

# Transplantation de Microbiotes Fécales - Modalités pratiques

Dr. VENET Arnaud – Pharmacien  
Unité de Pharmacotechnie  
CHU de Bordeaux



## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Dr. VENET Arnaud – Pharmacien CHU de Bordeaux

**Titre :** Comment réussir sa transplantation de matières fécales ?

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

Aucun liens d'interets en rapport avec la présentation aux JNI  
Fresenius, Baxter, Inresa, Santhera, MSD

-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

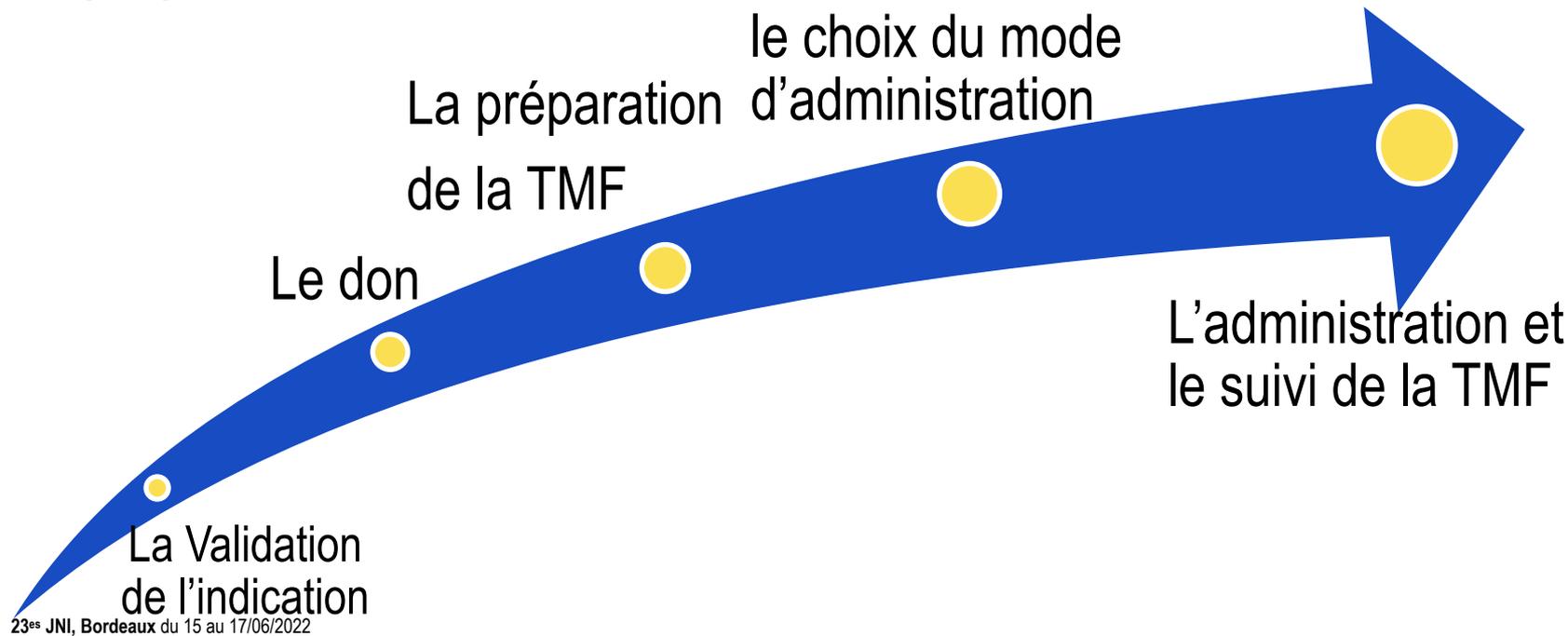
OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# Déroulement d'une TMF

La logistique pour les réalisations de TMF est complexe et implique de nombreux acteurs



# TMF : Réglementation

- **Transplantation de Microbiote Fécal :**
  - Introduction de selle d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient afin de rééquilibrer le microbiote intestinal suite à une dysbiose
  - En France : Statut de médicament (L. 5111-1 CSP)
    - ⇒ Pas d'AMM
    - ⇒ Cadre législatif et réglementaire appliqué au préparation magistrale et hospitalière (ou médicaments pour essai clinique)
    - ⇒ Bonnes Pratiques de Préparation (2007 et 2022)
    - ⇒ Encadrée par l'ANSM ( recommandations 2014 actualisées en 2015 et 2016)

# TMF : indications

- **Une seule indication : les infections récidivantes multiples à Clostridium difficile**  
(Grade A-I) pour les patients présentant au moins 2 récurrences\*
- **En dehors de cette indication : rare cas de demande compassionnelle après RCP**
- **Participation aux Essais cliniques**

\*European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice G. Cammarota et al

**Rq :AAC depuis le 21/01/2022 : MAAT013, solution rectale** : Maladie du greffon contre l'hôte grades III à IV à composante digestive (stade digestif  $\geq 2$ ) : En cas de résistance initiale avérée aux corticoïdes en cas d'échec d'autres lignes de traitement proposées pour une cortico-résistance avérée et après RCP

# TMF – un médicament particulier

- **Préparation sous responsabilité pharmaceutique**

- Locaux/moyens adaptés, personnel formé
- Autorisation spécifique par l'ARS

=>Particularité / difficulté : PUI peu adaptée à la manipulation de produits biologiques

- **Médicament « classique »**

Matière première pharmaceutique



- **TMF**

Matière première d'origine humaine avec une Variabilité +++

⇒ Sélection du donneur

⇒ Qualification du don



# TMF – Dons

## □ En France Recrutement Donneurs

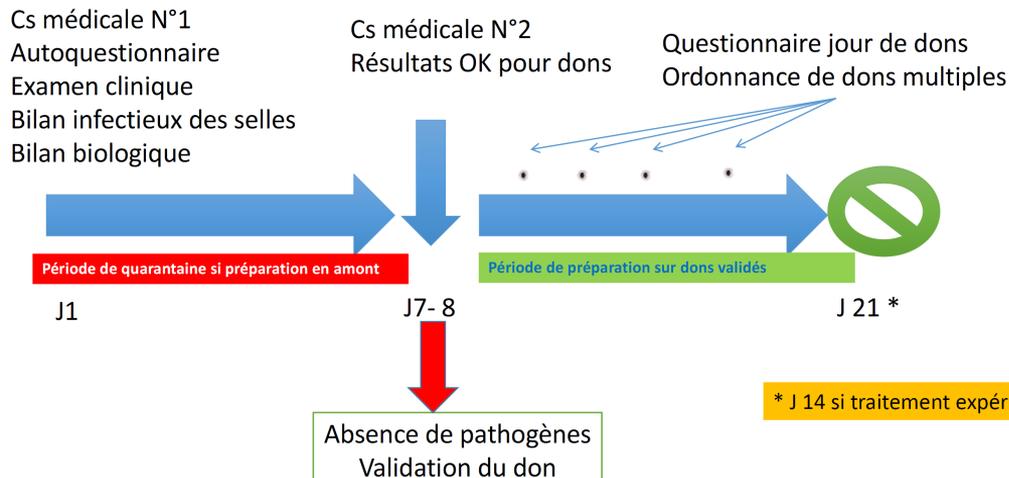
= **Anonyme et gratuit** :

Principes fixés par la loi :

- Gratuité du don
- Consentement du donneur
- Anonymat du don

## □ Validation de l'éligibilité du donneur

- RDV médical avec examen clinique et questionnaire
- Analyse avec dépistage sanguin, nasopharyngé et des selles
- Organisation du don
- Validation des bilans biologiques du donneur



# TMF - DONNS

## Bilan sanguin général

- NFS – plaquettes , CRP
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine
- Glycémie a jeun ASAT, ALAT, GGT,PAL, Bilirubine
- Ferritine



## Bilan fécal

- Calprotectine
- Recherche de sang

## Virologie

- Sérologie VIH, HTLV, CMV, EBV
- Hépatites (VHA, VHE, VHB et VHC)
- PCR selles : Adénovirus, Astrovirus, Calcivirus (norovirus, sapovirus), Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) Rotavirus

## Bacteriologie

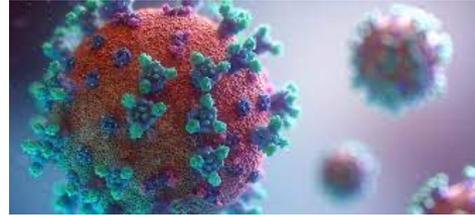
- Clostridium difficile, Listeria monocytogenes, Vibrio cholerae / Vibrio parahemolyticus, Salmonella, Shigella, Bactéries multirésistantes aux antibiotiques, Campylobacter sp

## Parasitologie

- Strongyloïdes stercoralis, Toxoplasma gondii, Trichinella sp., Amibiase, Strongyloïdes stercoralis, Cryptosporidium sp., Cyclospora sp., Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Isospora sp., Microsporidies, Blastocystis hominis, Dientamoeba fragilis

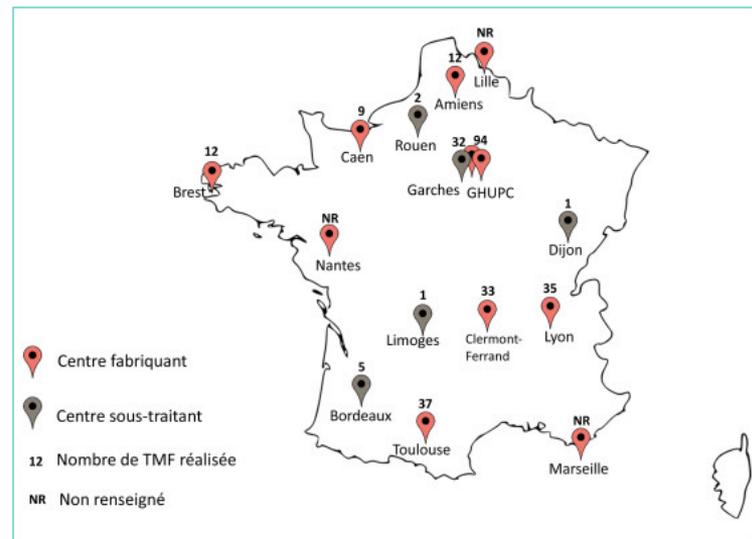
# TMF - Dons

- **Particularités liées au Covid19 (reco. ANSM 19/03/2020)**
  - Questionnaire spécifique pour l'évaluation du risque SARS CoV2
  - Test PCR nasopharyngé à J0, J14 et J28
  - Test PCR selles SARS CoV2 1 fois par semaine durant la période de dons.
  
- **Actualisation ANSM (CST 01/2021)**
  - Dépistage de Clostridium
  - Modification du questionnaire en zone intertropicale
  - Actualisation du délai entre contrôle biologique et dons



# TMF - Préparation

- Mise à disposition de « TMF médicament » sur l'ensemble du territoire
- PUI référente productrice et PUI avec des contrats de sous-traitance
- Environ 100 à 150 TMF par an en France



B.Martel *et al.* Circuit pharmaceutique transplantation de microbiote fécal, *Annales Pharmaceutiques Françaises* Volume 77, Issue 5, September 2019, Pages 435-442

# TMF - préparation

Locaux  
adaptés

Personnel  
formé

Processus  
validé  
& Traçabilité

Équipements  
validés

Matière  
première  
validée

Autorisation ARS pour production avec un dossier comprenant :

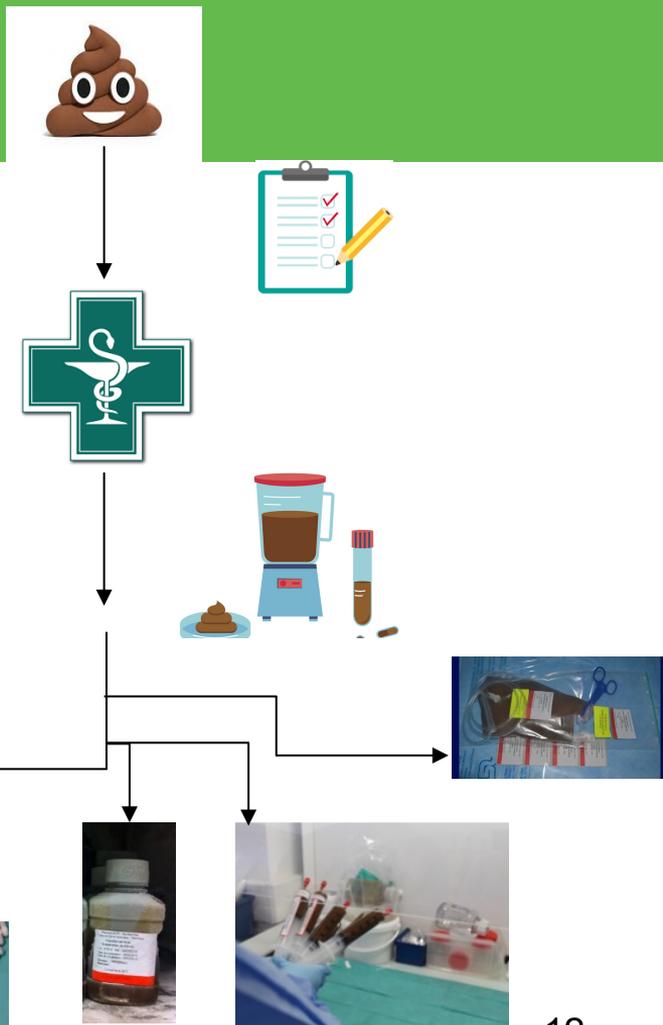
- Locaux adaptés et dédiés pour la TMF au sein d'une PUI permettant :
  - Collecte
  - Stockage
  - Préparation et mise en forme
- Qualification du matériel et du circuit
- Description de la préparation et du circuit
- Organisation de l'activité et du personnel dédié à l'activité
- Documents qualité et traçabilité

# TMF - préparation

- Recueil des selles
- Préparation rapide par dilution des selles dans NaCl 0,9% et glycerol avec mélangeur sous PSM II ou Sorbone
- Homogénéisation
- Filtration
- Stockage / Congélation
- Mise en forme
  - Gélules
  - Suspension voie orale
  - Suspension par voie rectale

## • Contrôles

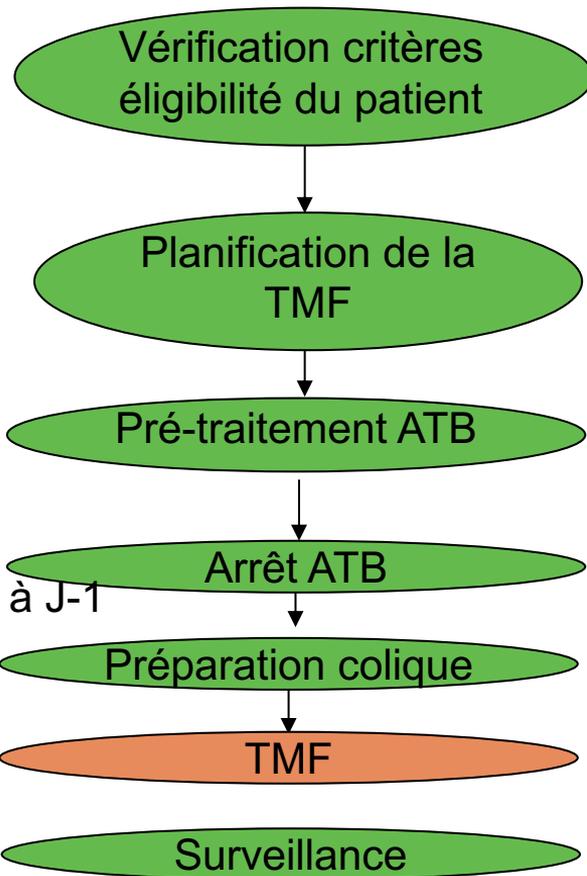
23<sup>es</sup> JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022



# TMF – préparation

- **Traçabilité exhaustive contenu dans le dossier de lot de production**
  - L'origine des selles (identification du donneur, jour et heure du don)
  - La prescription de don de selles en vue d'une TMF
  - Les éléments de sélection du donneur et son consentement
  - Les résultats des examens du donneur
  - Le questionnaire de sélection rempli le jour du don
  - Le dossier de fabrication avec toutes les données techniques de la préparation
  - La traçabilité de conservation
  - La fiche des contrôles et de libération pharmaceutique
  - Le tableau de suivi « lot administré/patient »
  - Les données de l'échantillothèque ( du don , de la préparation)
  - Le consentement du receveur
  - L' (les) ordonnance(s) de demande de transplant fécal (avec indication de la forme galénique)
  - **La traçabilité d'administration**

# L'administration



Prescription  
Consentement  
Sérologie EBV /CMV/ Toxoplasmose

Organisation commande  
Transport éventuel  
Choix de la mise en forme

Vancomycine per os 125mg \*4/jour  
ou Fidaxomicine 200mg\*2/jour

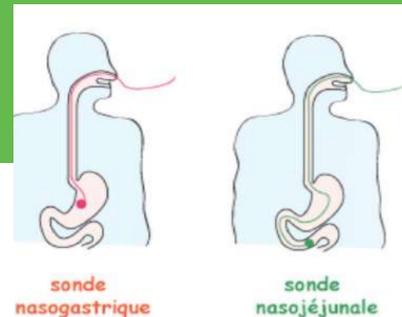
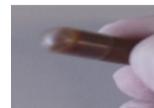
Positionnement de la sonde  
nasogastrique ou nasojejunale

Surveillance  
Immédiate 6h à 24h  
Au long cours

# administration de TMF

- Voie haute :

- Sonde nasogastrique ou nasojuvunale (avec controle radiologique)
- Poches ou seringues
- Gélules ( 15 à 20 gélules par jour pdt 2 jours)



- Voie basse :

- Poches a lavement
- Coloscopie



- Surveillance :

- 6 à 24 heures, en fonction des antécédents et de l'état général du patient, permet de vérifier la tolérance immédiate. Surveillance clinique (nausée, fièvre, douleurs), repris alimentaire...
- Décubitus latéral en cas de voie basse
- Minimum 2 mois après par résolution des troubles digestifs

- Effets secondaires :

- principalement inconfort abdominal
- Peu d'effets indésirables : Ballonnements , Coliques légères, Etat subfébrile

# Interrogations en suspens

- **Standardisation de la préparation de TMF**
  - Conditions de préparations et modalités d'homogénéisation
  - Conditions de recueil du dons
- **Dose efficace pour l'ICD**
  - Dose de 15 à 30g par voie haute et 50g par voie basse ?
- **La simplification de l'organisation**
  - Industrialisation de la production et mise à disposition d'une AMM

# Interrogations résolues

- **Stabilité de la conservation des TMF au moins à 12 mois par la congélation**
  - Cryo-conservation des selles à 12 mois AO ANSM validation d'une méthode de congélation des selles dans le cadre de la Transplantation de Microbiote Fécal. Nathalie KAPEL, Julie REYGNER EA 4065, Faculté de pharmacie Paris Descartes
  - Dubuisson J.F., Juste C. *et al* . New medical devices and manufacturing process for a safe, standardized, and ready-to-use fecal microbiota transfer via enema. *J. Pharm Clin* 2018; 37(2):73-83.
  - G. Cammarota *et al*. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice
- **Efficacité**
  - Efficacité quelque soit la forme galénique et ou la voie d'administration supérieure aux ATB
  - Voie haute semble supérieure à voie basse dans les ICD\* : Tariq R. *Clin Infect Dis* 2019;68:1351-8

# Difficultés

- **Organisation et circuit complexe avec difficultés à toutes les étapes**
- **Difficultés de trouver des donneurs**
- **Difficultés de production ( manipulation quarantaine, stockage, stabilité, dispensation...)**

# Préparez-vous à voter



*Cette présentation Sendsteps a été chargée sans le  
add-in Sendsteps.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous  
sur <https://dashboard.sendsteps.com/>.*

Le taux de succès de la transplantation de microbiote fécal pour le traitement de l'infection récidivante à Clostridium difficile est : (1 seule réponse)

- A. Inférieur à 40%
- B. Environ de 50%
- C. Entre 60% et 70%
- D. De l'ordre de 80 à 90%

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

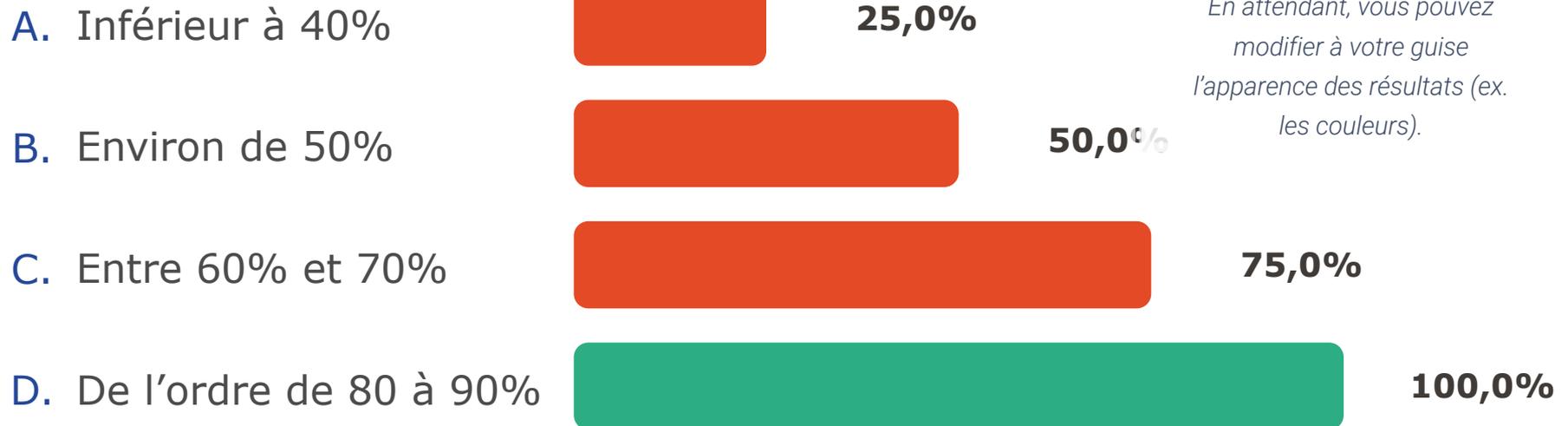
Cette présentation Sendsteps a été chargée sans le add-in Sendsteps. Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur <https://dashboard.sendsteps.com/>.

0  0   
Fermé

# Le taux de succès de la transplantation de microbiote fécal pour de l'infection récidivante à Clostridium difficile est : (1 seule réponse)

Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.

En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).



Quelles peuvent être les contraintes à l'administration de TMF sous forme de gélules ? (plusieurs réponses possibles)

- A. La production et leur disponibilité
- B. L'efficacité
- C. La taille des gélules
- D. Les troubles de la déglutition

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

0 

0 

● Fermé

# Quelles peuvent être les contraintes à l'administration sous forme de gélules ? (plusieurs réponses possibles)

Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.

A. La production et leur disponibilité



**25,0%**

En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).

B. L'efficacité



**50,0%**

C. La taille des gélules



**75,0%**

D. Les troubles de la déglutition



**100,0%**



Fermé

