

Infection à *Clostridioides difficile* et TMF

Dr Tatiana Galpérine

Service des Maladies Infectieuses - CHUV Lausanne

Cours automne 2023

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

Intervenant : Docteur Galpérine Tatiana katérina

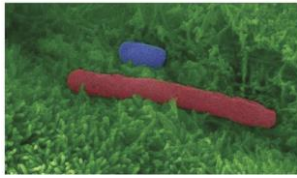
OUI

NON

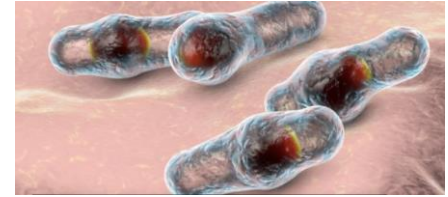


Plan

- ✓ Résumer sur Infection à *Clostrioïdes difficile*
- ✓ Transplantation de microbiote fécal pour la pratique
 - Pour qui ? Aspect pratique ?
 - Donneur
 - Production transplant
 - Réglementation



Introduction



- Bacille gram (+) forme végétative et spores
- Pathogènes : **souches toxigènes** (TcdA, TcdB, Binaire)
- **ICD communautaires** (jeune-pas de FDR)
- **ICD augmente le risque de mortalité** : Patient avec ICD **2,5 fois plus de risque de décès à 30 jours vs patient sans ICD** indépendamment de l'âge et des comorbidités
- **ICD (post transplantation) et SOT : plus de risque de rejet** (HR 2.24, 95% CI 1.15-4.37; P = .02) dans les 3 mois

Comment faire le diagnostic d'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**



	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6	Type 7	Total selles par jour
24,06								6
25,06								4
26,06								6
27,06								2
28,06								3
29,06								2
30,06								5
1,07								4
2,07								3
3,07								3
4,07								2 3
5,07								

Critères composites

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 serpentín)



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



Type 6 Selles molles morcelées, à bords déchiquetés

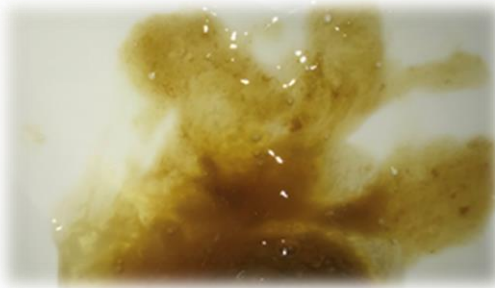


Type 7 Selles totalement liquides



Pour la pratique :

- Nombre de selles/J
- Aspects des selles : Bristol
- Définition pour patient sans trouble du transit préalable (MICI-IBS...)
- Connaitre le transit antérieur aux ICD



Formes cliniques

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

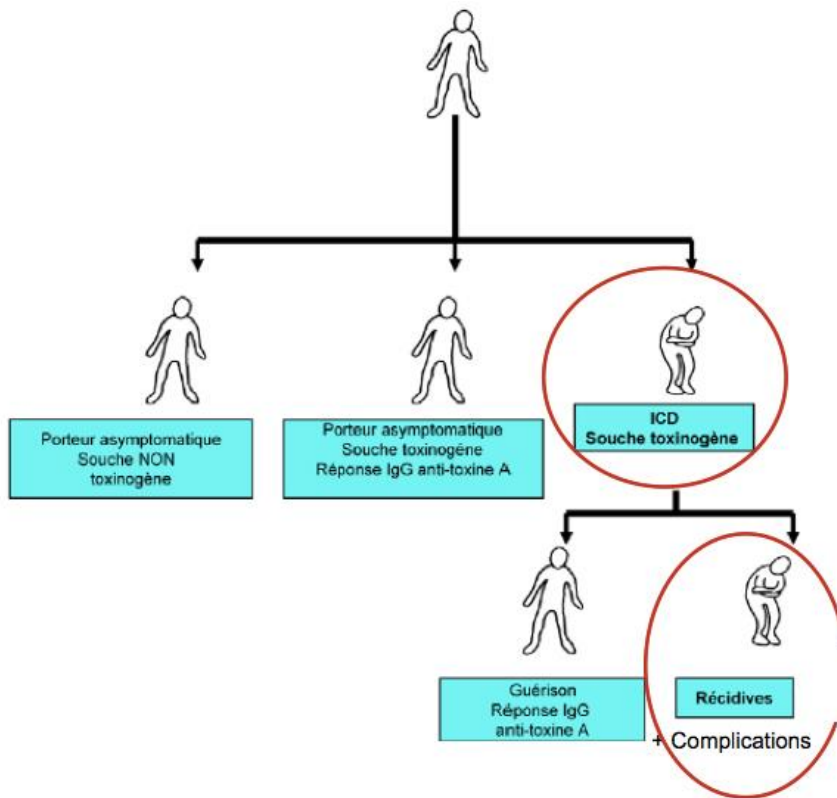
Echelle de Bristol

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 serpentín)	
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	

	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6	Type 7	Total selles par jour
24,06				1				6
25,06				1				4
26,06								6
27,06								2
28,06					1			3
29,06								2
30,06								5
1,07								4
2,07								3
3,07								3
4,07								4 3
5,07				1	1			

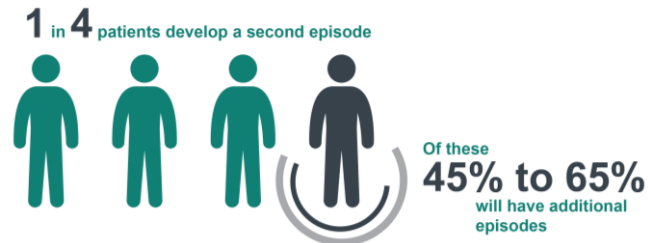
Tableau non compatible car pas de selles liquides

Particularité : la récurrence Infections à *C.difficile*



Facteurs de risque de récurrence ?

- Âge > 65 ans
- ATCD d'ICD
- ICD liée aux soins et hospitalisation dans les 3 mois
- poursuite de l'antibiothérapie systémique (low)
- traitement par IPP (TT pendant ou au début lors de l'épisode) (low)



PREVENIR LE PATIENT
du risque de récurrence (4-8 semaines)
avec une conduite à tenir

Comment reconnaître une ICD sévères et compliquées ?

ICD sévère si (au moins 1 facteur) :

- Fièvre ($>38,5^{\circ}$ C) (douleurs abdominales)
- **Leucocytes ($\geq 15 \times 10^9/L$)**
- Augmentation de la créatinine $> 50\%$ par rapport à son taux habituel

ICD compliquées :

- Choc septique
- Iléus
- Mégacolon toxique
- Perforation colique

Facteurs de risque ICD sévère ?

- **Âge > 65 ans**
- Multiples comorbidités

Quel test diagnostic microbiologique ?

Toxines A/B
par EIA



GDH
(test EIA)



Diagnostic des ICD
2 cibles différentes

Toxine libre

Très spécifique, moins sensible

⇒ signe la maladie. **Corrélation avec la sévérité.**

Clo. difficile tox B - PCR	POSITIV <input type="checkbox"/> Δ
Clo. difficile tox binaire - PCR	POSITIV Δ
Clo. difficile ribotype O27 - PC ...	NEGATIV Δ
Clo. difficile tox A/B - Antigèn ...	POSITIV Δ
Clo. difficile GDH - Antigène	POSITIV Δ
Campylobacter jejuni/coli - PCR	NEGATIV Δ
Salmonella spp. - PCR	NEGATIV Δ
Shigella spp. et E. coli entéro- ...	NEGATIV Δ
Shiga toxine stx1/stx2	NEGATIV <input type="checkbox"/> Δ

Souche toxigène

Très sensible, moins spécifique

⇒ PCR : Colonisation ou infection?

C. difficile toxigène	Positif
Plesiomonas shigelloides	Négatif
Salmonella spp	Négatif
Vibrio spp	Négatif
Vibrio cholerae	Négatif
Yersinia enterocolitica	Négatif

Messages diagnostic microbiologique

- ✓ Pas de méthode parfaite : **algorithme en 2 temps**
 - **EIA : risque faux négatif**
 - **PCR : colonisation vs infection – vérifier la clinique +/-Dg différentiel/réponse sous traitement**
- **Ne pas répéter les tests**
- **Ne pas tester les selles en fin de traitement**
- **Prélever les selles avant de débuter le traitement**
- **Si ICD compliquée (ileus-megacolon) – PCR sur écouvillon rectal (prévenir le laboratoire)**

M.J.T. Crobach et al. / Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) S63eS81

Mc Donald LC. Clin Infect Dis 2018;66:e1–e48

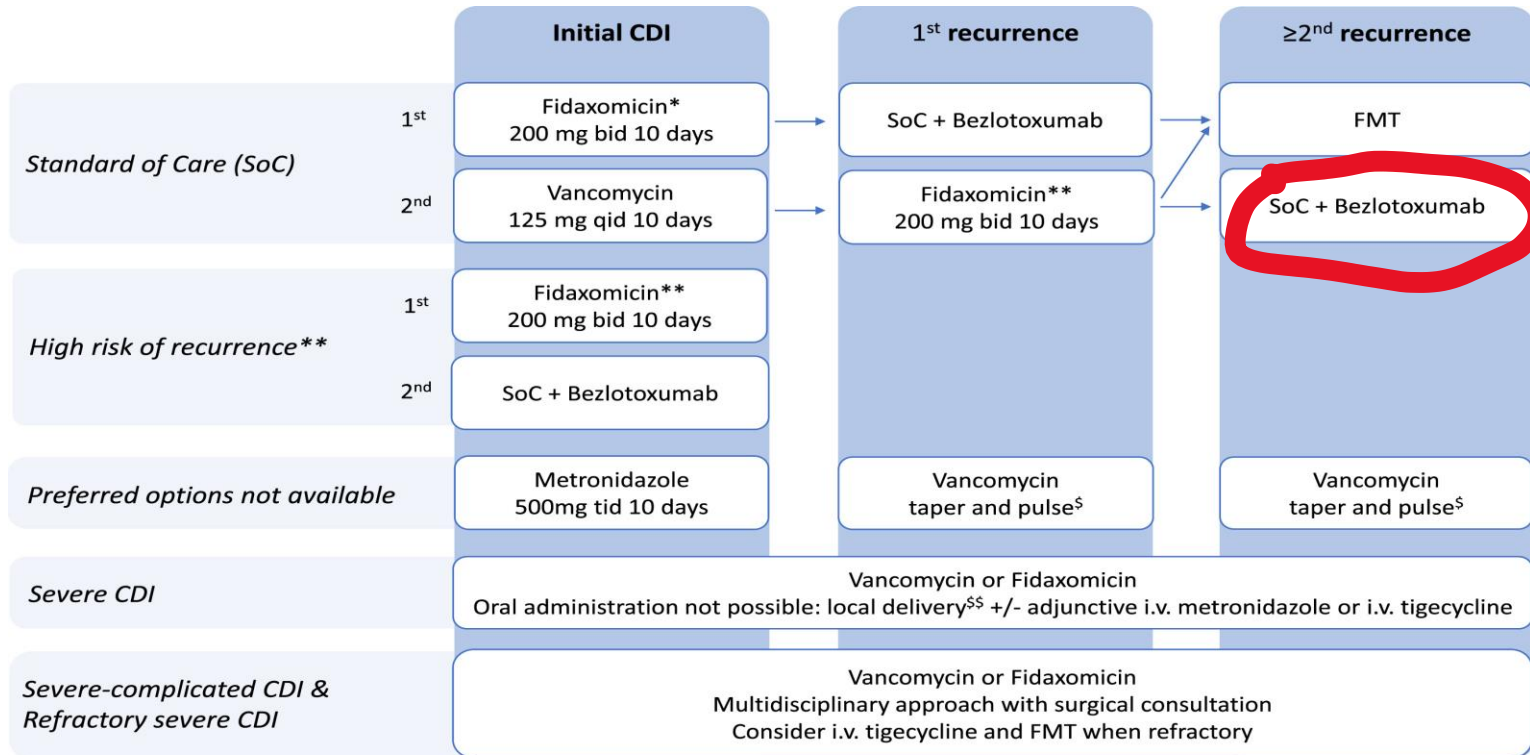
ESCMID 2020

TRAITEMENT

Quelle place reste-il pour le Métronidazole au cours de l'ICD ?

**Recommandation 2021 : perte de chance pour le patient
IDSA – ESCMID : NON recommandé**

Plus de place pour le métronidazole



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy started during/after CDI diagnosis. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

§ Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

§§ Rectal or nasoduodenal delivery

Pour la pratique : antibiothérapie ?

Recommandation 2021 : 1^{ère} infection - récidive- grave

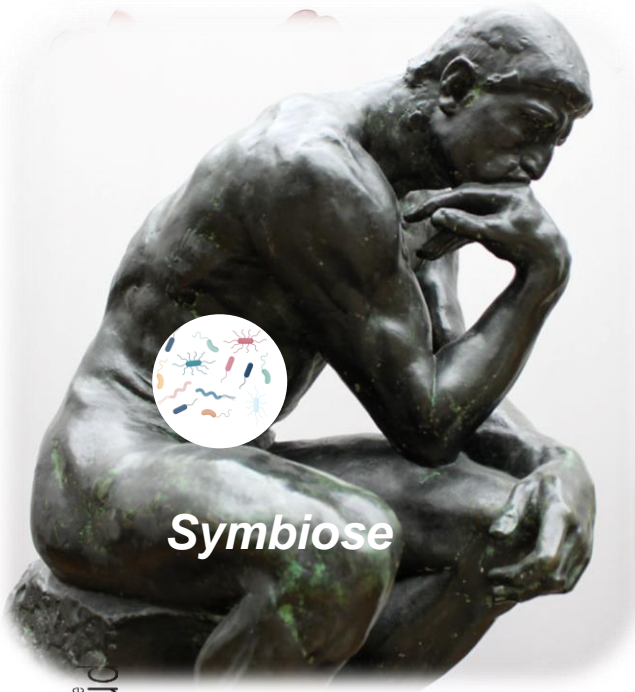
- **Fidaxomicine en 1^{er} 200mg x 2 pdt 10 jours** ; pulsée chez sujet > 65 ans : adhésion+ ; forme buvable disponible
- **Vancomycine en 2^{ème} : 125 mg x 4** (forme Cp disponible)

+ Bezloutuximab (perfusion unique pdt le TT 10mg/kg/NACL) si cumul FDR ? (sujet âgé, immunosupprimés, SOT, Ins Rénaux)

Complicquée : vancomycine/métronidazole-tigécycline



Transplantation de microbiote fécal et ICD
ou Transplantation de microbiote intestinal
Pour que la vie ne manque pas de “selles”



Symbiose

✓ Ensemble des micro-organismes

- Bactéries, protistes, levures, archaee..
- Virus, phages

✓ Environnement

- Molécules constituanes, ADN-ARN
- Métabolites (AGCC..)

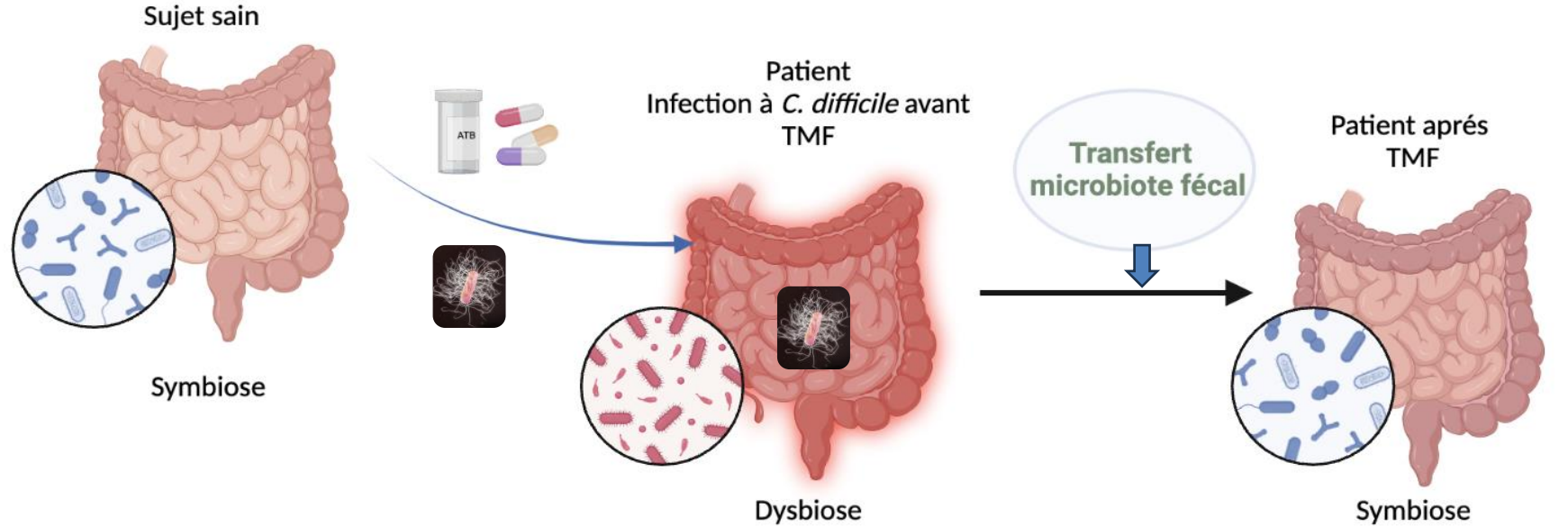
Ecosystème complexe - dynamique

AGCC : acides gras à chaînes courtes

Berg et al. Microbiome 2020 8:103

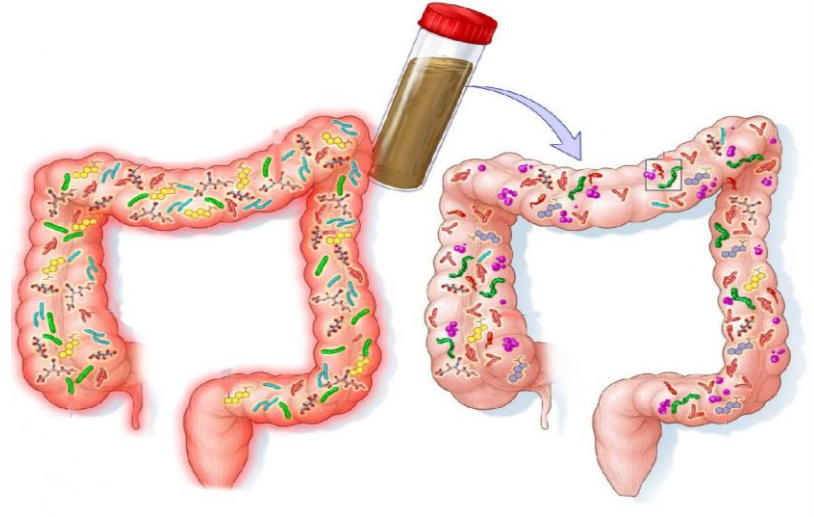
Mirzayi, C., Reporting guidelines for human microbiome research: the STORMS checklist. Nat Med 27, 1885–1892 (2021)

Quel est le principe ? Modulation du microbiote



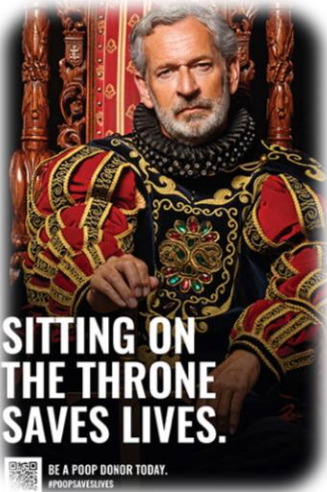
Principe Transplantation de microbiote Fécal (TMF)

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



Quels sont les acteurs de la TMF ?

DONNEUR



MÉDICAMENT



PATIENT

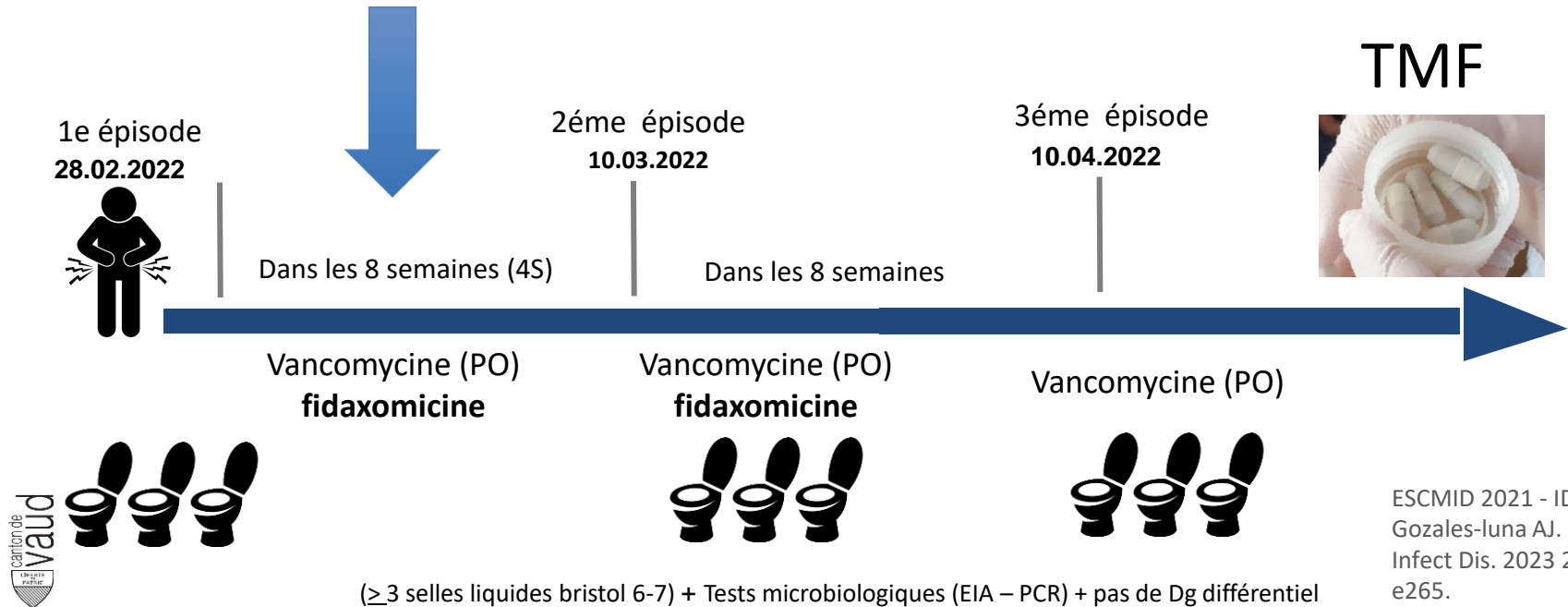


POUR QUI ?



En pratique ?

Réponse au traitement à J3 évaluation (diminution)
 Résolution **≥2 jours** après fin du traitement (J11-J12)
 Si colectomie (réduction du volume de plus de 75%) -



ESCMID 2021 - IDSA 2021
 Gozales-luna AJ. Lancet Infect Dis. 2023 23:e259-e265.

En pratique

Vérifier les critères de récurrence :

- Guérison entre 2 épisodes,
- Réapparition des signes cliniques dans les 8 semaines (4 S?)
- Microbiologie (EIA/GDH ; PCR)
- **Absence de Dg différentiel** trouble du transit antérieur avant ICD, diarrhées persistantes entre deux épisodes, non amélioration sous traitement
- **Forme réfractaire : Diagnostic différentiel +++++**

Quelle efficacité de la TMF dans les rICD* ?

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

Si échec (1^{er} mois) :

- vérification des causes (antibiothérapie systémique)
- changement voie administration ?, changement de donneur

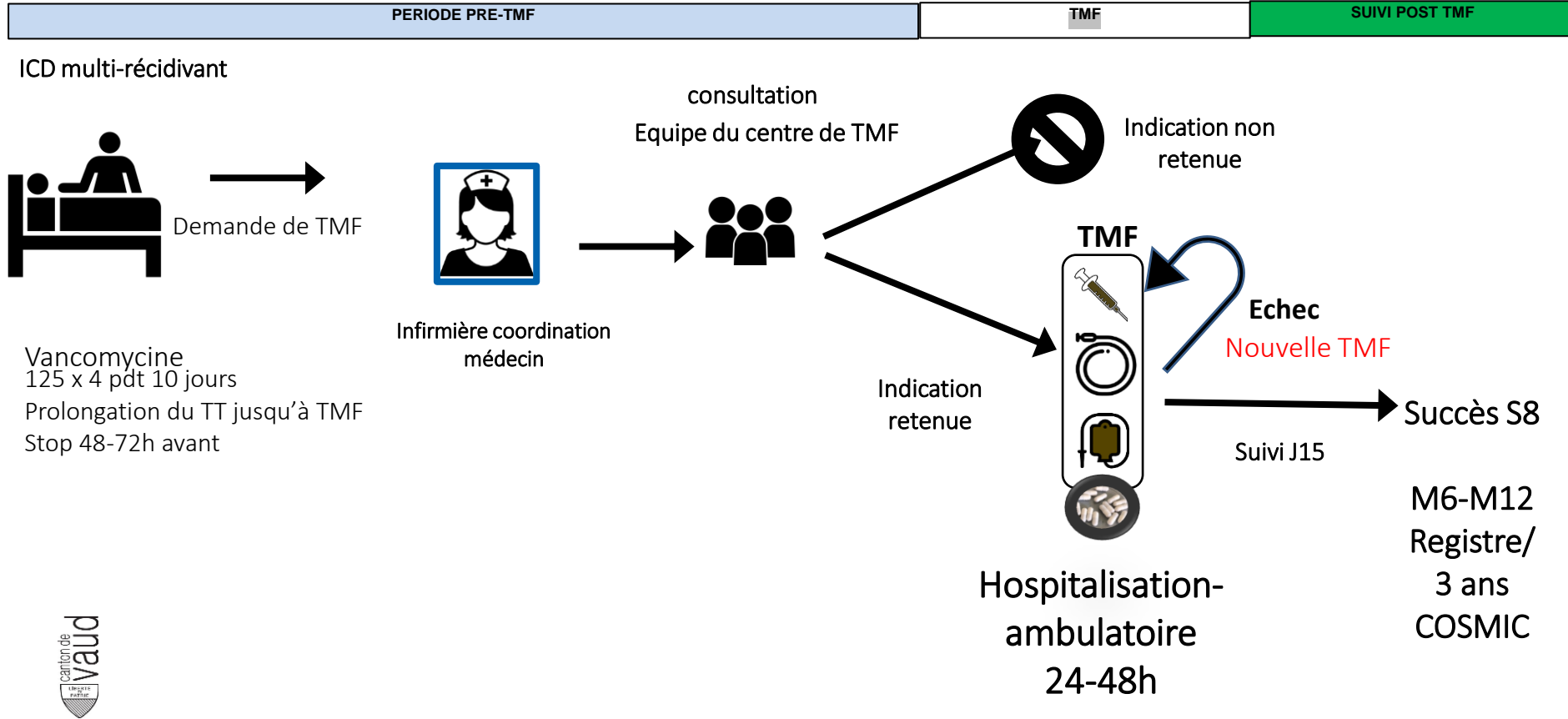
rICD : Infection récidivante à *C.difficile**

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

TMF et ICD multi-récidivantes



Quelle voie d'administration ?

✓ Voie orale (gélules)

- 20 gélules/24h en une prise (autres modalités sur 1 jour ?)
- 2 jours consécutifs



congélation -80° C, lyophilisation

✓ 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, préparation colique

Voie orale



Sécurité



- ✓ Bien toléré
- ✓ Evénements indésirables graves (EIG) <1%
 - Décès par mauvaise pratique clinique (ESBL) aux USA
 - EIG lié à la procédure par endoscopie ++

En pratique

- ✓ Très efficace 85-90%
- ✓ Pas de contre-indications à la TMF ;
- ✓ Reporter si :
 - antibiotique systémique,
 - agranulocytose (possible)
- ✓ Antibioprophylaxie par TMP-SMX immunodéprimé peut être poursuivi si pas d'alternative
- ✓ Si échec 4-8 semaines refaire
- Si épisode > 8 semaines fidaxomicine

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 Støy, Tone Rubak, Else Marie Skjøde Damsgaard, Susan Mikkelsen, Christian Erikstrup, Jens Frederik Dahlerup, Christian Lodberg Hvas



1er épisode ou 1ère récurrence ; PCR

25 gélules J1 + J3-J7



Guérison à 8 semaines

19/21 patients (90%; 70–99)



Vancocin 10 jours



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

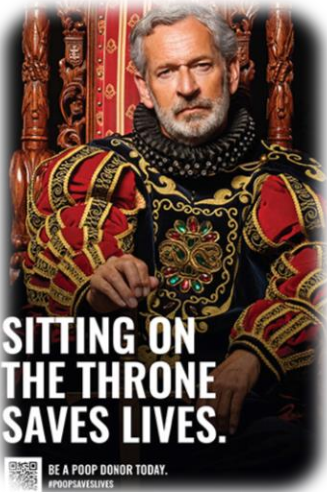


Essai ouvert pour les 1^{ère} récurrence et bientôt pour les 1^{er} épisode



Quels sont les acteurs de la TMF ?

DONNEUR



MÉDICAMENT

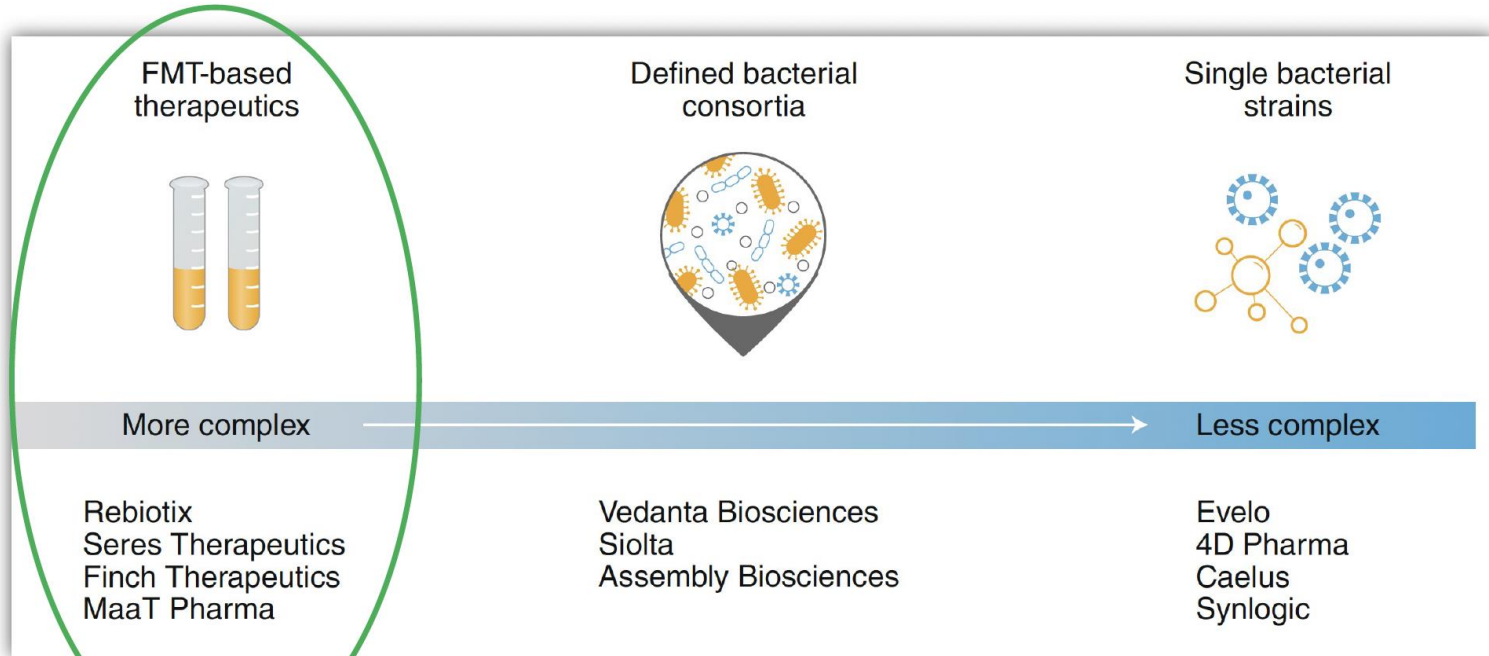


PATIENT



MÉDICAMENT INDUSTRIEL ET TMF

TMF académique et médicament industriel issus du microbiote



FMT & Live Biotherapeutic Products (LBP)

Product
Form
Patients
rCDI Risk Reduction
Recurrences (%)



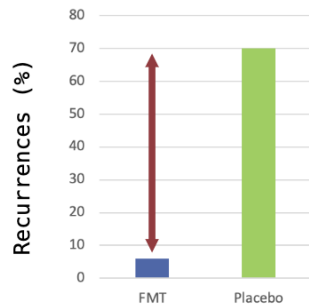
FMT

Fresh, frozen, capsules, enema

Median nb of recc: 3

rCDI Risk Reduction

64%



van Nood et al, N Engl J Med 2013;368:407-15.



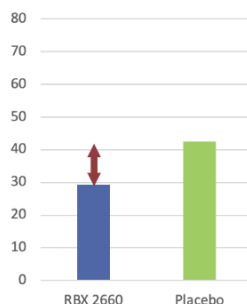
FMT-derived

RBX 2660

Liquid enema

≥ 1 recc or ≥ 2 severe in the past year

13.1%



Khanna et al, Drugs (2022) 82:1527-1538

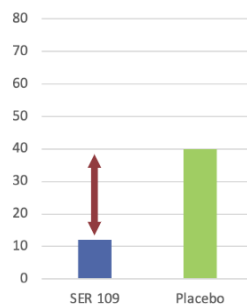


SER 109

Oral capsules

≥ 3 CDI within 12 months

28%



Feuerstadt et al, N Engl J Med 2022;386:220-9.



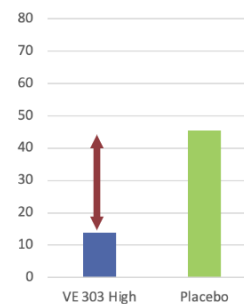
Bacterial consortia

VE 303

Oral capsules

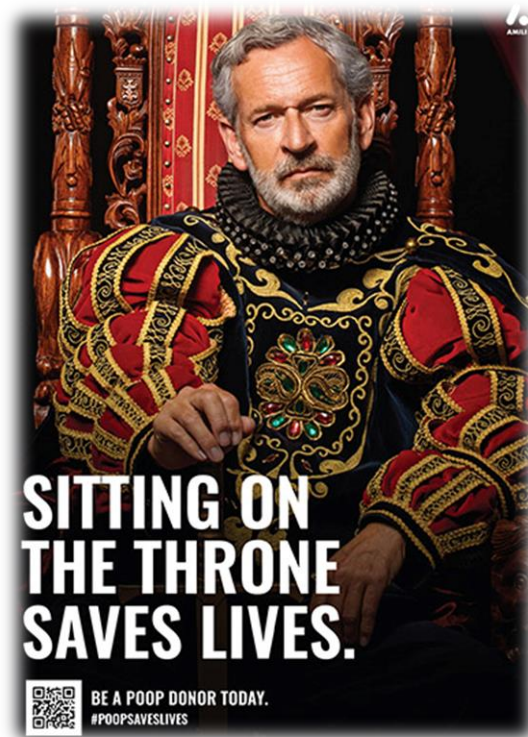
>1 CDI within the 6 months or high risk for recurrence (age + renal insuf, ppi, history of CDI > 6mo)

31.7%



Louie et al, JAMA. 2023;329(16):1356-1366

DONNEUR



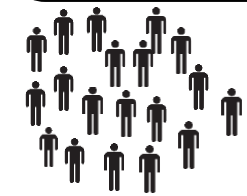
10-20% d'éligibilité

PARCOURS DU DONNEUR DE MICROBIOTE FECAL - CONGELATION

Coordination interdisciplinaire MIN-PHA-LAB

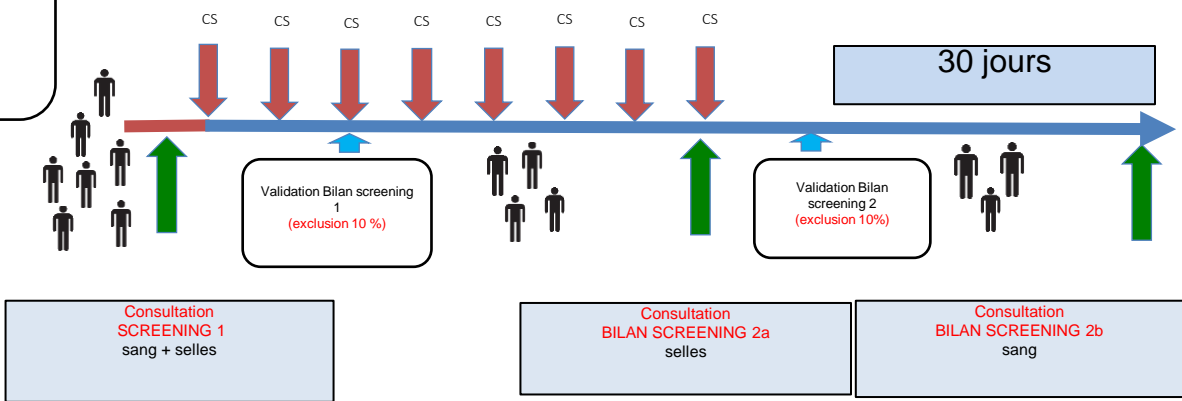
PERIODE PRE-DON PERIODE DE DON (8 semaines) PERIODE POST-DON

Recrutement TEL : 100 personnes
 50 Volontaires (100%)
 Exclusion de 50%
 Pré-screening



Consultations « jour du don »
 (exclusion 10%)

Consultation médicale si signes infectieux >30jrs post-don



VALIDATION FINALE
 Eligibilité 10%



Consultation SCREENING 1 sang + selles

Consultation BILAN SCREENING 2a selles

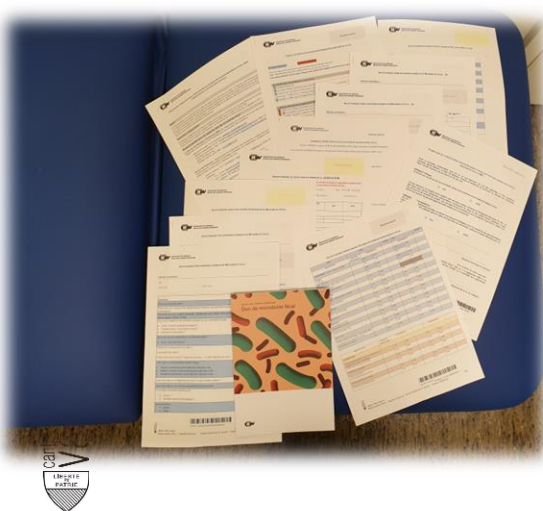
Consultation BILAN SCREENING 2b sang

+ CS supplémentaires si signes infectieux

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

Habitus :
Tabac : oui UPA : non
Alcool :

Mode de vie :
Etat civil : Enfants (nombre et âge) :
Sport : Animaux :

Antécédents familiaux :
Néoplasie (cancer) colique :
Autres néoplasies :
Maladies Auto-immunes :
Maladies inflammatoires intestinales :
Syndrome 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.

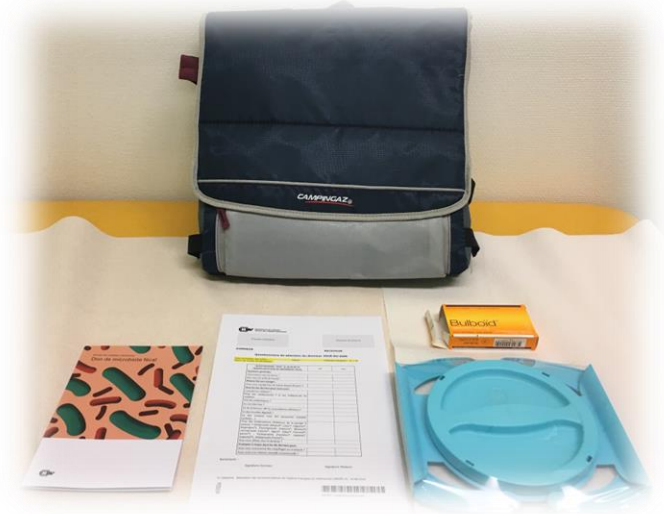
Nom : _____ **Prénom :** _____ **N(e) le :** _____
Taille : _____ **Poids :** _____

Questions générales	OUI	NON
Vous sentez-vous en forme ?		
Avez-vous eu un arrêt de travail dans l'année écoulée ?		
Avez-vous déjà donné votre sang ?		
Pensez-vous avoir besoin vous-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 ?		
Êtes-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 fécontainer : 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®, Mopralpro®), Escoméprazole (Inexium®, Nexium®) Lansoprazole (Lanzol®, Ogest®, Dakar®, Prevacid®, Iposec®) ; Pantoprazole (Pantoloc®, Inipomp®, Eupantol®) ; Rabeprazole (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



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 (policliniques, 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



AMT0833 - Questionnaire d'état de santé

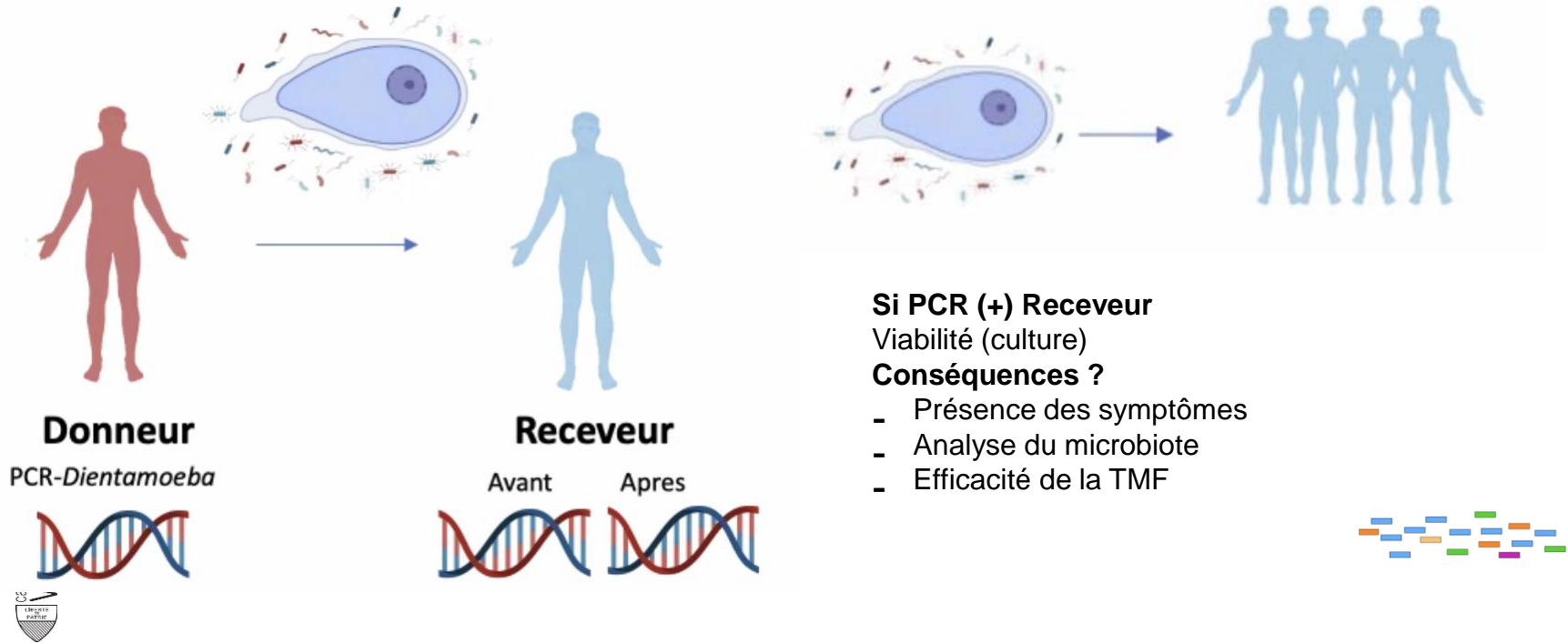
Critères d'exclusion microbiologiques –prélèvements des selles - donneurs

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

Rationaliser le bilan des donneurs

Dientamoeba fragilis ? KT.Galperine, A.Moreno, N.Kapel

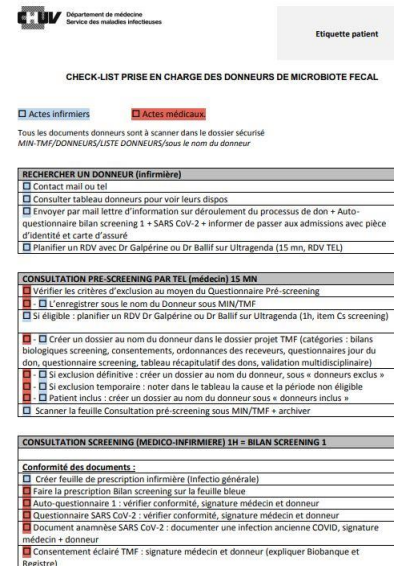


Validation multidisciplinaire

CLINIQUE	Conformité
Questionnaires de sélection du donneur + données cliniques	
- auto-questionnaires screening 1 + SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
- auto-questionnaire de screening 2 + SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Questionnaires Jour du don + données cliniques	
- questionnaires jours du don + SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Questionnaire de suivi à 30 jours (+/- 7 jours)	
- questionnaire de suivi à 30 jours + SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
BIOLOGIQUE	
- Eligibilité - bilan du 1er screening	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
- Eligibilité PCR SARS-Cov-2 dans les selles (J15, ±48h)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
- Eligibilité - 2ème screening	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Eligibilité FINALE (effectuée à 30 jours (+/- 7 jours post dernier don))	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> 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 dispo
- 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

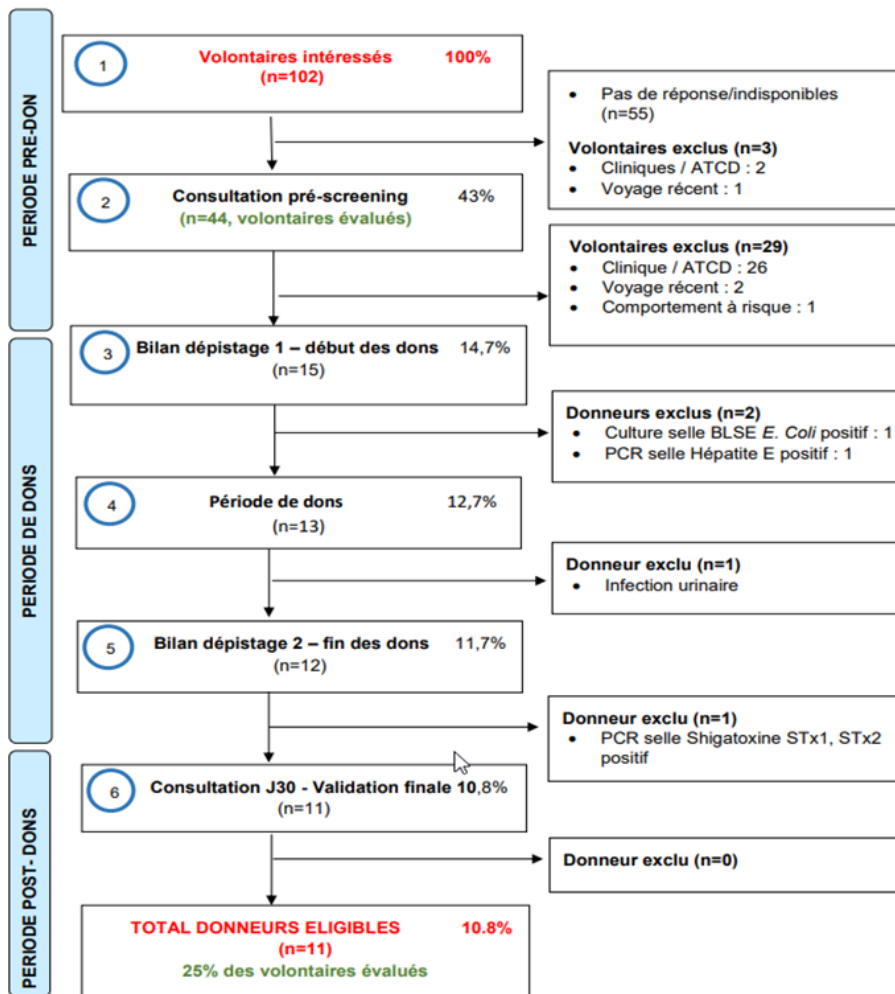
- Vérifier les critères d'exclusion au moyen du Questionnaire Pré-screening
- L'enregistrer sous le nom du Donneur sous MIN/TMF
- Si éligible : planifier un RDV Dr Galpérine ou Dr Ballif sur Ultragenda (1h, item Cs screening)
- Créer un dossier au nom du donneur dans le dossier projet TMF (catégories : 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 (infectio 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 Register)

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



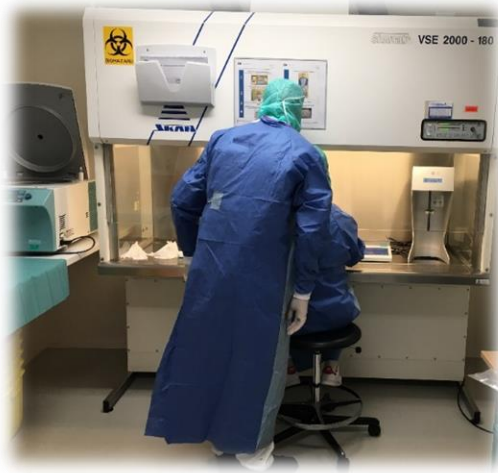
Le donneur altruiste



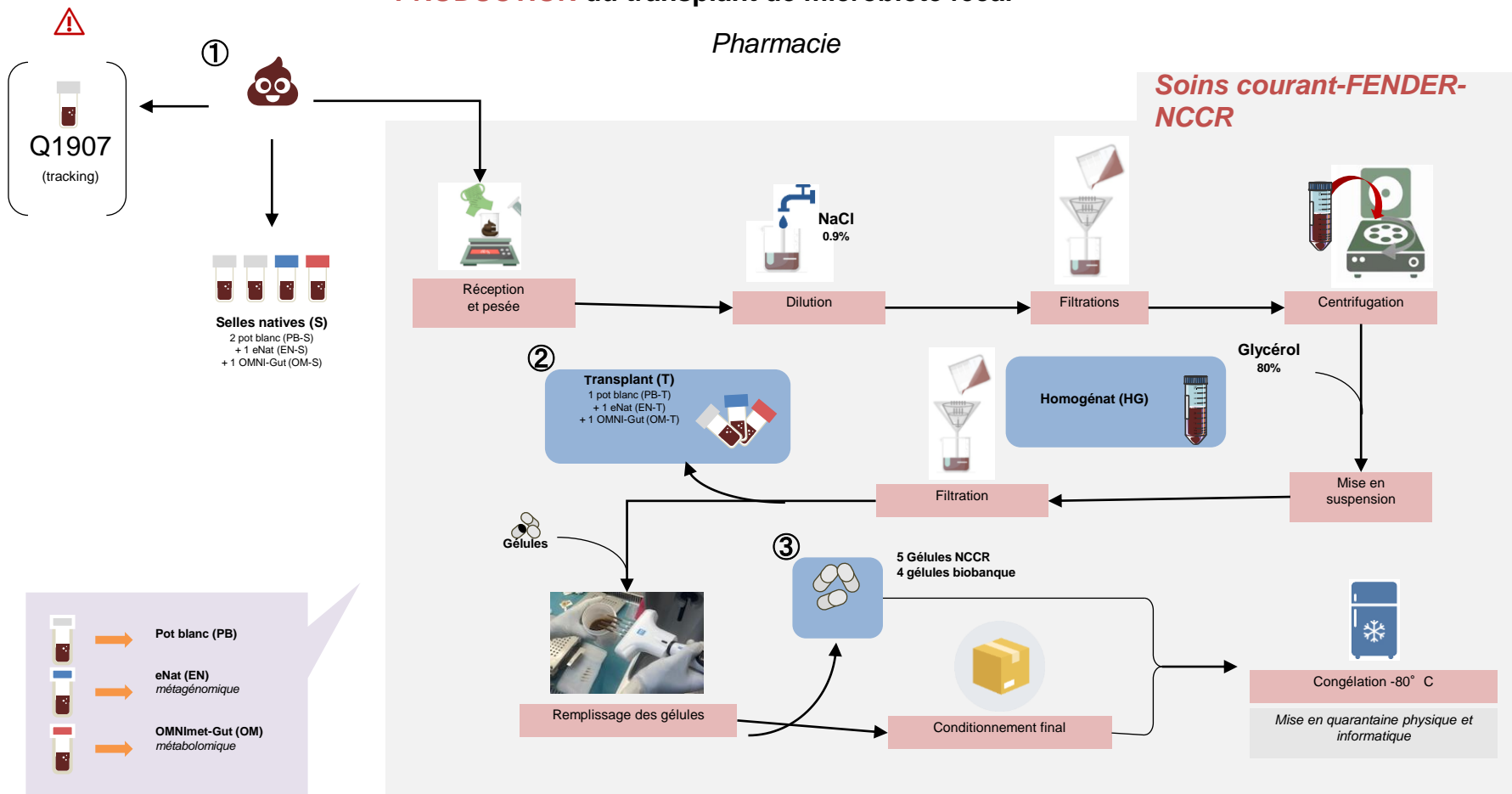
- ✓ Pas de rémunération des dons
- ✓ Indemnisation réglementée

PRODUCTION

Production du médicament



PRODUCTION du transplant de microbiote fécal



7.3 mm
21.7 mm
Internal Volume = 0.68 mL
size 0 capsule

8.2 mm
23.3 mm
Internal Volume = 0.91 mL
size 0 + size 00 capsule

-80° C 20 gélules x 2

UNIVERSITÉ DE GENÈVE ISPSO
Pharmaceutical Technology lab.

Adèle Rakotonirina

27G needle or 21G needle

Syringe-pump
RATE: 5 mL/h

20 cm

CaCl₂ solution

1 mm

1 mm

FLOW CYTOMETRY
LIVE/DEAD™ BacLight™
Bacterial Viability Kit,
Draq7

Rakotonirina, A, Galperine, T, & Allémann, E. (2022). *Expert Opinion on Biological Therapy*, 22, 929-944
 Rakotonirina A, Galperine T, & Allémann E. (2023). *Int J Pharm.* 2023;639:122961

Carmen Chen

NCCR MICROBIOMES

Alpha Diversity Measure

Chao1 0.024
Shannon 0.61

0.51
0.32
0.23

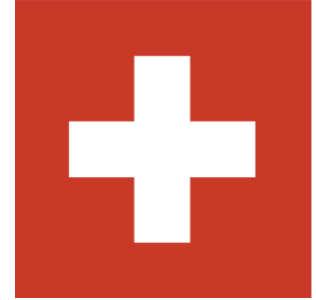
Type ALGFMT Capsule Homogenised Fresh

Composition bactérienne
Pas de différence gélules
Microbilles d'alginate

Unil

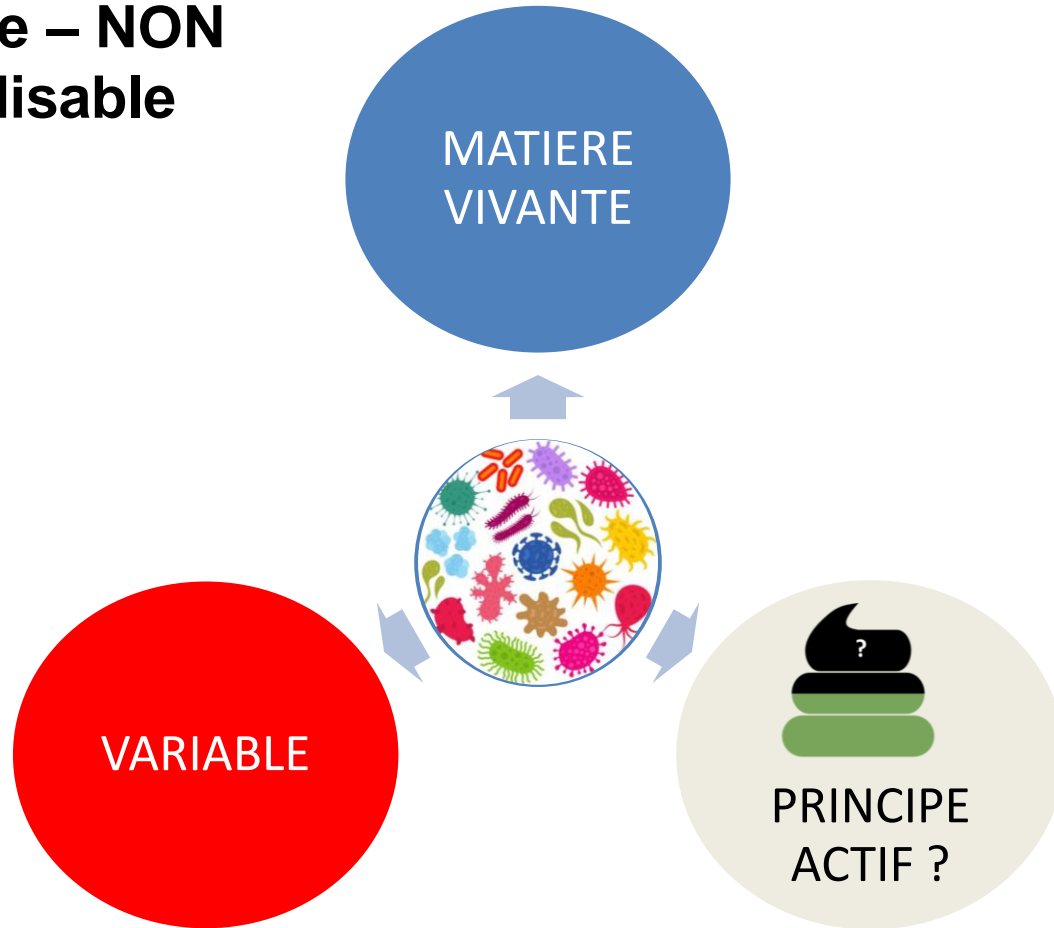
UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie et de médecine

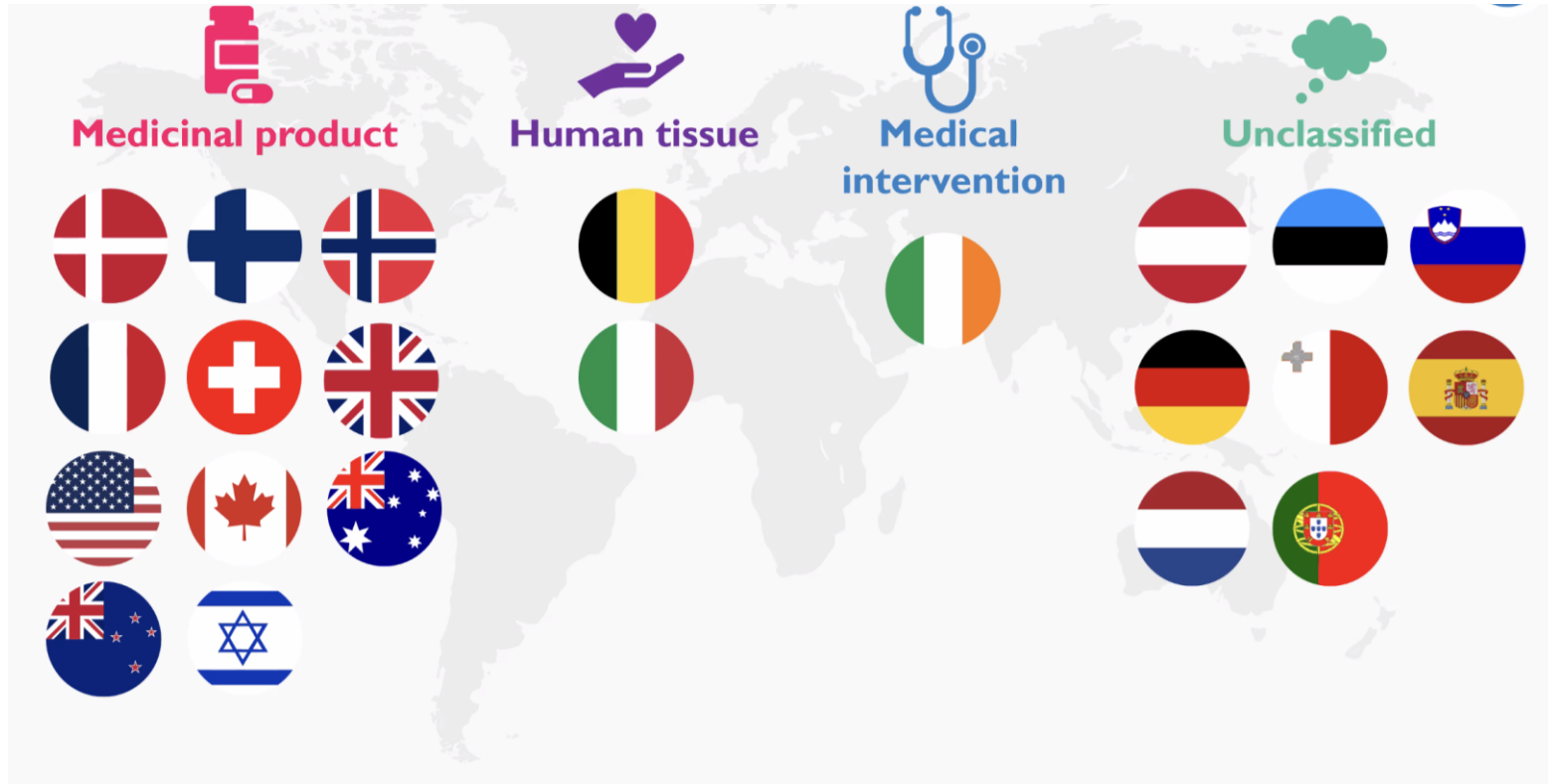


Réglementation de la TMF – Europe/USA Médicament- Tissus – Autres

Une matière première particulière – NON standardisable



Disparité du statut TMF académique



EUROPE



Quelle réglementation pour L'Europe ?



L'Europe de la santé commence ici

Proposition de règlement **SoHO** 14 Juillet 2022

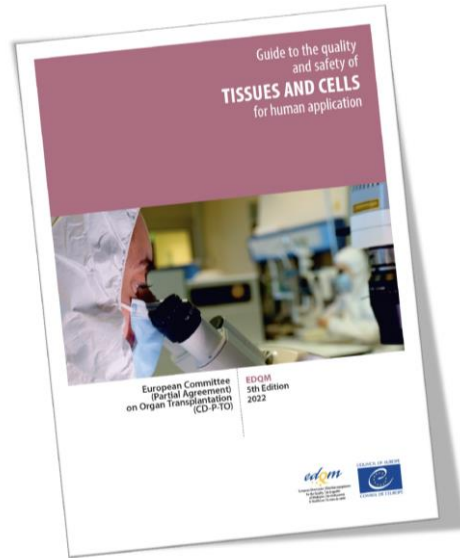
- ✓ Nouveau cadre juridique des substances d'origine humaine destinées à une application humaine
- ✓ Sang - Tissus - Cellules
Lait – **Microbiotes** – **TMF**



Commission
européenne

SoHO : Safety and quality Of substances of Human Origin (**SoHO**)

En pratique ? Les aspects techniques



Chapter 32. Intestinal microbiota, page 384

32.1. Introduction.....	384
32.2. Legal status.....	384
32.3. Donor recruitment.....	385
32.3.1. Donor pre-screening.....	385
32.3.2. Donor consent.....	386
32.3.3. Initial questionnaire for donor selection..	386
32.4. Donor testing.....	387
32.4.1. Donor screening for treatment of patients with severe immunosuppression.....	387
32.4.2. Donation-specific questionnaires and donor re-testing.....	387
32.4.3. Quarantine of faeces donations.....	387
32.5. Procurement and processing.....	388
32.5.1. Procurement.....	388
32.5.2. Laboratory processing.....	388
32.5.3. Quality control.....	389
32.6. Quality management.....	389
32.6.1. Organisation, personnel and premises...	389
32.6.2. Computerised systems (software, coding, packaging, labelling, traceability).....	389
32.7. Labelling and packaging.....	390
32.8. Storage and release.....	390
32.9. Distribution.....	391
32.10. Clinical application.....	391
32.10.1. Clinical activity documentation and responsibility.....	391
32.10.2. Preparation of the recipient.....	392
32.10.3. Thawing of FMT preparations.....	392
32.10.4. Application methods.....	392
32.10.5. Use of FMT in severely immunocompro- mised patients.....	392
32.11. Traceability.....	393
32.12. Biovigilance.....	393
32.12.1. Adverse reaction documenting and re- porting.....	393
32.13. Developing applications.....	393
32.14. References.....	394

FDA



2022

Sélection clinique ?
Suivi des donneurs ?
Traçabilité - Biobanque ?
Indemnisation des donneurs ?



2023

Pour résumer

- ✓ La TMF en Europe est un TISSUS – réglementation différente d'un médicament
- ✓ Donneur unique (pas de pool)
- ✓ Médicament issu de donneurs : réglementation borderline ?



FRANCE

En France : la TMF est un Médicament

- ✓ Préparation magistrale
- ✓ Responsabilité Pharmacie à usage intérieur (PUI) (art.CSPL51261)
- ✓ Autorisation quinquennale de l'ARS
- ✓ Possibilité de **sous-traitance** (art. CSP R5126-10)
- ✓ **Loi Bioéthique** : cadre juridique – la bataille du GFTF
Décret d'application en attente

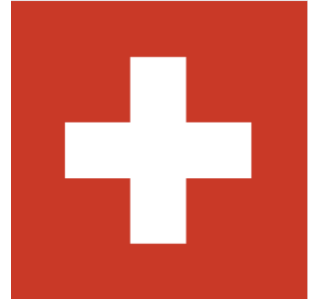




Inquiétudes

SI spécialité pharmaceutique disponible disposant
d'une autorisation de mise sur le marché
(art;CSPL5121-1)

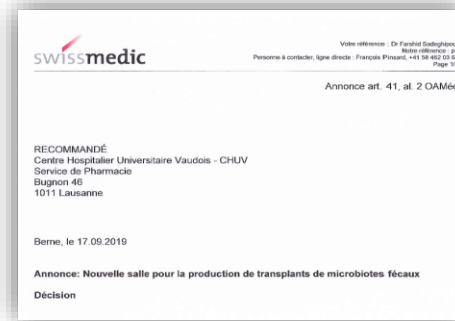
Disparition de la TMF académique ?



SUISSE

Réglementation

- ✓ Loi sur les produits thérapeutiques (LPT) en 2020
- ✓ TMF est un médicaments de thérapie innovante
- ✓ **Autorisation de mise sur le marché (AMM) dite simplifiée**
 - ✓ Produit non-standardisé avec procédure de fabrication standardisée à partir d'une matière première très variable
 - ✓ Propre à chaque centre



MAI 2023



SWISSmedic

Edrem®

...et tous sera possible



Messages

- ✓ ICD : augmentation mortalité
- ✓ Diagnostic : clinique (calendrier des selles), microbiologie, diagnostic différentiel (PCR)
- ✓ Traitement 1^{er} épisode – récurrence – sévère : fidaxomicine en 1^{er} – vancomycine
- ✓ Multi-récurrence : ATB vancomycine/fidaxomicine + TMF
- ✓ Réglementation : grand changement EU
- ✓ Médicaments issus du microbiote/donneur : ne font pas mieux

Remerciements à Nos DONNEURS

Maladies Infectieuses - TMF

Dr KT Galpérine
Dr A Ballif
A Mitouassiyou
F Aparicio
D. Becker



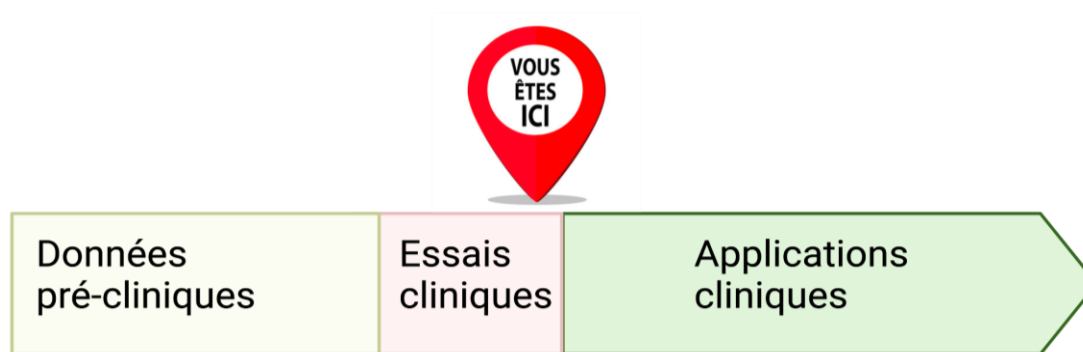
Pharmacie

S Gerber
M Audry
C Stampfli
AC Binois
L Carrez



PERSPECTIVE : TMF DANS D'AUTRES INDICATIONS

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



PubMed.gov

((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

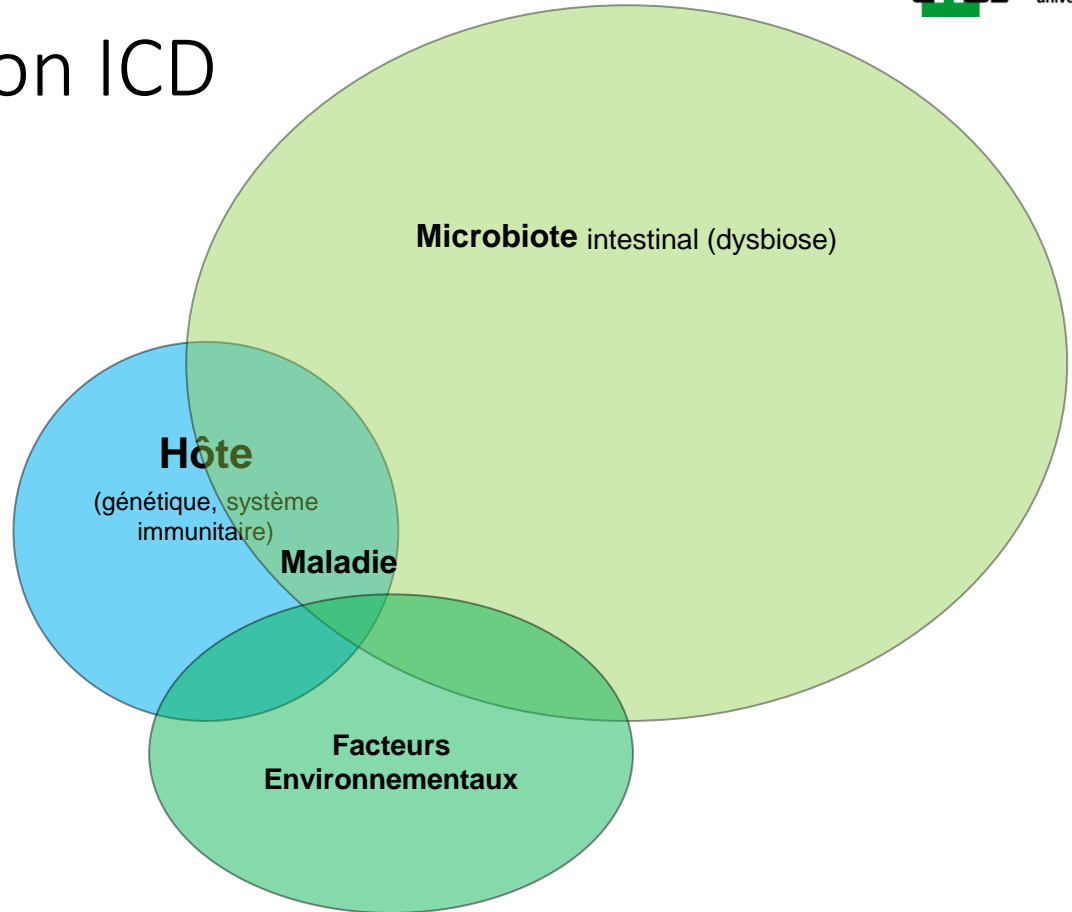


RESULTS BY YEAR

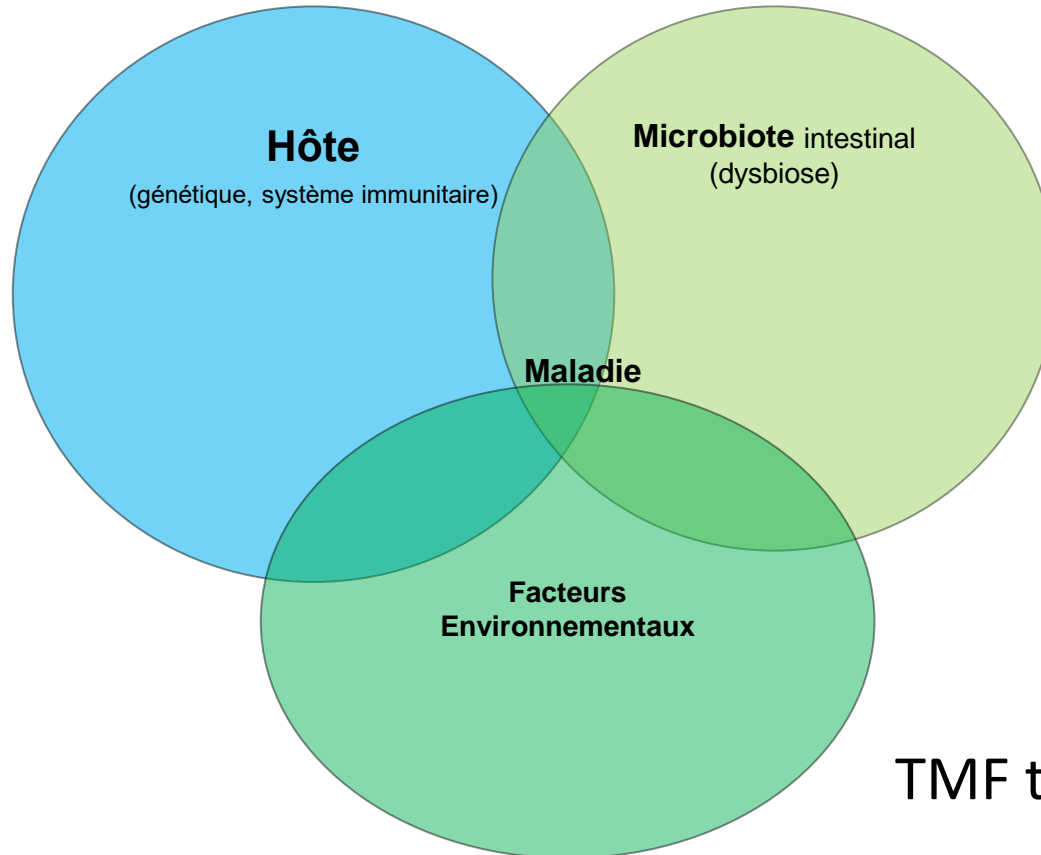
Filters applied: Clinical Trial. [Clear all](#)



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 ?