JFHOD 2018 PARIS

Thématique LA DOULEUR

Invitée : LA ROUMANIE

22/25 MARS

Transplantation fécale

Harry SOKOL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Service de Gastroentérologie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

SORBONNE UNIVERSITÉ

U1157

SAINT-ANTOINE IBD Network

GFTF
Groupe Français de Transplantation Fécale
www.gftf.fr

INRA SCIENCE & IMPACT

Micalis

Objectifs pédagogiques

- Avoir des connaissances de base sur le microbiote intestinal
- Connaitre le concept, les grands principes et les modalités de la transplantation de microbiote fécal
- Connaitre les indications actuelles de la transplantation de microbiote fécal
- Connaitre les autres indications potentielles et les premiers résultats dans les MICI

LIENS D'INTÉRÊT

- Financement de recherche: **Danone, Biocodex, Enterome**
- Consulting : **Carenity, Abbvie, Astellas, Danone, Ferring, Mayoly Spindler, MSD, Novartis, Roche, Tillots, Enterome, Maat, BiomX**
- Invitation/orateur : **Abbvie, Novartis, Takeda, MSD**
- Co-fondateur : **Nextbiotix**

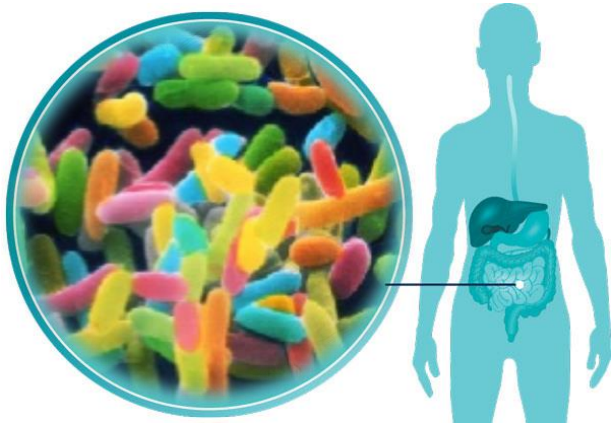
Microbiote intestinal humain

Microbiote

~2 kg

Cellules humaines

~70 kg



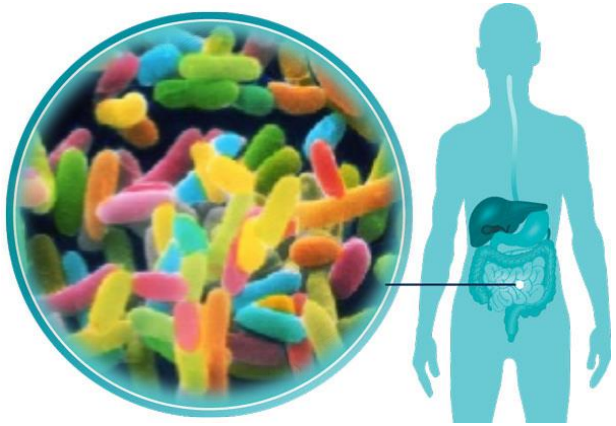
Microbiote intestinal humain

Microbiote

~2 kg

10^{14} microorganismes

1 g >100 000 000 000 microorganismes



Cellules humaines

~70 kg

10^{13} cellules

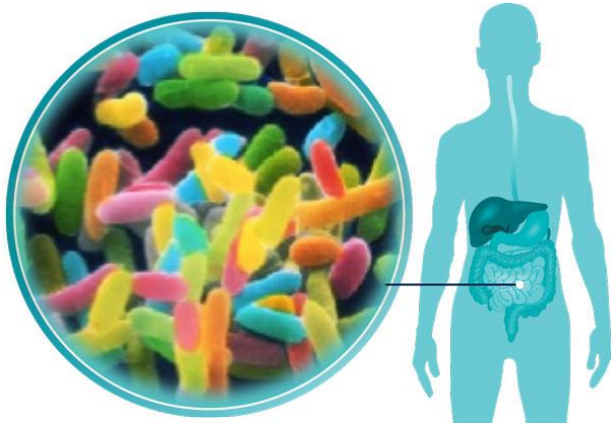
Microbiote intestinal humain

Microbiote

~2 kg

10^{14} microorganismes

1 g >100 000 000 000 microorganismes



Cellules humaines

~70 kg

10^{13} cellules

1 génome humain

Microbiote intestinal humain

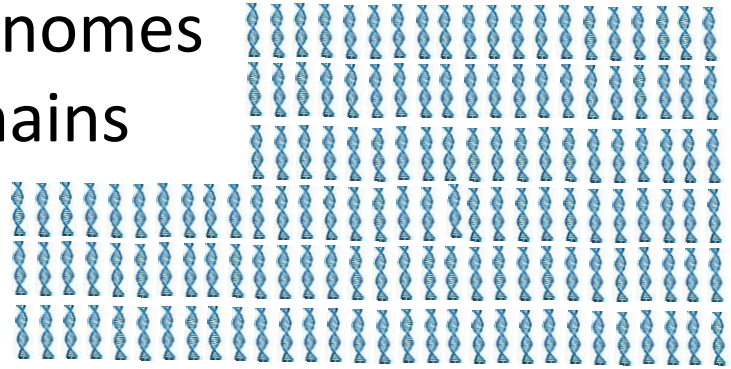
Microbiote

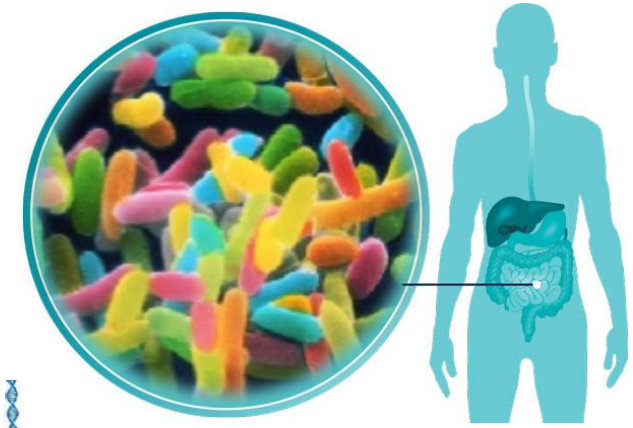
~2 kg

10^{14} microorganismes

1 g >100 000 000 000 microorganismes

150 génomes humains





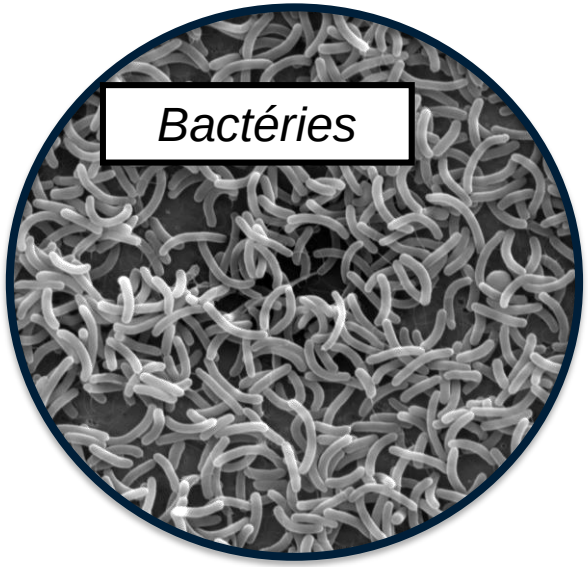
Cellules humaines

~70 kg

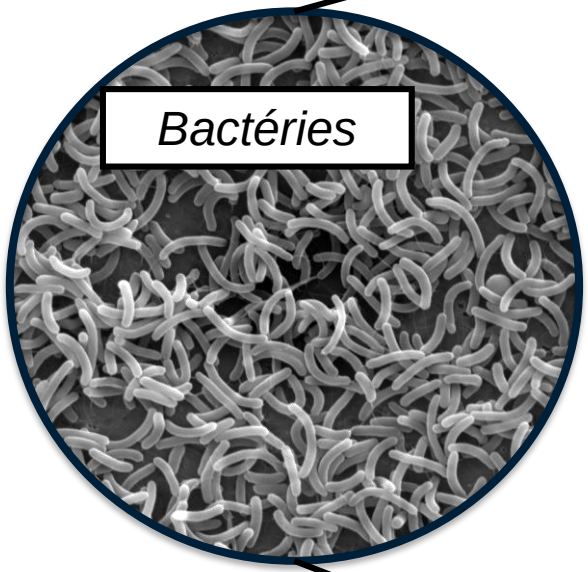
10^{13} cellules

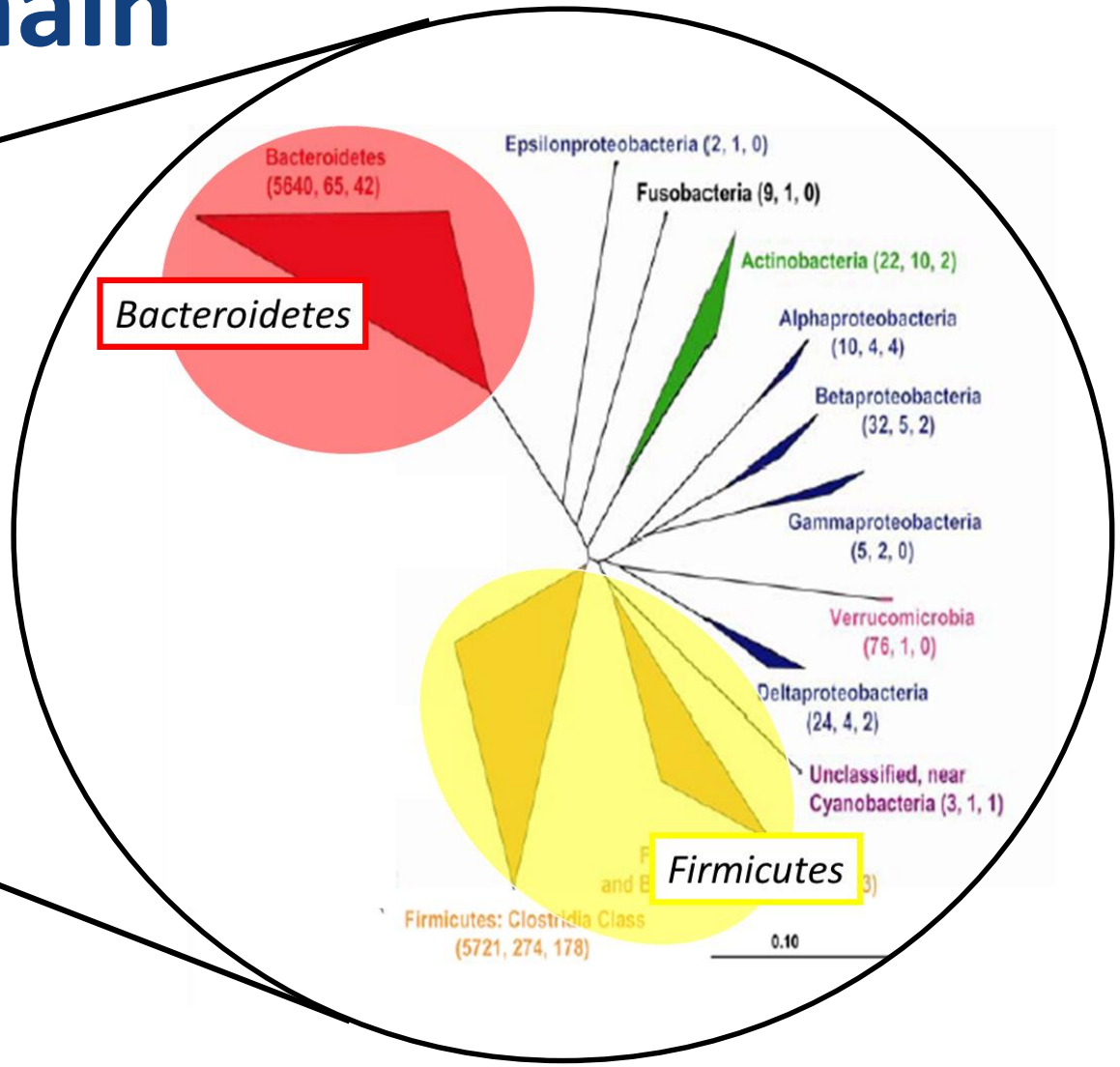
1 génome humain

Microbiote intestinal humain

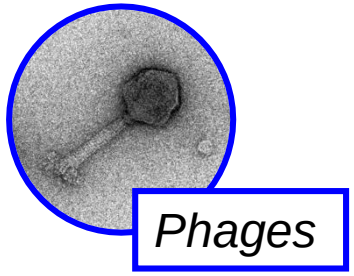


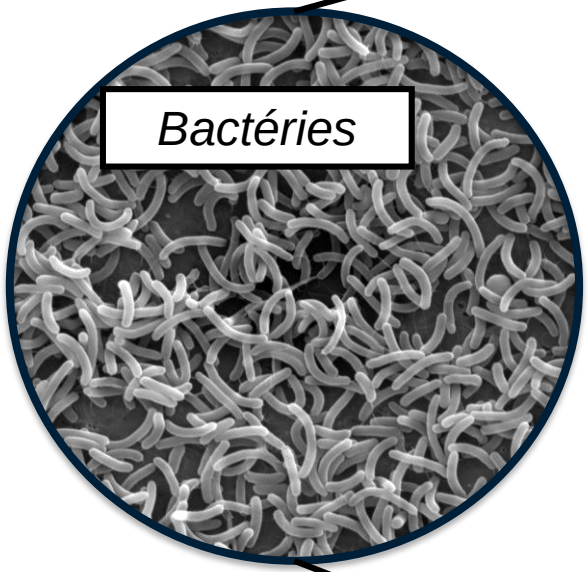
Microbiote intestinal humain

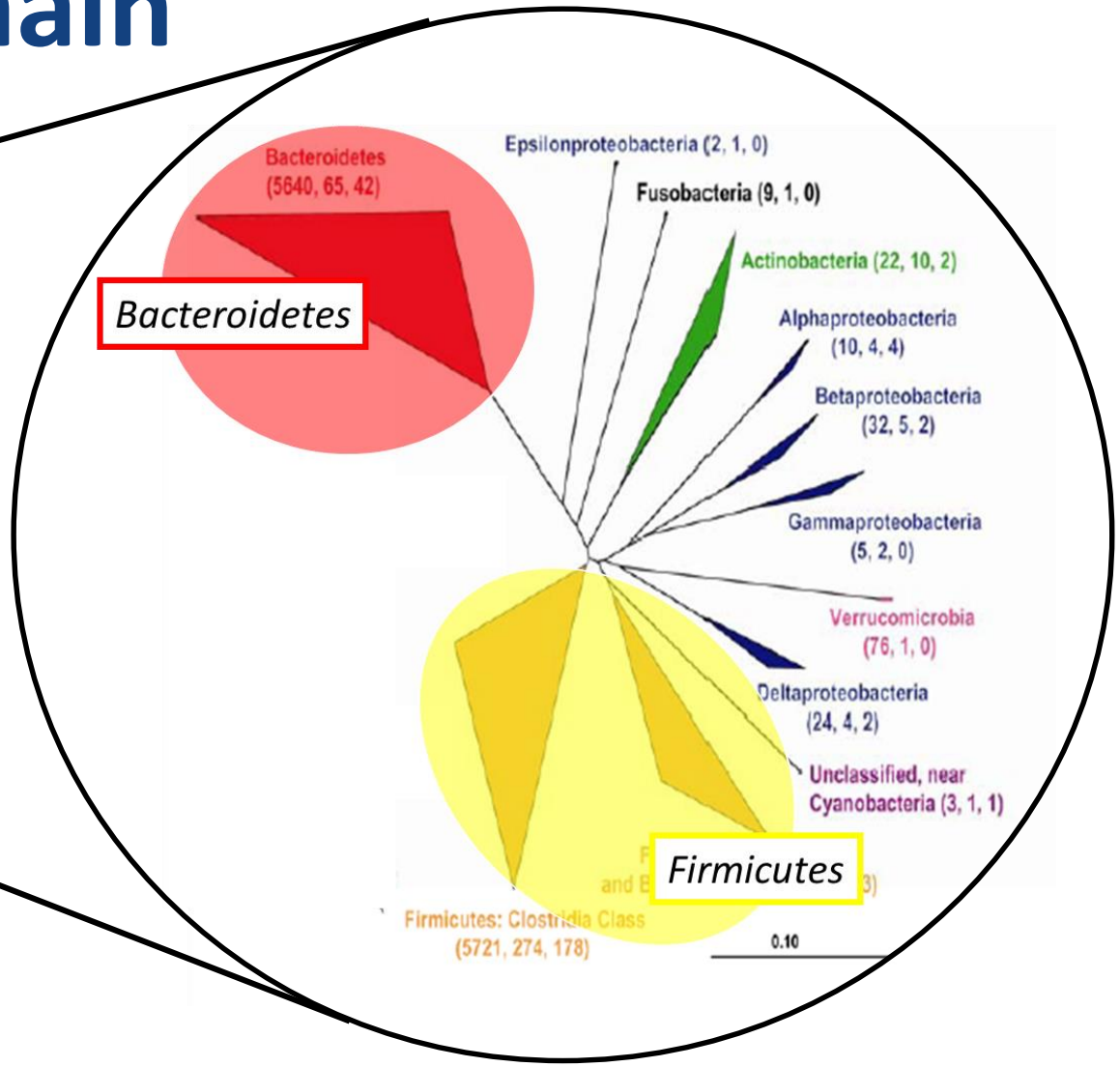




Microbiote intestinal humain

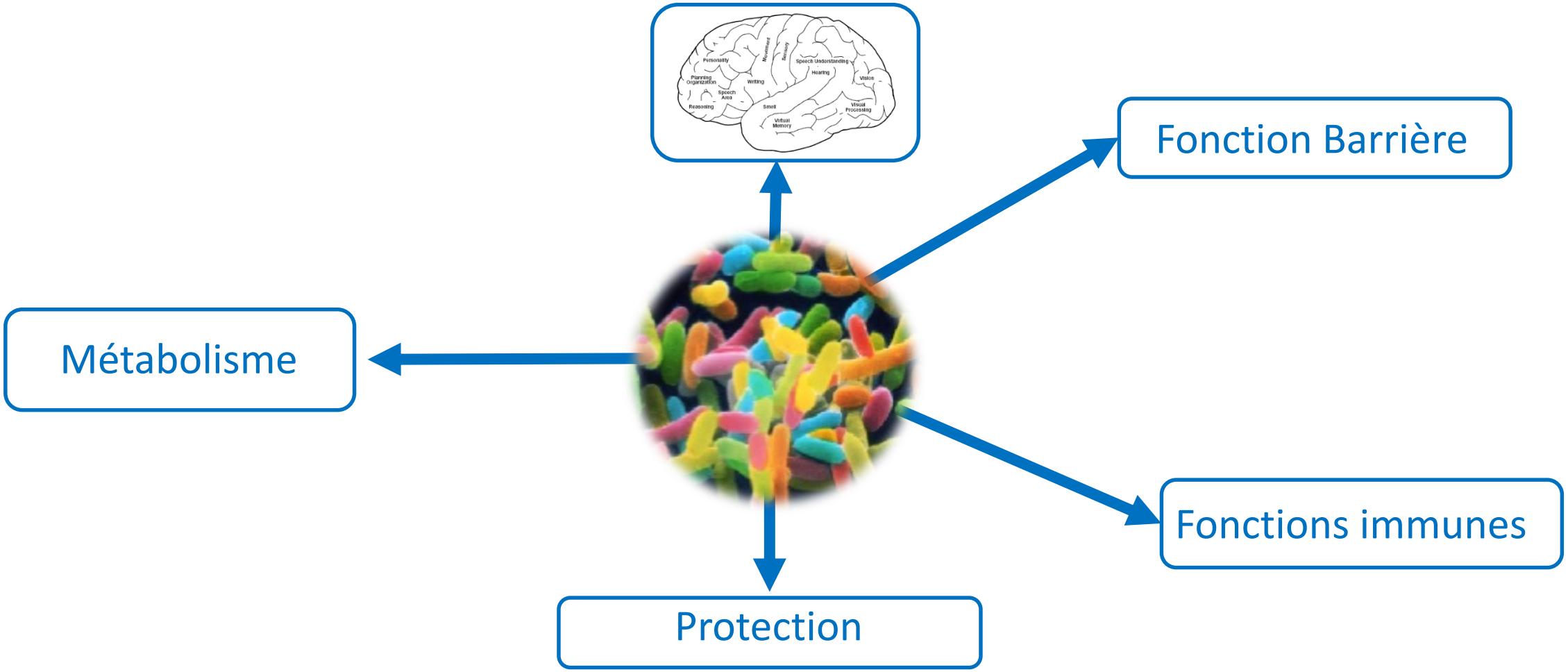




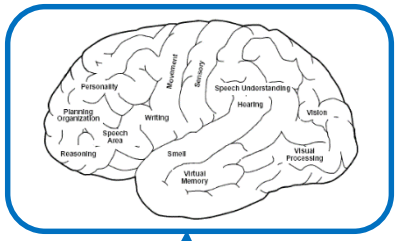


Autres
- *Archaea*
- *Protistes*

Fonctions du microbiote pour l'hôte



Fonctions du microbiote pour l'hôte



Fonction Barrière

Métabolisme

Rôle en pathologie

- MICI
- SII
- cancer
- NASH, Diabète…
- Arthrite
- Autisme, dépression…

Protection

Fonctions immunes

Fonctions du microbiote pour l'hôte

Cible thérapeutique potentielle

→ Probiotique

→ Prébiotique

→Transplantation de Microbiote Fécal

Fonction Barrière

Fonctions immunes

Protection

Rôle en pathologie

- MICI
- SII
- cancer
- NASH, Diabète…
- Arthrite
- Autisme, depression…

Fonctions du microbiote pour l'hôte

Cible thérapeutique potentielle

→ Probiotique

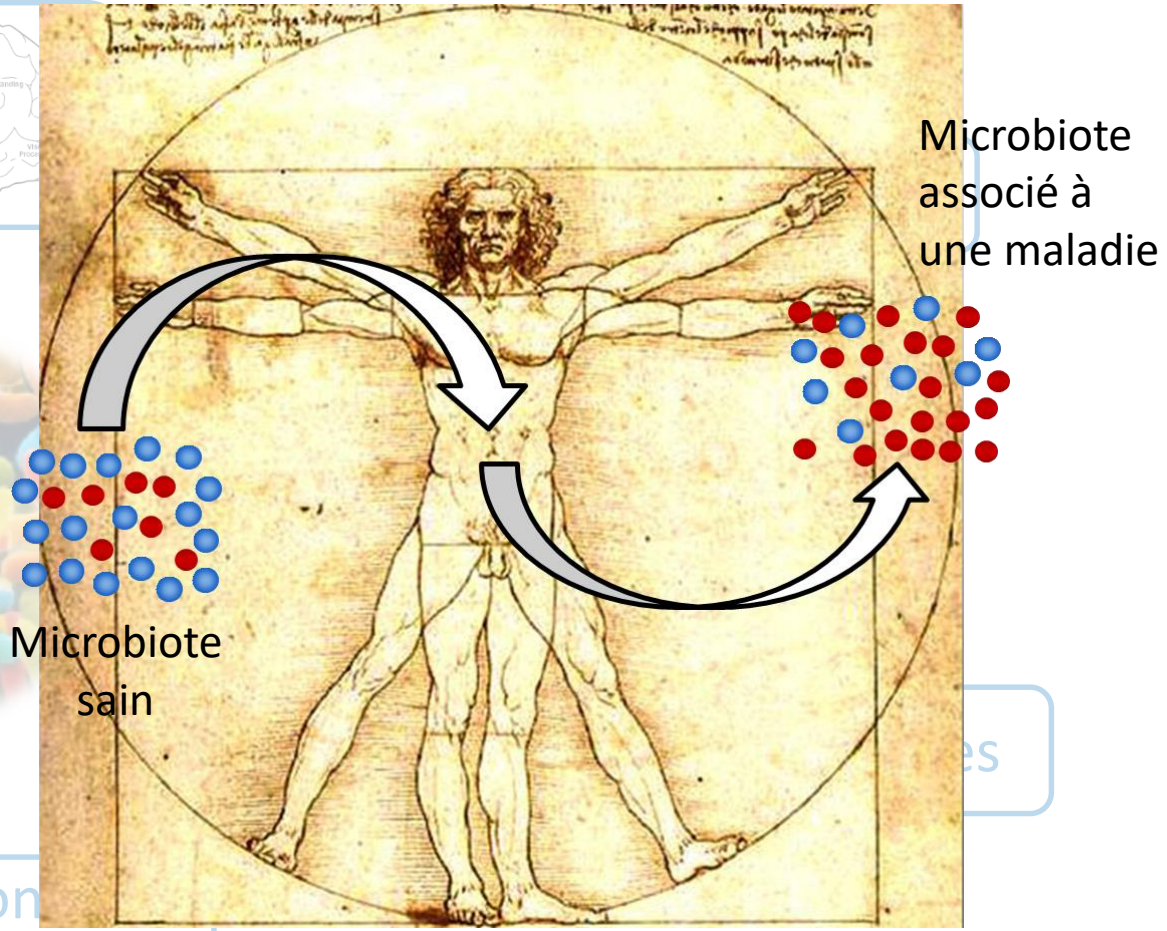
→ Prébiotique

→ Transplantation de Microbiote Fécal

Rôle en pathologie

- MICI
- SII
- cancer
- NASH, Diabète…
- Arthrite
- Autisme, depression…

Protection



En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

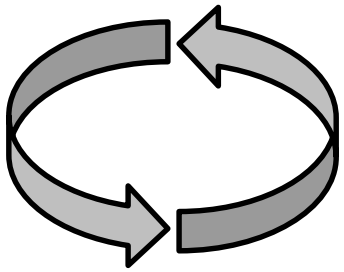
50-150g selles
→ sérum physiologique

En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

50-150g selles
→ sérum physiologique

Homogénéisation

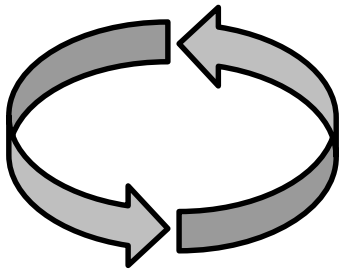


En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

50-150g selles
→ sérum physiologique

Homogénéisation

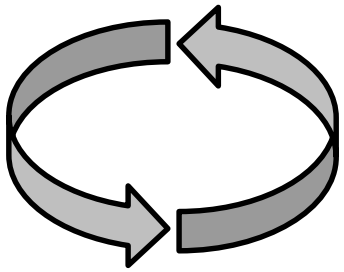


En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

50-150g selles
→ sérum physiologique

Homogénéisation



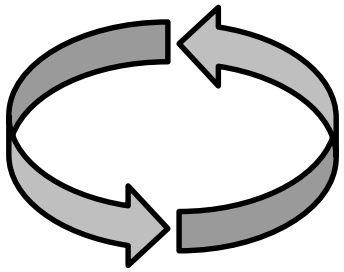
Congélation avec cryoprotectant

En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

50-150g selles
→ sérum physiologique

Homogénéisation



Congélation avec cryoprotectant

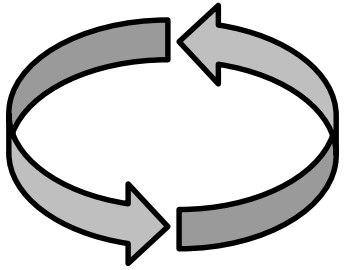
Bilan donneur

En pratique

Sélection du donneurs
(cf recommandations GFTF)

50-150g selles
→ sérum physiologique

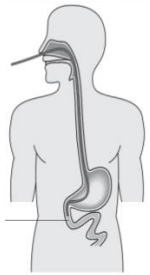
Homogénéisation



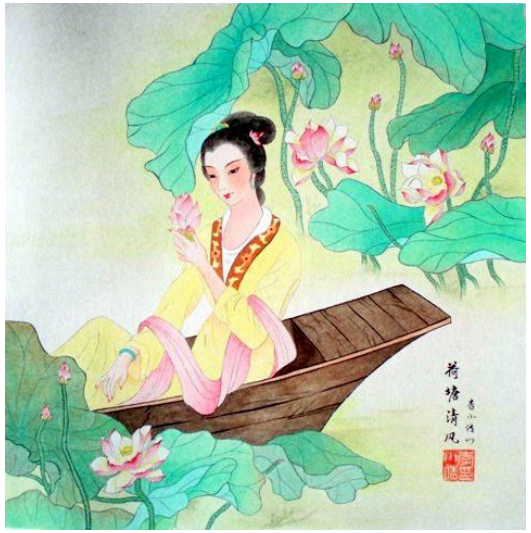
Congélation avec cryoprotectant

Bilan donneur

TMF



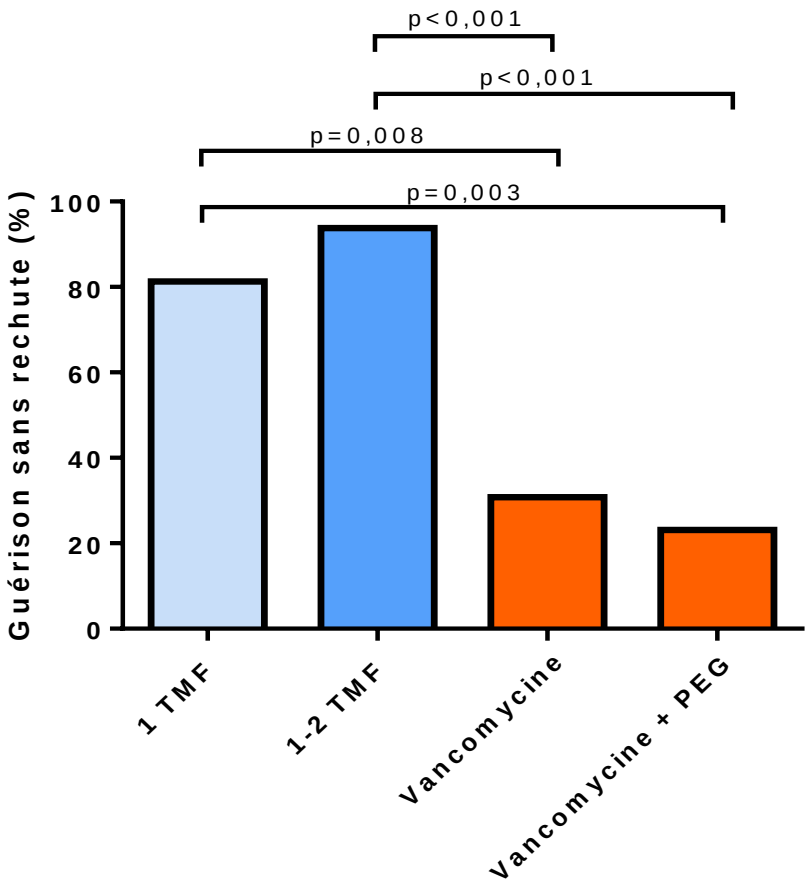
Histoire…



- Littérature médicale chinoise du 4ème siècle : TMF pour traiter les intoxications alimentaires et la diarrhée sévère

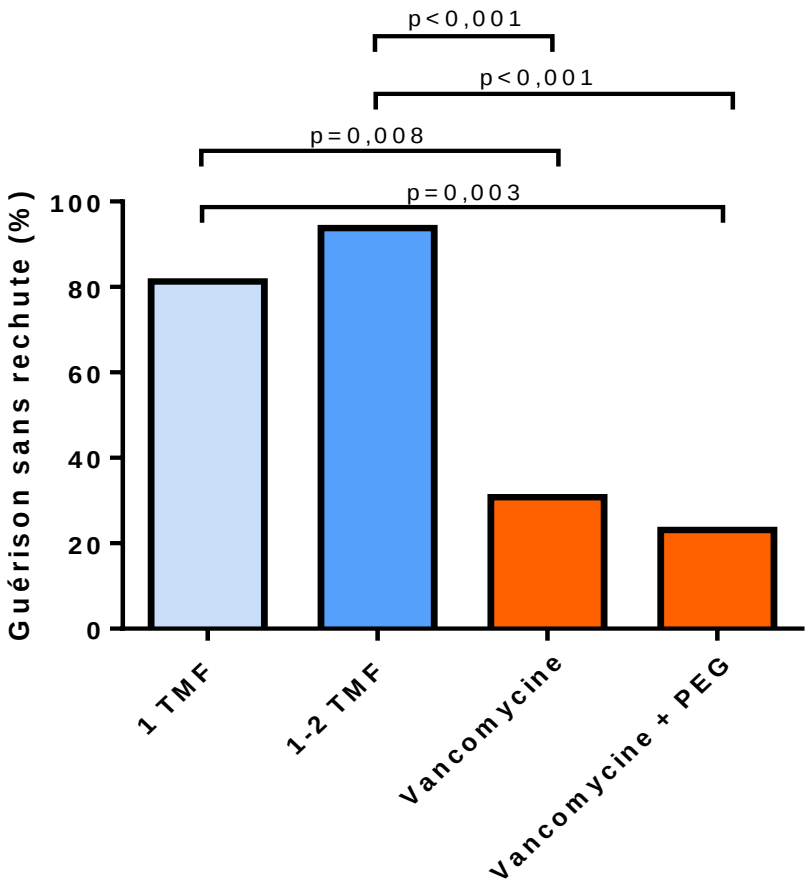
- 1958 : 4 cas de colites pseudomembraneuses traitées par TMF
- 1983 : 1er cas de TMF pour une infection récurrente à *C. difficile*
- Avant 2013: Plusieurs centaines de cas décrits (> 90% de succès)
- 2013: 1er essai contrôlé randomisé publié en 2013

1er essais randomisé dans l'infection récidivante à *C. difficile*



Van Nood et al. NEJoM 2013

1er essais randomisé dans l'infection récidivante à *C. difficile*

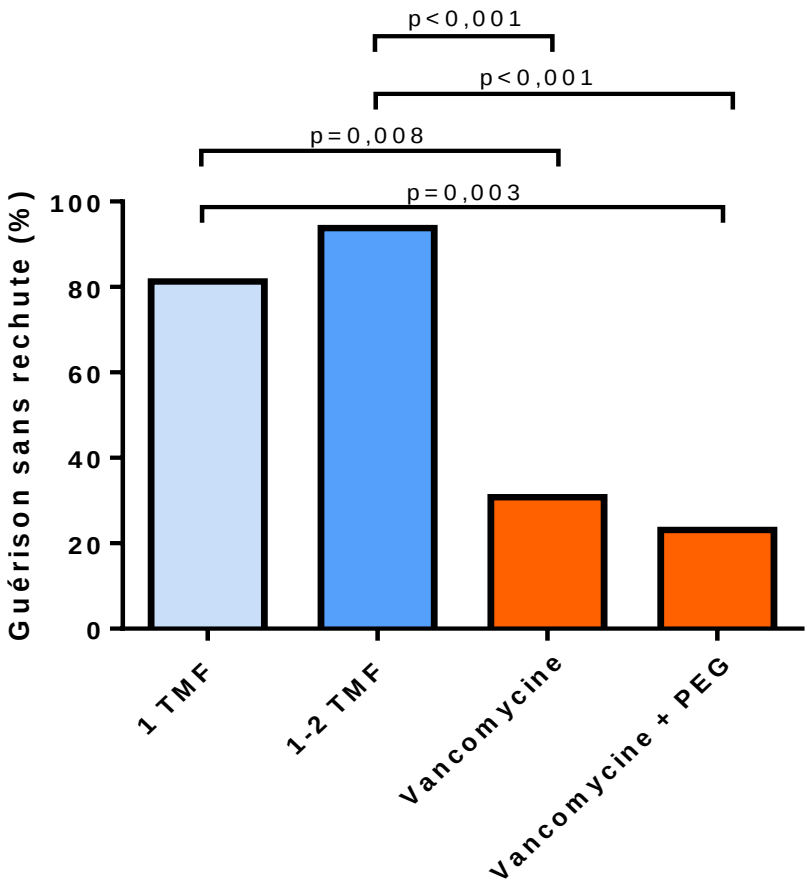


Étude arrêtée après l'analyse intermédiaire :

➔ Non éthique de continuer avec une telle différence entre les groupes de traitement

Van Nood et al. NEJoM 2013

1er essais randomisé dans l'infection récidivante à *C. difficile*



Étude arrêtée après l'analyse intermédiaire :

➔ Non éthique de continuer avec une telle différence entre les groupes de traitement

Table 2. Adverse Events in 16 Patients in the Infusion Group.*

Adverse Event	On Day of Infusion of Donor Feces	During Follow-up
	no. of events	
Belching	3	0
Nausea	1	0
Vomiting	0	0
Abdominal cramps	5	0
Diarrhea	15	0
Constipation	0	3
Abdominal pain	2 (associated with cramping)	0
Infection	0	2†
Hospital admission	NA	1‡
Death	0	0
Other adverse event	1§	1‡

Van Nood et al. NEJoM 2013

American Gastroenterology Association

Management of recurrent CDI (RCDI)

20. If there is a third recurrence after a pulsed vancomycin regimen, fecal microbiota transplant (FMT) should be considered. (Conditional recommendation, moderate-quality evidence)

ESCMID-recommended treatment	Level of evidence
Vancomycin 500 mg qid for 4 days plus bowel lavage plus nasoduodenal infusion of donor faeces	A-I

Surawicz et al. Am J Gastro 2013
Debast et al. Clin Microbiol Infect 2014

American Gastroenterology Association

Management of recurrent CDI (RCDI)

20. If there is a third recurrence after a pulsed vancomycin regimen, fecal microbiota transplant (FMT) should be considered. (Conditional recommendation, moderate-quality evidence)

ESCMID-recommended treatment	Level of evidence
Vancomycin 500 mg qid for 4 days plus bowel lavage plus nasoduodenal infusion of donor faeces	A-I

Surawicz et al. Am J Gastro 2013
Debast et al. Clin Microbiol Infect 2014

Recommandations

HEPATO–GASTRO
et Oncologie digestive

Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante

Harry Sokol[1], Tatiana Galperine[2], Nathalie Kapel[3], Pierre Bourlioux[4][5], Philippe Seksik[1], Frédéric Barbut[6], Julien Scanzi[7], François Chast[4][8], Rui Batista[4][8], Francisca Joly[9], Anne-Christine Joly[10], Anne Collignon[11], Benoit Guery[2], Laurent Beaugerie[1], pour le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF)[12]

GFTF
Groupe Français de Transplantation Fécale
www.gftf.fr

TMF dans l'infection récidivante à *C. difficile*

- Efficacité confirmée dans plusieurs études

Cammarota et al. Alim Pharmacol Therap 2015
Youngster et al. BMCmed 2016

- Données de sécurité rassurantes

Fischer et al. Inflamm Bowel Dis. 2016
Agrawal et al. J Clin Gastroenterol 2016

- Evolution des procédés: congelation, capsules

Lee et al. JAMA 2016
Youngster et al. CID 2014

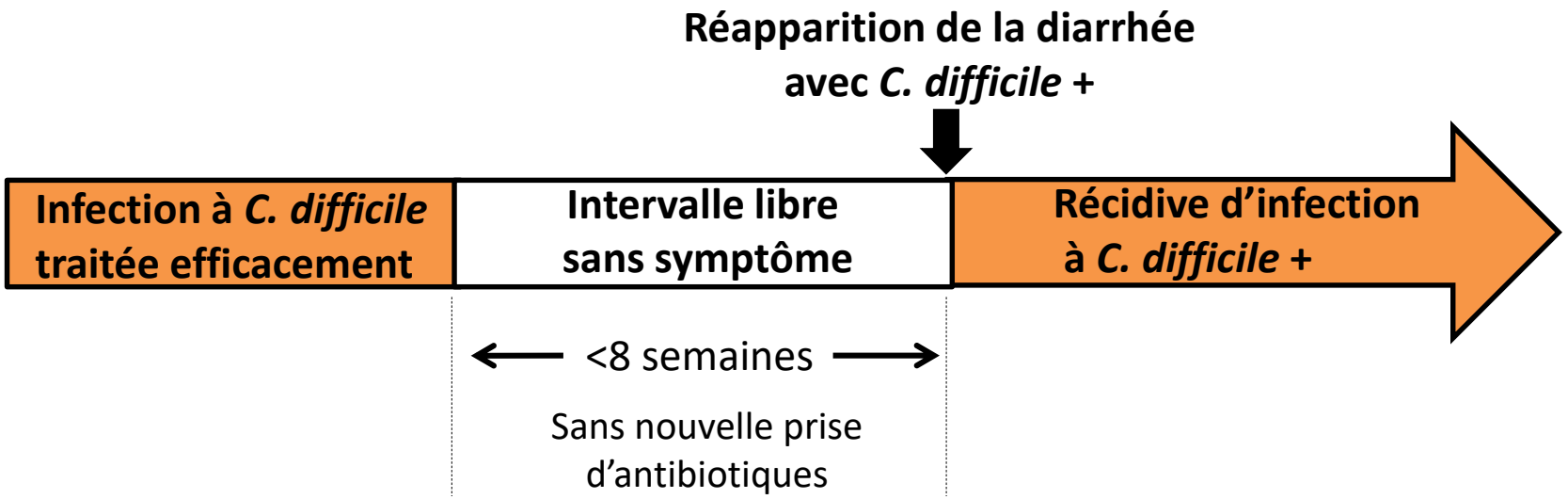
- Guidelines publiées

Sokol et al. Dig Liver Dis.2016
Cammarota et al. Gut 2017

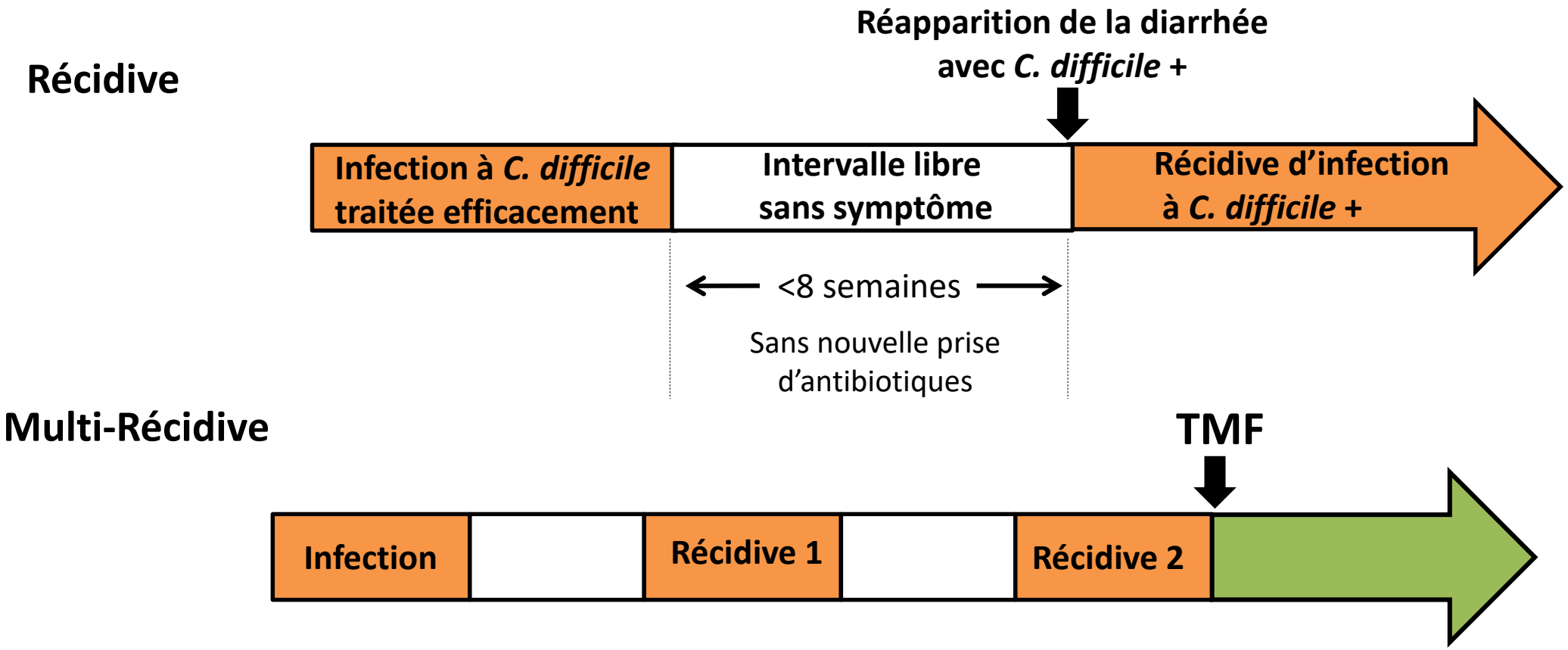
Seule indication actuelle de la TMF:
Infection multi-récidivante à *C. difficile* à partir de la 2e récidive

Seule indication actuelle de la TMF:
Infection multi-récidivante à *C. difficile* à partir de la 2e récidive

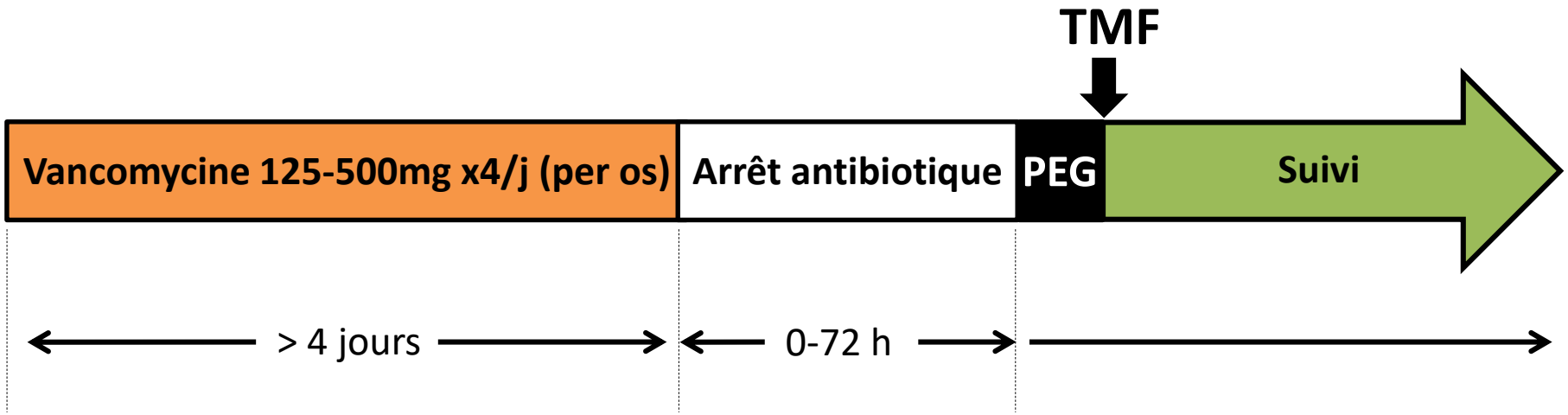
Récidive



Seule indication actuelle de la TMF:
Infection multi-récidivante à *C. difficile* à partir de la 2e récidive



Procédure recommandée



Autres indications potentielles = recherche

Essais contrôlés randomisés : résultats disponibles

Oui

Maladies inflammatoires de l'intestin : Rectocolite hémorragique

Syndrome de l'intestin irritable

Syndrome métabolique

Encéphalopathie hépatique (mais biais majeur)

Non (mais données en ouvert)

Maladie du greffon contre l'hôte (GvH)

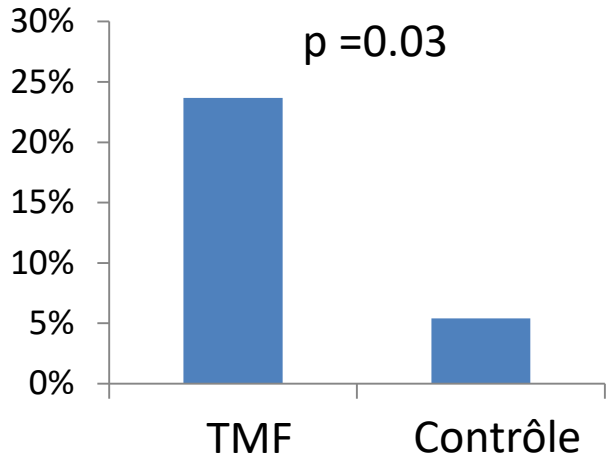
Eradication de bactéries multi-résistantes

Autisme

Rectocolite hémorragique : 3 RCT publiés

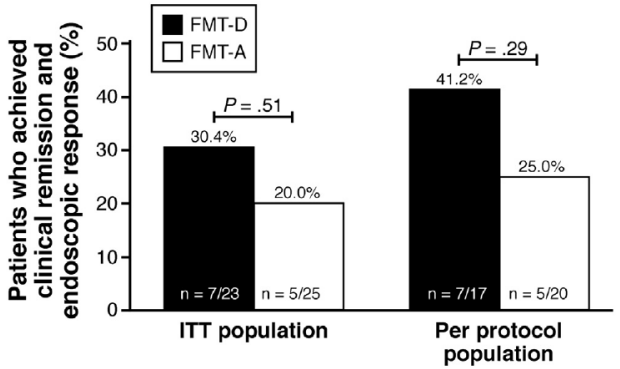
Lavement
(1/s pendant 6s)

Rémission à 7 semaines



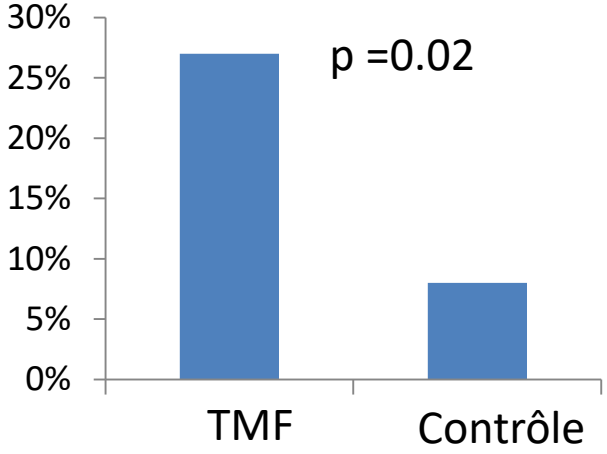
infusion duodénale
(s0 & s3)

Rémission à 12 semaines



Coloscopie & lavement
(1+ 5/s pendant 8s, multidonneur)

Rémission à 8 semaines

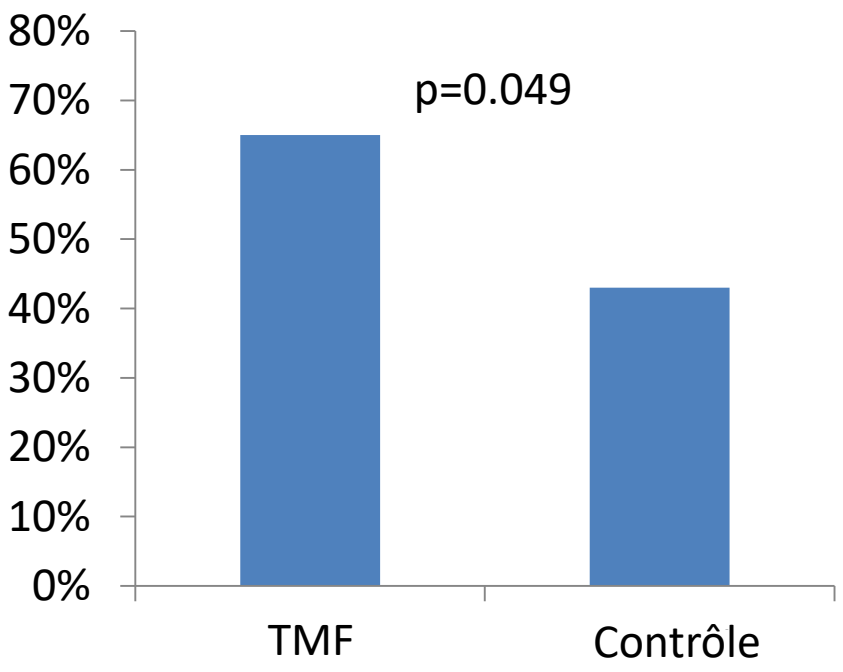


- **2 sur 3 essais positifs, grande hétérogénéité**
- **Faible *n***
- **Effet similaire à celui des molécules conventionnelles en phases précoces**
- **Absence de données de maintenance**

Rossen et al, Gastro 2015; Moayyedi et al, Gastro 2015; Paramsothy et al, Lancet 2017

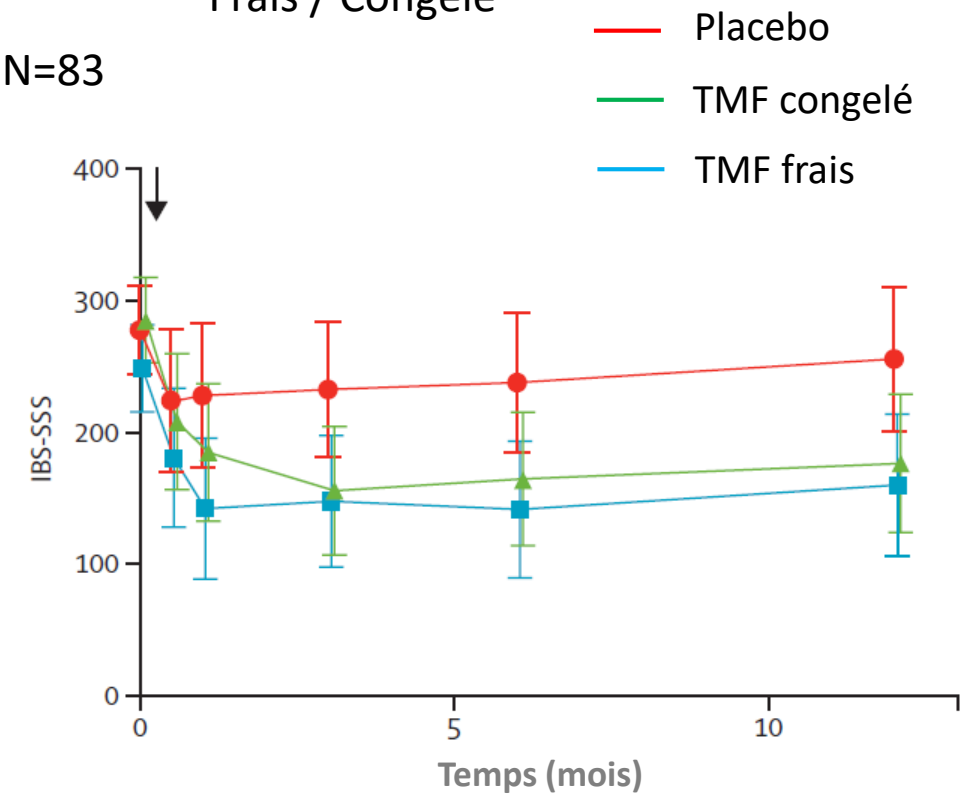
Syndrome de l'intestin irritable: 1 RCT publié

Diminution de IBS-SSS > 75 pts à 3 mois



Coloscopie (1 TMF)
Frais / Congelé

N=83

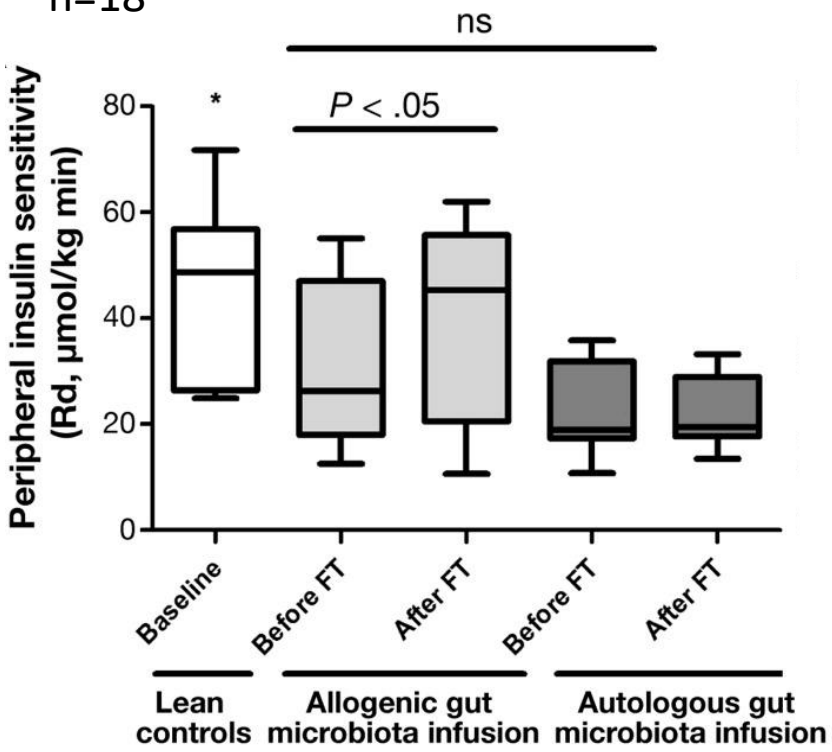


➔ **Effet positif**

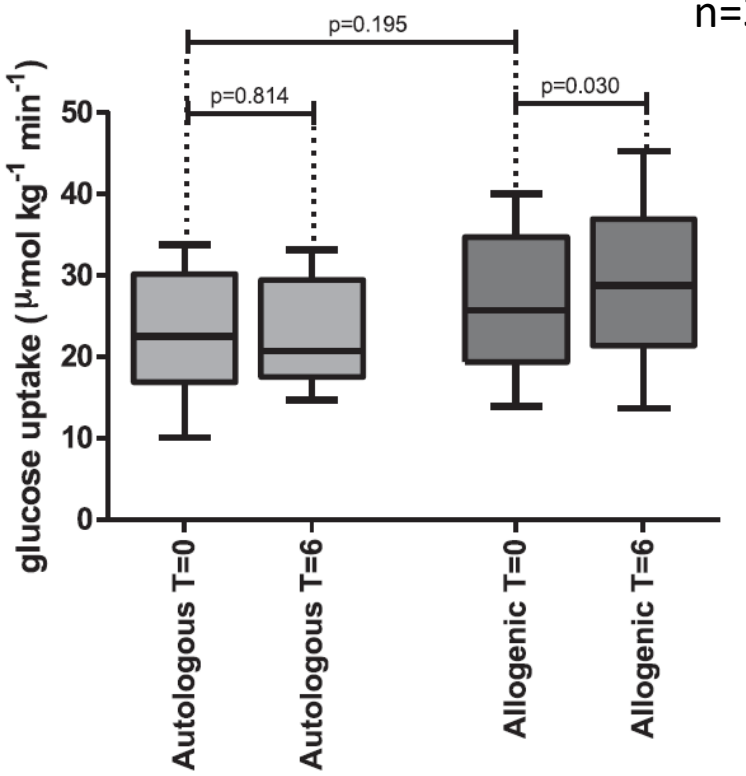
Johnsen et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017

Syndrome Métabolique : 2 RCT publiés

n=18



n=38



➔ **Amélioration légère et transitoire de la sensibilité à l'insuline**

Vrieze et al. Gastroenterology 2012

Koote et al. Cell Metabolism 2017

Questions non résolues

Questions Pratiques

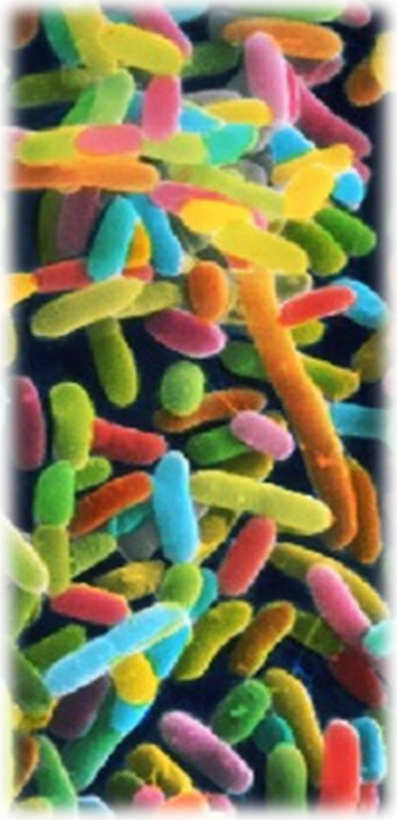
Avant la TMF		TMF		Après la TMF
Sélection du donneur: dépistage - Habitus - Antécédents - Infection transmissible	**Préparation de selles** - En aérobie ou en anaérobie? - Frais ou congelé?	**Préparation du receveur** - Préparation colique? - Antibiotiques ?	**Voie d'administration?** Haute ou basse	**Sécurité à long terme** Maladies infectieuses?

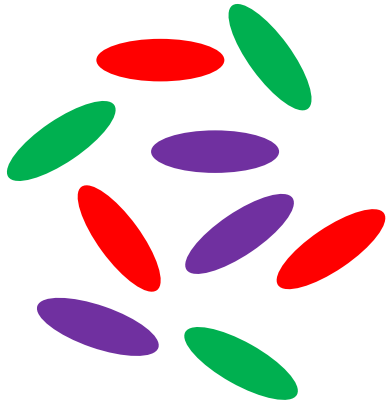
Questions non résolues

	Avant la TMF	TMF	Après la TMF
Questions Pratiques	**Sélection du donneur: dépistage** - Habitus - Antécédents - Infection transmissible **Préparation de selles** - En aérobie ou en anaérobie? - Frais ou congelé?	**Préparation du receveur** - Préparation colique? - Antibiotiques ? **Voie d'administration?** Haute ou basse	**Sécurité à long terme** Maladies infectieuses?
Questions Conceptuelles	**Sélection du donneur : critère d'efficacité** - Diversité du microbiote ? - Composition ? - Présence de métabolites ? - Compatibilité avec le receveur?	**Timing de la TMF** Poussée ou rémission ?	**Sécurité à long terme** Transmission de pathologies chroniques?

Outils thérapeutiques au-delà de la TMF

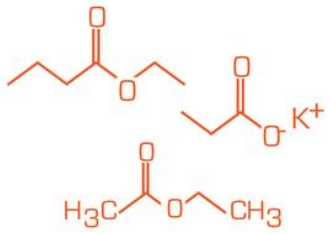
Traitements disponibles dans 5 à 10 ans





Consortium

Souche unique



TMF

Probiotiques de nouvelle génération

Postbiotiques

POINTS FORTS

- Le microbiote intestinal est impliqué dans de nombreuses pathologies dont l'infection à *Clostridium difficile* et les MICI
- La transplantation du microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain à un patient en vue d'exercer des effets thérapeutiques
- La seule indication validée de la TMF est l'infection récidivante à *Clostridium difficile* avec des taux de succès de l'ordre de 80 à 90%.
- Les premiers résultats de la TMF dans la RCH sont encourageants mais la place et les modalités de la TMF dans le traitement des MICI restent à déterminer.
- Il existe de nombreuses indications potentielles de la TMF mais les données sont pour l'instant insuffisantes. En dehors de l'infection récidivante à *C. difficile*, la TMF ne doit être pratiquée que dans le cadre de la recherche.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hopital Saint Antoine

L Beaugerie
H Sokol
P Seksik
J Kirchgesner
P Marteau
I Nion-Larmurier
A Bourrier
C Landman
C Martineau
C Delattre

SAINT-ANTOINE IBD Network

URC-Est
T. Simon

Pharmacy
AC Joly
F Mille
A Daguenel

Bacteriology
V. Lalande

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

SORBONNE UNIVERSITÉ

U1157

INRA SCIENCE & IMPACT

Micalis

JFHOD 2018

PARIS

Thématique LA DOULEUR

Invitée : LA ROUMANIE

22/25 MARS

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hopital Saint Antoine

L Beaugerie
H Sokol
P Seksik
J Kirchgesner
P Marteau
I Nion-Larmurier
A Bourrier
C Landman
C Martineau
C Delattre

SAINT-ANTOINE IBD Network

URC-Est
T. Simon

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

SORBONNE UNIVERSITÉ

U1157

Pharmacy
AC Joly
F Mille
A Daguenel

Bacteriology
V. Lalande

INRA SCIENCE & IMPACT

Micalis

GFTF
Groupe Français de Transplantation Fécale

2ème Journée du Groupe Français de Transplantation Fécale

Vendredi 22 Juin 2018

Hôpital Saint Antoine, Amphithéatre CAROLI
184 rue du Fg Saint Antoine
75012 PARIS

www.gftf.fr

Prochainement
Etude dans la RCH: Rebalance-UC

harry.sokol@aphp.fr