

JNI 20^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Lyon
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
du mercredi 5 juin 2019
au vendredi 7 juin 2019



GFTF
Groupe Français de Transplantation Fécale

CHUV Centre hospitalier
universitaire vaudois

Transplantation de Microbiote Fécal Pour qui ? Comment ?

Dr Tatiana Galpérine
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Lausanne. Suisse
Groupe Français de transplantation de microbiote fécal (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 : Tatiana Galpérine

Titre : Transplantation de microbiote fécal. Pour qui ? Comment ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- | | | |
|--|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input type="checkbox"/> Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input type="checkbox"/> Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input type="checkbox"/> Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Pour qui ?



Infections à *Clostridioides difficile*

ICD multi-récurrentes : ≥ 3 épisodes ; ≥ 2 récurrences)

van Nood et al. N Engl J Med 2013

Pour qui ? TMF pour ICD multi-récidivantes

Méta-analyse 2019 : 8 essais (transplants frais) (n=537)

Taux de récurrence post FMT 11%

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
1.1.1 Fresh FMT versus van or placebo								
Cammarota 2015	3	20	14	19	16.2%	0.20	[0.07, 0.60]	
Els van Nood 2013	1	16	9	13	10.1%	0.09	[0.01, 0.62]	
G. Ianiro 2018	0	35	7	28	6.3%	0.05	[0.00, 0.90]	
Kelly 2016	2	22	9	24	13.5%	0.24	[0.06, 1.00]	
Subtotal (95% CI)		93		84	46.0%	0.17	[0.08, 0.37]	

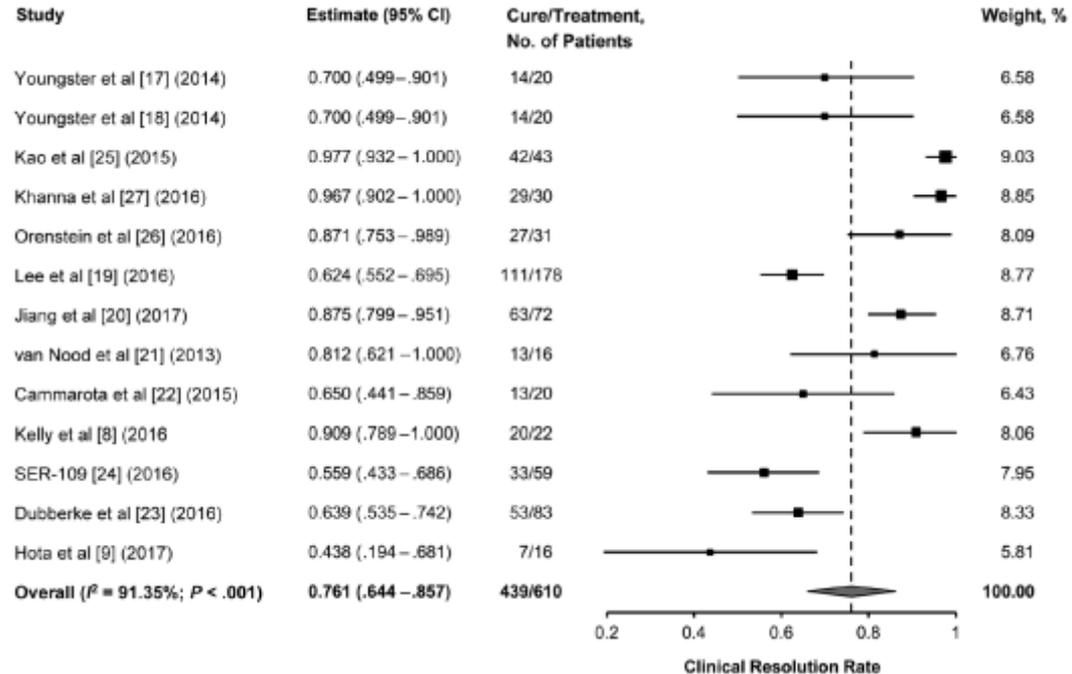
Total events 6 39
 Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.48$, $df = 3$ ($P = 0.69$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.57$ ($P < 0.00001$)

En faveur TMF En faveur placebo

Pour qui ? ICD multirécidivantes

ICD multirécidivantes

- Méta-analyse, 13 essais
- Méthodologies hétérogènes
 - Echecs de procédures ++
- Définitions différentes
 - Récidives post FMT



Tariq R. Clin Infect Dis 2019;68:1351–8

Pour qui ?

Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions

ICD sévères : FAIRE DES TMF MULTIPLES

- Essais Monocentrique, Italie. Critères ESCMID
- TMF unique versus TMF multiples + vanco (n=56 patients)
 - Colonoscopie
 - TMFs : 21/28 : 75%,
 - **TMFm : 28/28 : 100%**
 - Pas effets indésirables graves

Pour qui ?

- **ICD compliquées :**

- Cohorte canada. N=33, 87% de succès à M1
- **Alternative à la chirurgie en concertation multidisciplinaire**
- Protocole particulier :
 - Vancomycine poursuivi post FMT
 - Multiples FMT
- Pas de complication en lien avec la TMF (voie coloscopie)



Pour qui ? Recommandations

INDICATIONS	 ESCMID Escmid 2014 EU	 IDSA IDSA 2018 US	 European consensus FMT 2017	 Groupe Français de Transplantation Hépatobiliaire FR 2016-2017
3 ^{ème} épisode (2 ^{ème} récurrence)	●	●	●	●
Formes compliquées en alternative chirurgie Sévères ?				●

Clin Infect Dis 2018;66:e1–e48
 Clin Microbiol Infect 2014;20.suppl 2:1-26
 Gut 2017;0:1–12.

Dig Liver Dis. 2016 ;48:242-7.
 Hepato gastro oncol dig 2017

Pour qui ? populations particulières

« Immunodéprimés » (SOT, allogreffe moelle)

- Efficacité identique aux immunocompétents (ICD)
- Pas effets indésirables graves ¹⁻⁴
- Screening biologique du donneur (pas de consensus)

Pas de contre indication à la TMF dans cette population

Can J Gastroenterol Hepatol, 2018 1394379

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

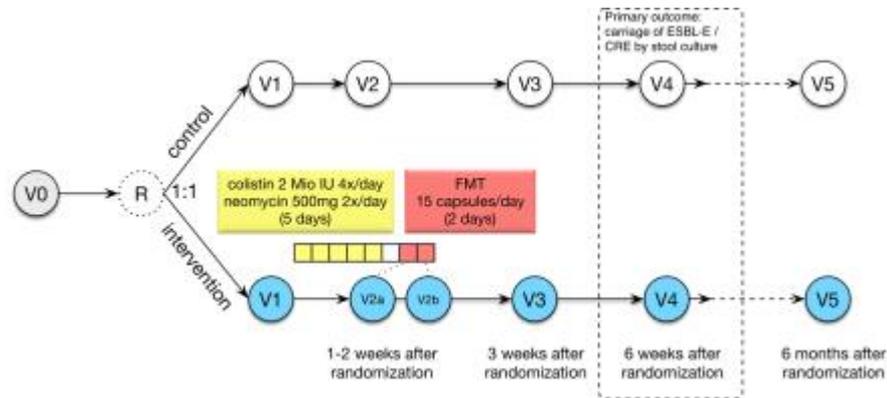
Haematologica. 2019. pii: haematol.2018.198549 (non ICD)

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

Pour qui ? Bactéries multirésistantes

- **Indication non recommandée actuellement**

- ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers Tacconelli E. Clin Microbiol Infect. 2019.
- Essai randomisé RGNOSIS négatif (recrutement faible et soucis méthodologiques)



Pour qui ? Bactéries multirésistantes



- **FEDEX** : évaluer l'éradication et le délai de la décolonisation digestive à BHRe après TMF à partir d'un donneur sain.
Investigateur principal. B. Davido
- **GFTF** : avis consultatif

GFTF

· Groupe Français de Transplantation Féciale

Fiche d'avis consultatif pour TMF hors rCDI

Préambule :

- La commission est composée au minimum de 3 cliniciens et 1 pharmacien.
- Le prescripteur de la TMF reste responsable de sa prescription et l'avis de la commission du GFTF n'a qu'une valeur consultative.
- Le GFTF ne s'engage pas par son avis pour la réalisation pratique de la TMF
- La demande d'avis au GFTF implique de donner en retour au GFTF des informations de suivi de la TMF (données anonymisées) et la possibilité de publication des résultats, en collaboration avec les équipes traitant le patient.
- Fiche de recueil de suivi post TMF, M3, M6 à renvoyer à alexandre.bleibtreu@aphp.fr

Initiales patients : |J| |A| |P| |M||A|

Date de naissance : 10 ans

Sexe : F M

Comment ?

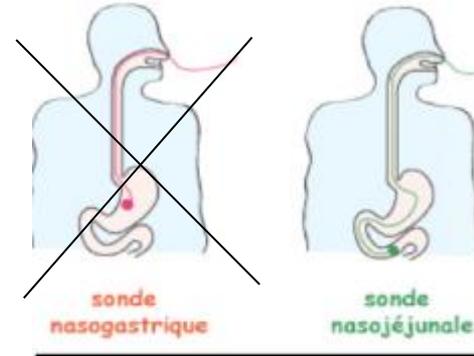
Voie administration

– Voie haute

- SND ou SNJ (A éviter en gastrique¹⁻³)
- **Capsules**⁴ (trouble déglutition)

– Voie Basse

- Coloscopie (surtout si doute Dg différentiel)
- Lavement par voie rectale (contrôle sphinctérien)



¹ Kelly CR, Am J Gastroenterol 2014; 109: 1065–1071

² Ueg journal.2017; 3:868-79.

³ Gweon TG Gastroenterol Res Pract 2016; 2016: 2687605

² JAMA. 2017;318:1985-1993

Comment ? différence entre les voies ?

Subgroups	WPR, % (95% CI)	Proportion Difference in WPR, % (95% CI)	PValue
Delivery modality			
Colonoscopy	87.4 (79.7–95.2)	Colonoscopy vs enema: 21.1 (12.71–28.54);	<.001
Enema	66.3 (52.7–79.9)		
Oral	81.5 (64.5–98.5)	Colonoscopy vs enema: 5.9 (–3.13 to 15.05)	.17

**Lavement par voie rectale inférieur
aux autres voies administrations.**

Comment ?

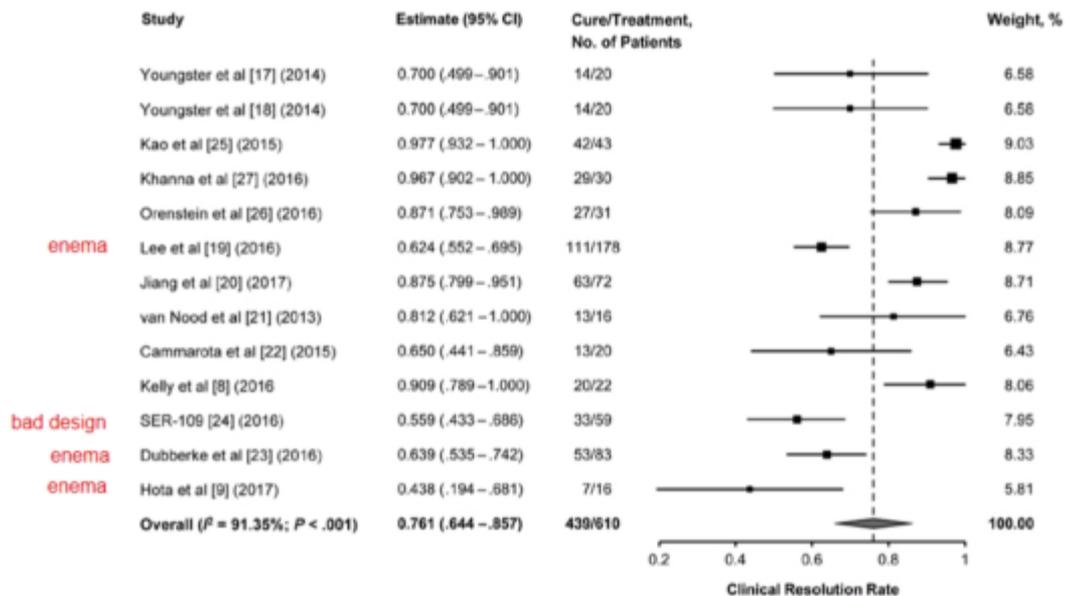


Figure 2. Analysis of all included studies. Forest plot shows weighted clinical resolution rates of fecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* infection. Ev/Trt indicates number of patients with cure/number of patients treated. Abbreviation: CI, confidence interval.

Tariq et al. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(8):1351-1358.

Comment ? Congélation

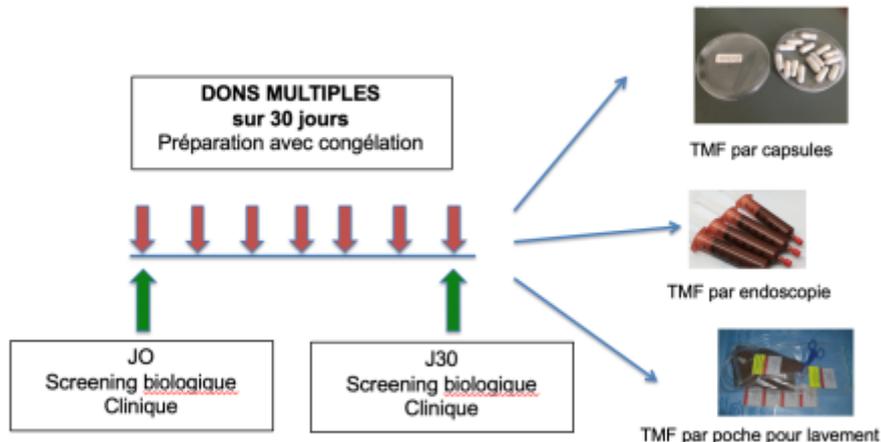


Subgroups	WPR, % (95% CI)	Proportion Difference in WPR, % (95% CI)	PValue
Delivery modality			
Colonoscopy	87.4 (79.7–95.2)	Colonoscopy vs enema: 21.1 (12.71–28.54);	<.001
Enema	66.3 (52.7–79.9)		
Oral	81.5 (64.5–98.5)	Colonoscopy vs enema: 5.9 (–3.13 to 15.05)	.17
Stool type			
Fresh	80.2 (63.3–97.1)	3.2 (–4.69 to 10.42)	.40
Frozen	77.0 (65.3–88.7)		

**Transplants congelés
efficacité identique aux transplants frais**

Comment ?

Dons multiples 30 jours avec 2 screening



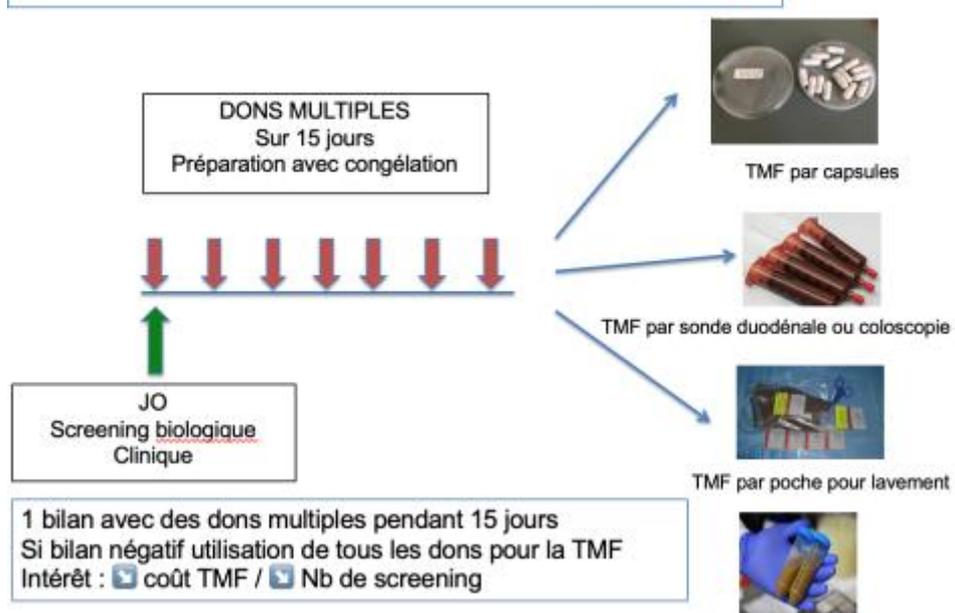
2 bilans avec des dons multiples

Si les 2 bilans sont négatifs → utilisation de tous les dons

Intérêt : 📄 coût TMF / 📄 Nb de screening

(adaptée de Terveer EM. Clin Microbiol Infect 2017.23;924-30)

Dons multiples 15 jours avec 1 screening



1 bilan avec des dons multiples pendant 15 jours

Si bilan négatif utilisation de tous les dons pour la TMF

Intérêt : 📄 coût TMF / 📄 Nb de screening

Durée de validité des transplants congelés 6-12-24 mois ?

Comment ? Lyophilisation

Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy

Intérêt de lyophiliser :

- Conservation plus longue, pas de nécessité de congeler
- Taille et nombre des gélules diminués

Table 2 | Clinical resolution of *C. difficile* infection in 72 subjects with recurrent infection for 2 months after faecal microbiota transplantation

Group	N	Cured†(%)	Comparisons P-value* (95% Confidence Interval)			
			All groups	Fresh vs. frozen	Fresh vs. lyophilised	Frozen vs. lyophilised
Fresh	25	25 (100)	0.041 (0.32–245.10)	0.233 (1.37–405.41)	0.022 (1.59–415.41)	0.255 (0.89–9.82)
Frozen	24	20 (83)				
Lyophilised	23	18 (78)				
Total	72	63 (87)				

* By chi-square test.

† Cure diagnosed as freedom from bouts of *C. difficile* infection during the 5 months after FM.

Comment ? Registre

- **REGISTRE INDISPENSABLE**
 - Allemand (German Clinical Microbiome Study Group) : résultats sur 256 patients inclus. Suivi 1 an
 - USA : 4000 patients suivi 10 ans (75 centres)
 - France (GFTF) : 350 patients (21 centres) **COSMIC**
(Cohorte Sécurité de la Transplantation de Microbiote Fécale)

Messages. TMF pour qui ? Comment ?

Pour qui ?

- Consensus pour ICD multi-récidivantes
- Place dans les ICD compliquées et sévères
- Pas de CI chez l'Immunodéprimé
- Non recommandée pour les BMR, BHRé en 2019

Comment ?

- Moindre efficacité du lavement par voie rectale
- Efficacité similaire transplants congelés versus Frais

Perspectives

- **Élargir les Indications dans les ICD :**
 - 1^{ère} récurrence ?
 - Recommandations : indication sévères et compliqués (?)
- **Essais en maladies infectieuses (clinicaltrials.gov)**
ICD (1^{er} épisode, sévères..), Décolonisation BMR
- **Formulation :**
Cp Lyophilisés en développement avec plusieurs essais en cours
- **Indications non infectiologiques**
- **Améliorer la compréhension du fonctionnement de la TMF**
Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with CDI
(S.Ott gastroenterology 2017)

GFTF : 28 JUIN 2019



GFTF
Groupe Français de Transplantation Féciale

**3^{ème} Journée Scientifique du Groupe Français
de Transplantation Féciale**
28 Juin 2019 - 9h-17h

**ACTUALITÉS DE LA TRANSPLANTATION FÉCALE EN FRANCE :
ÉTAT DES LIEUX, DERNIÈRES RECOMMANDATIONS ET
PERSPECTIVES DE RECHERCHE**

HÔPITAL ROBERT DEBRE
48 bvd Sérurier, 75019 Paris
Amphithéâtre VILMER



Académie nationale
de Pharmacie



SFNEP



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



GFHGMP

