

Transplantation fécale: Quelles indications en 2016?

Le 22 Septembre 2016

Omédit Centre Val de Loire

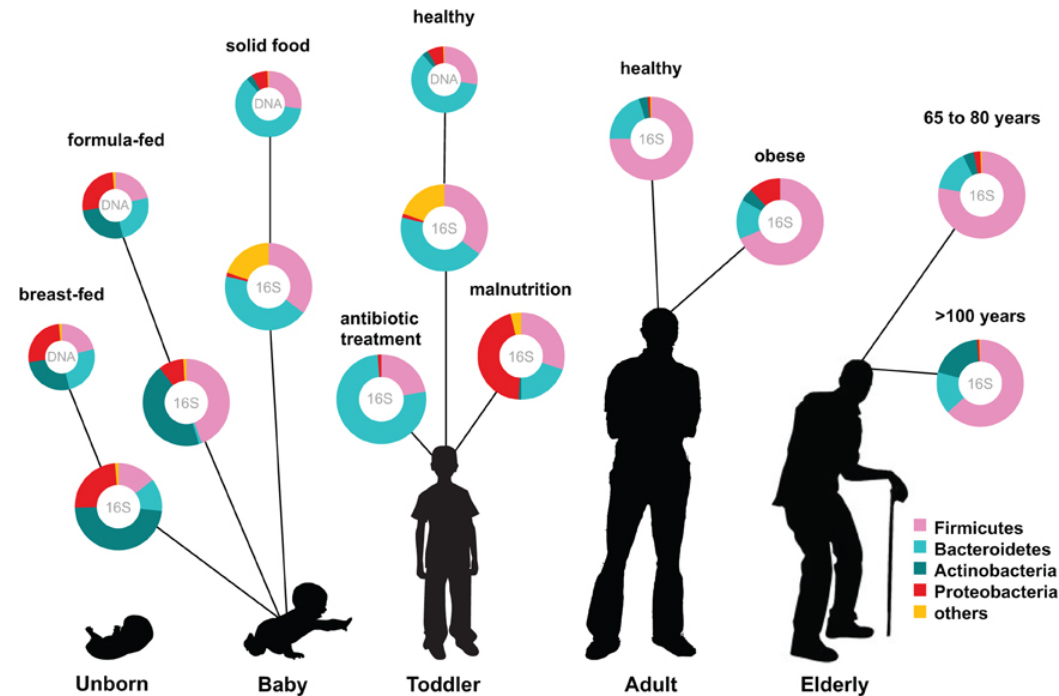
Victoire de Lastours

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon
UMR-1137, IAME, INSERM/Université Paris Diderot

victoire.de-lastours@aphp.fr



Microbiote intestinal

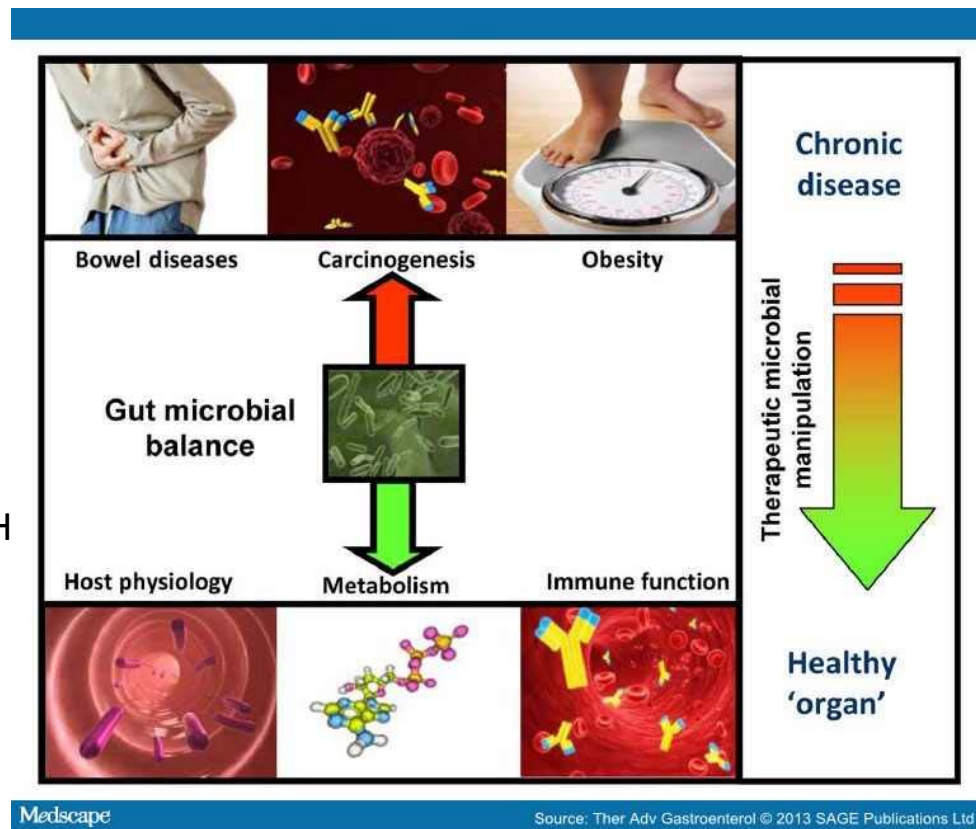


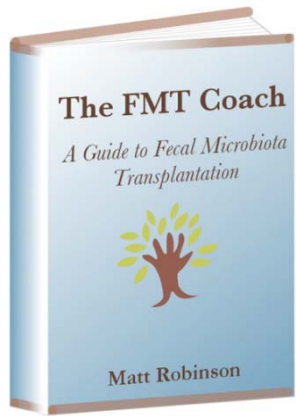
- un énorme réservoir
 - # 1000 espèces bactériennes
 - # 10 fois plus de cellules bactériennes ($\#10^{15}$) que de cellules humaines
- Quatre grands groupes phylogénétiques
 - Firmicutes, Bacteroidetes, Protéobacteria et Actinobacteria
- Composition dictée par facteurs génétiques, environnementaux, nutritionnels

Rôle de la dysbiose dans les maladies intestinales et extra-intestinales

- Dysbiose associée à de nombreuses pathologies
 - Obésité, troubles métaboliques
 - Maladies inflammatoires tube digestif (MICI)
 - Cancer colorectal
 - Troubles fonctionnels intestinaux
 - Maladies neurodégénératives
 - Inflammation chronique et infection VIH
- Etc...

Le rapport causal n'est pas toujours évident...





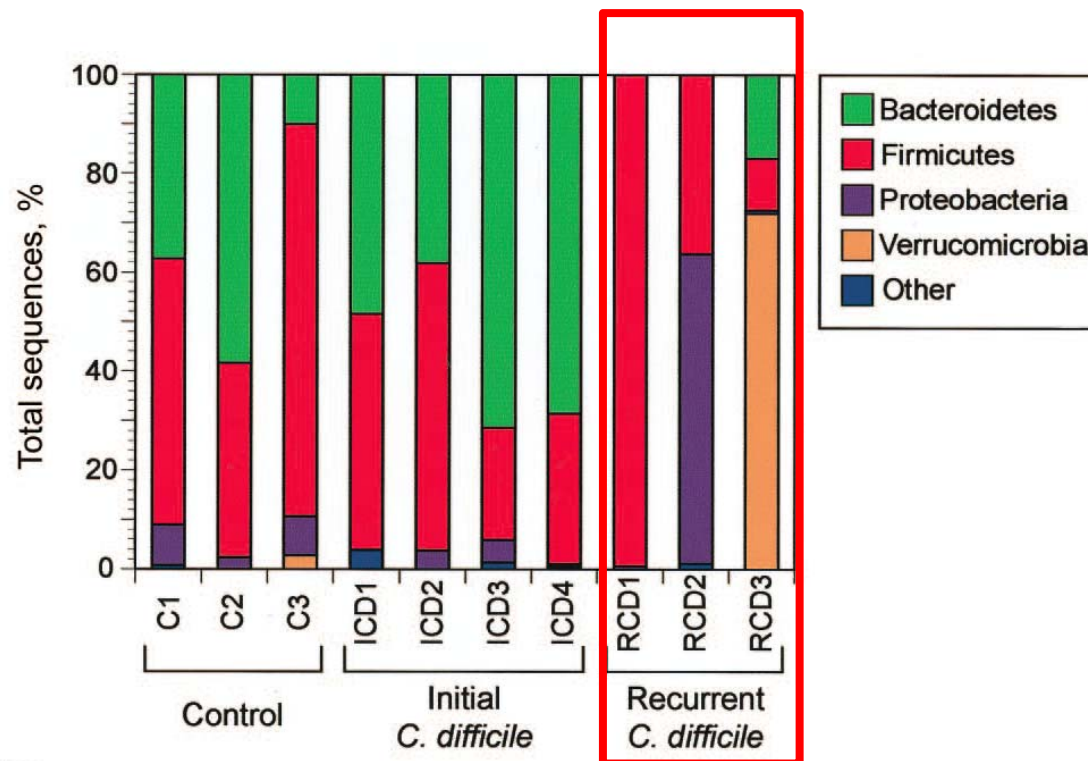
Transplantation fécale

= Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

- Objectifs
 - Réintroduire une communauté stable et exhaustive de micro-organismes intestinaux pour corriger un microbiote déséquilibré
- 1958: greffe fécale sous forme de lavements
 - 4 patients avec colite pseudomembraneuse
 - Réponse en 48 heures
- Années 80: premières études cliniques pour limiter les rechutes de diarrhées à *C. difficile*
- 1996 – 2009 augmentation majeure aux EU: 3 millions de cas par an
 - Souches à la fois résistantes aux antibiotiques et virulentes
 - Mortalité 1,2% (2000) -> 2,4% (2009)

Perte de diversité du microbiote intestinal en cas de récurrences de colites à *Clostridium difficile*

- 20% des patients récidivent
- Après une récurrence, le risque de récurrence ultérieure atteint 40-60%



- Diminution de la richesse phylogénétique dans les récurrences
- Diminution des *Bacteroidetes*
- Pas retrouvé en cas d'épisode unique de *C. difficile*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

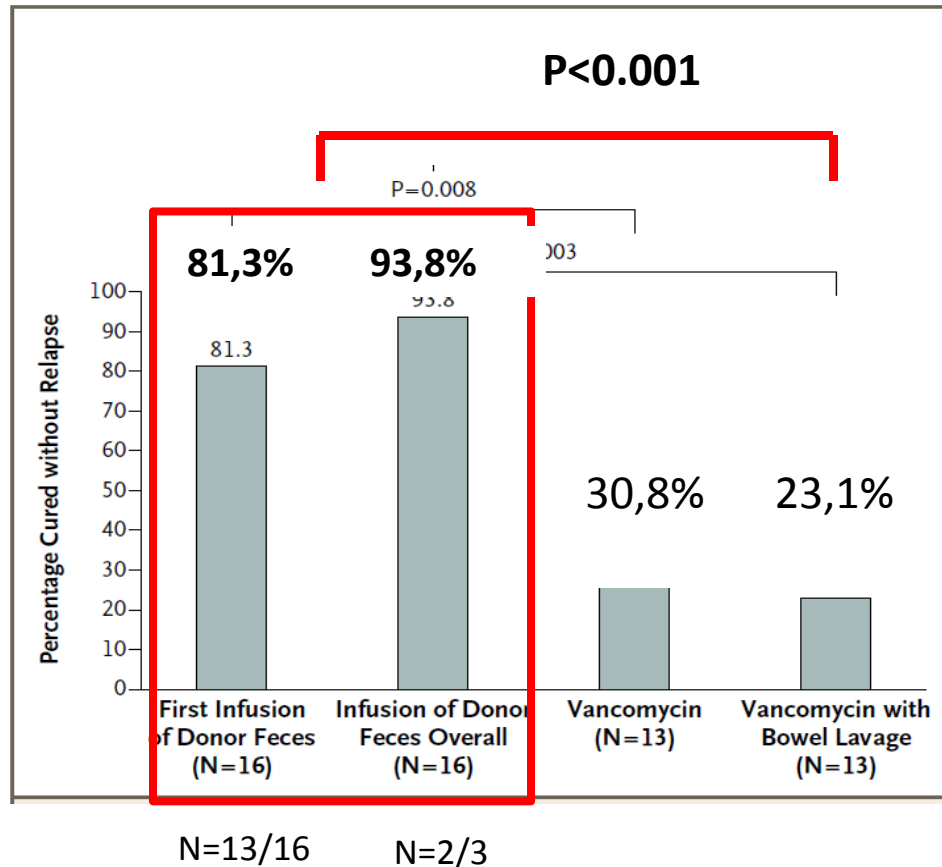
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

n= 43 patients

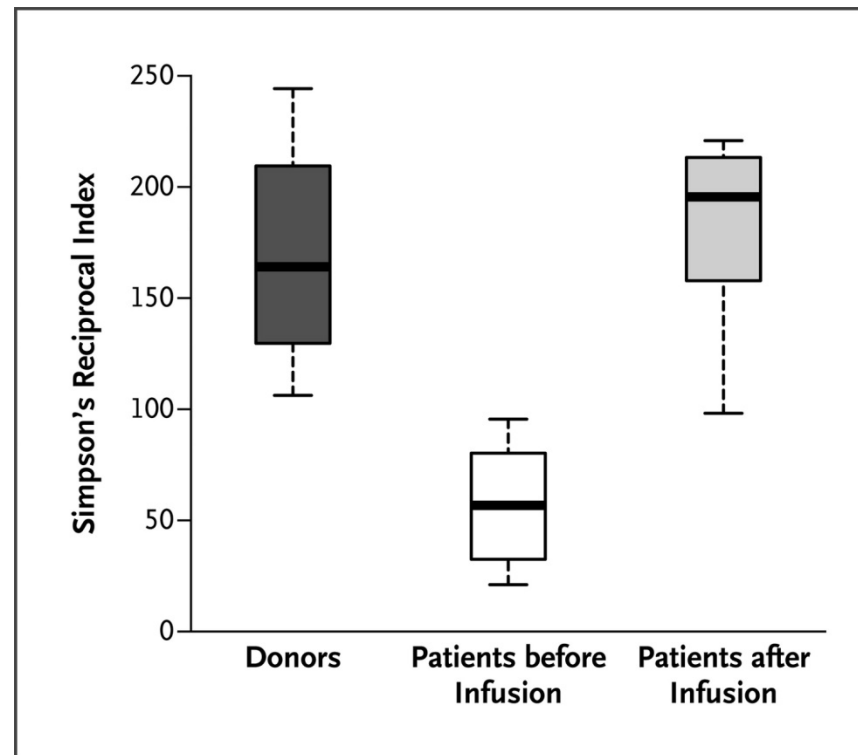


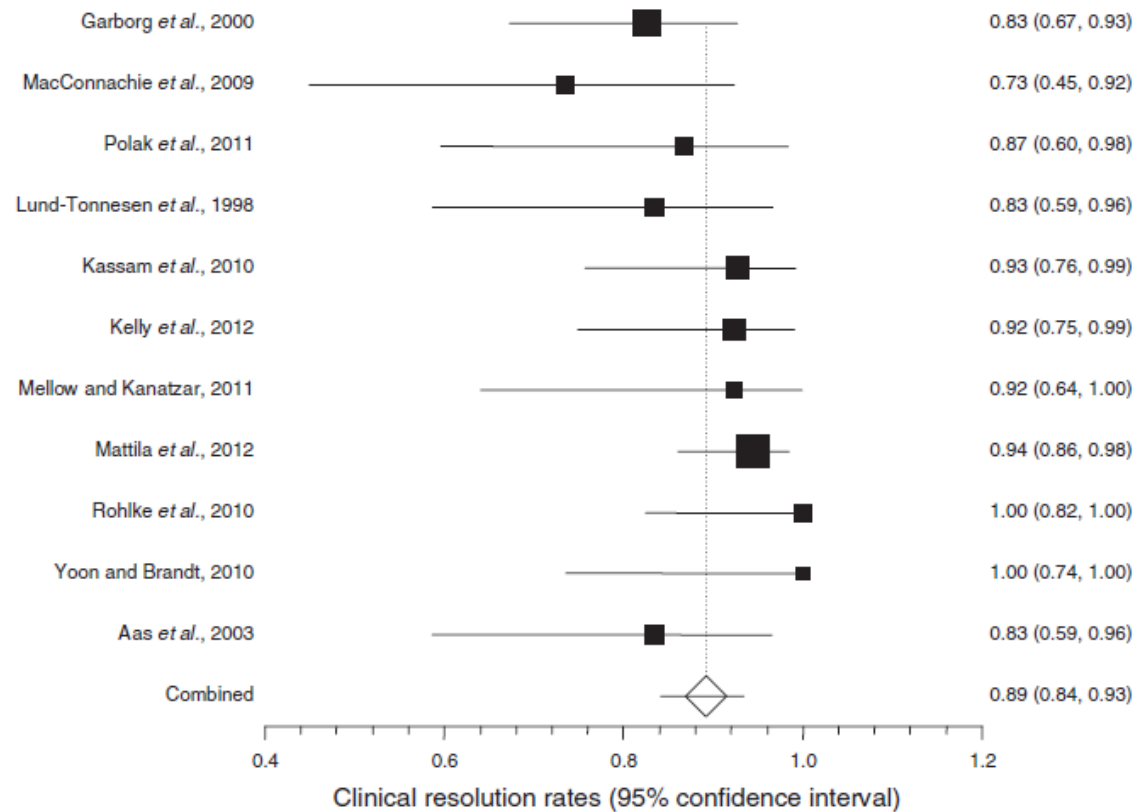
Étude arrêtée
précocement: patients
dans le bras
vancomycine pénalisés

Critère de jugement principal

Absence de diarrhée à CD et/ou de rechute à S10

Remplacement du microbiote du receveur par celui du donneur, sur le plan **quantitatif** comme **qualitatif**





89% efficacité

- TF recommandée (rang A-1) pour

- les colites à *C. difficile* récurrentes ou réfractaires malgré des antibiothérapies répétées
- En 1^{ère} ligne si signes de gravité

Choix du donneur ? Mode d'administration ?

Anonyme

Entourage du patient

Author (reference)	Sample size	Patient type (in-patient, out-patient, mixed)	CDI type (recurrent, refractory, both)	Donor (patient selected, anonymous, both)	Delivery modality	Stool sample dose/solution	Follow-up data	Total NICE score
Kassam <i>et al.</i> (47)	27	Mixed	Both	Anonymous	Enema	150g Stool/200 ml sterile water	mean "427.3 days"	4
Mattila <i>et al.</i> (37)	70	Mixed	Both	Both	Colonoscopy	20-30 ml Stool/ 100 ml water	3 Month and 12 month	5
Kelly <i>et al.</i> (43)	26	Out-patient	Recurrent	Patient selected	Colonoscopy	6-8 Tablespoon stool/ 1,000 ml sterile water or saline; total aliquoted dose 500-960 ml	Mean "10.7 months (range 2-30 months)"	4
Polak <i>et al.</i> (44)	15	NR	Recurrent	Patient selected	Nasojejunal tube	20-50g Stool/dilute in 50ml saline	NR	2
Mellows <i>et al.</i> (39)	13	Mixed	Both	Patient selected	Colonoscopy	Stool amount NR/saline (amount NR); Total aliquoted dose 300-600cc	Mean "5 months (range 1-10 months)"	4
Garborg <i>et al.</i> (40)	40	Mixed	Recurrent	Patient selected	Gastroscopy, Colonoscopy	50-100g Stool/ 250 ml saline; total aliquoted dose ~200 ml	NR	1
Rohlke <i>et al.</i> (38)	19	Out-patient	Recurrent	Patient selected	Colonoscopy	variable (full quantity-"several ounces")/ saline (amount: NR); total aliquoted dose 200-300cc	Mean "27.2 months (range 6-65 months)"	5
Yoon <i>et al.</i> (45)	12	NR	Both	Patient selected	Colonoscopy	Stool amount NR/1,000 ml saline; total aliquoted dose ~250-400cc	Mean NR; range "3 weeks to 8 years"	5
MacConnachie <i>et al.</i> (41)	15	Mixed	Recurrent	Patient selected	Nasogastric tube	30g Stool/150 ml saline; total aliquoted dose 30 ml	Mean NR; median 16 weeks (range 4-24 weeks)	2
Aas <i>et al.</i> (46)	18	Mixed	Recurrent	Both	Nasogastric tube	30g Stool/50-70 ml saline; total aliquoted dose 25 ml	90 Days	5
Lund-Tonnesen <i>et al.</i> (42)	18	In-patient	Unclear	Anonymous	Colonoscopy, Gastrostomy tube	5-10g Stool/milk (amount: NR)	"2-3 Weeks"	2

Lavement rectal

Sonde naso-jéjunale

coloscopie

Sonde naso-gastrique

Transplantation fécale

Aspects techniques et réglementaires

La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il doit être considéré comme un **médicament** conformément à l'article L. 5111-1 du Code de

Choix du donneur

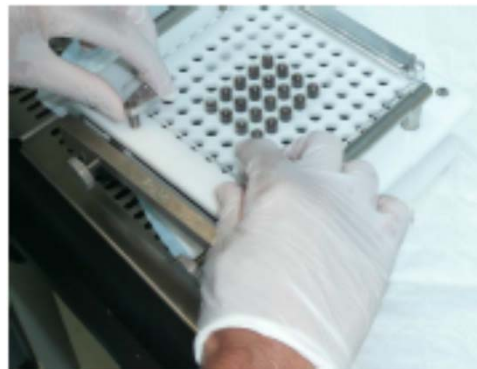
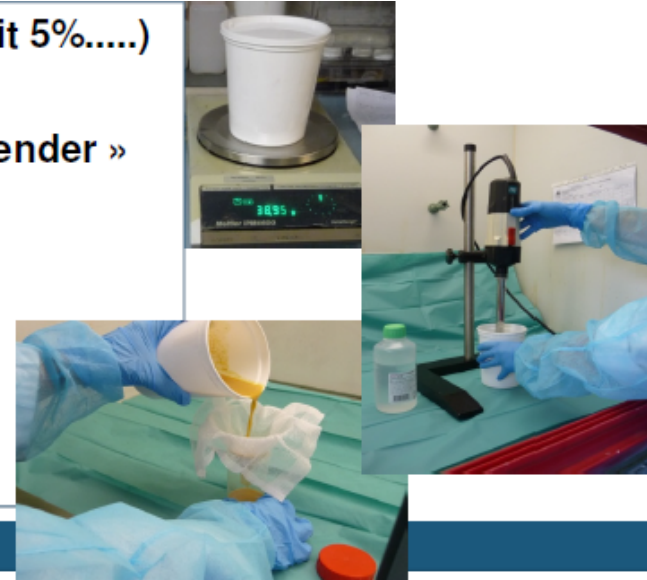
- Don anonyme à privilégier
- Dépistage du risque infectieux +++
- Antécédents personnels et familiaux de maladies digestives, auto-immunes et métaboliques, ou de cancer

Pour résumer : profil « idéal » du donneur

- Age : 18-65 ans
- IMC < 30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux (*cf. liste proposée en annexe 1*)

Préparation du transplant

1. Dilution des selles (NaCl 9‰ stérile, eau, lait 5%.....)
1. Homogénéisation avec utilisation d'un « blender » dédié
Dilution 1/5 à 1/10 ⇒ liquide épais
 - ↳ voie haute : 50-100 ml
 - ↳ voie basse : 200-500 ml
2. Filtration (gaze, tamis métallique...)
 - ↳ élimination des débris



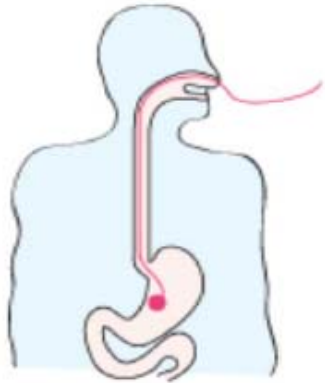
Laboratoire de coprologie, dispensation par pharmacie hospitalière

Type de préparation

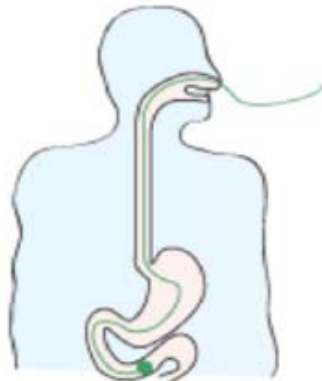
- Selles « fraîches »
 - Donneur sur place
 - Pas de conservation possible
 - Nécessité de refaire screening complet des pathogènes à chaque donneur
 - Administration par SNG ou coloscopie
- Selles congelées
 - 1 donneur peut donner pour plusieurs patients
 - Limite coûts de screening
 - Permet stocks de FMT prêts à l'emploi
 - Possibilité de mettre sous forme de gélules¹

→ Etude non infériorité randomisée double aveugle 243 patients selles congelées versus « fraîches » par lavement: mITT efficacité 75 % (FMT congelée) vs 70,3% (fraîches), $p < 0,001$ ²

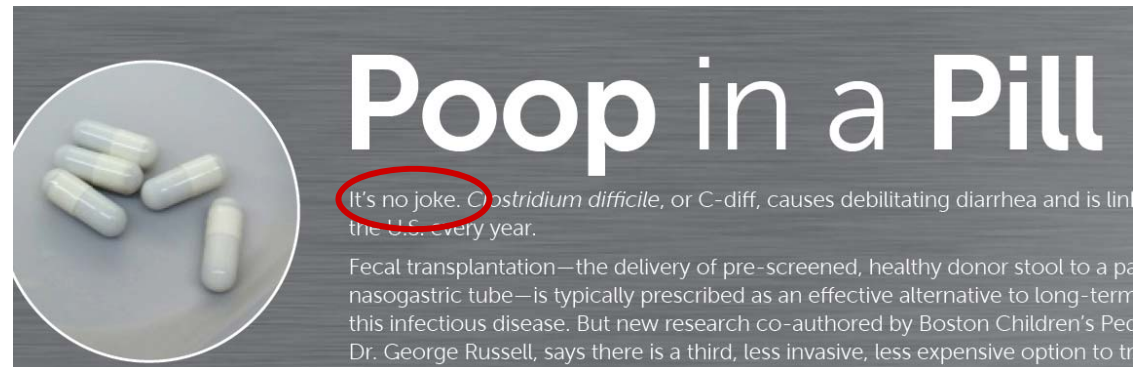
Modes d'administration



sonde
nasogastrique



sonde
nasojejunale



- Dans la colite à *C. difficile*: efficacité similaire de tous les modes d'administration
 - Une étude pilote comparant SNG et coloscopie
 - Absence de travail randomisé

Cammarotta, J Clin Gastroenterol 2014


Youngster, JAMA, 2014

Risques ?

- Court terme
 - Troubles digestifs
- Long cours
 - Risque infectieux (virus,

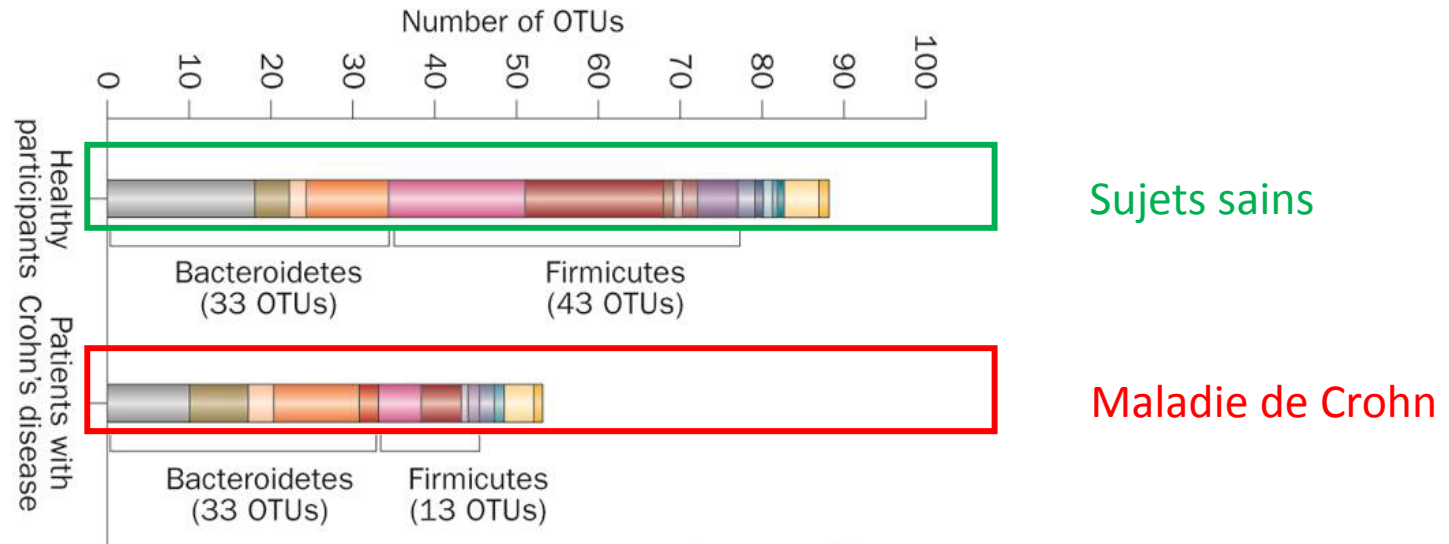
Cependant, il est à noter qu'en l'absence d'un rapport bénéfice/risque clairement établi, cette approche doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée.



- l'administration
 - Mode d'administration (AG, inhalations...)
- Modification du  en profondeur

Autres indications de la
transplantation fécale ?

Dysbiose dans la maladie de Crohn

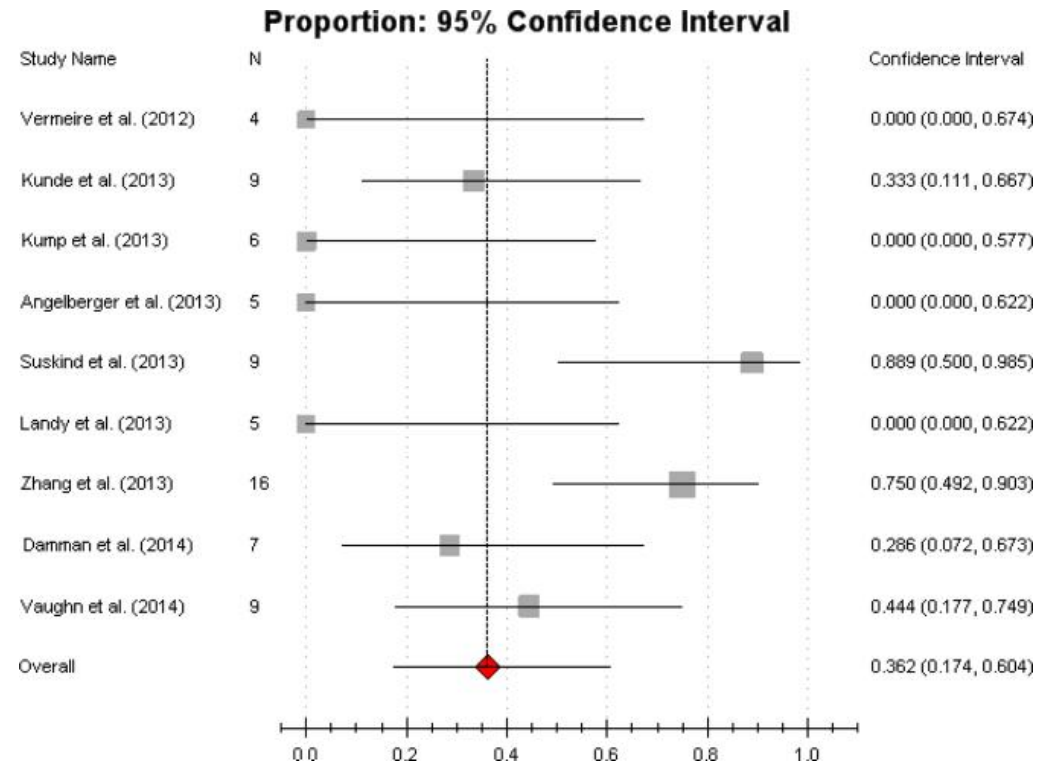


- Modifications **quantitatives** et **qualitatives** du microbiote intestinal
- Perte de diversité et diminution +++ firmicutes
- Augmentation de certains phylums proinflammatoires
- Données animales en faveur d'un rôle causal



TF et MICI

- 1 méta analyse
 - 18 études
 - 122 patients : 79 RCH, 39 Crohn; 4 non classés
 - RCH : 22% et 60.5% pour MC
- Variabilité importante +++



Efficacité: 36.2% (95% CI 17.4%-60.4%)

Essai randomisé en double aveugle dans la RCH TF versus sérum physiologique (lavement rectal)

Table 2. Outcome Measures Comparing Fecal Microbial Transplantation With Placebo

Outcome	Placebo (n = 37)	FMT (n = 38)	P value
Clinical remission, ^a n (%)	2 (5)	9 (24)	.03
Clinical response, ^b n (%)	9 (24)	15 (39)	.16
Full Mayo score	6.34	6.09	.42
IBDQ score	149.38	152.13	.44
EQ-5D score	70.07	68.52	.99
CRP, mg/L (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	3.3 ± 3.4	4.9 ± 5.9	.38
ESR, mm/h (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	13.1 ± 11.2	15.9 ± 17.0	.59
Proportion with high ESR, n (%)	4 (24)	3 (20)	1.0
Proportion with high CRP, n (%)	5 (29)	2 (13)	.40
Patients with serious adverse events n (%)	2 ^c (5)	3 ^d (8)	1.0

1x/ semaine pdt 6
semaine

Lavement rectal

Notion de
«super
donneur»

^aDefined as full Mayo Clinic score <3 and an endoscopic Mayo Clinic score = 0.

^bDefined as a reduction in full Mayo clinic score of at least 3 points.

Essai randomisé en double aveugle dans la RCH TF donneur vs autologue

- N=50 patients avec RCH modérée à sévère
- Randomisés entre FMT –Donneur ou FMT autologue
- 2 infusions par SNG à 3 semaines d'intervalle.

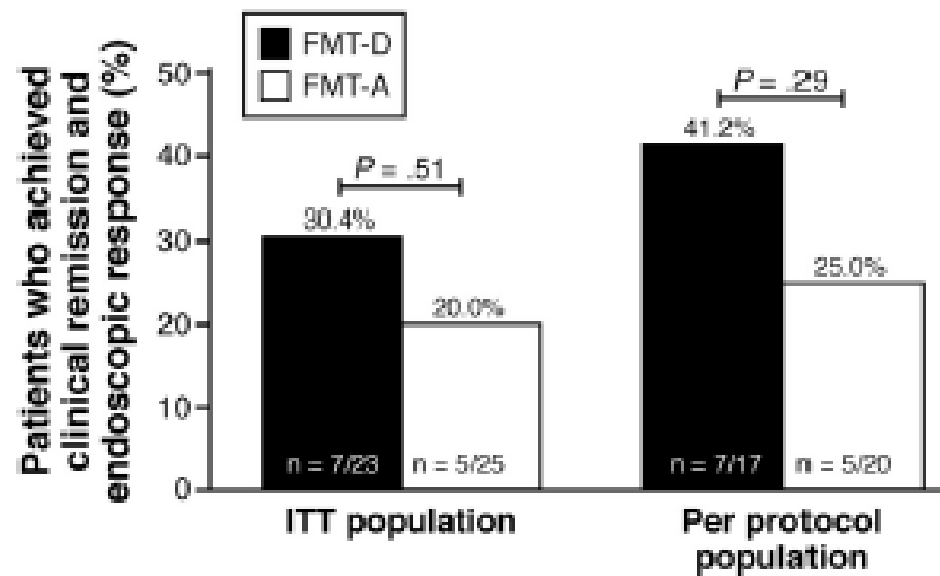
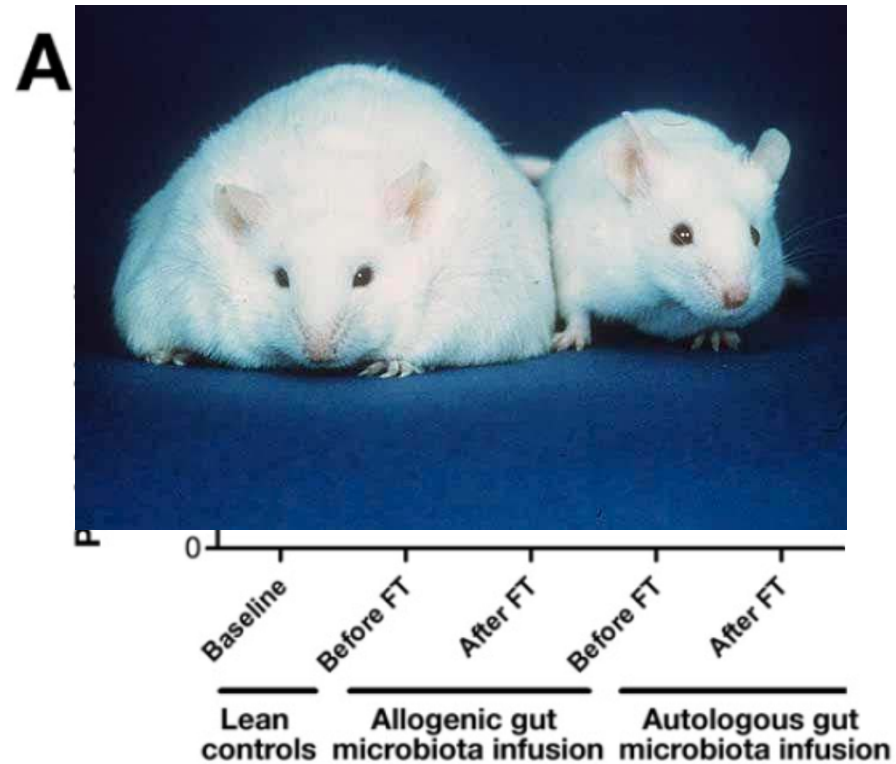
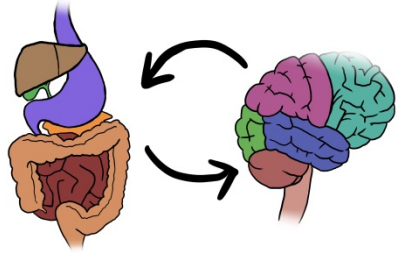


Figure 2. Proportion of patients who achieved the primary end point at 12 weeks after treatment. FMT-D, FMT donor feces; FMT-A, FMT autologous; ITT, intention-to-treat.

Syndrome métabolique/obésité



- Essai randomisé TF allogénique (donneurs maigres) versus autogénique, n=18 patients
- Diminution de l'insulinorésistance à S6 chez les sujets avec TF allogénique



Maladies neurodégénératives

THE GUT-BRAIN CONNECTION

- Maladie de Parkinson
 - Constipation précède symptômes de Parkinson
 - 1 cas de patient « guéri » par la TF
- Sclérose en plaques: association retrouvée avec dysbiose
 - n=3 cas cliniques rapportés d'efficacité sur la survenue de nouvelles poussées
- Autisme
 - Données séduisantes de modification du microbiote chez les enfants autistes
 - Quelques cas cliniques séduisants
 - Aucune donnée depuis...

Table 1 Summary of extra-intestinal disorders associated with gut microbiota

Extra-intestinal disorders	Ref.	Publication year	Study type
Metabolic diseases Metabolic syndrome Obesity Type 2 diabetes mellitus Cardiovascular diseases Non-alcoholic fatty liver	Vrieze <i>et al</i> ^[61]	2012	RCT ¹
	Turnbaugh <i>et al</i> ^[54]	2009	Observational study
		2009	Observational study
		2010	Observational study
		2012	Observational study
		2013	Experimental study
		2012	Observational study
		2011	Experimental study
		2013	Experimental study
		2013	Experimental study
		2010	Experimental study
		2013	Experimental study ¹
	Neuropsychiatric disorders Parkinson's disease Multiple sclerosis Myoclonus dystonia Autism Chronic fatigue syndrome		2011
		2011	Case report ¹
		2011	Case report ¹
		2002	Observational study
		2004	Observational study
		2012	Cohort study ¹
		2013	Observational study
Autoimmune disorders ITP Arthritis SS and SLE Hashimoto's thyroiditis Allergic disorders Atopy Asthma		2011	Case report ¹
		2013	Observational study
		2014	Experimental study
		2014	Experimental study
		2002	Observational study
		2003	Observational study
		2004	Observational study
		2011	Observational study
		2010	RCT
		2011	Experimental study
		2012	Experimental study
Extra-intestinal tumors Mammary tumors Hepatocellular carcinoma Lymphoma		2004	Observational study
		2006	Experimental study
		2006	Experimental study
		2010	Experimental study
		2013	Experimental study

← **Métabolique**

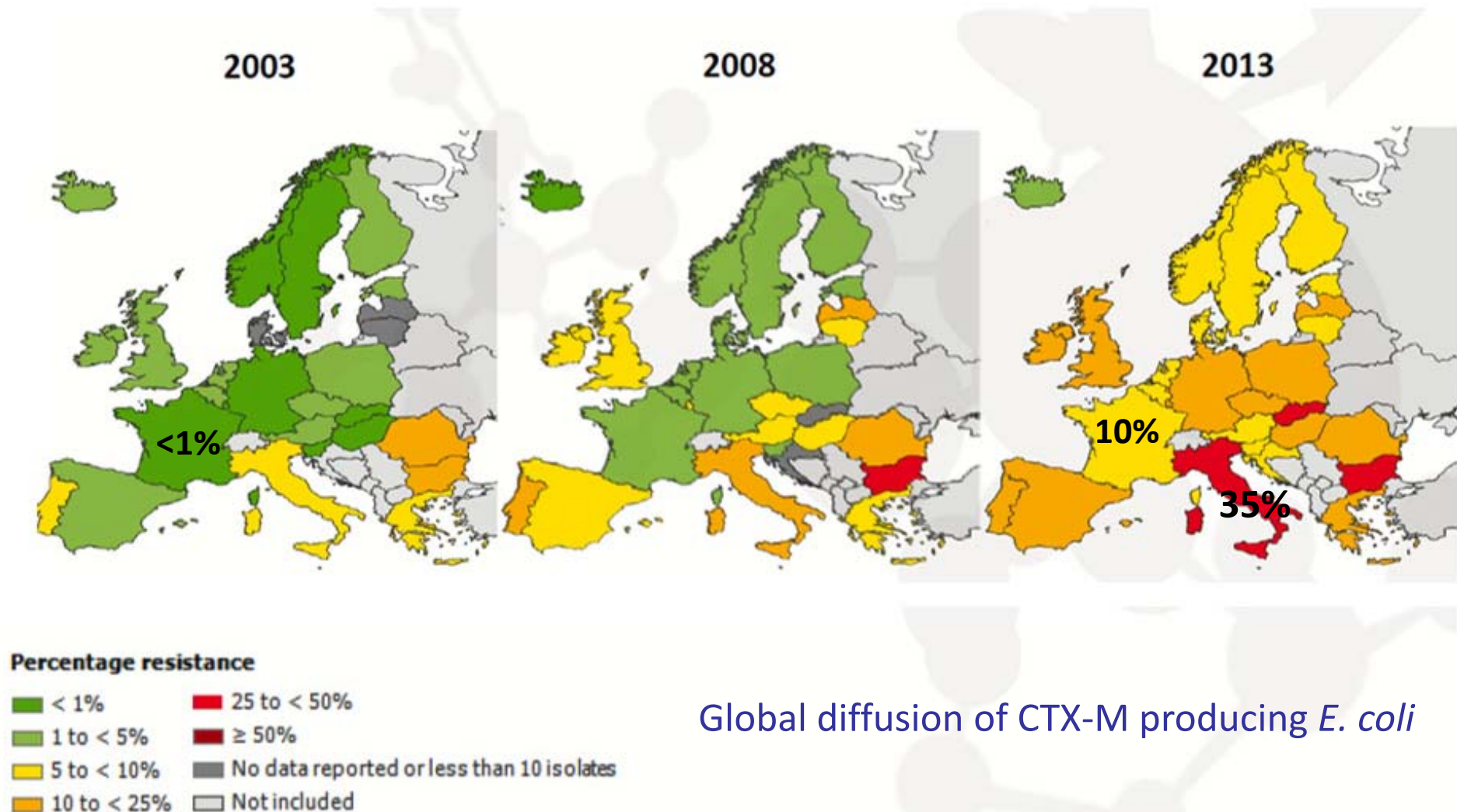
← **Neurodégénération**

← **Auto-immunité/allergie**

← **tumeurs**

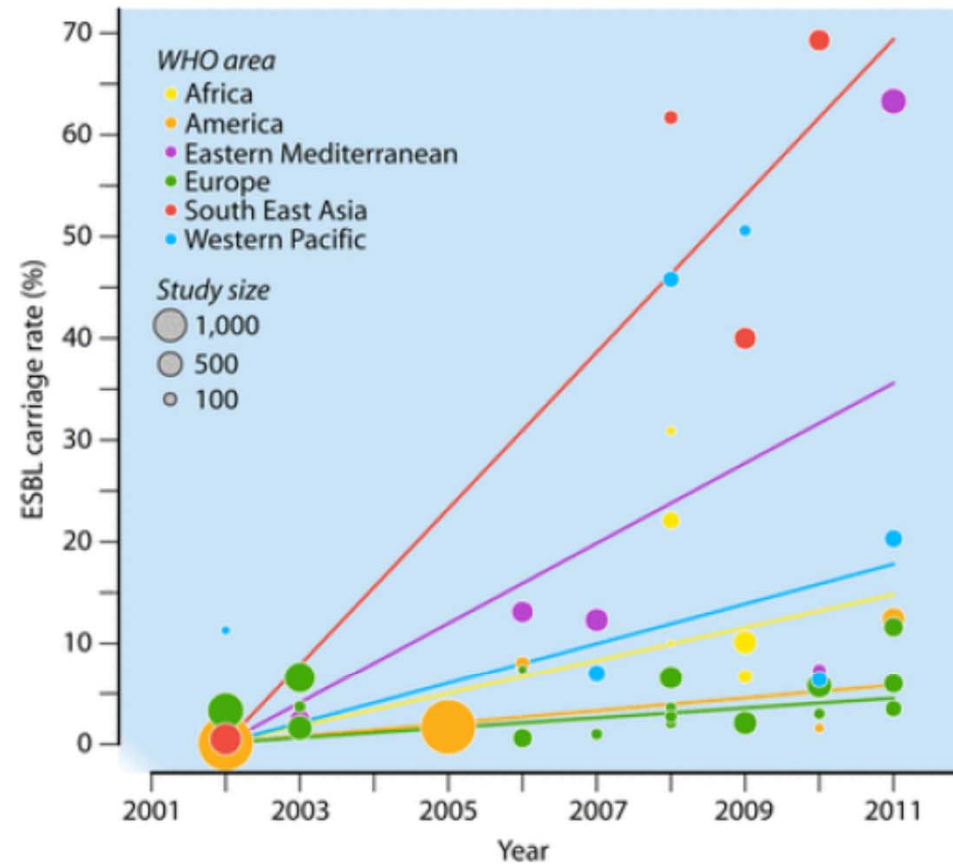
E. coli resistant to 3rd generation cephalosporins

Bloodstream infections in Europe



Global diffusion of CTX-M producing *E. coli*

Figure 2: Prevalence of ESBL-E colonization over time by geographical region reported in the published literature. Figure from reference¹

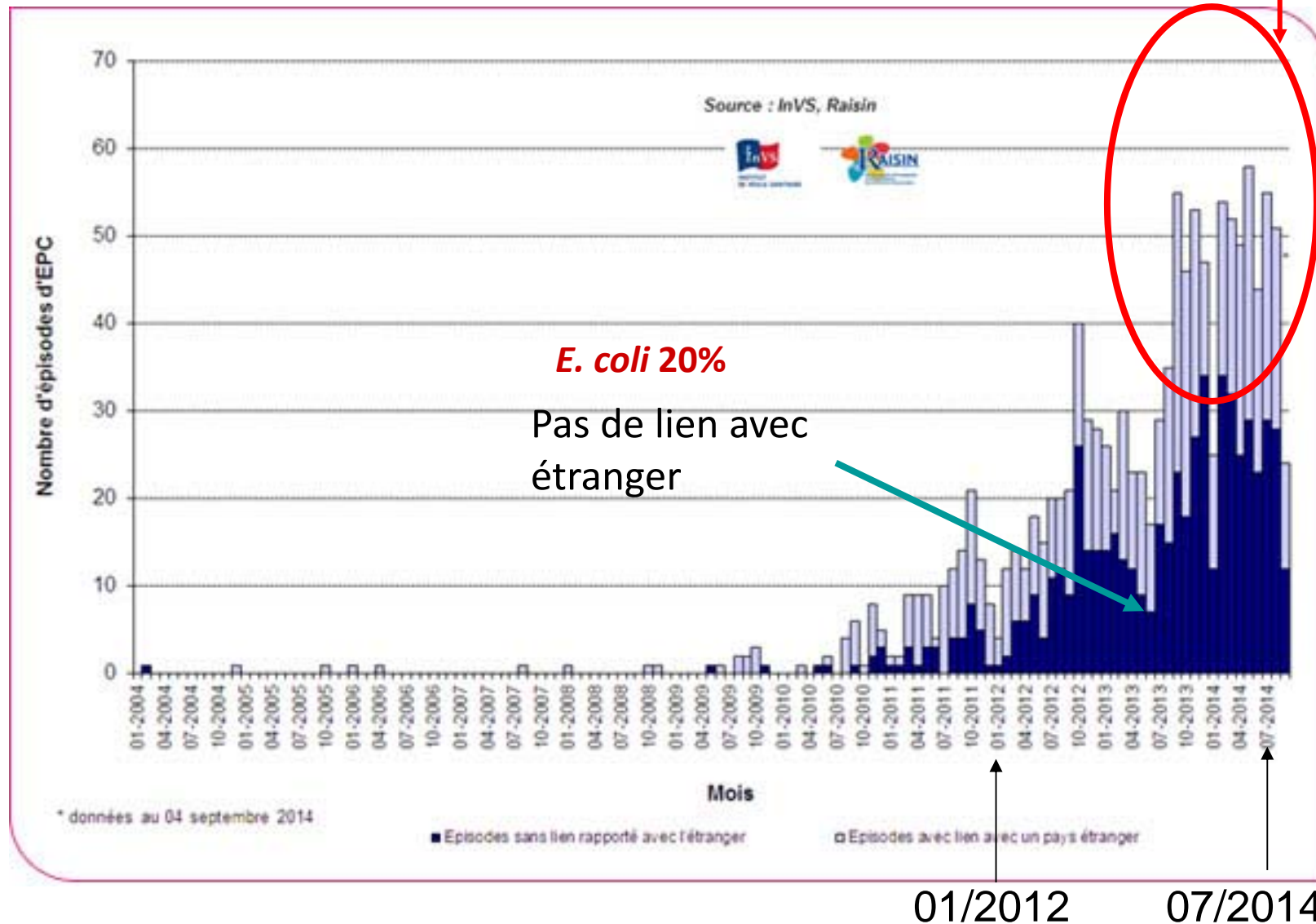


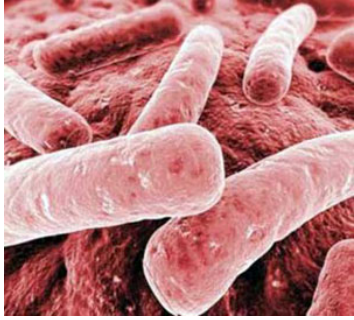
Legend figure 2: "Each bubble area is proportional to the size of the corresponding study. The lines represent the evolution of ESBL-E carriage rates over time for each geographical area, as established by a weighted linear regression model using the values reported in the literature from 2002 to 2011."¹

Epidémiologie en France 2014

infections à carbapénémases

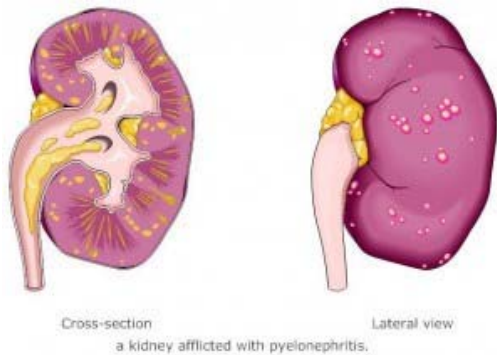
Lien avec étranger





L'histoire d'une fillette de 13 ans

- 2010. Syndrome d'activation macrophagique sévère ayant nécessité un traitement par corticoïdes et VP16
 - Multiples prises d'antibiotiques pour infections sévères
- 01/2011. Hémocultures à *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémase (KPC)
 - Bactériémie pendant 33 jours; arthrite septique des 2 genoux + hanche G
 - Traitement par Doripenem + colimycine+ rifampicine 6 semaines
 - À la fin du traitement: colonisation intestinale persistante par la KPC
- 10/2012. rechute avec ostéomyélite à KPC et hémocultures +
 - Nouveau traitement identique
 - Persistance de la colonisation intestinale à distance du traitement
- 11/2012. décision de FMT avec les selles de son frère
 - Par sonde naso-duodénale
 - 1 infusion de 25mL de selles homogénéisée et filtrées
 - À S2, M4, M8 : absence de colonisation intestinale par KPC
 - Pas de rechute d'infection avec 2 ans de recul



Homme de 60 ans

- Greffé rénal (x2)
- 8 épisodes en 1 an de pyélonéphrites sur greffon à *E. coli* BLSE
- Responsable de la perte de fonction rénale → dialyse
- Colonisation fécale par *E. coli* BLSE
- FMT en Mai 2013 par sonde naso-gastrique (donneur sain anonyme)
 - Nausées et crampes abdominales pendant 48h après la FMT
 - Semaine 1: dépistage rectal toujours +
 - À S2: dépistage négatif de façon persistante
 - Recul de 12 semaines sans infection urinaire et sans nouvelle colonisation rectale



Fecal Microbiota Transplant an attractive option to eradicate eXtreme Drug-Resistant (XDR) bacteria colonization

B. Davido¹, R. Batista², A. Lagrange¹, M. Lepointeur¹, H. Michelin¹, R. Lepeule³, I. Sobhani³, C. Perronne¹, F. Chast², A. Dinh¹

1. Hôpital Universitaire Raymond-Poincaré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches; Faculté de Médecine Paris-Île-de-France Ouest, Université Versailles-Saint Quentin, Versailles;

2. Hôpital Universitaire Hôtel-Dieu Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; 3. Hôpital Universitaire Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France

Inclusion criteria were :

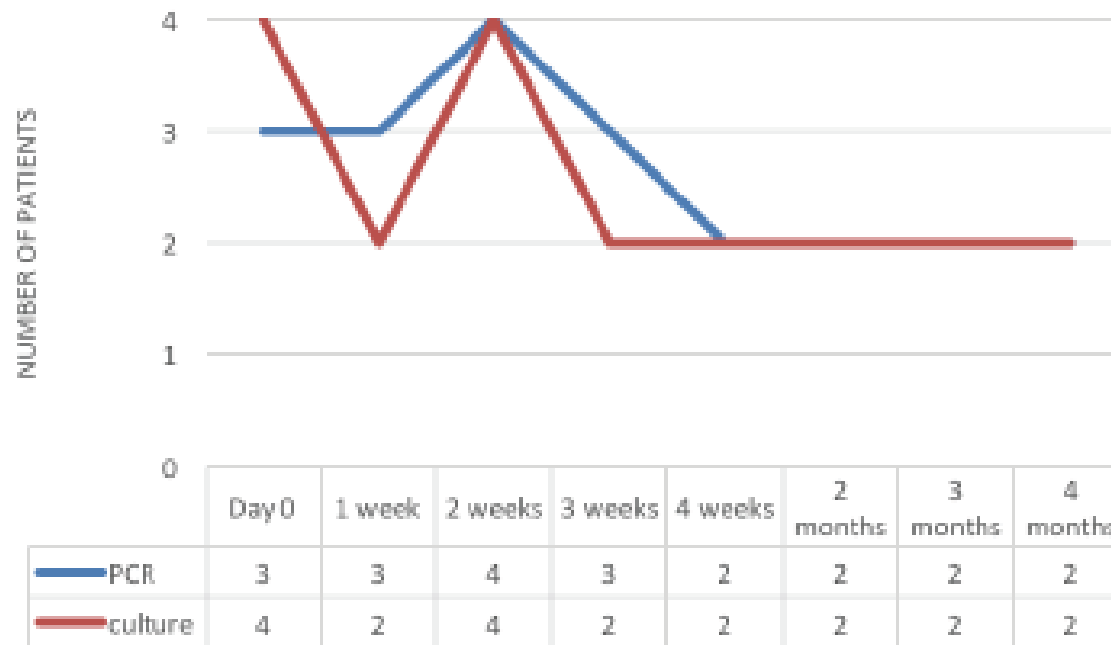
- any patient harboring CRE or VRE
- aged at least of 18 years old
- not under tutorship
- consent signed

Exclusion criteria were:

- immunodepression (HIV with CD4<200/mm³, immunosuppression, corticosteroids > 60mg/day)
- antibiotic prescription at the time of FMT
- impossibility or refuse to sign the consent

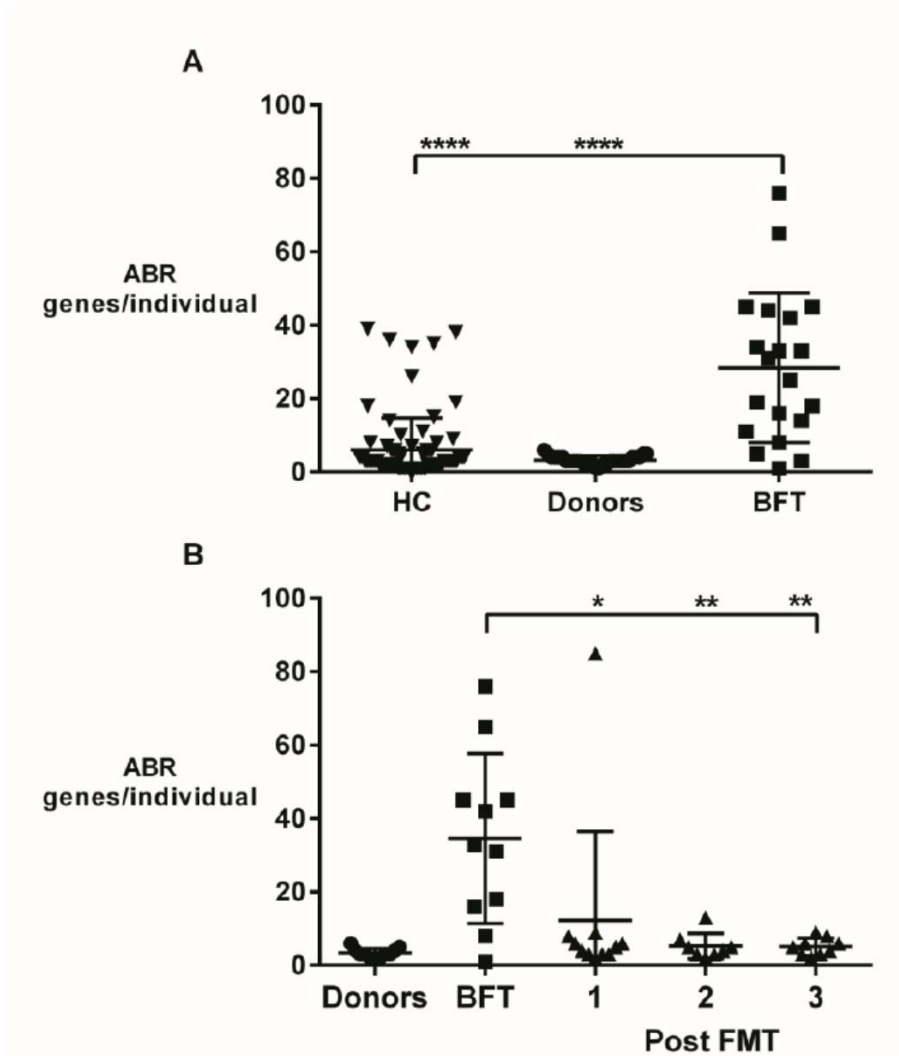
- 4 patients colonisés avec XDR
 - KPC, OXA48 et 2x entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)
 - FMT par SNG avec 4 x seringues de 50mL de selles diluées dans serum phy
 - Surveillance écouvillons rectaux à J7, 14, 21, 28 et 1x/mois

Time dependent FMT efficacy



- Efficacité 50%
- Effet durable dans le temps
- Patients très comorbides avec multiple H et antibiothérapies

Fecal microbial transplants reduce antibiotic-resistant genes in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection



- Patients atteints d'infections récurrentes à *C. difficile* portent plus de gènes de résistance aux antibiotiques que donneurs et cohortes sujets sains
- La FMT permet de réduire le nombre de gènes de résistance aux antibiotiques



 **R-GNOSIS**
Resistance of Gram-Negative Organisms:
Studying Intervention Strategies

- Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique international
- Objectifs :
 - Efficacité de la transplantation fécale pour la **décolonisation de patients porteurs d'entérobactéries – BLSE et Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**
- 4 centres: Suisse (PI: Pr Stephan Harbarth), Israël, Pays-Bas, France (APHP)
- 64 patients randomisés
- **Critère de jugement principal: portage de E-BLSE ou EPC à J35**
- **TF par gélules de selles congelées**

Pr Nathalie Kapel, Laboratoire de Coprologie Fonctionnelle,
Pr Patrick Tilleul, Pharmacie, Pitié-Salpêtrière

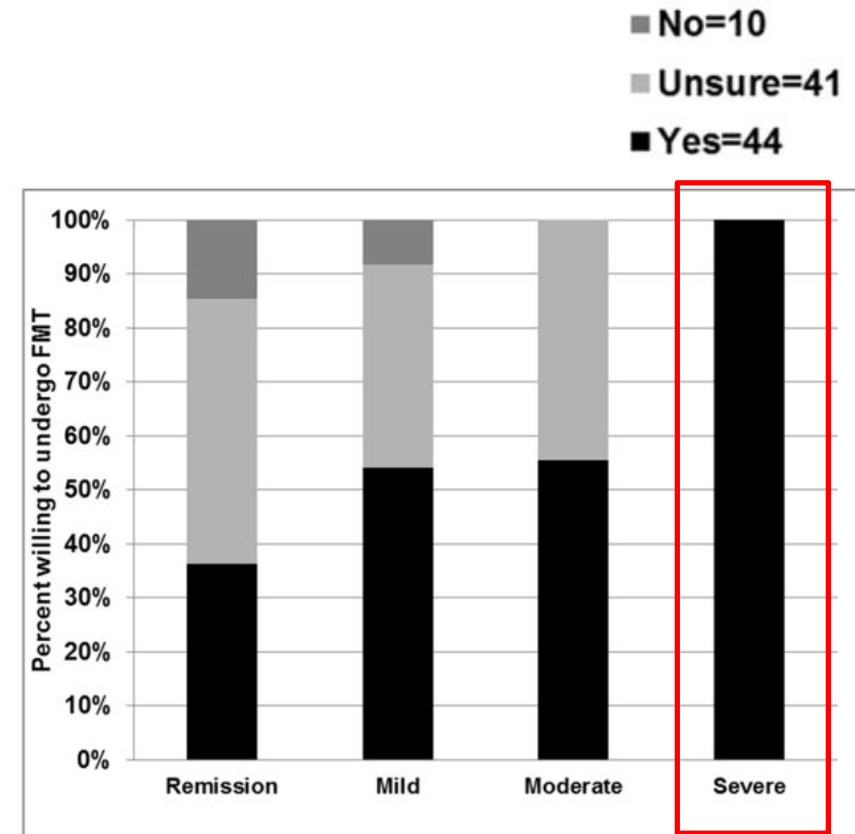
Acceptabilité de la TF par les patients

Table 2. Patient Preferences for Antibiotics Alone vs Antibiotics Plus “Floral Restoration” in the Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Conditions	Antibiotics + FR, No. (%)	Antibiotics Alone, No. (%)
After reading scenario 1	162 (85%)	29 (15%)
After reading scenario 2 (disclosure of FR specifics)	154 (81%)	37 (19%)
• If FR provided as colorless, odorless liquid given by NGT, enema, or colonoscopy	158 (83%)	33 (17%)
• If FR provided as colorless, odorless pill	171 (90%)	20 (10%)
• If FR (in any form) recommended by doctor	179 (94%)	12 (6%)

Abbreviations: FR, floral restoration; NGT, nasogastric tube.

Acceptabilité chez 192 patients avec *C. difficile* récurrentes

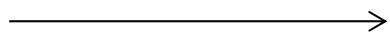


93 patients avec RCH, proportion d'accord pour TF

Fecal Microbiota Transfer 2.0

Maria J. G. T. Vehreschild^{1,23} and Oliver A. Cornely^{1,23,4,5}

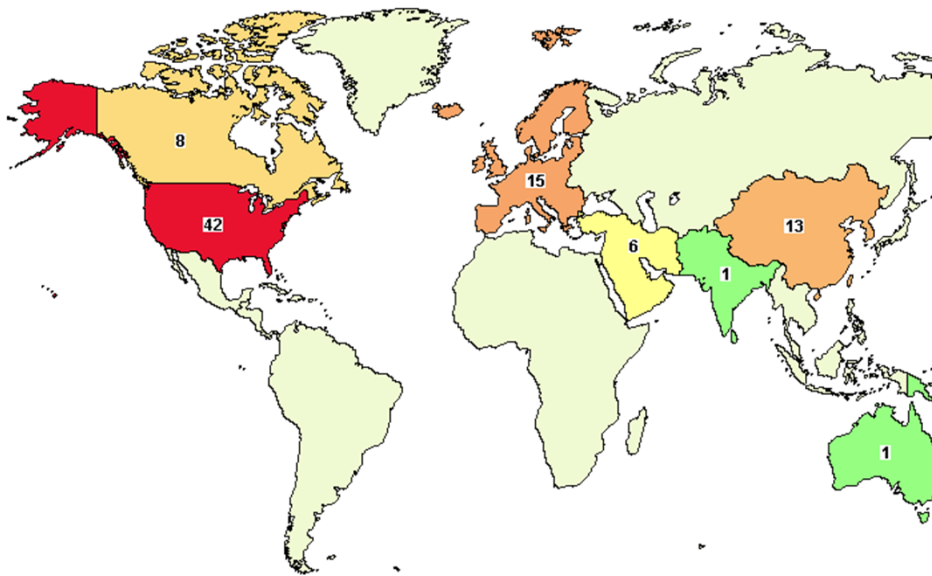
- Mise au point de capsules de SER-109: élimination de toute forme végétative de bactéries par éthanol 100%: microbiote sous forme sporulé
- Essai ouvert chez 30 patients avec récurrences de *C. difficile*
 - 92% efficacité
 - Remplacement des anaérobies par ceux du donneur
- Avantages :
 - Limite le nombre de gélules (4-12 gélules)
 - Limite théoriquement le risque infectieux
 - Limite théoriquement le risque dysbiose
- Brevet sur SER-109



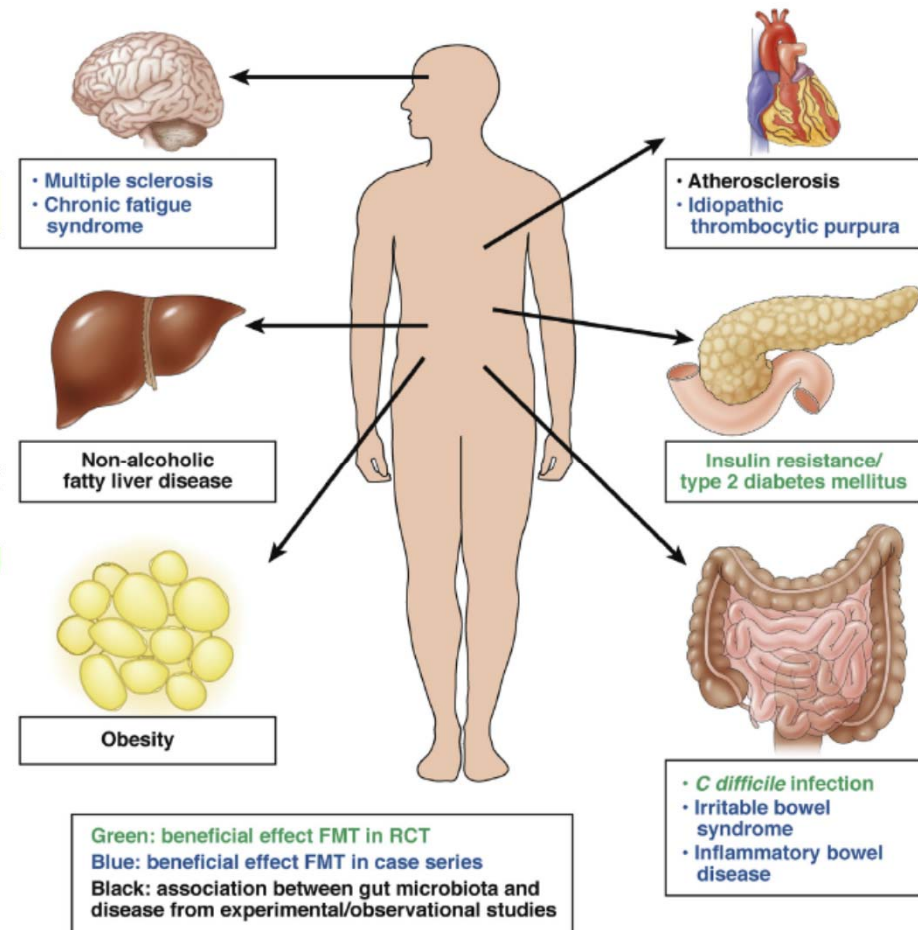
Essai Phase 2b interrompu en Aout 2016 pour inefficacité dans le CD

Etudes de transplantation fécale en cours

Aout 2016



- 86 études répertoriées (clinicaltrial.gov)
 - MICI
 - Syndrome métabolique/obésité/diabète
 - Maladies neurologiques chroniques
 - Inflammation chronique chez patients VIH+ bien contrôlés



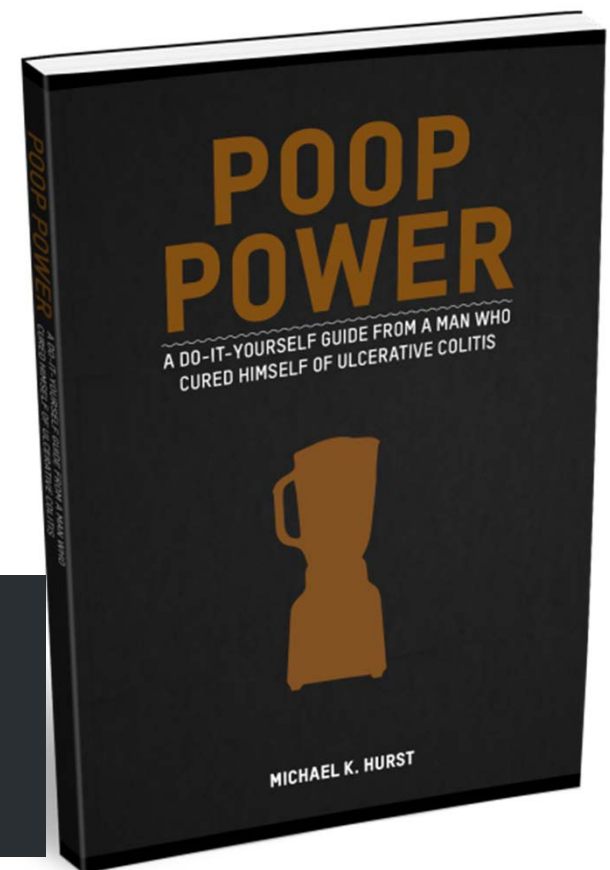
Conclusion

- Nouvelle arme thérapeutique novatrice
- Substratum physiopathologique séduisant
- Données solides pour l'infection à *C. difficile*, efficacité remarquable
- Beaucoup de questions en suspens
- Risques à moyen et long terme inconnus

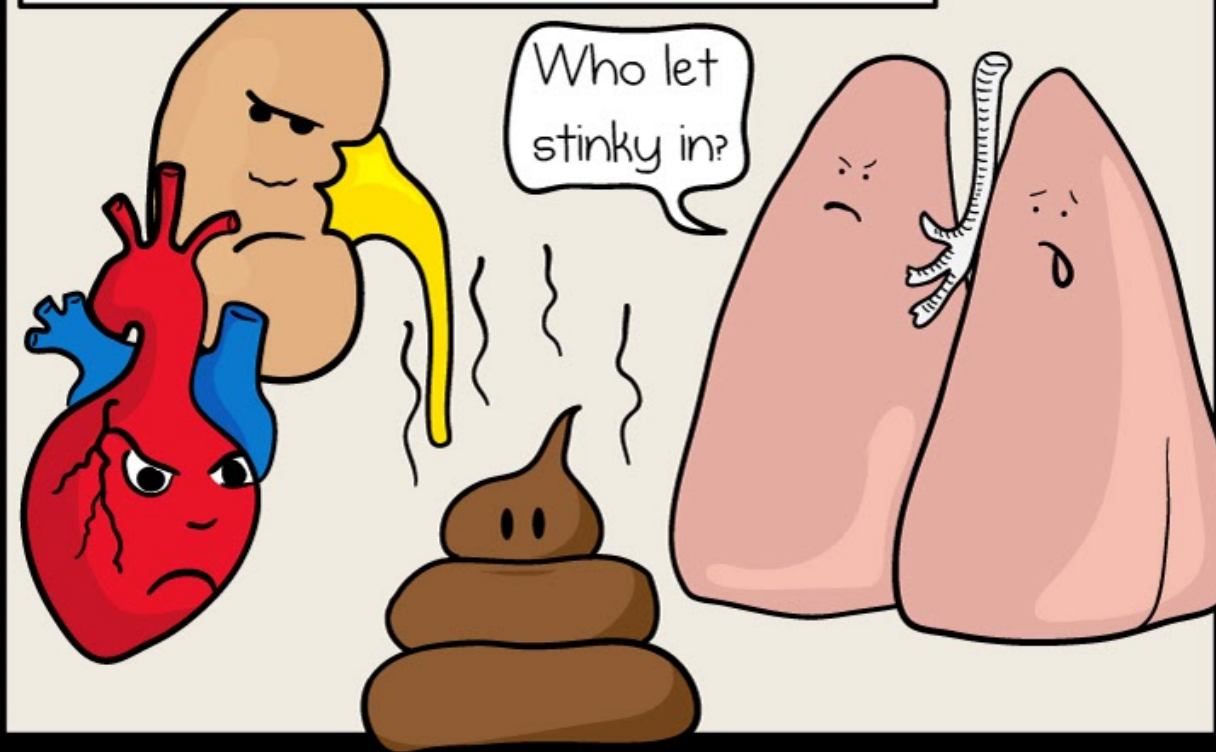
À suivre...

The POWER of POOP

promoting safe, accessible fecal microbiota transplant
for all who need it



TRANSPLANT TEAM MEETING



THE NEWEST MEMBER OF THE TRANSPLANT TEAM
FOUND THAT THE OTHERS TREATED HIM LIKE CRAP.