



Transplantation de Microbiote Fécal, aspects pratiques

Dr KT. Galpérine

Centre de Transplantation de Microbiote Fécal
Services Maladies Infectieuses CHUV

Jeudi 23 Février 2023

Unisanté



Déclaration de liens d'intérêt en rapport avec le thème de la présentation :

Intervenant : Docteur Galpérine Tatiana katérina

OUI

☐

NON



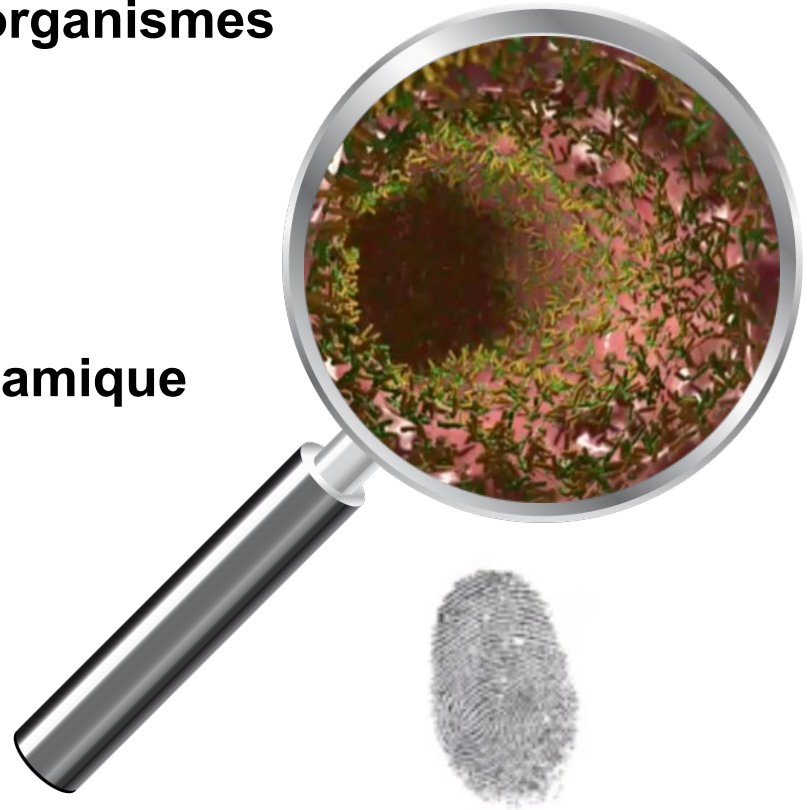


Microbiote intestinal



- **Communauté de micro-organismes**
 - **Bactéries**
 - Virus - Phages
 - Protistes – levures
 - Archae
- **Environnement**
- **Système complexe - dynamique**

Microbiote fécal :
Microbiote intestinal colique

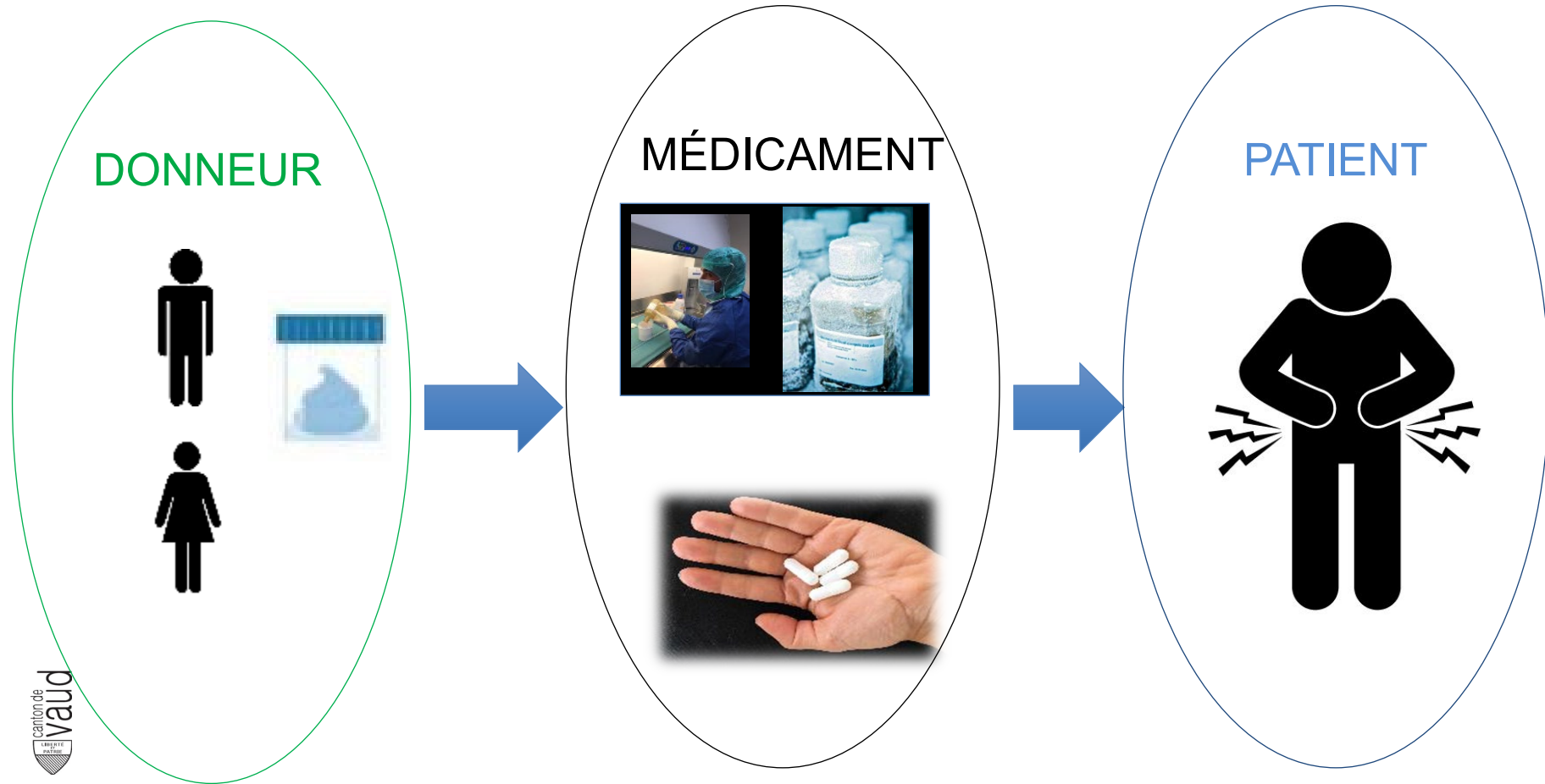


Principe Transplantation de microbiote Fécal (TMF)

Transfert d'un microbiote intestinal
peu modifié d'un sujet sain à un
patient atteint d'une pathologie liée
à une altération du microbiote
intestinal, en vue d'exercer des
effets thérapeutiques



Centre TMF CHUV - Responsabilité Maladies Infectieuses



RECEVEUR-PATIENT

POUR QUI ?



Pour qui ? Infection à *Clostridioides difficile* (ICD)

- **Tableau clinique compatible avec une ICD : Diarrhée**
- **Tests positifs pour *C.difficile* producteur de toxines dans les selles (PCR/EIA)**
- **Sans autre cause évidente de diarrhée**

[illegible]

Tableau clinique compatible ICD

Diarrhée : ≥ 3 selles liquides/24H (bristol 6-7)

Echelle de Bristol

Type 1 Selles dures et morcelées
(en billes) d'évacuation
difficile



Type 2 Selles dures, moulées en
saucisse et bosselées



Type 3 Selles dures, moulées en
saucisse, à surface craquelée



Type 4 Selles molles mais moulées,
en saucisse (ou serpent)



Type 5 Selles molles morcelées, à
bords nets et d'évacuation
facile



Type 6 Selles molles morcelées, à
bords déchiquetés

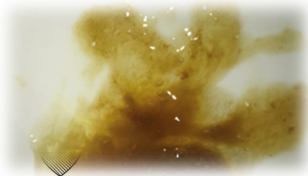


Type 7 Selles totalement liquides

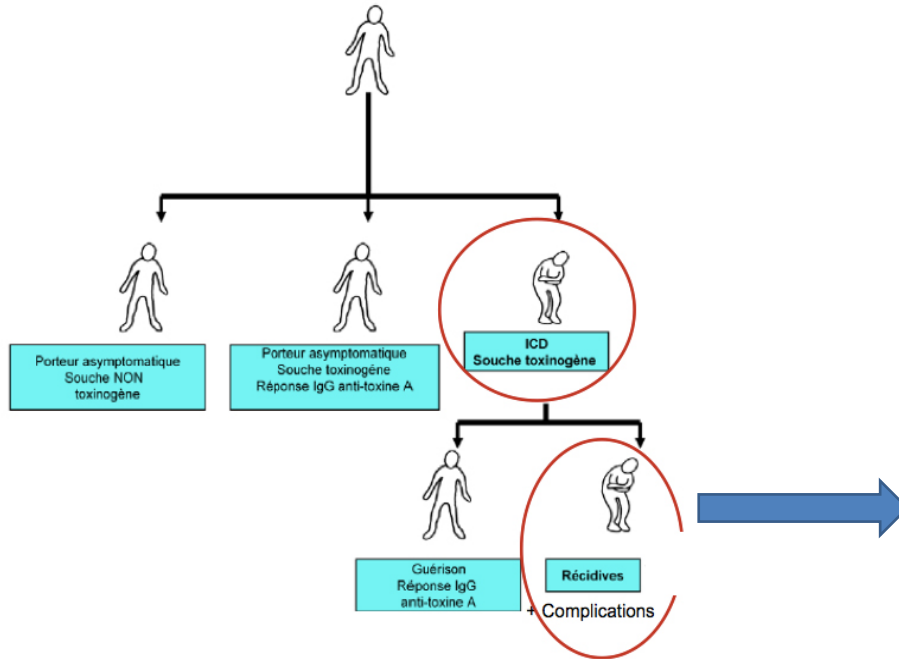


Pour la pratique :

- Nombre de selles
- Aspects des selles
- Connaitre le transit antérieur aux ICD



Indication : infections récidivantes



Récidive : nouvel épisode après guérison de l'infection survenant dans les 8 semaines

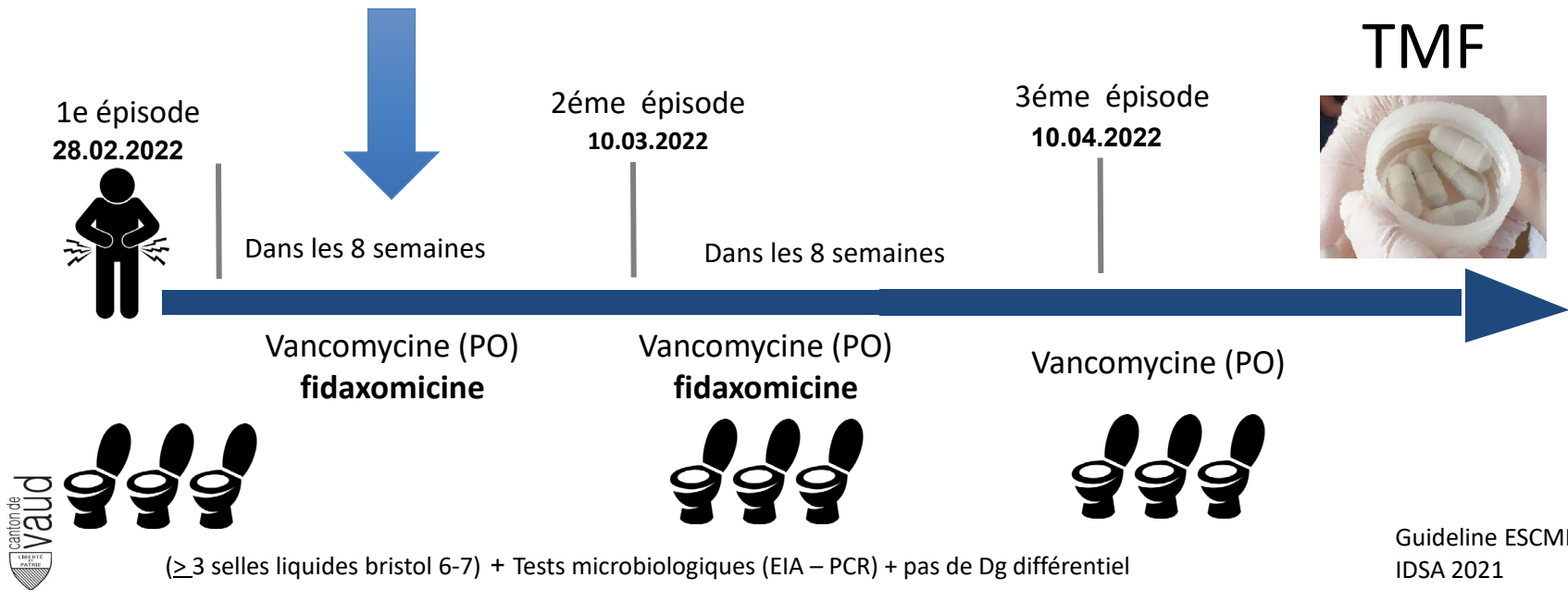


PREVENIR le patient

Multi-récidive : >2 épisodes

En pratique ?

Réponse au traitement (à J3 évaluation- résolution **≥2 jours** après fin du traitement)



Quelle efficacité de la TMF dans les rICD* ?

Efficacité **TMF 80-95%** vs **30% antibiotiques** anti-*C.difficile*
vancomicine-fidaxomicine

Métronidazole n'est plus recommandé

rICD : Infection récidivante à *C.difficile**

Infection à *C.difficile* - recommandation

INDICATIONS	 ESCMID Escmid 2014 - 2021	 IDSA IDSA 2021	 European consensus FMT 2019	 Groupe Français de Transplantation Fécale 2016-2017
3 ^{ème} épisode (2 ^{ème} récurrence)				
Formes compliquées en alternative chirurgie (Sévères ?)				

ICD: Infection à *C.difficile* multi-récurrentes

Pour qui ? TMF et Immunodéprimés (SOT, allogreffe moelle) ?

- ✓ Efficacité identique aux immunocompétents (ICD)
- ✓ Pas d'effets indésirables graves particuliers

Pas de contre indication à la TMF dans cette population

Quelle voie d'administration ?

✓ Voie orale (gélules)

- 20 gélules/24h en une prise
- 2 jours consécutifs

✓ Voie haute (sonde/endoscopie)

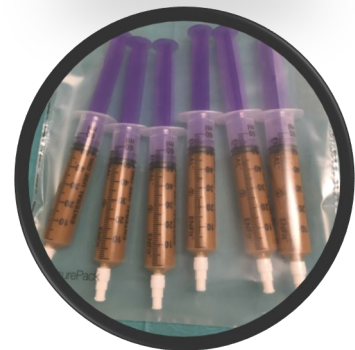
- Naso-duodénale (150-200 mL)
- Naso-jéjunale

✓ Voie Basse

- Lavement par voie rectale (< efficacité) (150-200 mL)
- Coloscopie (200-250mL)



congélation -80° C, lyophilisation



congélation -80° C, préparation colique



Voie orale



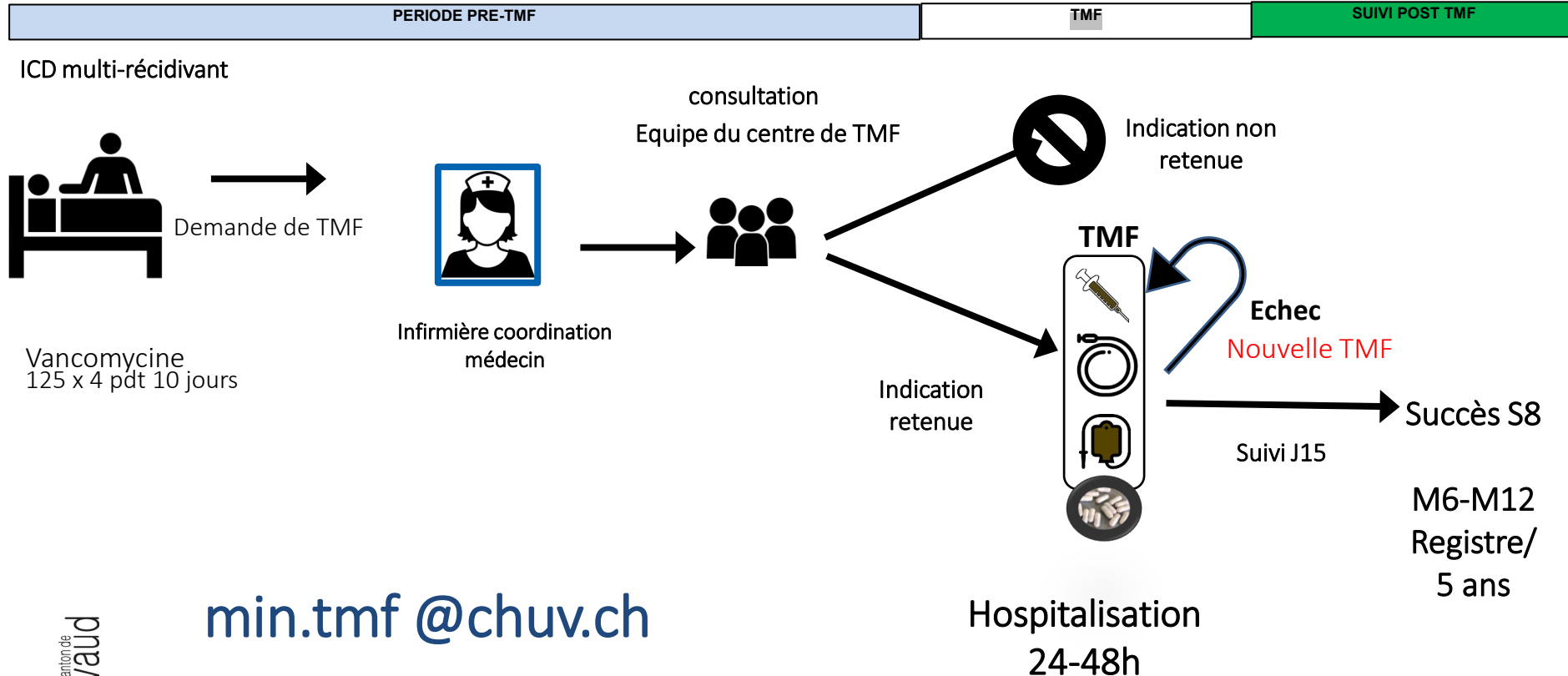
En pratique

- ✓ Pas de contre-indications à la TMF ;
- ✓ Reporter si antibiotique systémique, agranulocytose
- ✓ Vous pouvez nous les adresser à :

min.tmf@chuv.ch



TMF et ICD multi-récidivantes



Sécurité



- ✓ Bien toléré
- ✓ Evénements indésirables graves (EIG) <1%
 - Décès par mauvaise pratique clinique (ESBL) aux USA
 - EIG lié à la procédure par endoscopie ++
- ✓ Pharmacovigilance CHUV donneur et receveur (5 ans)

Prise en charge par l'assurance maladie ?

- ✓ Prise en charge en **hospitalisation actuellement**
- ✓ Objectif : remboursement liste des spécialités
 - ⇒ **Dossier en cours** – liste spécialité – Ambulatoire

Coût - Économies par patient = CHF 5'259 (CHF 22'907 vs CHF 28'166) CHUV

- Pour 200 patients/an, CHF 1'051'800 d'économies pour le système de santé
- Quasi-totalité des patients guéris avec TMF versus moins de la moitié avec antibiotiques

TMF AVANT LE TROISIÈME ÉPISODE ?

Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Simon Mark Dahl Baunwall, Sara Ellegaard Andreasen, Mette Mejlbj Hansen, Jens Kelsen, Katrine Lundby Hoyer, Nina Rågård, Lotte Lindgreen Eriksen, Sidsel Støt, Tone Rubak, Else Marie Skjode Damsgaard, Susan Mikkelsen, Christian Erikstrup, Jens Frederik Dahlerup, Christian Lodberg Hvass



25 gélules J1 + J3-J7

1er épisode ou
1ère récurrence



Vancocin 10 jours



Guérison à 8 semaines

19/21 patients (90%; 70–99)

7/21 patients (33%; 15–57)

P=0.00031

Arrêt en analyse intermédiaire

Fecal Microbiota Transplantation versus vancomycin or fidaxomicin in
Clostridioides difficile Infection First episode - First Recurrence:
a randomized, controlled, open-label, multicenter Phase III clinical trial

min.fender@chuv.ch

FENDER

Benoit Guery
Tatiana Galperine, Rami Sommerstein
Laurène Cagnon

Fender SIV Lausanne



Essai ouvert pour les 1^{ère} récurrence et bientôt pour les 1^{er} épisode

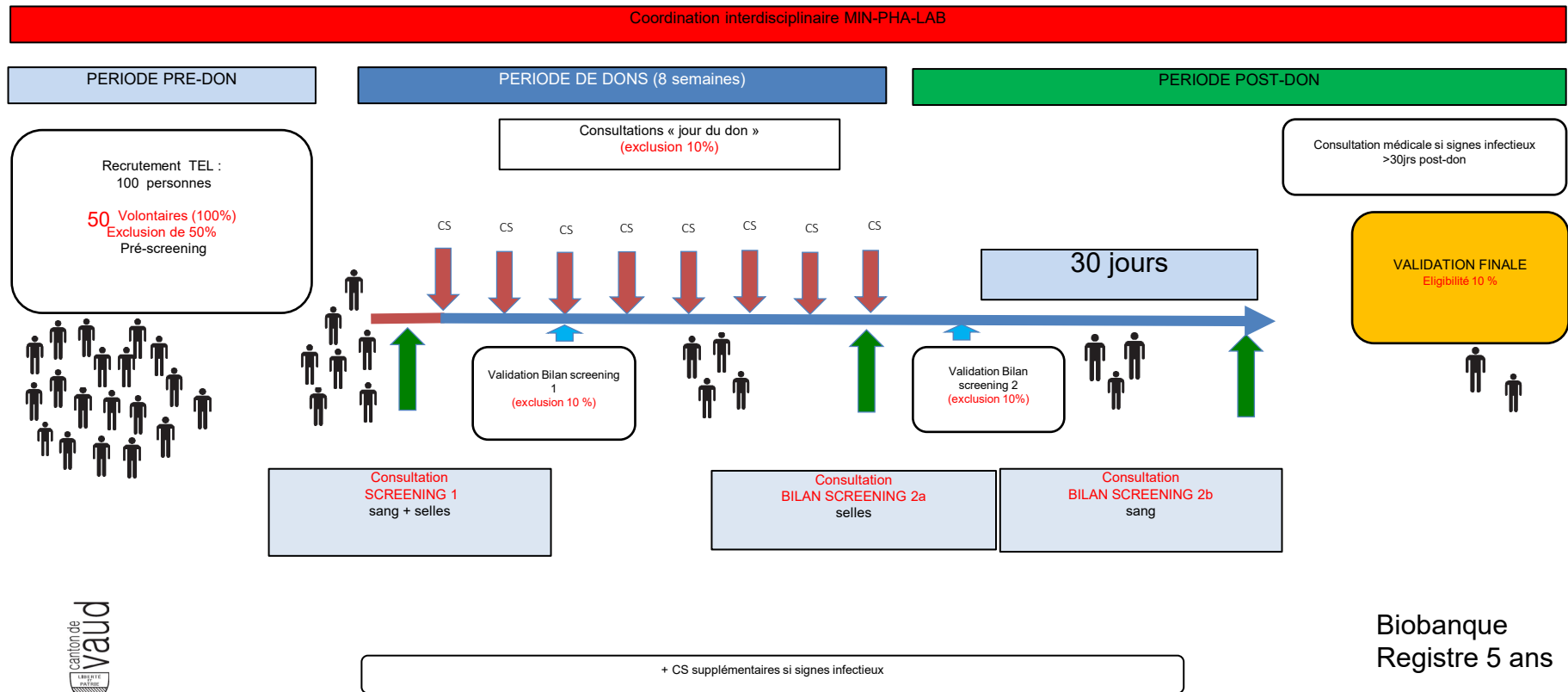


DONNEUR





PARCOURS DU DONNEUR DE MICROBIOTE FECAL - CONGELATION



Critères

- Volontaire
- Adulte < 50 ans
- En bonne santé habituelle
- Asymptomatique
- Poids dans les normes
- Sans antécédents médicaux (personnels ou familiaux) ou chirurgicaux significatifs
- Sans médicament(s) avec risque d'altération du microbiote fécal
- Sans voyage(s) à risque dans les 12 mois
- Sans facteurs de risque infectieux
- Sans facteurs de risque pouvant altérer le microbiote fécal
- Avec un transit intestinal normal et régulier
- Avec bilans biologiques normaux
- Vacciné contre le SARS-CoV-2 selon les recommandations en vigueur

En image...

Questionnaire 1^{er} screening donneur de Microbiote fécal

Date de Consultation :

Allergies :

-
-
-
-

Etiquette donneur

Médecin traitant :

Autres médecins (spécialistes) :

Co morbidités (actives et passives) :	Poids (kg) :	Taille (cm) :	IMC (kg/m ²) :
	TA (mmHg) :	Pulsation (bpm) :	T° (°C) :
-			
-			
-			

Régime alimentaire : Normal ☐ Végétarien ☐ Autre ☐ végétarien

Habitus :

Tabac : oui ☐ UPA : non ☐

Alcool :

Mode de vie :

Etat civil :

Sport :

Enfants (nombre et âge) :

Animaux :

Antécédents familiaux :

Néoplasie (cancer) colique :

Autres néoplasies :

Maladies Auto-immunes :

Maladies inflammatoires intestinales :

Syndrôme métabolique (obésité, diabète, dyslipidémie...) :

Autres :

Etiquette donneur

AUTO-QUESTIONNAIRE "DONNEUR DE MICROBIOTE"

Important : Nous vous rappelons la nécessité de répondre correctement et de manière complète à l'ensemble du questionnaire. De la sincérité et l'exactitude de vos réponses dépendent la sécurité du processus de don.

Nom : Prénom : N(e) le :
Taille : Poids :

Questions générales

Vous sentez-vous en forme ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous eu un arrêt de travail dans l'année écoulée ?

Avez-vous déjà donné votre sang ?

Pensez-vous avoir besoin même d'un test de dépistage viral ?

Vous ou votre partenaire, êtes-vous porteur du VIH, de l'hépatite B, de l'hépatite C, ou du HTLV ?

Y a-t-il une personne souffrant d'hépatite B dans votre entourage ?

Avez-vous durant votre vie eu une maladie nécessitant un suivi médical régulier ?

Avez-vous durant votre vie été hospitalisé(e) ?

Avez-vous déjà été opéré(e) ?

Avez-vous déjà eu un diagnostic de cancer ou de maladie maligne ?

Un de vos parent ou frère et sœur a-t-il eu un cancer du côlon ou du rectum ?

Avez-vous une maladie de l'intestin ?

Avez-vous un diabète ?

Êtes-vous soumis à un traitement médicamenteux régulier ?

Avez-vous eu un membre de votre famille atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?

Avez-vous déjà reçu de l'hormone de croissance ?

Avez-vous eu une ou des crises de paludisme (malaria), une maladie de Chagas ?

Avez-vous un métier pouvant présenter un risque de transmission de maladie ?

Avez-vous des tatouages, piercing (y compris boucles d'oreilles) ?

Avez-vous une maladie du sang, une tendance anormale aux saignements ? ou une tendance aux thromboses ?

Avez-vous eu une maladie pulmonaire : tuberculose, asthme, BPCO ?

Avez-vous eu une anémie, un manque de globule rouge ou de fer ?

Avez-vous eu une greffe d'organe ou de tissu (cornée, cheveux, os) ?

Avez-vous déjà eu du sang dans les selles ?

Combien de fois allez-vous à la selle par jour ou par semaine ?

Avez-vous des hémorroïdes ?

Avez-vous déjà pris des médicaments laxatifs ou anti-diarrhéiques ?

Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible ?

Avez-vous des condylomes (papillomavirus) ?

Avez-vous des vésicules (herpès virus) ?

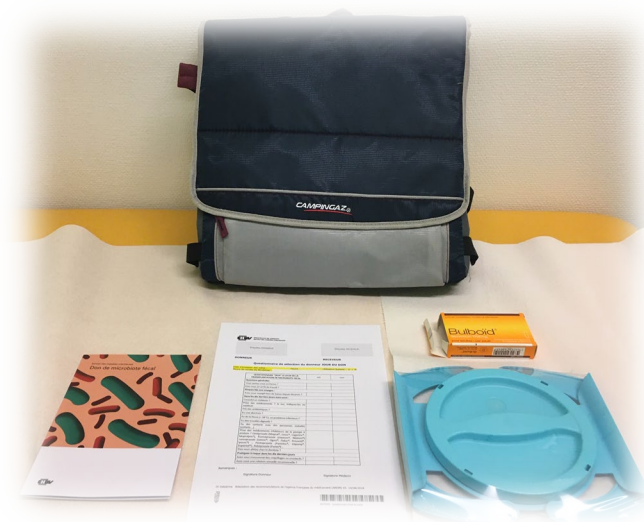
Avez-vous de l'asthme ou de l'eczéma allergique ?

Travaillez-vous avec des animaux (cabinet de vétérinaire, zoo, autres) ?

Le donneur



Fecotainer Specifications	
Net weight	235 gram
Weight incl. packaging	240 gram
Inner diameter	145 mm
Depth	90 mm
Collapsed height	28 mm
Volume	750 ml



QUESTIONNAIRE DE SÉLECTION DU DONNEUR LE JOUR DU DON

Important : Nous vous rappelons la nécessité de répondre correctement et de manière complète à l'ensemble du questionnaire. De la sincérité et l'exactitude de vos réponses dépendent la sécurité du processus de don.

Date d'émission des selles : Heure d'émission des selles : Don : CHUV ☐ Autre ☐

Utilisation Bulboid oui ☐ non ☐ Heure de remise du féconter : Température :

QUESTIONNAIRE "DON" LE JOUR DE LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL	oui	non
Questions générales		
Vous sentez-vous en forme ?		
Etes-vous en arrêt de travail ?		
Risques liés aux voyages		
Avez-vous voyagé hors de Suisse depuis dix jours ?		
Dans les dix derniers jours :		
Avez-vous consulté un médecin ?		
Avez-vous pris des médicaments ? Si oui, indiquez-les au médecin		
Avez-vous pris des antibiotiques ?		
Avez-vous eu une diarrhée ?		
Avez-vous eu de la fièvre (> 38°C), un problème infectieux ?		
Avez-vous eu des troubles digestifs ? ou d'autres symptômes (par exemple : lésions anales) ?		
Avez-vous eu des contacts avec des personnes malades (enfants, ...)		
Avez-vous pris des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons ? (Oméprazole (Mopral®), Losec®, Logastric®, Esmoméprazole (Inexium®), Nexium®) Lansoprazole (Lanzor®), Ogest®, Dacar®, Prevacid®, Ipocet®) ; Pantoprazole (Pantoloc®, Inipomp®, Eupantol®) ; Rabéprazole (Pariet®)		
Etes-vous allé(e) chez le dentiste ?		
Pratiques à risque dans les dix derniers jours		
Avez-vous consommé des coquillages ou crustacés crus ?		
Avez-vous consommé du poisson cru ou viande crue ?		
Avez-vous une relation sexuelle occasionnelle ?		

Remarques :

Date :

Signature donneur

Signature médecin

Adaptation des recommandations de l'agence du médicament (ANSM) – Conférence de consensus Gut 201- 68 :2111-21



AMT0833 - Questionnaire d'état de santé

Version 1.1 du 02/09/2021

MIN2-TMF-05471
Responsable VDoc : Tognetti Severine

Responsable de la version : Tatiana Galperine

1/1



ANAMNÈSE SARS COV-2 POUR UN DONNEUR DE MICROBIOTE FÉCAL

(Source : définition en vigueur OFSP et site Coronacheck VAUD <https://coronavirus.unisante.ch/evaluation>)

Avez-vous des symptômes respiratoires, tels que toux, maux de gorge, douleur dans la poitrine, souffle court ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous subitement perdu l'odorat ou le goût sans avoir le nez bouché ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous une fièvre, sensation de fièvre, douleurs musculaires diffuses ou sensation de fatigue généralisée ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous eu un rhume (nez qui coule, nez bouché) ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous eu des signes digestifs (vomissements, diarrhées, nausées, maux de ventre)
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous eu des signes de conjonctivites ou d'éruption cutanée ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous eu des maux de tête ?
OUI ☐ NON ☐

Êtes-vous une professionnelle en contact rapproché avec des patients de structures de soins (polycliniques, hôpitaux, cabinets) ou des résidents d'EMS ou d'ESE ?
OUI ☐ NON ☐

Nom de l'institution :

Avez-vous été exposé(e) sans dispositif de protection personnelle à un cas confirmé en laboratoire dans le cadre de votre activité professionnelle ?
OUI ☐ NON ☐

Quand ?

Ce contact a-t-il eu lieu alors que la personne était : malade ☐ ou dans les 24h ☐ précédentes?

Avez-vous eu un contact étroit avec un cas confirmé en laboratoire SARS-CoV-2 ?
OUI ☐ NON ☐

Avez-vous été vacciné (deux doses, >7 jours) contre le SARS-CoV-2 ?
OUI ☐ NON ☐

Si Oui Quand (mois/Année) :

Type de Vaccin : Pfizer ☐ Moderna ☐ AstraZeneca ☐ Autres :

Signature donneur :

Signature médecin:

Date :



AMT0725 - Evaluation/Questionnaire/Echelle/Score



MIN2-TMF-05472

Responsable VDoc : Tognetti Severine

Version 1.0 du 08/06/2021

Responsable de la version : Tatiana Galperine

1/1

Critères d'exclusion microbiologiques –prélèvements des selles - donneurs

Alerte Informatique

Type d'analyse	Micro-organismes	Analyse	Méthode	Critères d'exclusion si positif	Conduites à tenir
Selles	Clostridioides difficile	PCR ribotype 027	Système GeneXpert	OUI	Exclusion
Selles	Campylobacter jejuni/coli	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	Salmonella spp	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
	Shigella spp	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	E.coli entéro-invasif (EIEC)	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	Shiga toxine stx1, stx2 (STEC, VTEC, EHEC)	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	Giardia lamblia	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	Cryptosporidium hominis/parvum	PCR	BDmax	OUI	Exclusion
Selles	Entamoeba histolytica	PCR	Système GeneXpert	OUI	Exclusion
Selles	Norovirus groupe 1	PCR	CerTest Biotec SL	OUI	Exclusion
Selles	Norovirus groupe 2	PCR	CerTest Biotec SL	OUI	Exclusion
Selles	Adénovirus	Antigène	Gélose sélective Yersinia CIN	OUI	Exclusion
Selles	Rotavirus	Antigène	Microscopie après concentration des selles	OUI	Exclusion
Selles	Yersinia enterocolitica	Culture	Microscopie	OUI	Exclusion
Selles	HEV	PCR	qPCR, virémie quantitative du CHUV	OUI	Exclusion
Selles	SARS-CoV-2	PCR	PCR du CHUV accréditée	OUI	Exclusion
Selles	Helminthes	Microscopie (examen direct)		OUI	Exclusion

Validation multidisciplinaire

CLINIQUE	Conformité
Questionnaires de sélection du donneur + données cliniques	
- auto-questionnaires screening 1 + SARS-CoV-2	☐ oui ☐ non
- auto-questionnaire de screening 2 + SARS-CoV-2	☐ oui ☐ non
Questionnaires Jour du don + données cliniques	
- questionnaires jours du don + SARS-CoV-2	☐ oui ☐ non
Questionnaire de suivi à 30 jours (+/- 7 jours)	
- questionnaire de suivi à 30 jours + SARS-CoV-2	☐ oui ☐ non
BIOLOGIQUE	
- Eligibilité - bilan du 1er screening	☐ oui ☐ non
- Eligibilité PCR SARS-Cov-2 dans les selles (J15, +48h)	☐ oui ☐ non
- Eligibilité - 2ème screening	☐ oui ☐ non
Eligibilité FINALE (effectuée à 30 jours (+/- 7 jours post dernier don))	☐ oui ☐ non
Sur la base des données cliniques, biologiques et questionnaires	

Triple vérification

Validation effectuée à J30 post dernier don

CHUV Département de médecine
Service des maladies infectieuses

Etiquette patient

CHECK-LIST PRISE EN CHARGE DES DONNEURS DE MICROBIOTE FECAL

☐ Actes infirmiers ☒ Actes médicaux

Tous les documents donneurs sont à scanner dans le dossier sécurisé
MIN-TMF/DONNEURS/LISTE DONNEURS/sous le nom du donneur

RECHERCHER UN DONNEUR (infirmière)

☐ Contact mail ou tel
☐ Consulter tableau donneurs pour voir leurs dispos
☐ Envoyer par mail lettre d'information sur déroulement du processus de don + Auto-questionnaire bilan screening 1 + SARS CoV-2 + Informer de passer aux admissions avec pièce d'identité et carte d'assuré
☐ Planifier un RDV avec Dr Galpérine ou Dr Ballif sur Ultragenda (15 mn, RDV TEL)

CONSULTATION PRE-SCREENING PAR TEL (médecin) 15 MN

☐ Vérifier les critères d'exclusion au moyen du Questionnaire Pré-screening
☐ L'enregistrer sous le nom du Donneur sous MIN/TMF
☐ Si éligible : planifier un RDV Dr Galpérine ou Dr Ballif sur Ultragenda (1h, Rem Cs screening)

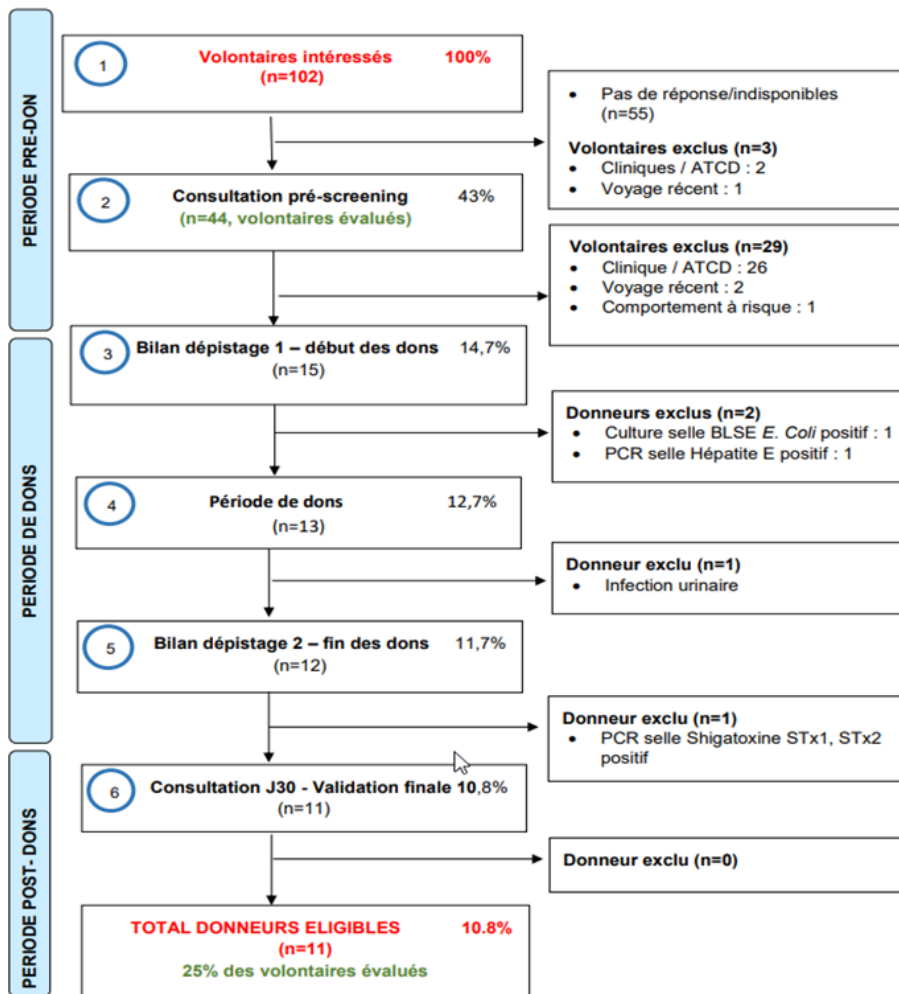
☐ Créer un dossier au nom du donneur dans le dossier projet TMF (catégories : bilans biologiques screening, consentements, ordonnances des receveurs, questionnaires jour du don, questionnaire screening, tableau récapitulatif des dons, validation multidisciplinaire)
☐ Si exclusion définitive : créer un dossier au nom du donneur, sous « donneurs exclus »
☐ Si exclusion temporaire : noter dans le tableau la cause et la période non éligible
☐ Patient inclus : créer un dossier au nom du donneur sous « donneurs inclus »
☐ Scanner la feuille Consultation pré-screening sous MIN/TMF + archiver

CONSULTATION SCREENING (MEDICO-INFIRMIERE) 1H = BILAN SCREENING 1

Conformité des documents :

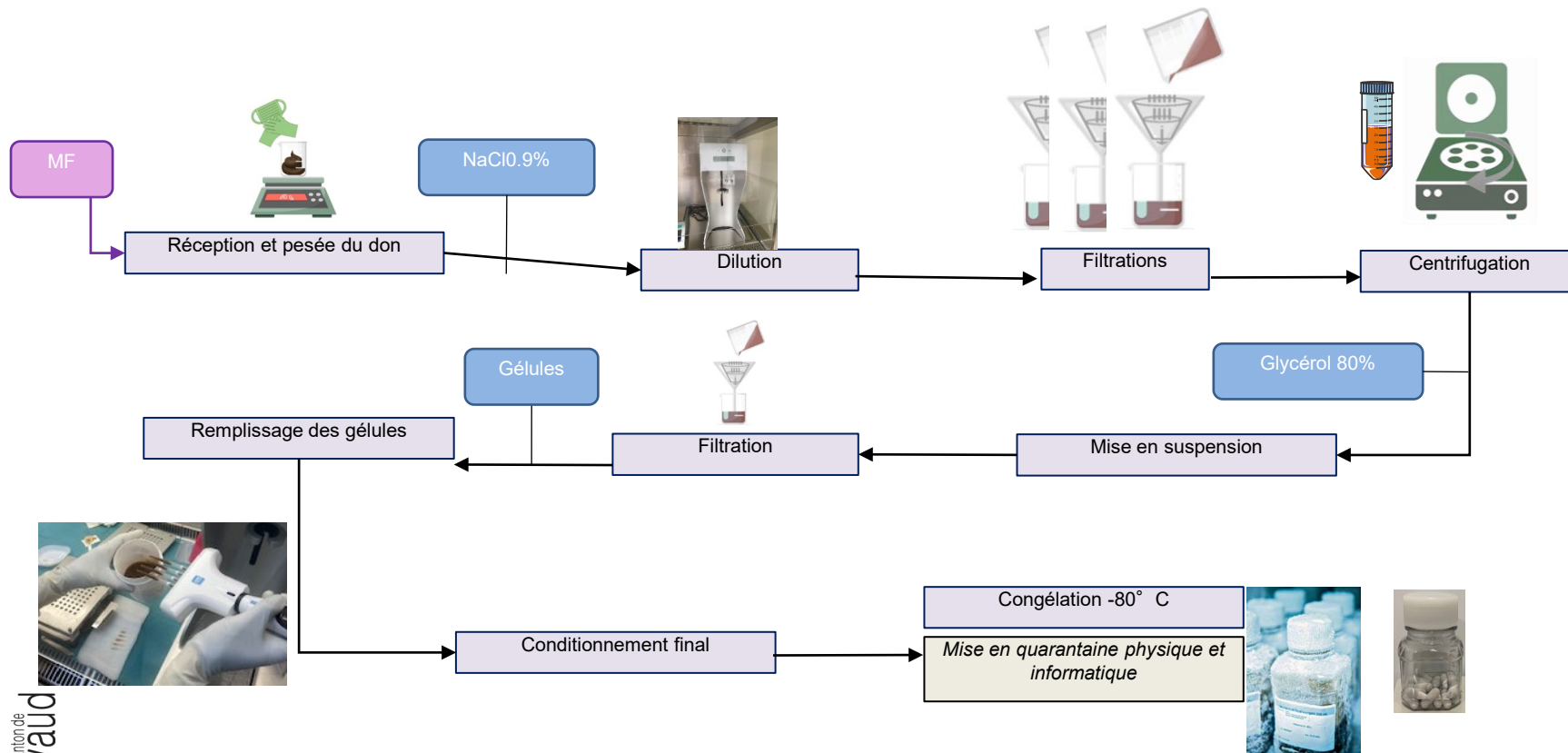
☐ Créer feuille de prescription infirmière (infecto générale)
☐ Faire la prescription Bilan screening sur la feuille bleue
☐ Auto-questionnaire 1 : vérifier conformité, signature médecin et donneur
☐ Questionnaire SARS CoV-2 : vérifier conformité, signature médecin et donneur
☐ Document anamnèse SARS CoV-2 : documenter une infection ancienne COVID, signature médecin + donneur
☐ Consentement éclairé TMF : signature médecin et donneur (expliquer Biobanque et Registre)

Après validation finale, les lots sont libérés ou détruits - **Suivi 5 ans**



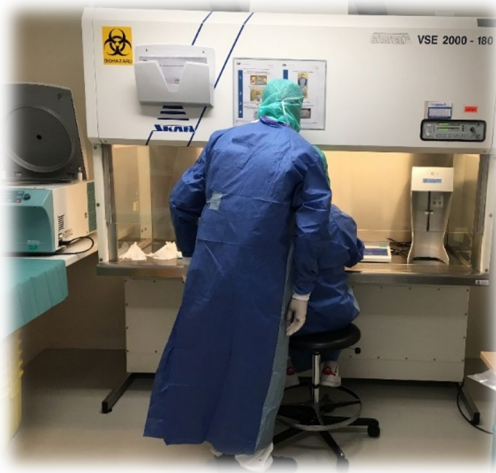
PRODUCTION

Production du transplant de microbiote fécal - pharmacie



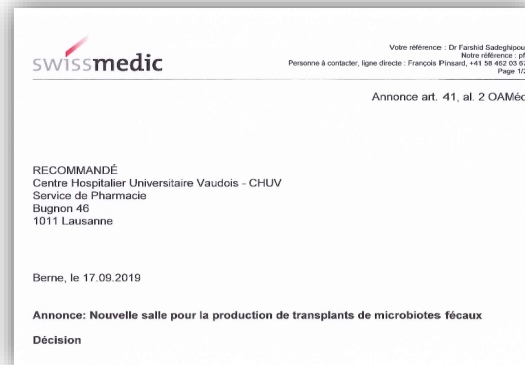


Production du médicament



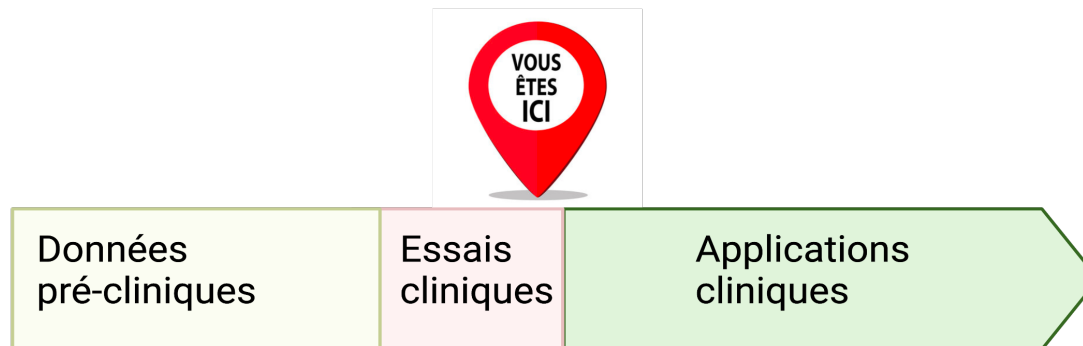
Réglementation

- ✓ TMF est un **médicament** ;
- ✓ SEULE centre accrédité Swissmedic - salle de production
- ✓ Autorisation de mise sur le marché (AMM)
 - ✓ Matière première non standardisable – procédures standardisées
 - ✓ Propre à chaque centre



PERSPECTIVE : TMF DANS D'AUTRES INDICATIONS

La TMF hors infections à *C. difficile* = *RECHERCHE*



((fecal microbiota transplantation) AND (clinical trial[Publication Type])) AN



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

Display options

Entre 2020 et 2022

85 results

**Dont 38 nouveaux essais cliniques
dont 36 contrôlés randomisés**

1

of 9



RESULTS BY YEAR

Filters applied: Clinical Trial. [Clear all](#)



Conclusion – pour la pratique

Seule indication de la TMF : ICD multi-récidivantes (>2épisodes)

Bien tolérée – pas de contre indication

La TMF est un médicament particulier – AMM dite simplifiée

La mise en place d'un centre est complexe

Parcours du combattant mais le bénéfice pour les patients est immense

Remerciements à nos donateurs

Maladies Infectieuses

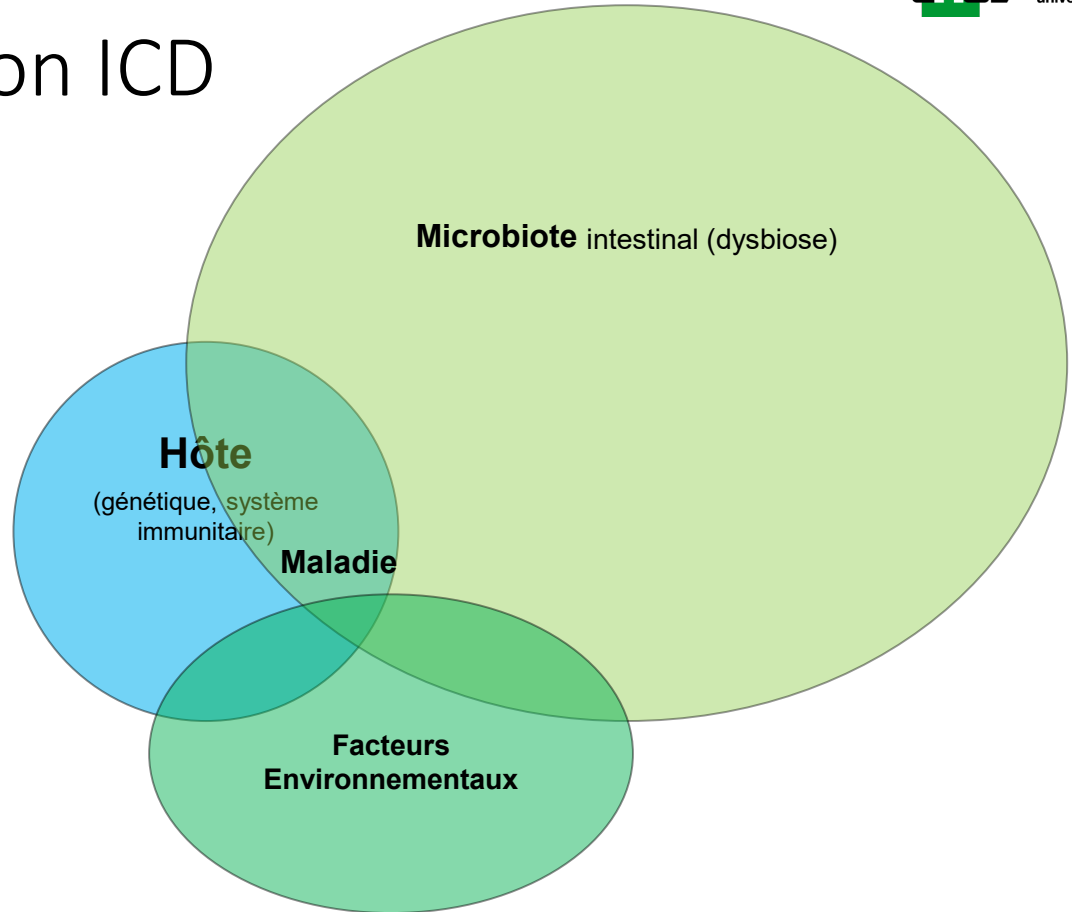
Pr M. Cavassini
Dr T. Galpérine
Dr A Ballif
A. Mitouassiyou
F. Aparicio

Pharmacie

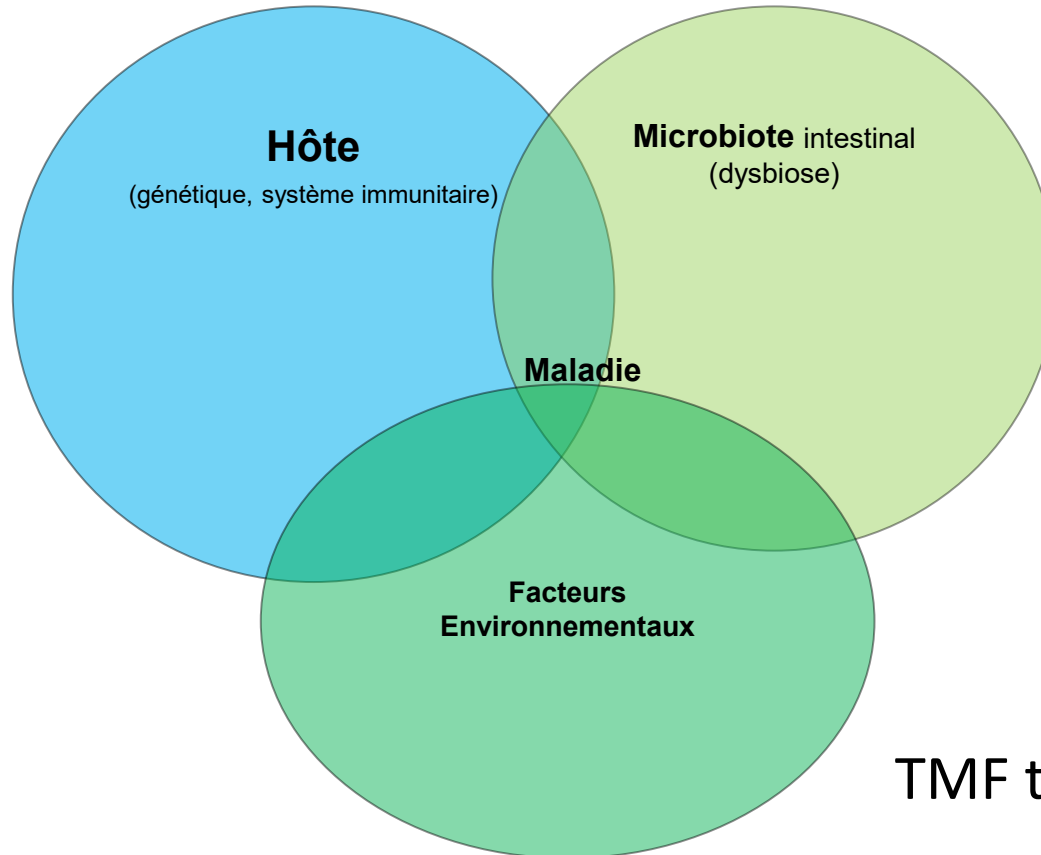
L.Carrez
M. Audry
S.Gerber
C.Stampfli



Indication ICD



Autres indications



TMF traitement adjuvant ?

TMF dans les autres indications : de nombreuses questions à résoudre



Donneur :

- La notion de bon donneur ?
- Faut-il préparer les donneurs ? (alimentation, probiotique..)
- Faut-il sélectionner sur d'autres critères génétiques, immunitaire, ATCD, métabolisme)
- Pool/**UNIQUE**

Receveur : sélection ?

- Données microbiome, immunitaires, génétiques
- Faut-il le préparer par: antibiotiques pré-TMF, colique



TMF : selon pathologie

- TMF unique-multiple
- Dose ?
- Voie administration ?
- À quel moment de la maladie ?
- Suivi ?