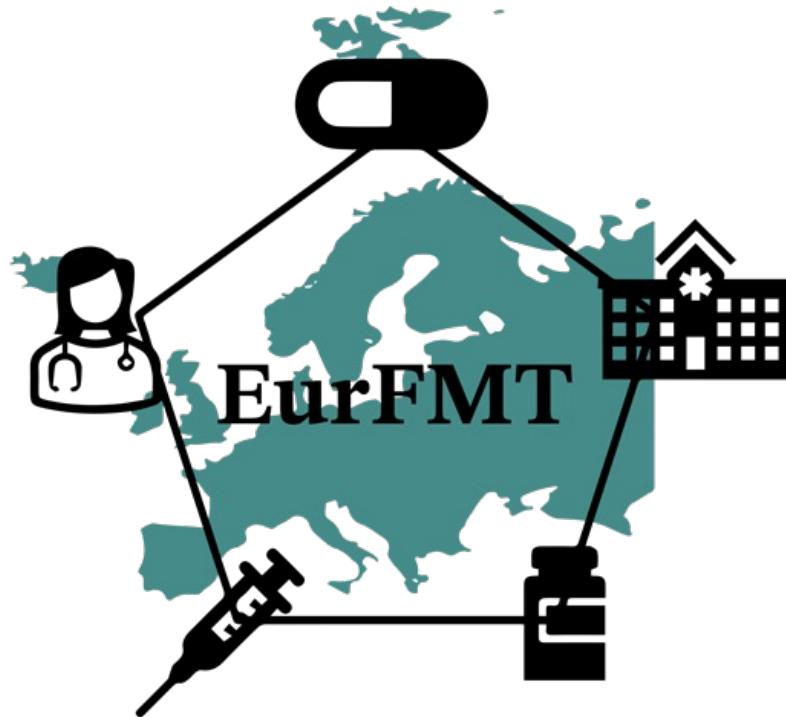


## Chapter 32. Intestinal microbiota, page 384

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

## Nouvelle version 2026

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



## TRAVAIL DE RATIONALISATION DU SCREENING

# 1<sup>ère</sup> AMM Europe - 17 décembre 2024



Votre référence : Farshid Sadeghipour  
Notre référence : pad  
Personne à contacter, ligne directe : Danijela Pavlic +41 58 482 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 OMéd<sup>1</sup> (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



# Conclusion – pour la pratique

- ✓ Vaccin : pas encore et peut être jamais
- ✓ Fin du Bezelotuximab : 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<sup>er</sup> épisode – 1<sup>ère</sup> récidive : évaluation en cours
- ✓ Journée GFTF en le 05 JUIN 2026

# Remerciements à nos DONNEURS

## Maladies Infectieuses - TMF

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

## Pharmacie

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



[min.tmf@chuv.ch](mailto:min.tmf@chuv.ch)

## Etude FENDER

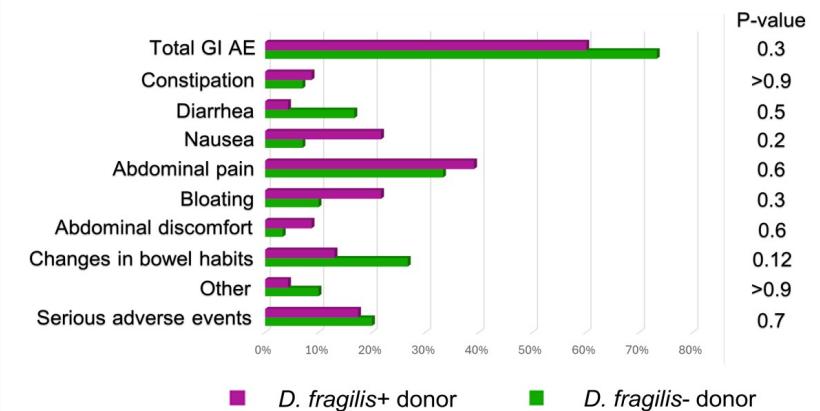
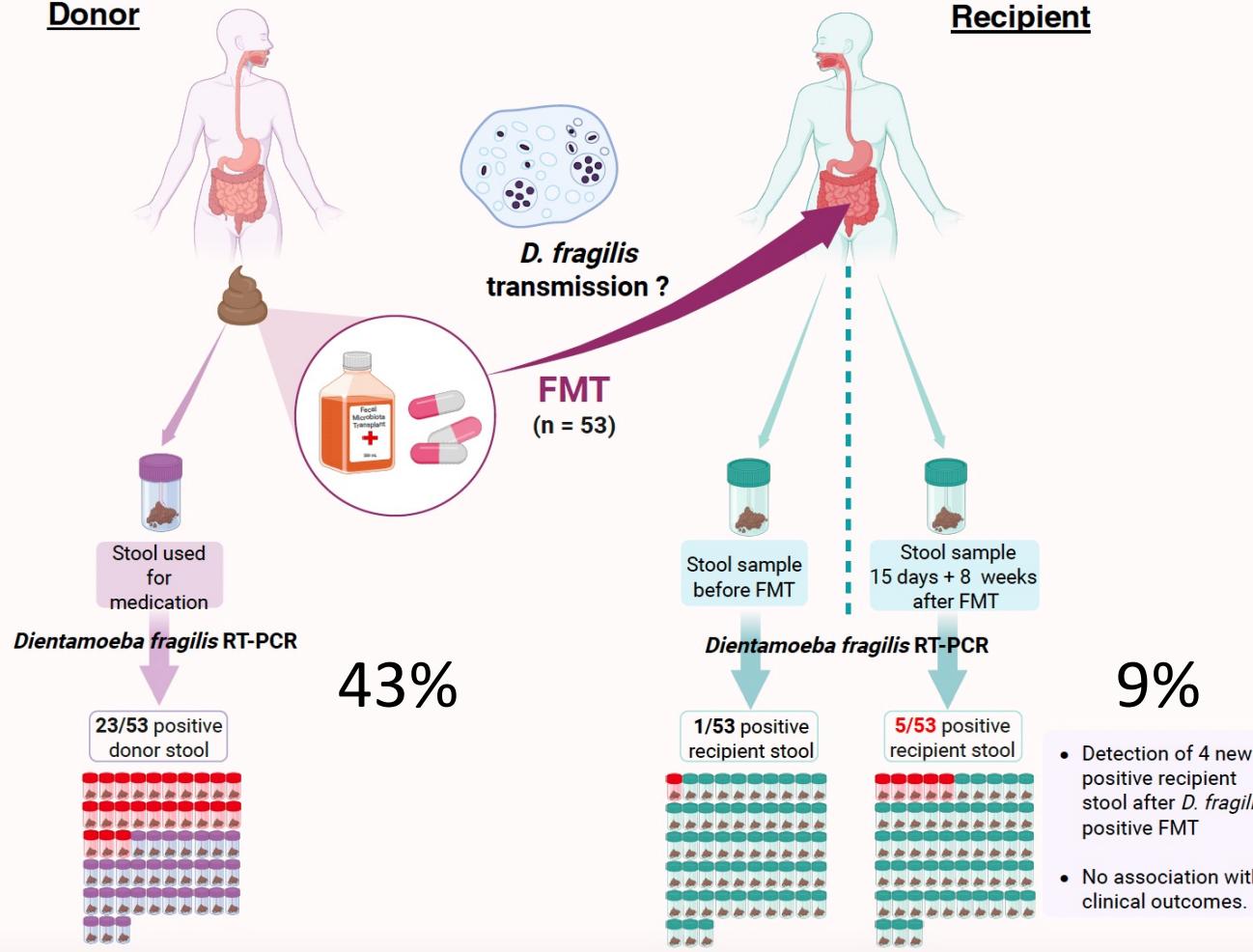
L Cagnon CRC  
Pr B Guery  
Dr K.Moser

# 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

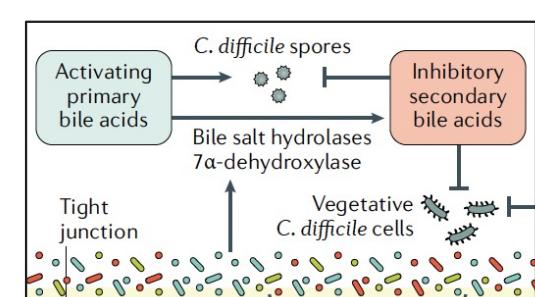
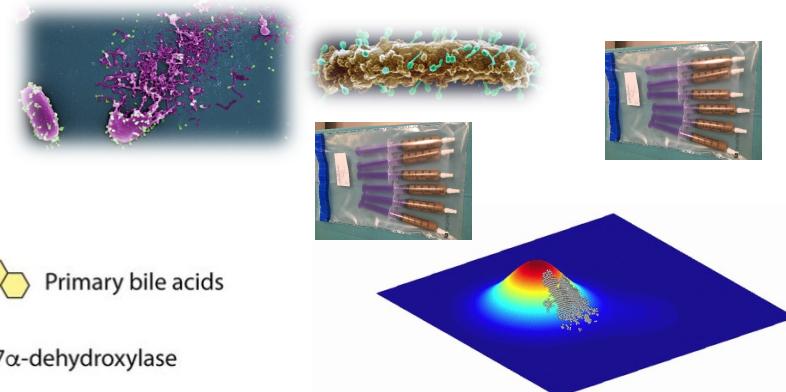
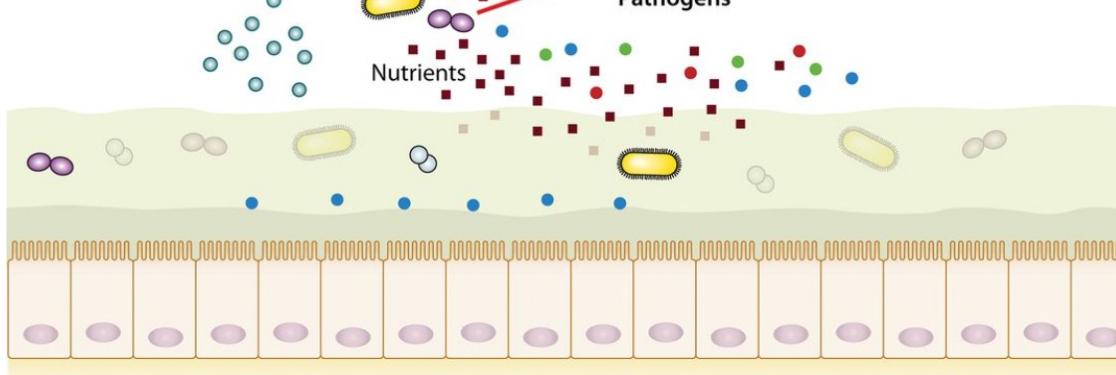
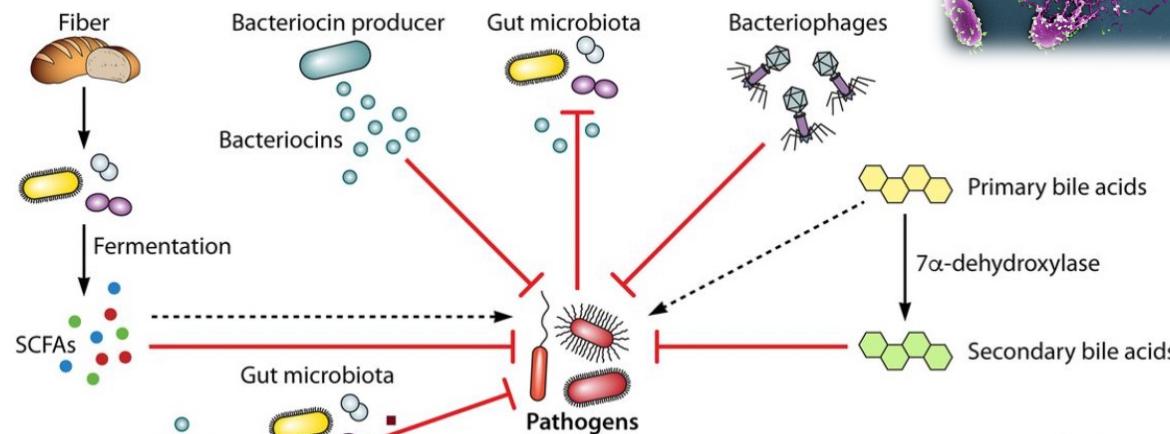
### Donor



- ✓ 1<sup>er</sup> 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

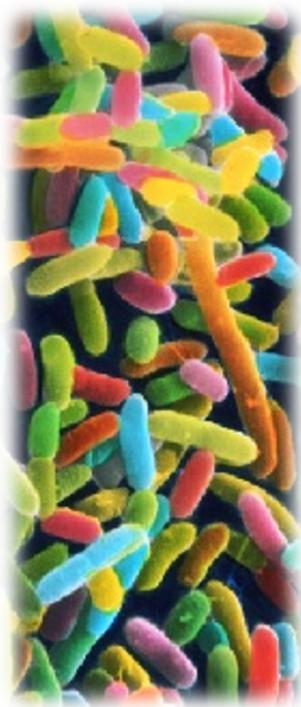
K.Moser

# Microbiote et Infections à *C.difficile*



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**

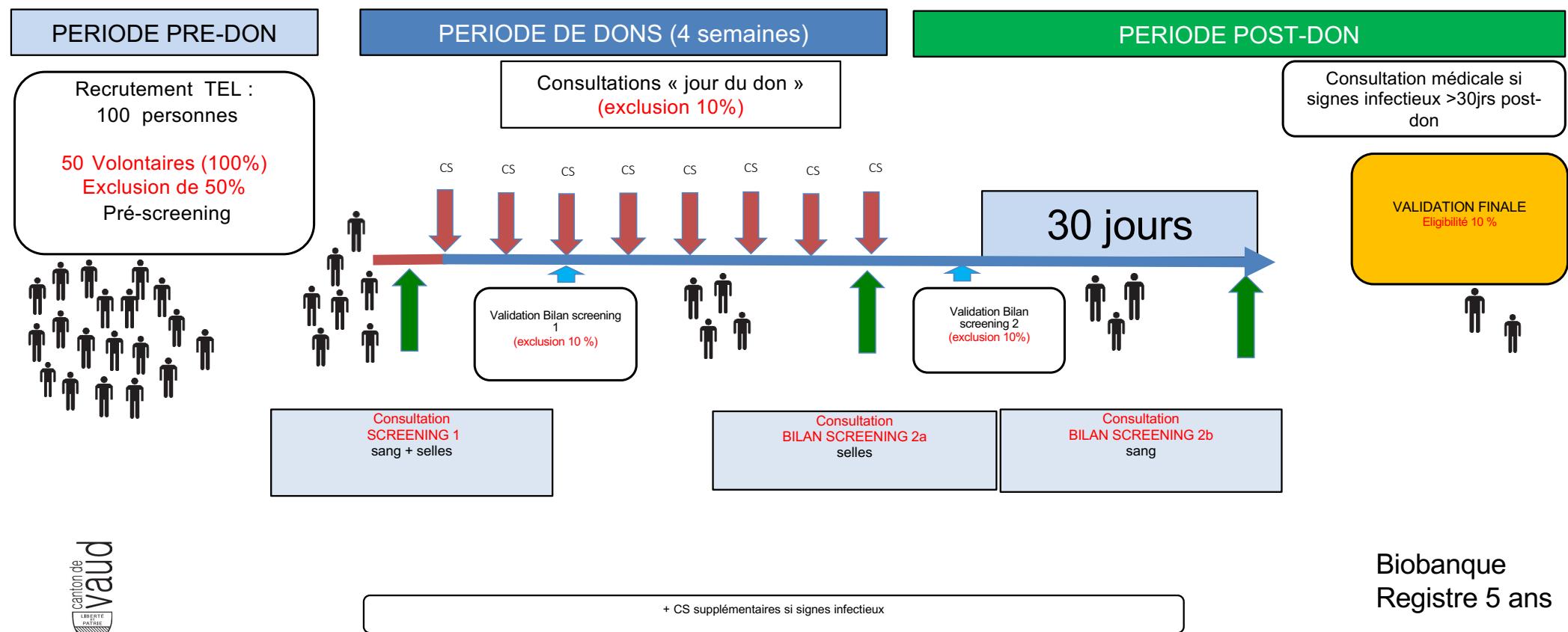


**80-90% des**  
**metabolites fécaux**  
isolés ne sont **pas**  
**connues**

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

8-10%  
d'éligibilité

## PARCOURS DU DONNEUR DE MICROBIOTE FECAL - CONGELATION



# En image...



 Département de médecine  
Service des maladies infectieuses

## Questionnaire 1<sup>er</sup> screening donneur de Microbiote fécal

Date de Consultation :

Allergies :

-  
-  
-

Etiquette donneur

Médecin traitant :

Autres médecins (spécialistes) :

Poids (kg) :	Taille (cm) :	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) :
TA (mmHg) :	Pulsion (bpm) :	T° (°C) :
Co morbidités (actives et passives) :		
-	-	-

Régime alimentaire : Normal  Végétarien  Autre

Habits :

Tabac : oui <input type="checkbox"/> UPA :	non <input type="checkbox"/>
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.  Adaptation des recommandations de l'agence Française du médicament (ANSM)

V5.0 19/04/2021

\* AMT072501\*

AMT0725 - Evaluation/Questionnaire/Echelle

 Département de médecine  
Service des maladies infectieuses

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 :	N°(e) le :
Taille :	Poids :	

### Questions générales

- Vous sentez-vous en forme ?  Non   
 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 colon ou du rectum ?   
 Avez-vous une maladie de l'intestin ?   
 Avez-vous un diabète ?   
 Etes-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 (corne, cheveux, os) ?   
 Avez-vous déjà eu du sang dans les selles ?   
 Combien de fois allez-vous à la salle 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.  Adaptation des recommandations de l'agence Française du médicament (ANSM)

V5.0 19/04/2021

\* AMT072501\*

AMT0725 - Evaluation/Questionnaire/Echelle

# 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

