



IBDnet Nurse Webinars

Sponsor principal



MODULE 4

30 MARS 2023

16h30–17h30

Sponsors



Programme : Module 4

Jeudi, 30 Mars 2023

FRIBOURG

16h30–17h30 **MODULE 4**

**Microbiote et MICI :
Transplantation fécale**

Frank Seibold
Laura Meijers-Rossier
Marlyse Clément

Transplantation du Microbiote Fécal (TMF)

Prof. Dr. Frank Seibold
Laura Rossier
Marlyse Clément

Centre Crohn-Colite
Intesto

HFR - Fribourg & Lindenhof - Bern



Intesto

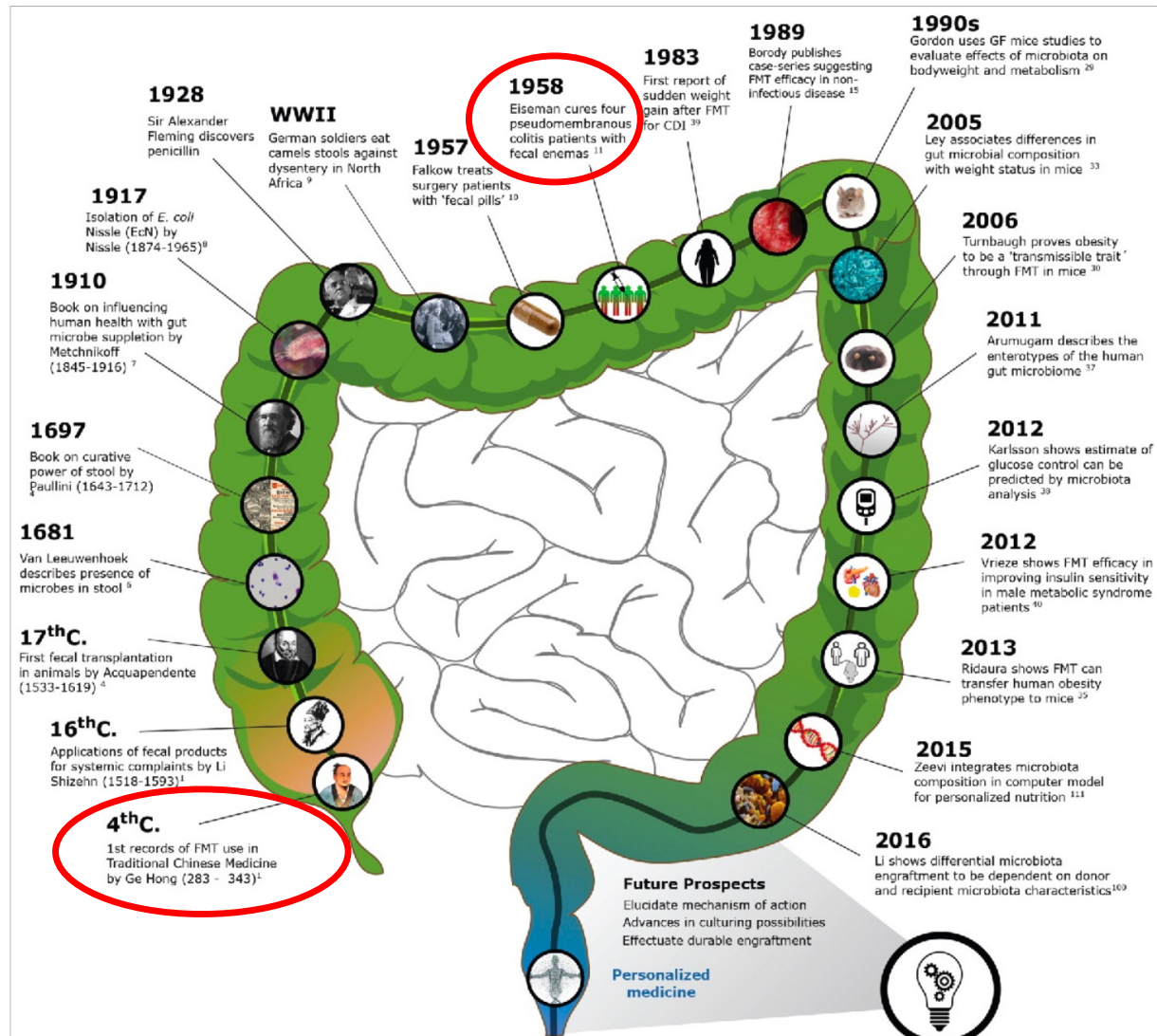
Gastroenterologische Praxis | Crohn-Colitis-Zentrum
Centre Fribourgeois de Gastroentérologie

Transplantation fécale (TMF): rien de nouveau!

- Ge Hong (283-343): alchimiste chinois, “soupe jaune” sauve des vies
- FMT via lavements: nombreux cas publiés depuis 1950

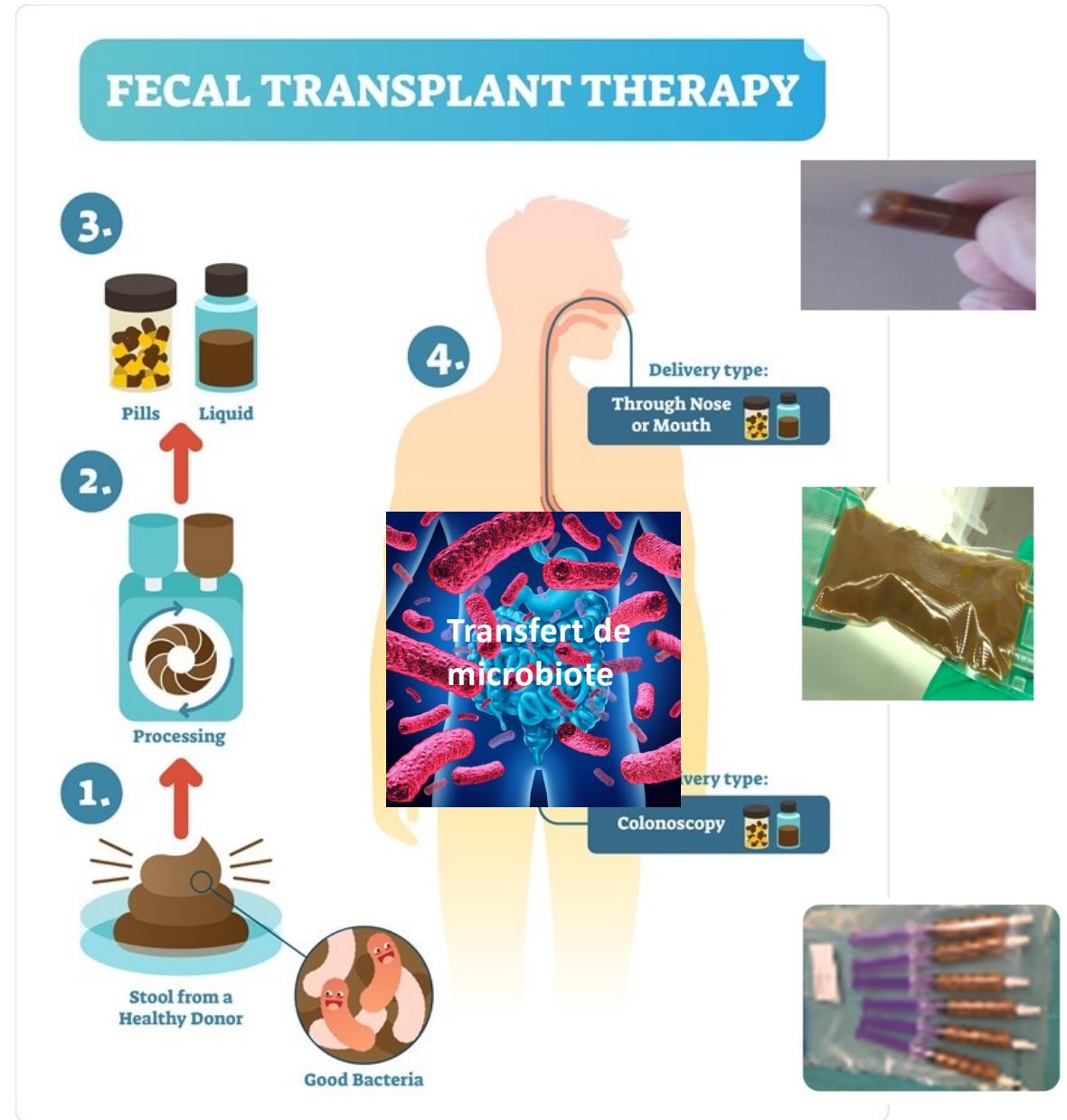


TMF: rien de nouveau !



La TMF: c'est quoi?

- Récolte des selles d'un donneur sain
- Préparation du transplant
- Administration à un patient
 - Tractus dig. supérieur
 - Via SNG
 - Orale (capsule)
 - Tractus dig. inférieur
 - Par lavement
 - Par colonoscopie





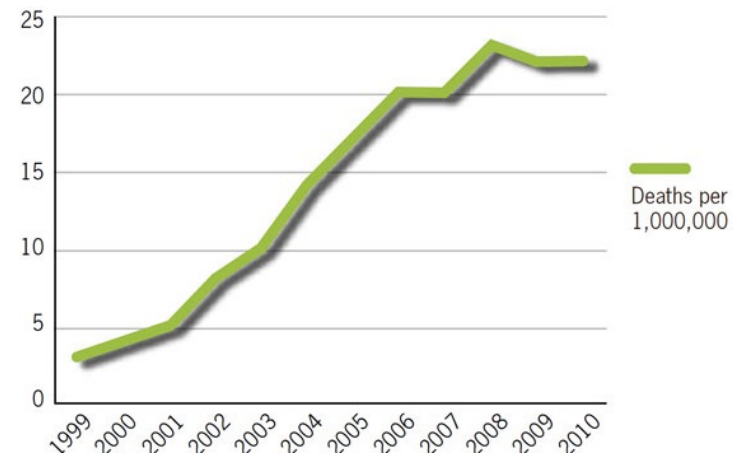
Indications

Clostridioides difficile (anciennement Clostridium)

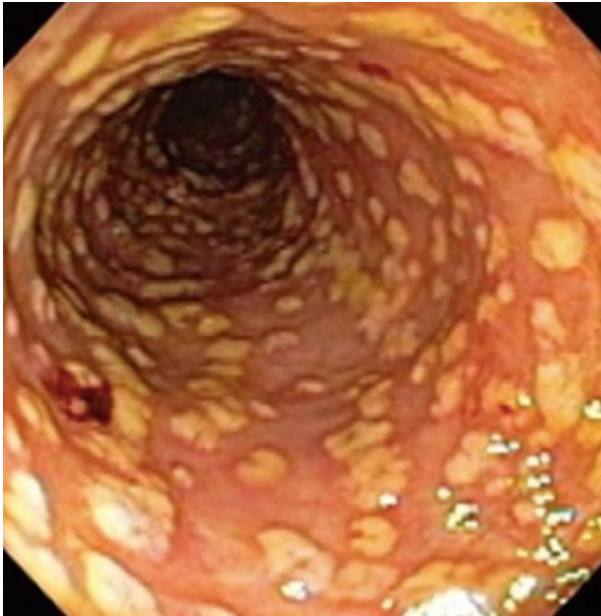


Bacille anaérobe Gram positif
Producteur de toxines (A et B)

- Origine de 10-20% des diarrhées post-antibiothérapie
- Problème majeur de santé publique
 - USA:
 - >400'000 cas et >20'000 décès
 - Incidence x2 entre 1996 et 2003
 - Augmentation en Europe et Asie
- Nouvelle souche virulente BI/NAP1



Clostridioides difficile - Clinique



Colite pseudo-membraneuse à
C. difficile

- Tableau clinique:
 - Diarrhées
 - Colite pseudo-membraneuse
 - Mégacolon toxique
- Diagnostic: analyse de selles (PCR ou ELISA)
- Facteurs de risques:
 - Prise d'antibiotiques récentes
 - Séjour hospitalier
 - Age >65ans et comorbidités
 - Prise d'IPP
 - MICI

C. difficile - Traitement

- Antibiothérapie
- Chirurgie (colectomie) en cas de complications
- **Haut taux de récurrence après traitement antibiotique: 6-50% !**
- TMF
 - Recommandée dès la 2ème récurrence (ESMID, IDSA, UEG)
 - Egalement approuvé pour l'enterocolite C diff sévère (FDA 2011)

TABLEAU 2	Traitements des colites à <i>C. difficile</i>
Selon les recommandations de la Société suisse d'infectiologie. CDI: colite à <i>C. difficile</i> .	
CDI simple	
<ul style="list-style-type: none">• Métronidazole 500 mg PO 3 x/j pendant 10 jours• Vancomycine 125 mg PO 4 x/j pendant 10 jours	
CDI sévère ou CDI avec risque de récurrence ou premier épisode de récurrence	
<ul style="list-style-type: none">• Vancomycine 125 mg PO 4 x/j pendant 10 jours• Fidaxomicine 200 mg PO 2 x/j pendant 10 jours	
CDI compliquée	
<ul style="list-style-type: none">• Vancomycine 500 mg PO 4 x/j avec métronidazole 500 mg IV 3 x/j pendant 10 jours	
Deuxième récurrence et suivantes	
<ul style="list-style-type: none">• Fidaxomicine 200 mg PO 2 x/j pendant 10 jours• Considérer une transplantation fécale ou un traitement de bezlotoxumab (anticorps monoclonal dirigé contre la toxine B), tous deux en combinaison avec le traitement antibiotique	

DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.799.1896

C. Difficile- TMF

- Multiples études randomisées disponibles
- **TMF est efficace avec taux de guérison de 85-90%**
- **TMF prévient les récurrences**
- Possiblement mieux que le traitement antibiotique
- Mécanisme d'action exact peu clair
- Différentes voies d'administration sont équivalentes
 - Produit oral approuvé aux USA depuis 12.2022



Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection

Stephan J. Ott,^{1,*} Georg H. Waetzig,^{2,*} Ateequr Rehman,^{3,*} Jacqueline Moltzau-Anderson,^{3,4} Richa Bharti,³ Juris A. Grasis,⁵ Liam Cassidy,⁶ Andreas Tholey,⁶ Helmut Fickenscher,⁷ Dirk Seeger,² Philip Rosenstiel,^{3,§} and Stefan Schreiber^{1,3,§}

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ²CONARIS Research Institute AG, Kiel, Germany; ³Institute of Clinical Molecular Biology, University of Kiel, Kiel, Germany; ⁴Max Planck Institute for Evolutionary Biology, Plön, Germany; ⁵Department of Biology, San Diego State University, San Diego, California; ⁶Institute of Experimental Medicine, University of Kiel, Kiel, Germany; ⁷Institute for Infection Medicine, University of Kiel and University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

- SER109 : *Firmicutes* spores
- Traitement de C. diff récidivant (> 3 x)
- Etude double-aveugle, contre placebo
- 182 patients inclus
- Traitement antibiotique puis 4 capsules de SER 109 vs placebo
- Rémission semaine 8
- **Rechute 12% vs 40% p<0.001**

Feuerstadt P et al NEJM 2022; 386: 220

Recommandations experts suisses – C. difficile

Statements	Mean rating	Voting Rounds
1.1 FMT should be used in recurrent C. difficile enterocolitis (after antibiotics)	4.0	2
1.2 FMT should not be used in a first episode of C. difficile enterocolitis	3.9	1
1.3 FMT should be used in C. difficile enterocolitis refractory to antibiotics	4.0	2
1.4 FMT is an effective treatment option in fulminant C. difficile enterocolitis.	3,7	2
1.5 FMT may be considered in C. difficile enterocolitis in IBD patients	3.4	1
1.6 In either indication (C. difficile or IBD), FMT should not be offered as a primary therapeutic procedure	3.4	1

Rossier et al, Swiss Expert Opinion: Current approaches in FMT in daily practice, submitted SMW 2023

Cas clinique 1

- Patiente de 64ans, connu pour une dépression, qui présente des ballonnements, diarrhées et une asthénie. Consultations médicales répétées chez généraliste et gastro-entérologues.
- Développe une entéocolite à C. difficile suite à antibiothérapie
- Réalisation d'une TMF
- Evolution favorable
 - Guérison de l'infection avec C. difficile neg.
 - Arrêt des ballonnements et des diarrhées.
 - Amélioration de la dépression.
 - Diminution drastique de sa fréquence de consultation



Etudes randomisées contrôlées: TMF dans la RCH

FMT RCT in active UC

Vermeire et al DDW 2022



	Rossen et al. Gastroenterology 2015	Moayyedi et al. Gastroenterology 2015	Paramsothy et al. Lancet 2017	Costello et al. JAMA 2018	Haifer et al. Lancet G & H 2021	Shabat et al. JCC 2022
Placebo	Autologous stool	Water enema	Autologous stool	Autologous stool + enemas (anaerobic handling)	Placebo capsules	Diet
Mode of delivery	Nasoduodenal tube	Enema	Enema	Enema	Enema	Initial colonoscopy + enemas
Frequency of FMTs	Week 0 + week 3	1/week	1/week	1/week	1/week	Day 1, 2 and 14
Number of FMTs	2	1	1	1	1	3
Primary endpoint	Week 12 Clinical remission + ≥1 point decrease endoscopic Mayo	Week 8 Remission Mayo < 3 mucosal heal	Week 8 Clinical remission + endoscopic remission or response	Week 8 Clinical remission + endoscopic remission	Week 8 Steroid-free clinical + endoscopic remission or reponse	Week 8 clinical steroid- free remission
N patients	N = 48	N = 75	N = 81	N = 73	N = 45	N = 62
Achieved PE	30.4% vs 20%	24% vs 5%	27% vs 8%	34% vs 9%	57% vs 36%	11.8% vs 21.1% vs 40.1%

Efficacité ≈ 30%

Grande variabilité inter-protocole

TMF intensive à donneurs multiples pour RCH active

PARAMSOTHY; LANCET 2017; 389;1218

- Mélange du microbiote de 4-7 donneurs
- 81 patients:
 - TMF: 41
 - Voie d'admin. : 40 par lavement et 1 par coloscopie
 - TMF-placebo: 40

	TMF	Placebo
Remission sans stéroïdes	44%	20%
Réponse sans stéroïdes	54%	23%
Guérison muqueuse	12%	8%

Cas clinique 2

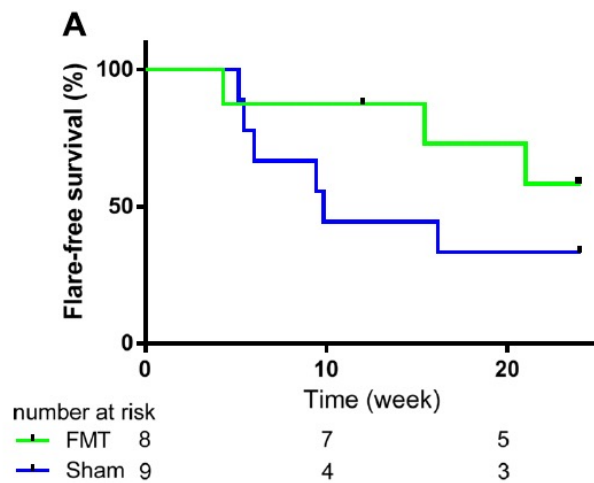
- Patient de 62ans, avec RCH et LLC
- Après antibiothérapie (pneumonie), infection C. diff avec poussée de RCH avec >20 selles/j
- Amélioration partielle et non durable sous vancomycine
- TMF
- Amélioration rapide
 - C. diff non détectable
 - Transit avec 3 selles /j

Cas clinique 3

- Patient de 68 ans, avec une RCH depuis 1980
- Infection à C. difficile après traitement antibiotique
- TMF en 2012: guérison du C. diff (-) et amélioration de la RCH avec guérison muqueuse (cicatriciel)
- Péjoration de la RCH 6 mois plus tard, sans infection.
- A la demande du patient, 2ème TMF, permettant d'induire une nouvelle rémission

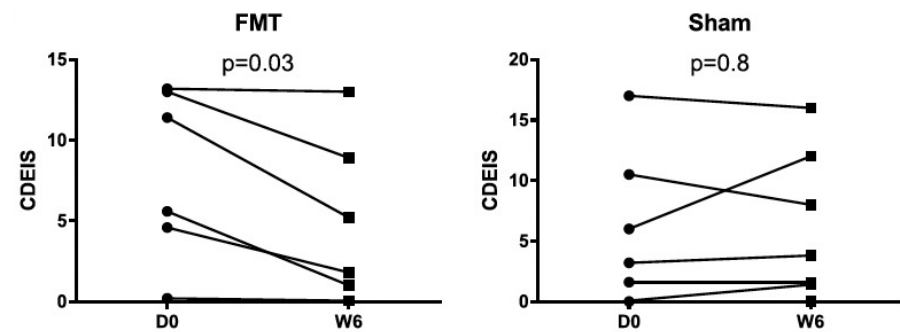
TMF dans la maladie de Crohn

- Patients avec une poussée de maladie de Crohn traité par stéroïdes puis randomisation entre TMF et TMF-placebo



Week 24: 87% vs 50% in remission

Endoscopic improvement

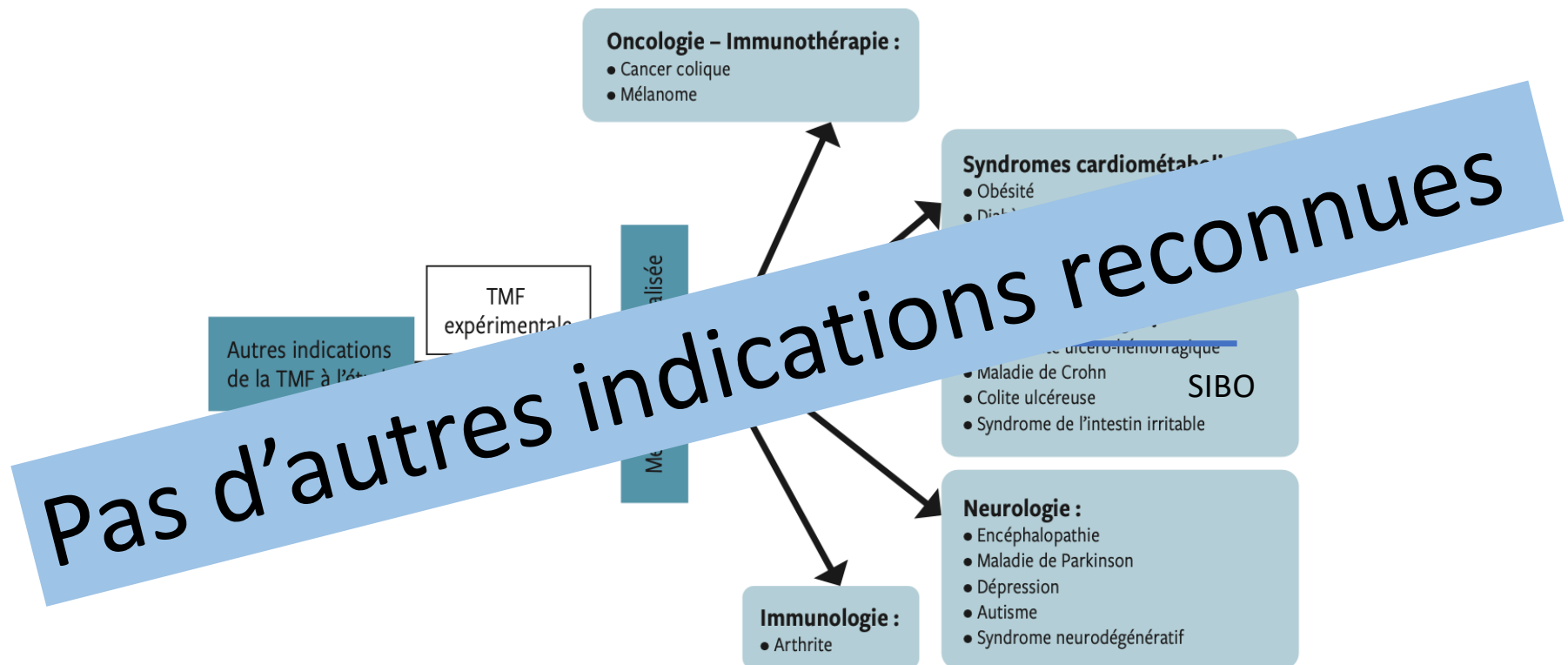


FMT & MICI

Statement	Mean rating	Voting Rounds
1.7 FMT may be a therapeutic option in active UC.	3	1
1.8 In active severe UC, FMT should not be used as a rescue therapy before colectomy.	3.6	2
1.9 FMT is not recommendable, outside of a study protocol, for Crohn's Disease.	3.7	1

Autres indications ?

FIG 3 Exemples de domaines de la transplantation de microbiote fécal en cours d'études



Adapté de RMS 2021, A. Ballif et al, Transplantation de microbiote fécal : de l'évidence aux réalités du terrain



Sécurité & réglementation

Effets secondaires

- 5 décès suite à TMF (sur 20ans et >5500 TMF)
 - 4 sur bronchoaspiration (3: SNJ, 1: colonoscopie)
 - 1 sur bactériémie à E. Coli résistant
- Changement de la consistance des selles (diarrhées, constipation) ≈10%
- Inconfort abdominal (crampes, ballonnements, flatulences) ≈10%
- Etat fébrile

- Transfert d'agents pathogènes
- Transfert de trait antibiotiques défavorables



Screening

- Risque MICI

Risque de poussée

- Etude monocentrique avec 25 patients (22 RCU, 13 Crohn)
- TMF par capsule pour infection à C. difficile
- 19 (54%) ont du intensifier leur traitement de leur MICI (5 Steroïdes, 7 anti-TNF , 3 Vedolizumab, 2 chirurgie)

Abcès perianaux nouveaux

- Samantha et al, Clin Gastroenterol 2017

Screening des donneurs

Statement	Mean rating	Voting Rounds
2.1 Stool donors have to undergo a mandatory evaluation to assess following points:		
- Age >18 and <70 {2.1.1}	4.0	1
- BMI >17 kg/m ² and <30 kg/m ² {2.1.2}	3.7	2
- No autoimmune diseases {2.1.3}	4.0	1
- No allergies nor atopy {2.1.4}	3.7	1
- No malignant diseases {2.1.5}	4.0	1
- No psychiatric diseases {2.1.6}	4.0	1
- No risk behavior (drugs, unprotected sexual relations, recent tattoo/piercing) {2.1.7}	4.0	1
- No major intestinal surgery {2.1.8}	3.6	2
- No parasitic infections {2.1.9}	3.9	1
- No intestinal infection within 3 months {2.1.10}	3.9	1
- No antibiotics within 3 months {2.1.11}	3.9	1
- No current immune suppressive treatment {2.1.12}	3.9	1
- No live vaccines within 6 months {2.1.13}	4.0	2
- No SARS-CoV-2 infection within 6 months {2.1.14}	4.0	1

Rossier et al, Swiss Expert Opinion:
Current approaches in FMT in daily
practice, submitted SMW 2023

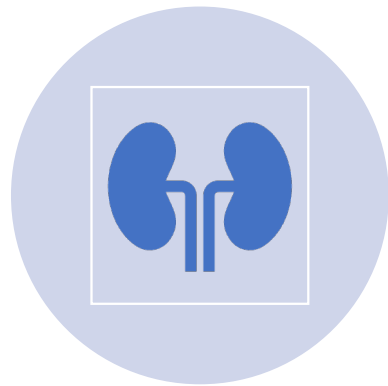
Screening des donneurs

Statements	Mean rating	Voting Rounds
2.2 The following laboratory tests should be performed in stool donors and come back normal:		
- CMV, EBV and Toxoplasmosis serology (only if recipient is immunocompromised) {2.2.1}	4,0	2
- Hepatitis A virus {2.2.2}	3.9	1
- Hepatitis B virus {2.2.3}	3.9	1
- Hepatitis C virus {2.2.4}	3.9	1
- Hepatitis E virus {2.2.5}	3.6	1
- HIV 1 and HIV-2 {2.2.6}	3.9	1
- Complete blood cell count with differential {2.2.7}	3.7	1
- CRP {2.2.8}	3.7	1
- Syphilis-Screening (LUES) {2.2.9}	3.7	1
- Tuberculosis-Screening (QuantiFERON-TB Gold®) {2.2.10}	3.7	1
- Multidrug-resistant bacteria (MRSA, CRE, VRE, ESBL) {2.2.11}	3.6	1

Statements	Mean rating	Voting Rounds
2.3 The following laboratory tests should be performed in stool donors:		
- Negative fecal multiplex PCR testing (Salmonella sp, Campylobacter sp, Shigella sp, Yersinia enterocolitica, Aeromonas sp, Giardia sp, Entamoeba histolytica, Dientamoeba sp, Blastocystis sp and Cryptosporidium sp.) {2.3.1}	4	1
- Negative parasite screening {2.3.2}	4	1
- Calprotectin < 50µg/ml {2.3.3}	3.9	1

Rossier et al, Swiss Expert Opinion: Current approaches in FMT in daily practice, submitted SMW 2023

Régulation de la TMF



TISSU ?

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg

COUNCIL OF EUROPE

CONSEIL DE L'EUROPE



MÉDICAMENT ?





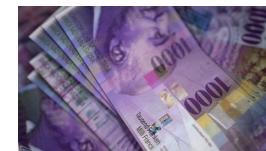
Les préparations et groupes de préparations qui sont à ce jour considérés comme des médicaments non standardisés au sens de l'art. 9, al. 2, let. e LPT^h sont :

- les produits sanguins labiles comme les concentrés érythrocytaires, le plasma pour transfusion, les concentrés plaquettaires ;
- les collyres de sérum ;
- les extraits de cellules organiques d'origine animale ;
- les préparations de microbiote fécal (prélevé chez un ou plusieurs donneurs sains pour des patients prédéfinis) ;
- le plasma riche en plaquettes (PRP) ;
- le fibrinogène riche en plaquettes ;
- Orthokine ;
- les autovaccins vétérinaires spécifiques à un cheptel.

La liste des médicaments ou groupes de médicaments dont le procédé d'obtention ou de fabrication est soumis à autorisation depuis le 1^{er} juillet 2020 figure à l'annexe 3 OASMed. Cette liste est publiée par Swissmedic.

Selon la liste publiée depuis le 1^{er} juillet 2020, le procédé de fabrication des médicaments non standardisés suivants est désormais soumis à autorisation :

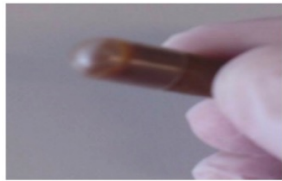
- collyre de sérum, pour utilisation autologue ;
- collyre de sérum, pour utilisation allogénique ;
- extraits de cellules organiques d'origine animale ;
- transfert de microbiote fécal, pour utilisation allogénique ;
- plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (parentérale) ;
- plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (topique) ;
- fibrinogène riche en plaquettes (PRF), pour utilisation autologue ou allogénique (topique) ;
- Orthokine.



15'000 chf / TMF
(estimations 2021, RMS)

Source: Aide-mémoire relatif aux médicaments non standardisés et à la liste des médicaments et groupes de médicaments non standardisés dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation selon l'annexe 3 OASMed - mai 2022

Modes d'administration et leurs spécificités



A choisir selon le profil du risque du patient, l'expertise locale et la disponibilité

M

Risque de broncho-
aspiration !!

Administration répétées
nécessaire pour avoir
efficacité similaire

Risques et couts associées
à la coloscopie

ement

Coloscopie

Un peu de pratique



TMF dans le centre Crohn-colite Bern/Fribourg

Sélection des donneurs:

- Recrutement par le patient d'un de ses proches (famille, ami)
- Pas d'infection active. Pas d'ATCD de drogues.
- Pas d'atopie, de maladie neurologique, de cancer, de syndrome métabolique, d'obésité, de maladie auto-immune, de fibromyalgie
- Pas de prise d'antibiotiques dans les 6 semaines
- Screening négatif pour HIV, syphilis et hépatites A,B,C,
- Recherche de selles négatives pour bactéries, C. difficile et parasites



Gastroenterologische Praxis | Crohn-Colitis-Zentrum
Centre Fribourgeois de Gastroentérologie

TMF dans le centre Crohn-colite Bern/Fribourg

Donneur

- Apporte ses selles (<6h avant coloscopie)
- Préparation des selles (50-100g)
 - Ajout de NaCl, mixage, filtration
 - Stockage à 37 °C
 - Répartition dans 5 seringues de 60ml

Patient

- Traitement par métronidazole jusqu'à 72h avant TMF
- Préparation colique habituelle
- Coloscopie avec administration du transplant à la descente
- Immodium
- Surveillance pendant 2h avec mobilisation



Recommandations pour la préparation

Statement	Mean rating	Voting Round
3.1 Fresh stool should be used within 6 hours after defecation	3.4	1
3.2 The storage and preparation should be as brief as possible	3.9	1
3.3 Depending on administration method and clinical context a minimum amount of 30 g of fresh feces should be used	3.3	1
3.4 Fecal material should be suspended in saline using a blender or manual effort and sieved in order to avoid the clogging of infusion syringes and tubes	4	1
3.5 A dedicated space, disinfected using measures that are effective against sporulating bacteria, should be used	3.7	1
3.6 Protective gloves and facial masks should be used during preparation	4	1

Rossier et al, Swiss Expert Opinion: Current approaches in FMT in daily practice, submitted SMW 2023

TMF: Questions résiduelles

- Selles fraîches ou congelées ?
- Administrations répétées ?
- Pooled stools?
- Donneurs de la famille ou sans lien de parenté ?
- Identifier des supers-donneurs ?
- Prétraitement antibiotique pour améliorer la prise du greffon ?
- Température (37°C ou 4°C) ?

TMF: Questions résiduelles

- Selles fraîches ou congelées ? -> congelées à priviliger
- Administrations répétées ? -> plus efficace (C. difficile, RCH)
- Pooled stools? -> meilleure efficacité possible, CAVE: sécurité
- Donneurs de la famille ou sans lien de parenté ? -> sans lien
- Identifier des supers-donneurs ? -> pas encore possible
- Prétraitement antibiotique pour améliorer la prise du greffon ? -> ?
- Température (37°C ou 4°C) ? -> ?



Questions ?

Aperçu : Module 5

Jeudi, 8 Juin 2023

LAUSANNE

16h30–17h30 **MODULE 5**

**Traitements non biologiques :
Survival kit pour MPAs et infirmières**

Gian Marco Stamm

Merci beaucoup à nos sponsors !

Sponsor principal



Sponsors

