








# Prise en charge des ICD Place de la TMF



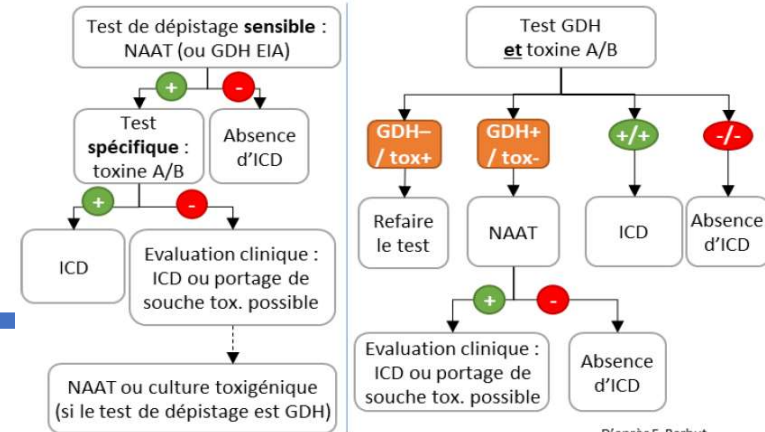
Dr Anne-Christine Joly  
Service de Gastroentérologie  
Hôpital St Antoine

Dr Alexandre Bleibtreu  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital Pitié Salpêtrière

# Infection à *Clostridioides difficile*

-  Type 1 • 🦄 + toxine libre par EIA\* + pas d'autre cause évidente  
 OU
-  Type 2
-  Type 3 • 🦄 + test PCR positif ou culture toxigénique positive  
 OU
-  Type 4
-  Type 5
-  Type 6 • Colite pseudomembraneuse (endo et/ou anapath)  
 + test toxigénique positif
-  Type 7

diarrhée (> 3 selles molles (Bristol 6-7) en 24h)



# ICD définitions

## • Réponse clinique au traitement

- ↓ fréquence des selles
- Amélioration de la consistance des selles
- Mais peuvent rester anormales pendant des semaines!
- Absence d'apparition de critères de gravité à 72h

## • Echec/ICD réfractaire

- Tous les autres cas

## • Rechute

- ICD survenant dans les **8 semaines** suivant le début d'une précédente ICD
- Si  $\Sigma$  avait disparu

## • Rechutes multiples

- $\geq 2$  rechute au cours d'1 épisode

**$E_x R_y$  comme  $G_x P_y$**

# Définitions de la gravité

Forme grave = au moins un des critères suivants

- Fièvre  $> 38.5^{\circ}\text{C}$
- Leucocytose  $> 15.10^9/\text{L}$
- Créatinine  $> 50\%$  valeur de base
- Si imagerie disponible:
  - distension colique
  - infiltration de la graisse péri-colique
  - épaissement paroi colique



# Forme grave ET compliquée

≥ 1 des critères suivants

- Hypotension
- Choc septique
- Élévation des lactates
- Iléus
- Mégacolon toxique
- Perforation intestinale
- Évolution fulminante

# FDR de récurrence

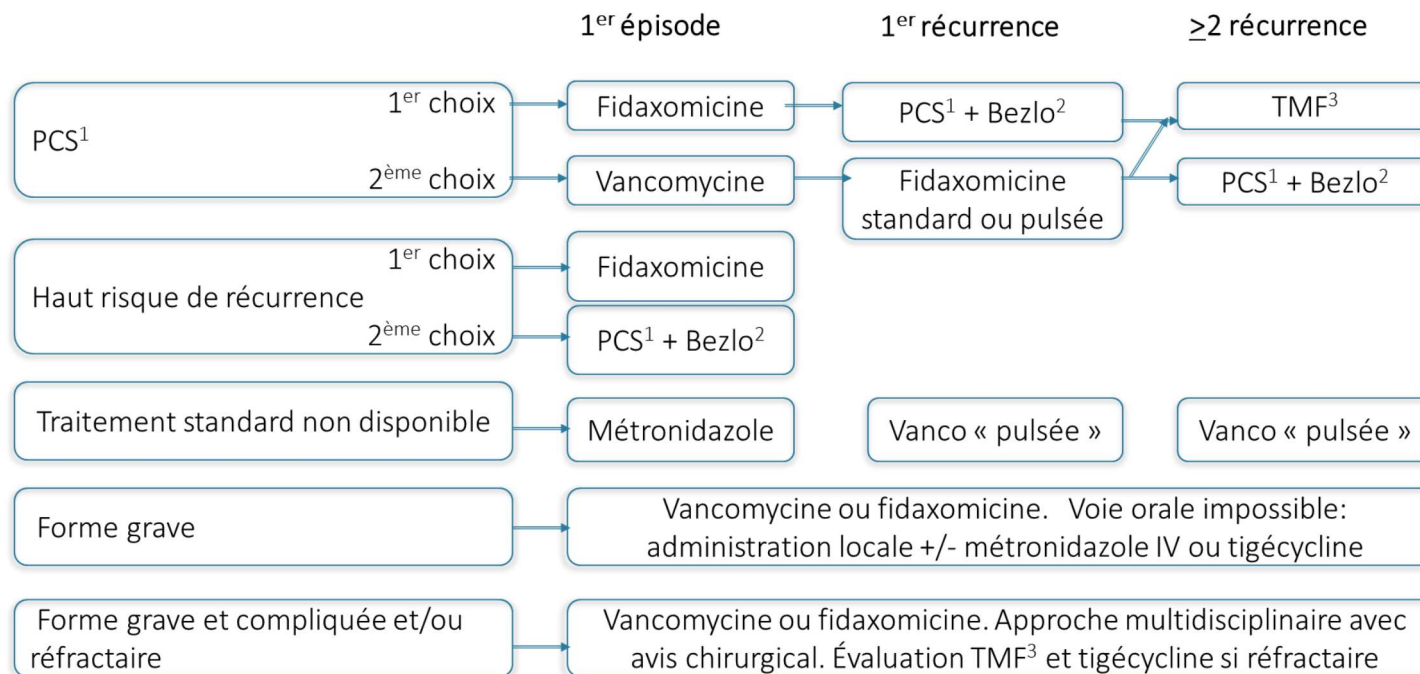
	Niveau d'évidence
Age ≥ 65 ans	Fort, modéré
Episode antérieur d'infection à <i>C. difficile</i>	Fort, modéré
Episode lié aux soins et hospitalisation dans les 3 derniers mois	Faible, bas
Antibiothérapie systémique concomitante après le diagnostic	Faible, très bas
Traitement par IPP pendant ou au décours du diagnostic	Faible, très bas

# Mesures générales

- Arrêt d'une antibiothérapie quand elle n'est pas nécessaire
  - Rééquilibration hydro-électrolytique
  - Pas de ralentisseurs du transit
  - Discuter l'arrêt du traitement par IPP
-

# ESCMID 2021 / validé SPILF

## Algorithme de prise en charge



<sup>1</sup> Prise en charge standard ; <sup>2</sup> Bezlotoxumab ; <sup>3</sup> Transplantation microbiote fécal

# Posologies

Molécule	Dosage recommandé	Voie
Fidaxomicine	200 mg/12 h qsp 10j	Per os
Fidaxomicine pulsée	200 mg/12 h qsp de J1 à J5, puis 200 mg toutes les 48h de J7 à J25	Per os
Vancomycine	125 mg/6 h qsp 10j	Per os
Vancomycine pulsée	125 mg/6 h qsp 14j, puis 125 mg/12 h qsp 7j, puis 125 mg/24 h qsp 7j, puis 125 mg toutes les 48 h qsp 7j, puis 125 mg toutes les 72 h qsp 7j	Per os
Bezlotoxumab	10 mg/kg sur 1h, dose unique	I.V.
Métronidazole	500 mg/8 h qsp 10j	Per os
	500 mg 8/h qsp 10j	I.V.
Tigécycline	Charge 100 mg puis 50 mg/12h	I.V.

# Cas pratiques



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com)
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**OZPNAP**



- 1 Envoyez **@OZPNAP** au **06 44 60 96 62**
- 2 Vous pouvez participer

Stratégie de traitement désormais guidée par le risque de récurrence plus que par la gravité initiale :		Excepté pour les formes compliquées :	
Durée du traitement	<b>Absence de facteur de risque de récurrence</b> (cf. ci-contre)	<b>Haut risque de récurrence (≥1 parmi) :</b> - âge ≥ 65 ans - épisode antérieur d'ICD - traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ne pouvant être suspendus - antibiothérapie en cours, de durée prévue > 7 jours - hospitalisation dans les 3 derniers mois, en dehors de l'hospitalisation actuelle	<b>Forme compliquée (*)</b>
	<b>1<sup>er</sup> épisode documenté</b>		
10 jours (‡)	Vancomycine PO 125 mg x 4 /j	Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j schéma pulsé possible si antibiothérapie en cours (§)	Vancomycine PO* 125 mg x 4 /j + Métronidazole IV 500 mg x 3/j
<b>1<sup>ère</sup> récurrence documentée</b>			
10 jours (‡)	Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j	Procédure vancomycine + TMF (\$)  ou  Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j + Bezlotoxumab, perfusion IV unique de 10 mg/kg, sur avis référent anti-infectieux	Vancomycine PO* 125 mg x 4 /j + Métronidazole IV 500 mg x3/j
<b>2<sup>ème</sup> récurrence : procédure vancomycine + transplantation de microbiote fécal (TMF) (§)</b>			
☎ TMF center : 01.49.28.31.66 Fax : 01.86.69.70.90 Mail : thuman.truong@aphp.fr			

# Proposition APHP

# Microbiote intestinal humain

## Microbiote

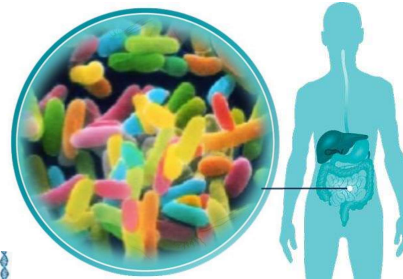
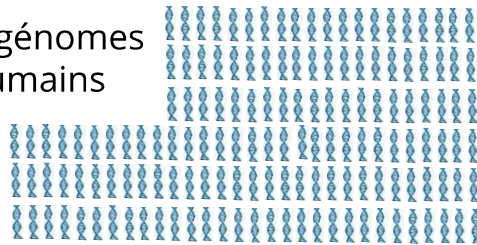
~2 kg

$10^{13}$  microorganismes



1 g > 100 000 000 000  
microorganismes

150 génomes  
humains



## Cellules humaines

~70 kg

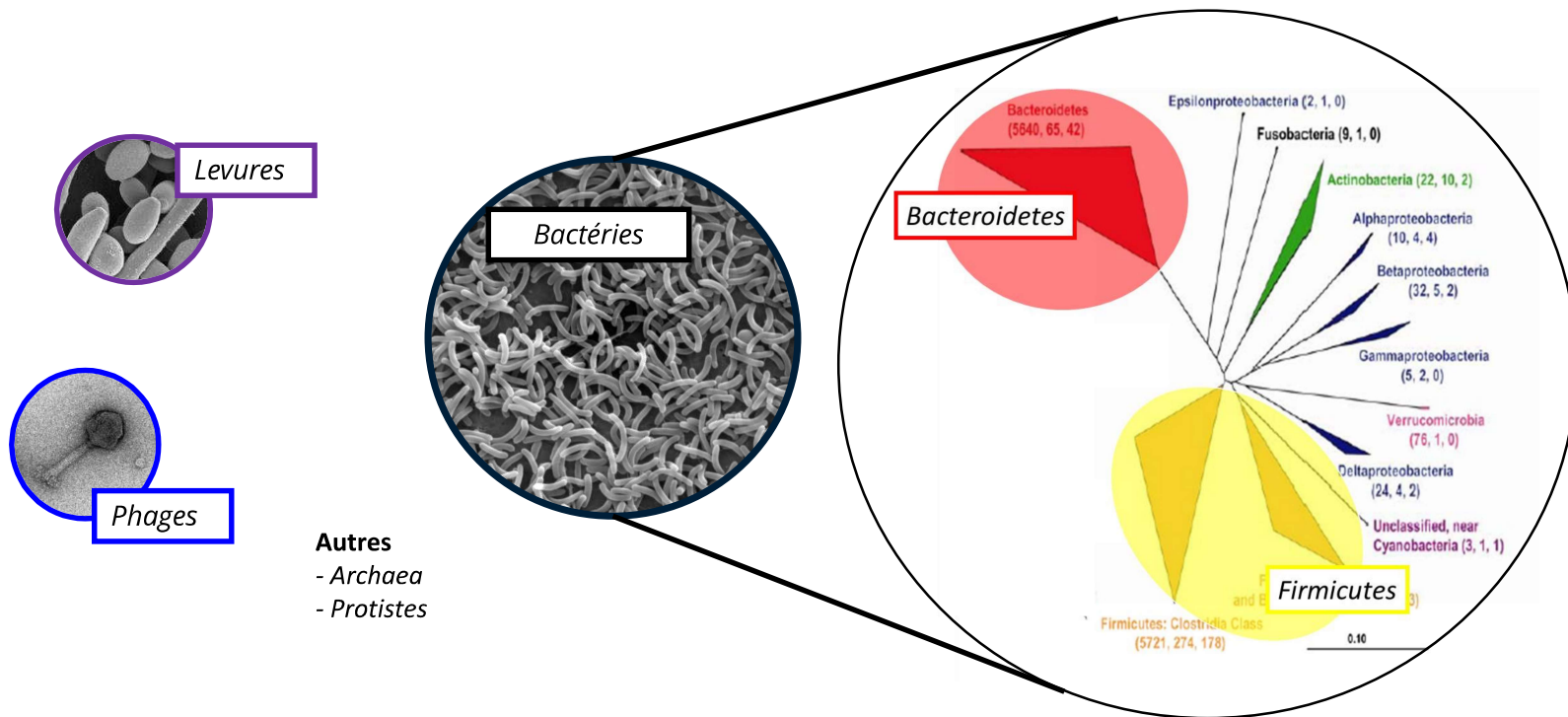
$10^{13}$  cellules

1 génome  
humain



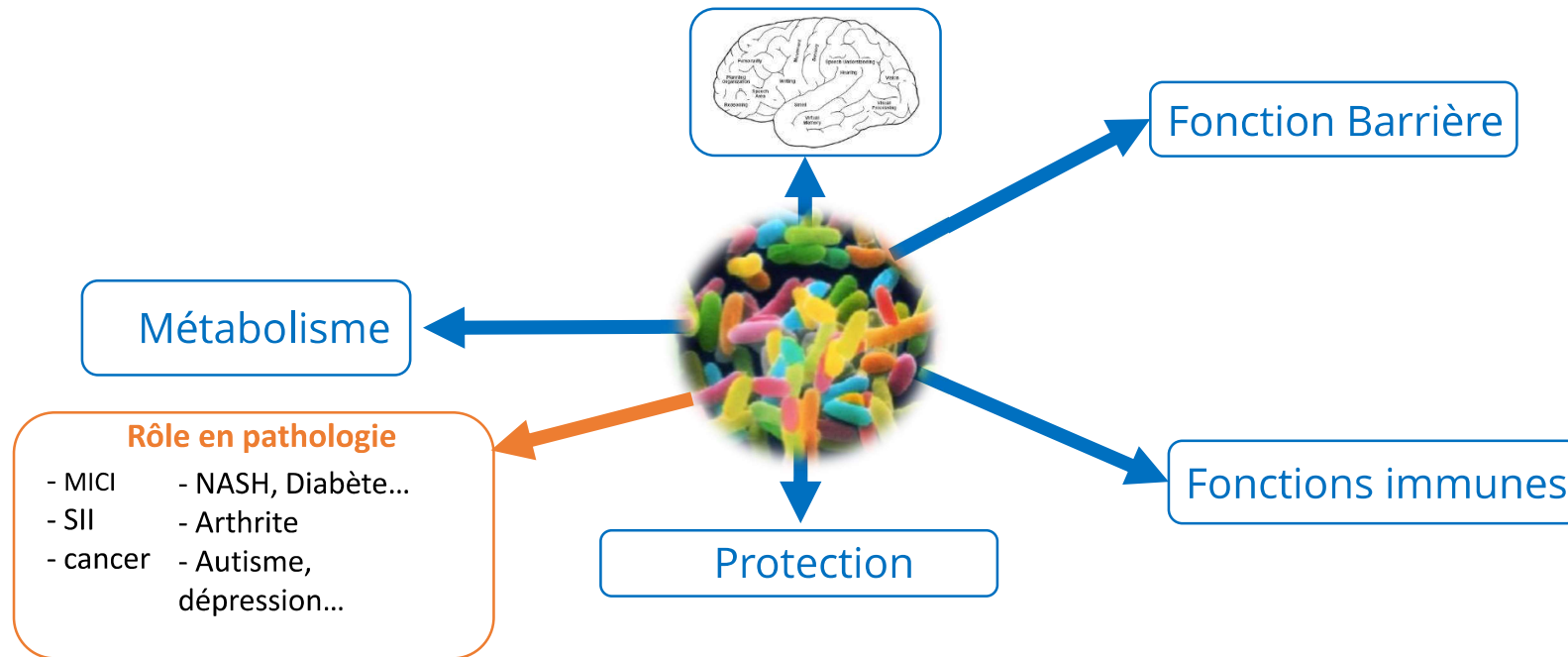


# Microbiote intestinal humain

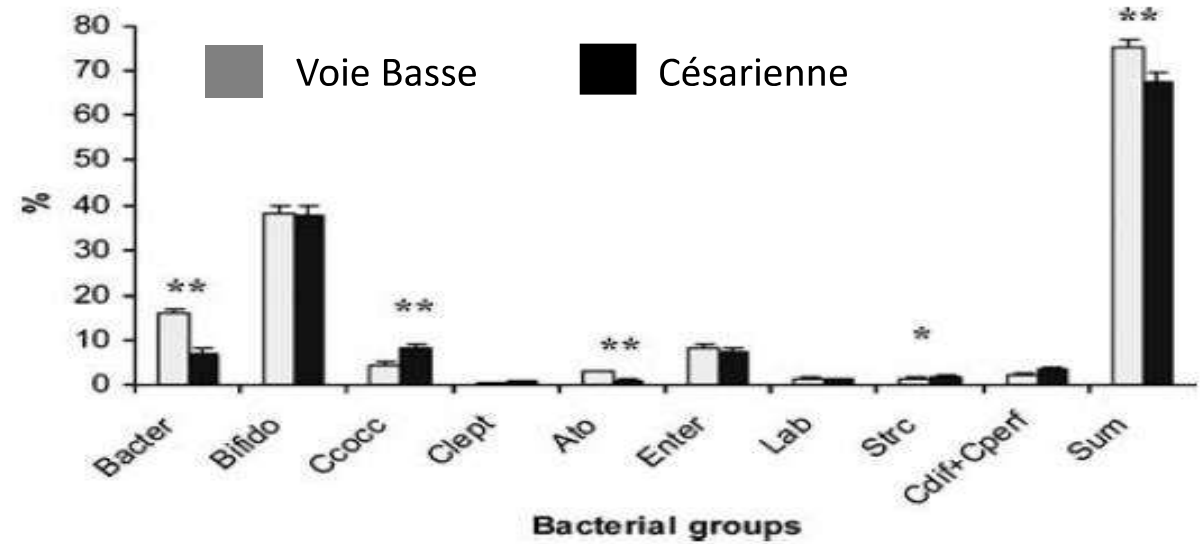




# Fonctions du microbiote pour l'hôte



# La vie est une TMF



# Histoire de la TMF

- V<sup>e</sup> siècle en Chine (Ge Hong)

⇒ administration de suspensions fécales humaines par voie orale à des patients souffrant de diarrhées sévères → résultats +++

- XVI<sup>e</sup> siècle en Chine (Li Shezenet)

⇒ série d'utilisation de suspensions fécales = « soupe jaune » pour le traitement de diarrhées sévères, fièvre, douleurs abdominales, vomissements et même constipation

- Chez les Bédouins

⇒ tradition de coprophagie basée sur l'utilisation de selles de chameaux comme remède contre la dysenterie (repris par des soldats stationnés en Afrique du Nord pendant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale)

- Eisenman, 1958 : 1<sup>ère</sup> publication de l'ère moderne

⇒ guérison de 4 patients atteints de colite pseudo membraneuse sévère



# LA TMF ça sauve des vies

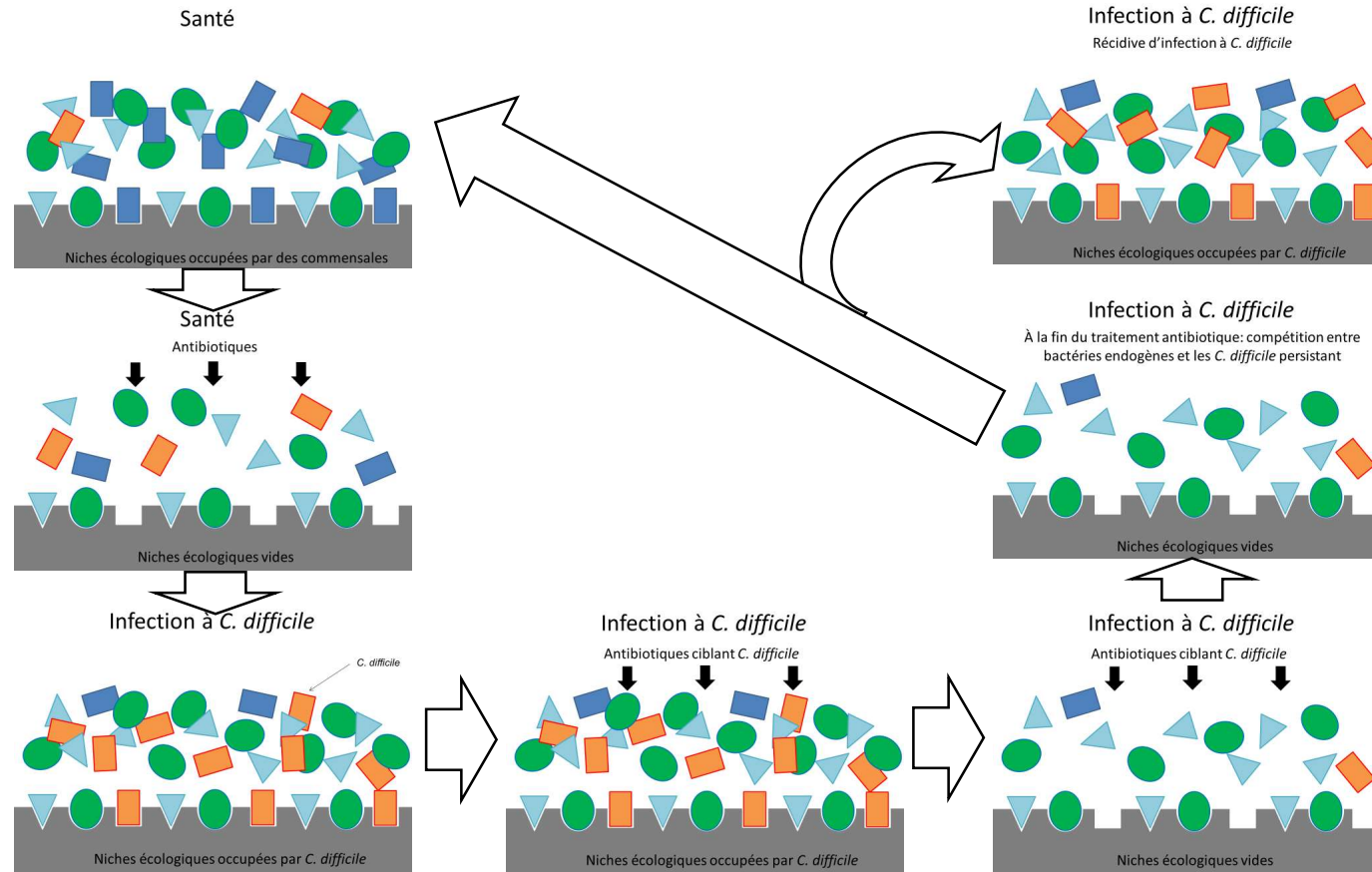
MICROBIOLOGY

## Faecal transplants could help preserve vulnerable species

*New gut bacteria can expand the diets of animals such as koalas and rhinoceroses.*

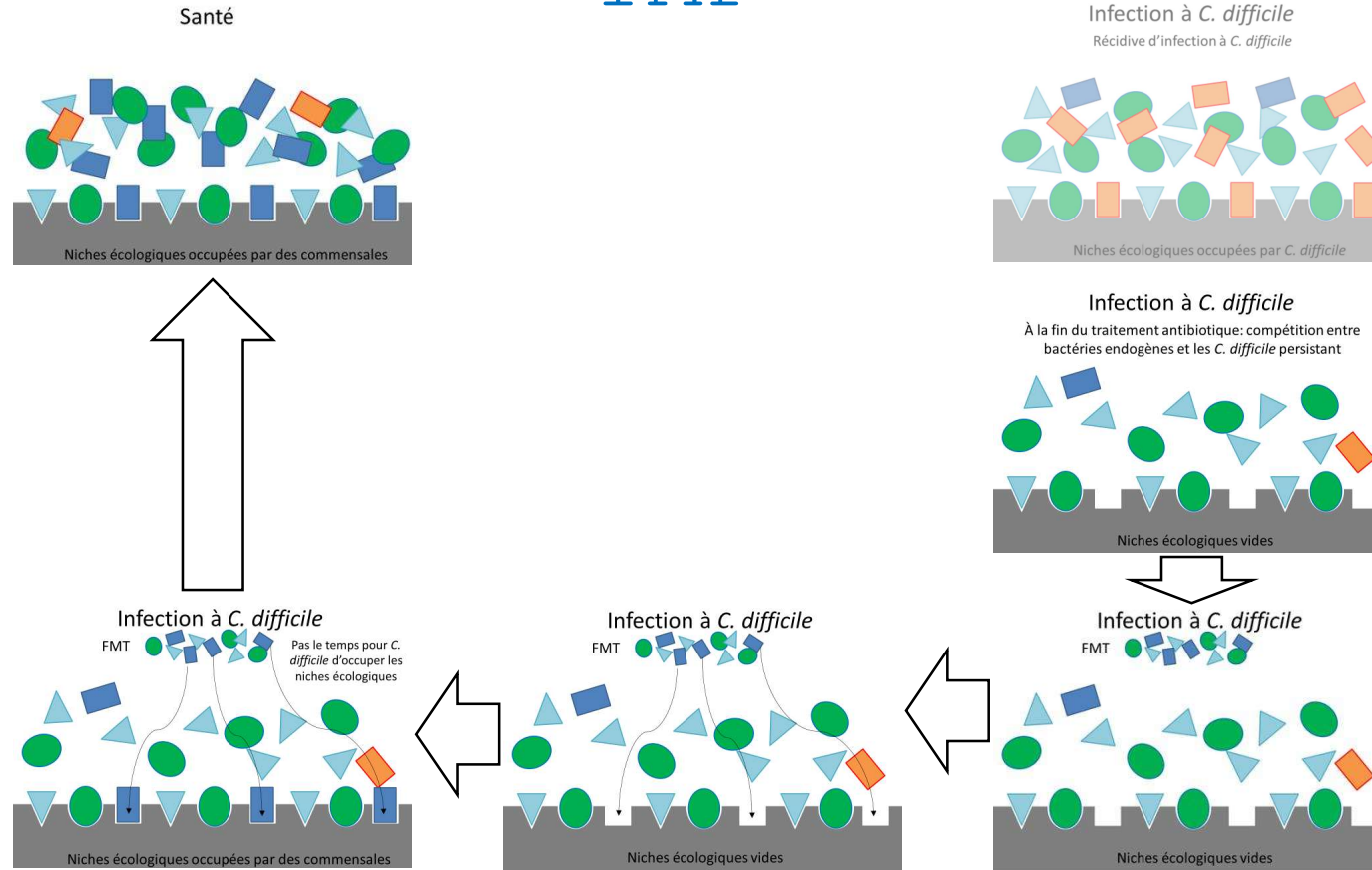


# Traitement ATB

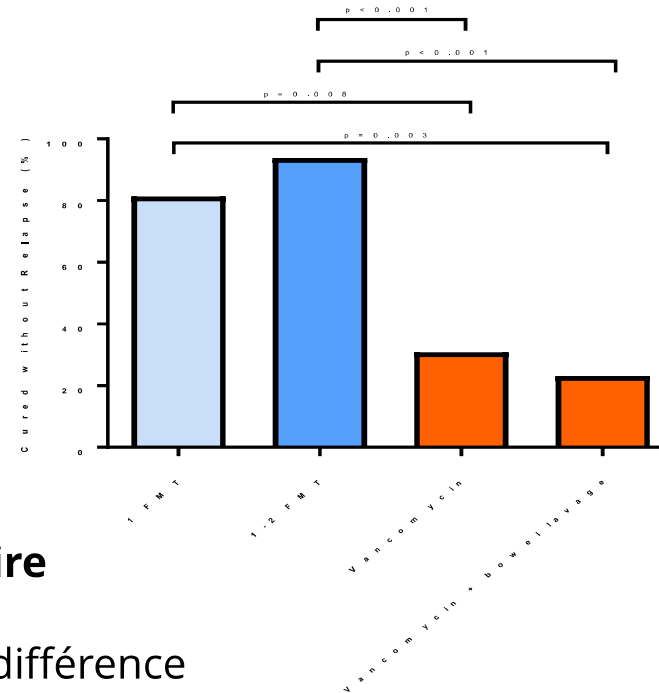
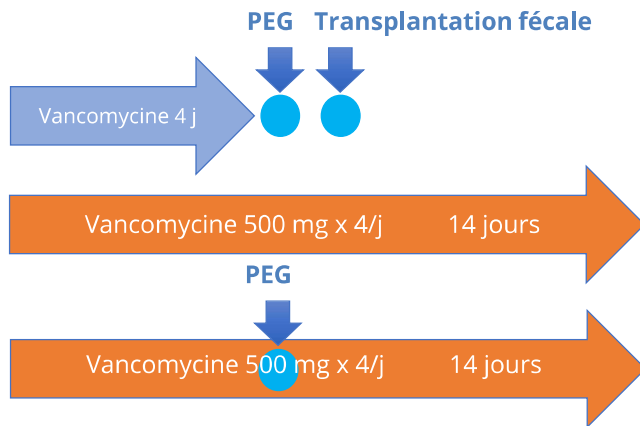




# TMF



# 1<sup>er</sup> essai randomisé contrôlé ICD récidivante



**Etude arrêtée après l'analyse intermédiaire**

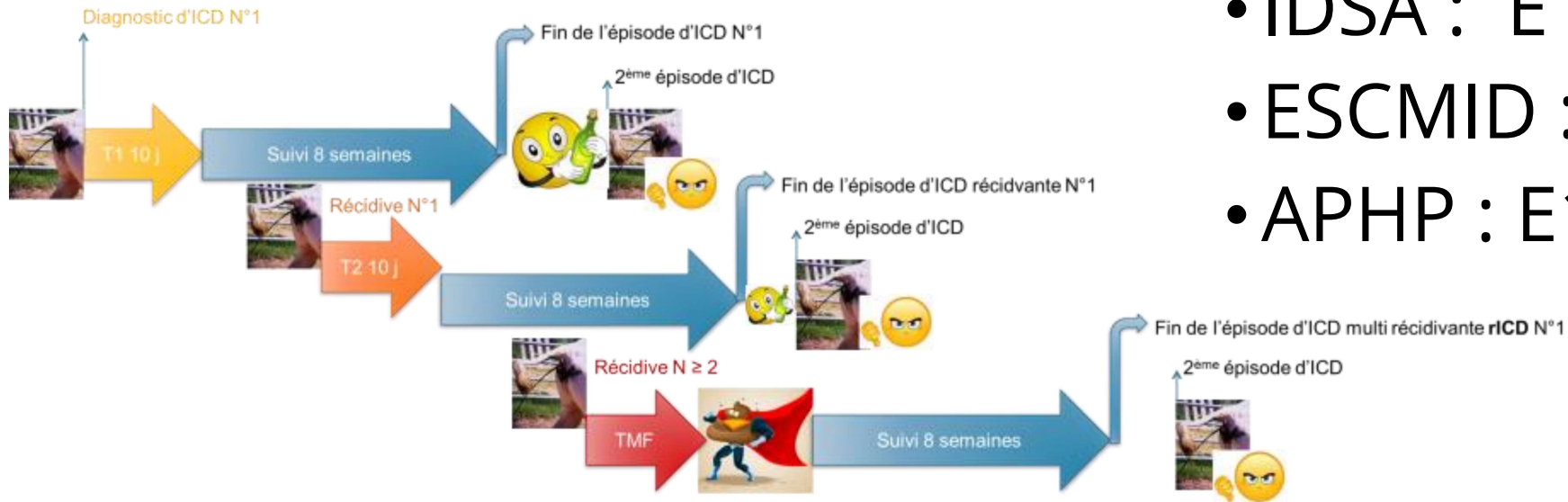
➔ Non éthique de continuer avec une telle différence

**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. NEJM 2013

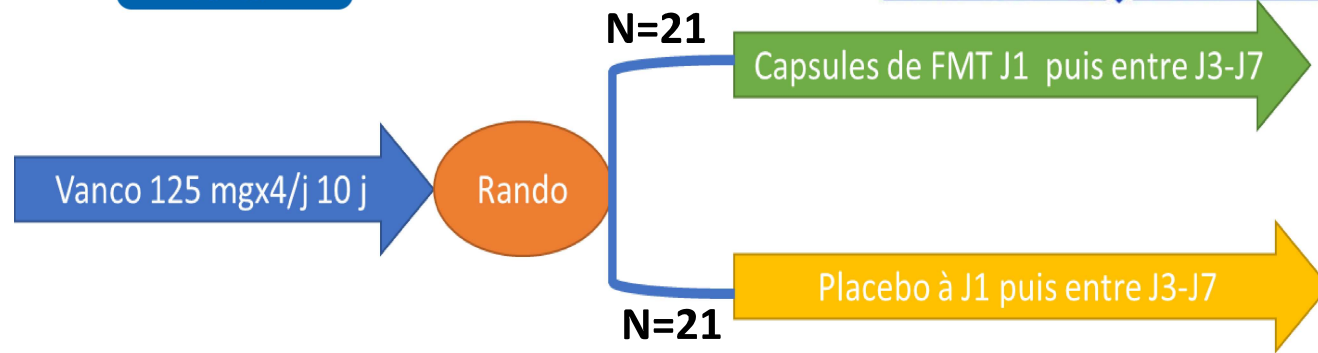
# Indications rICD



- IDSA : E1R3
- ESCMID : E1R2
- APHP : E1R1-2



# EARLY TMF



<i>C difficile</i> characteristics		
First infection	14 (67%)	11 (52%)
Second infection	7 (33%)	10 (48%)
<i>C difficile</i> severity		
Mild to moderate	5 (24%)	5 (24%)
Severe	16 (76%)	16 (76%)
Hospital admission during infection	13 (62%)	9 (43%)
<i>C difficile</i> profile		
Toxin A	17 (81%)	19 (90%)
Toxin B	21 (100%)	21 (100%)
Binary toxin	6 (29%)	1 (5%)
Ribotype 027	0	0
<i>C difficile</i> case definition		
Health-care facility-onset	8 (38%)	7 (33%)
Community-onset, health-care facility-associated	1 (5%)	0
Community-onset	12 (57%)	14 (67%)

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). *C difficile*=*Clostridioides difficile*

	Faecal microbiota transplantation (n=21)	Placebo (n=21)	p value
Primary outcome			
CDAD resolution at week 8	19 (90%; 70-99)	7 (33%; 15-57)	0.00031
Clinical effect week 8	19 (90%; 70-99)	7 (33%; 15-57)	0.00031
Negative <i>C difficile</i> PCR test week 8	17/20* (85%; 62-97)	4 (19%; 5-42)	0.00003
Secondary outcomes			
CDAD resolution at week 1	19 (90%; 70-99)	16 (76%; 53-92)	0.40
Clinical effect at week 1	18 (86%; 64-97)	15 (71%; 48-89)	0.50
Negative <i>C difficile</i> PCR test at week 1	14/18† (78%; 52-94)	6/19‡ (32%; 13-57)	0.008
Colectomy	0	0	NA
Death	0	0	NA
Clinical response to study treatment			
Patients with clinical resolution of diarrhoea after vancomycin therapy alone	10 (48%; 26-70)	14 (67%; 43-85)	0.53
Patients unresponsive to vancomycin with clinical resolution of diarrhoea after study treatment	9/11 (82%; 48-98)	6/7 (86%; 42-99)	1.00
Patients without clinical response to vancomycin nor study treatment	2 (10%; 1-30)	1 (5%; 0-24)	1.00

# ICD Graves/Réfractaires

## ICD sévère réfractaire au traitement médical

- Leucocytes >15 G/L
- Albumine <30g/L
- Insuffisance rénale aiguë

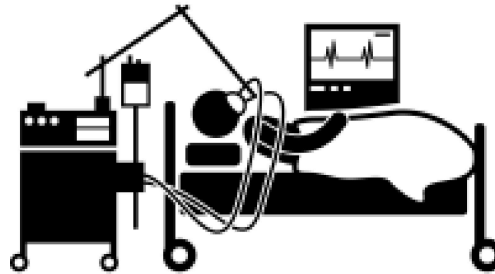
+

Absence de réponse à la  
VANCOMYCINE  
+/- FIDAXOMICINE

**Incidence 1-8% des ICD**

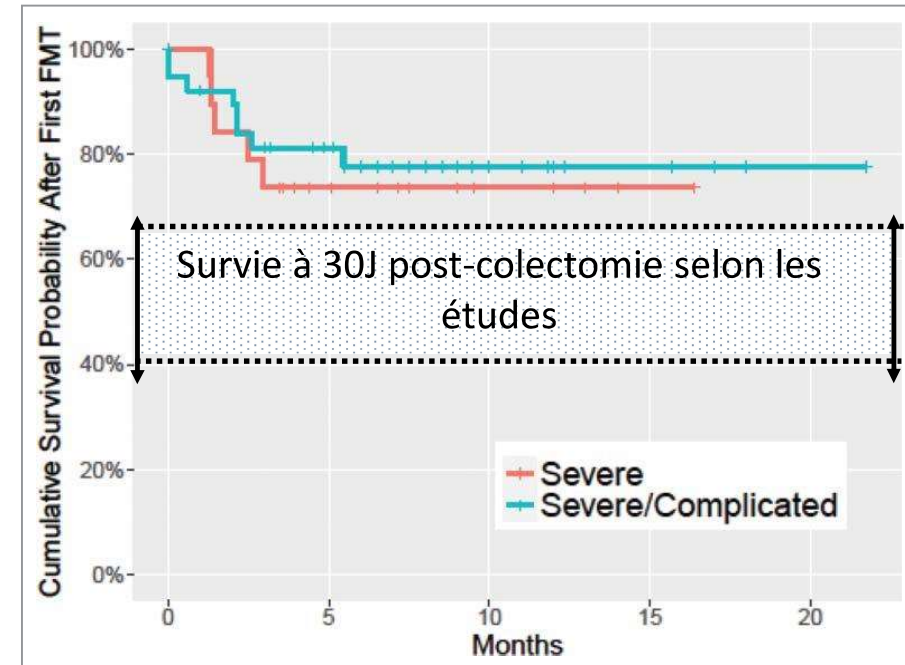
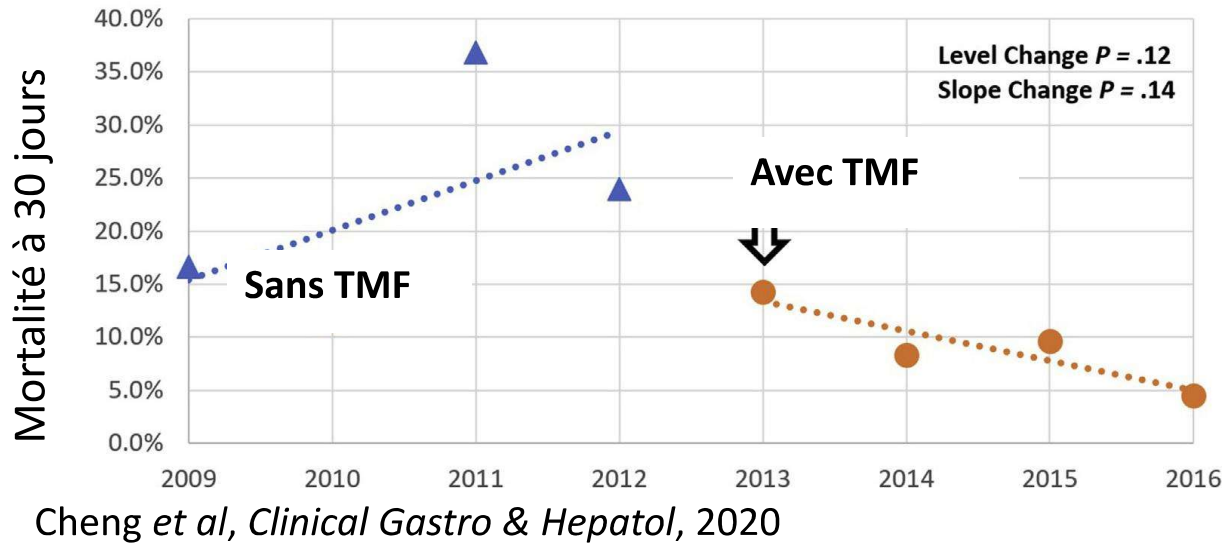
## ICD compliquée

- Choc septique
- Iléus
- Mégacôlon toxique
- Perforation colique
- Péritonite



**+** **Mortalité 10-40 %**

# Alternative à la colectomie



Guidelines

International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice

Cammarota et al, *Gut*, 2019

# TMF compassionnelles

- Eradication de BMR
  - Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) digestive
  - Pathologies inflammatoires cryptique de l'intestin
  - Encéphalopathie hépatique
  - Prévention d'infections récidivantes
-

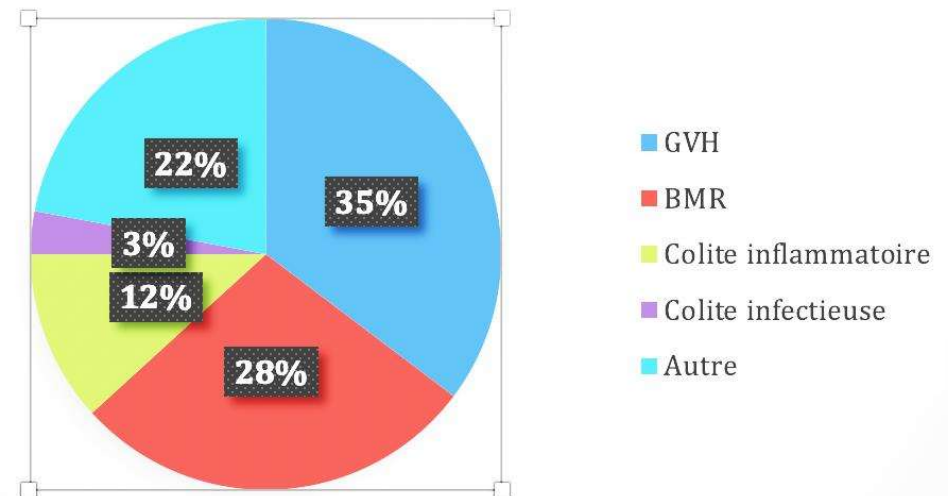
# Caractéristiques des demandes

:

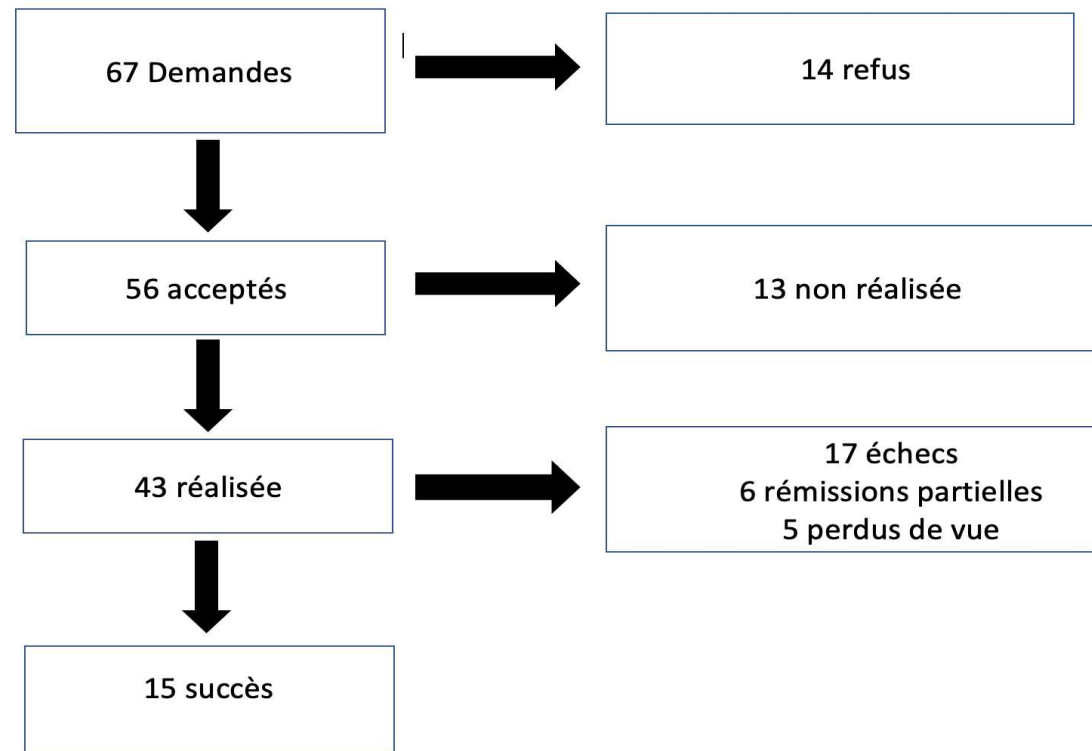
- 75% (51/67) île de France
- 67% (45/67) de l'APHP

Voir Poster affiché discuté PADS02-06  
Par Paul Nicolas Vullierme pour le GFTF

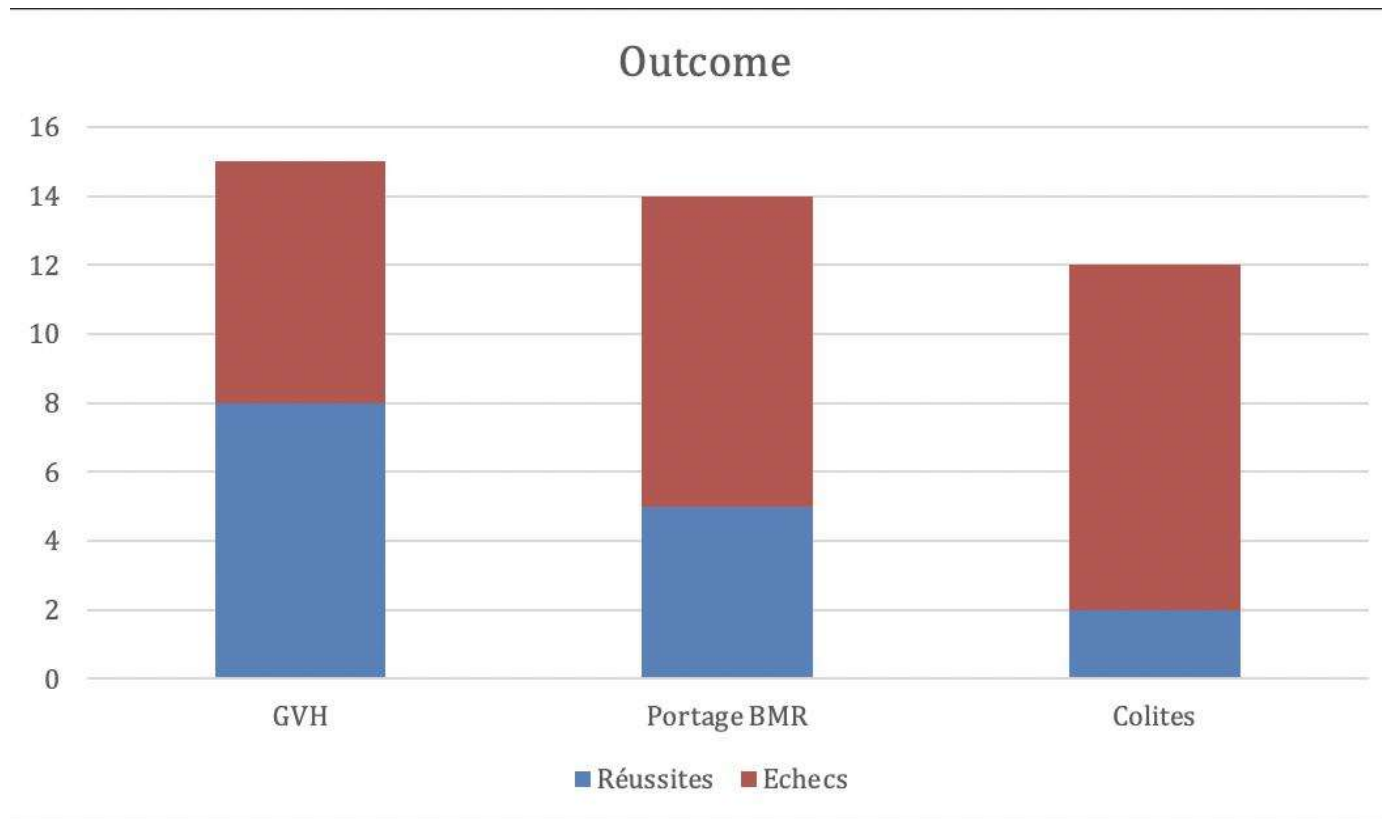
## Répartition des demandes



# Flowchart :



# Succès selon l'indication



# Mais d'où vient l'idée lumineuse de passer de...



à



???





# Un petit peu de réglementaire...

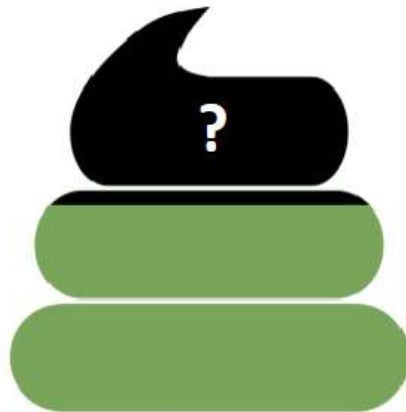
- La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal de l'hôte.
- A ce jour, en France, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, **il doit être considéré comme un médicament** conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique.
- « On entend par **médicament** toute substance ou composition présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

# Encore un petit peu de réglementaire...

- A ce stade précoce de développement de ce produit et en l'absence d'autorisation de mise sur le marché, celui-ci peut être utilisé **dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières** (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique), ou **aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique** (article L. 5121-1-1 du même code).
- En France, usage des transplants de microbiote encadré par **l'ANSM**
- le microbiote transféré n'étant ni caractérisable ni évaluable, et ne pouvant donc relever de la catégorie des médicaments biologiques au sens du Code de la Santé Publique (L. 5121-1-14° CSP), le transplant relève de la qualification transitoire de **médicament biologique « sui generis »**  
(académie de pharmacie, Megerlin F et al. Faecal microbiota transplantation: a sui generis biological drug, not a tissue. Annales Pharmaceutiques Françaises 2014 ; 72 : 217-20)
- Procédés selon les bonnes pratiques de préparation
- Activité soumise à autorisation par l'ARS

# La transplantation fécale n'est pas un médicament comme les autres

## Impossibilité de caractériser complètement une selle humaine



20-50% des séquences obtenues par métagenomiques ne sont pas identifiées



30-50% des gènes du microbiote n'ont aucune fonction connue

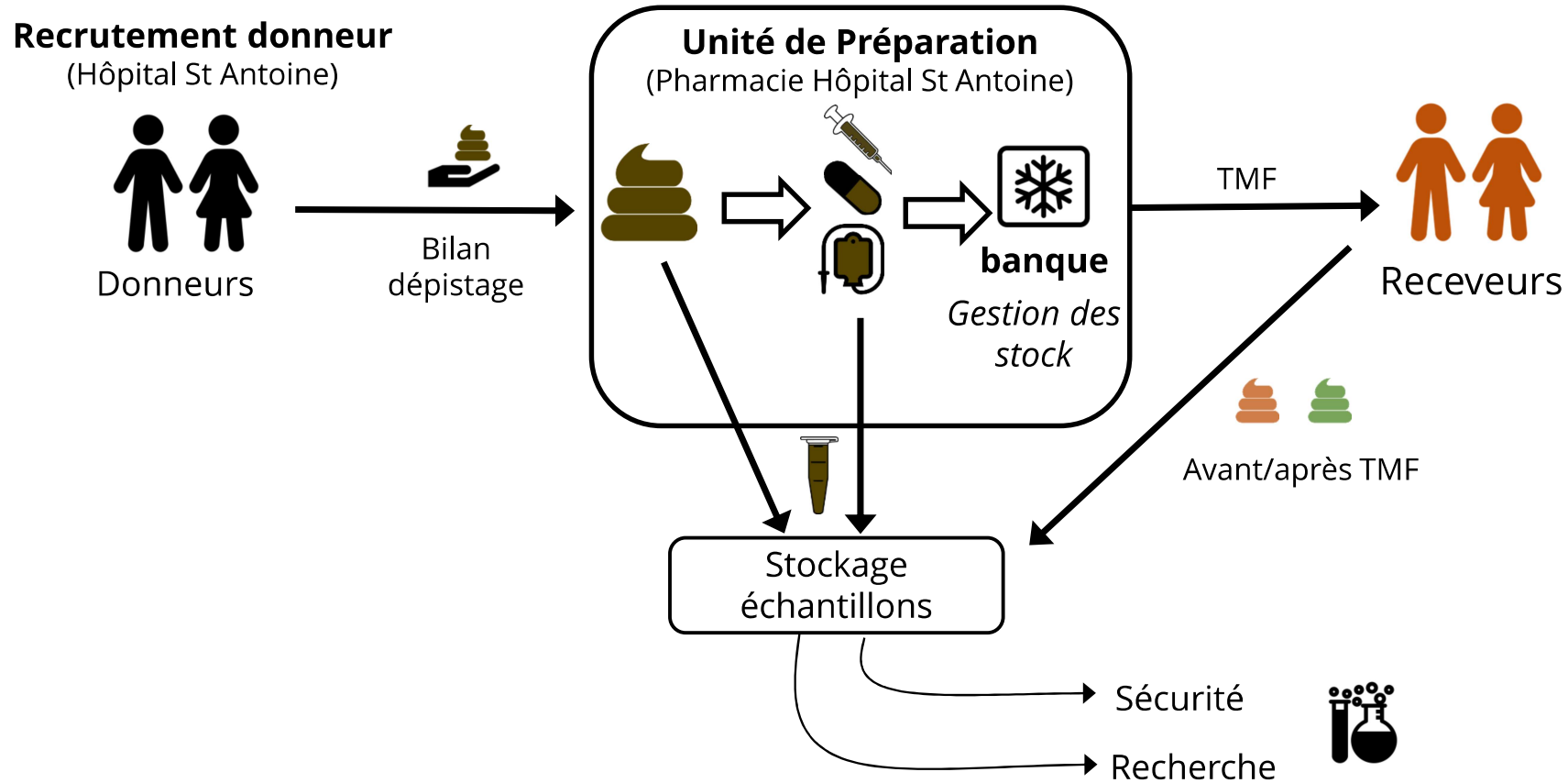


80-90% des métabolites ne sont pas identifiés

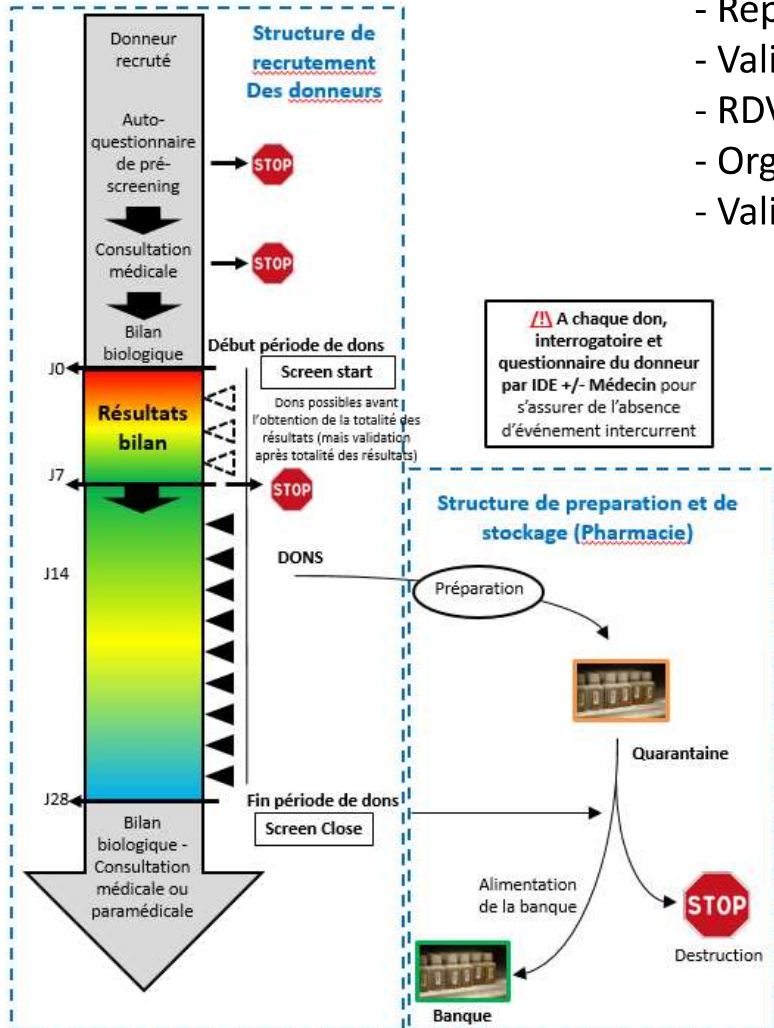
**Sans compter : les virus, Archae, champignons, Protistes, cellules humaines...**

*Pasolli et al. Cell 2019 ; Thomas and Segata BMC Biology 2019*

# Schéma organisation centre TMF St Antoine



# Circuit donneurs



- Réponse à l'autoquestionnaire en ligne
- Validation de l'éligibilité du donneur
- RDV médical et paramédical (analyses de dépistage nasopharyngé, sang et selles)
- Organisation des dons
- Validation des bilans biologiques du donneur

## Bilan sanguin général

- NFS-plaquettes
- CRP
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine
- Glycémie à jeun
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine
- Ferritine

## Bilan fécal général

- Calprotectine
- Recherche de sang

## Virologie

- Sérologie VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, CMV, EBV
- Sérologies IgM VHA & VHE, hépatites B, C
- PCR selles : Norovirus, rotavirus, adénovirus

# Circuit donneurs

## Bactériologie

- Coproculture standard avec recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*
- Recherche de *Clostridioides difficile*
- Shiga toxine par PCR
- Sérologie Syphilis
- Recherche de bactéries multi-résistantes sur échantillon de selles :
  - (EBLSE)entérobactéries productrices de beta-lactamase à spectre élargie,
  - (EPC)entérobactéries productrices de carbapénémase,
  - (ERG)entérocoques résistants aux glycopeptides

## Parasitologie des selles

- Examen parasitologique des selles sur 3 prélèvements différents :
- incluant les recherches spécifiques de Cyclospora, Entamoeba histolytica, Strongyloïdes, Isospora Giardia intestinalis et microsporidies, Cryptosporidium sp
- Si séjour en zone d'endémie : PCR Entamoeba histolytica
- Si séjour en zone à risque : sérologie Strongyloïdes stercoralis
- Si séjour en zone à risque : sérologie amibiase

## Particularités COVID19:

Questionnaire spécifique pour l'évaluation du risque SARS CoV2

Test **PCR nasopharyngé** SARS Cov 2 à **J0 J14 et J28**

Test **PCR Selles** SARS Cov2 **1 fois par semaine** durant la période de dons



# Questionnaires

Tableau 1. Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)

Informations	Critères d'exclusion au don	Critères de sélection avec appréciation individuelle
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don</li> <li>■ <b>Pathologie chronique connue</b></li> <li>■ <b>Antécédent de fièvre typhoïde</b></li> </ul>	<p>Donneurs avec antécédents familiaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– MICI (lien de parenté)</li> <li>– maladies auto-immunes (lien de parenté)</li> <li>– cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)</li> </ul> <p>Donneurs avec antécédents personnels d'hypertension artérielle ou hypercholestérolémie non compliquée</p>
Traitement médicamenteux	<p>Donneur suivant un <b>traitement au long cours</b><sup>1</sup></p> <p>Prises d'antibiotiques dans les 3 mois<sup>1</sup></p>	<p>Traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie non compliquée</p>
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don</li> <li>■ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale</li> <li>■ <b>Hospitalisations à l'étranger</b> de plus de 24 h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)<sup>2</sup></li> </ul>	<p>Consommation de gibier (doit faire rechercher une trichinose dans le bilan de dépistage)</p>
Âge	Donneur mineur <sup>3</sup>	Donneur âgé (> 65 ans) <sup>4</sup>
Statut pondéral	Non limitant	Donneur avec IMC > 30 <sup>5</sup>

# TMF en pratique



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com)
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**OZPNAP**



- 1 Envoyez **@OZPNAP** au **06 44 60 96 62**
- 2 Vous pouvez participer



## Quiz

Un patient avec ICDr de profil sérologique EBV négatif CMV positif est programmé pour une administration d'un transplant de microbiote, quel type de transplant peut lui être dispensé? (plusieurs réponses possibles):

- Transplant d'un donneur EBV neg/CMV neg
- Transplant d'un donneur EBV neg/CMV pos
- Transplant d'un donneur EBV pos/CMV pos
- Il manque des données cliniques pour répondre

# TMF en pratique



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com)
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**OZPNAP**



- 1 Envoyez **@OZPNAP** au **06 44 60 96 62**
- 2 Vous pouvez participer

## Quiz

Ce patient avec ICDr, porteur d'une BMR, de profil sérologique EBV négatif CMV positif, **par ailleurs en attente d'une allogreffe**, est programmé pour une administration d'un transplant de microbiote, quel type de transplant peut lui être dispensé? (plusieurs réponses possibles):

- Transplant d'un donneur EBV neg/CMV neg
- Transplant d'un donneur EBV neg/CMV pos
- Transplant d'un donneur EBV pos/CMV pos

AUTO-QUESTIONNAIRE "DONNEUR DE MICROBIOTE FECAL"			
NOM :	Date de naissance :	Sexe :	
Prénom :	Taille :	Poids :	TEL :
Questions générales (cocher la case correspondante)			
		oui	non
Avez-vous déjà eu un diagnostic de cancer ou de maladie maligne ayant nécessité un traitement par chimiothérapie ou chirurgie?*			
Un de vos parent ou frère et sœur a-t-il eu un cancer du côlon ou du rectum ? Si oui, précisez à quel âge .....			
Avez-vous des antécédents familiaux** de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique) ? Si oui, précisez le(s)quel(s).....			
Avez-vous une maladie des intestins (maladies inflammatoires, douleurs abdominales chroniques, syndrome de l'intestin irritable, maladie coeliaque) ?			
Avez-vous un diabète ?			
Avez-vous des antécédents familiaux** de maladies auto-immunes ? Si oui, précisez le(s)quel(s).....			
Prenez-vous régulièrement un ou des médicaments ? Si oui, précisez le(s)quel(s) .....			
Avez-vous dans votre vie eu une maladie nécessitant un suivi médical régulier ? Si oui, précisez laquelle/lesquelles .....			
Avez-vous eu un membre de votre famille atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?			
Avez-vous déjà reçu un traitement par hormone de croissance avant 1989 ou par glucocorticostéroïdes?			
Avez-vous séjourné plus d'un an cumulé au Royaume-Uni entre le 1er janvier 1980 & le 31 décembre 1996			
Avez-vous été hospitalisé plus de 24h dans un hôpital étranger durant les 12 derniers mois ?			
Avez-vous résidé plusieurs années en région intertropicale ?			
Avez-vous eu une ou des crises de paludisme (malaria), une maladie de Chagas ? Si oui de quand date la dernière crise.....			
Avez-vous déjà eu la fièvre typhoïde ?			

Avez-vous une maladie du sang, ou une tendance anormale aux saignements ?		
Avez-vous eu une maladie pulmonaire : asthme, bronchite chronique, tuberculose, autre ?		
Avez-vous eu une greffe d'organe ou de tissu (cornée, cheveux, os) ?		
Avez-vous déjà reçu une transfusion de sang ? Si oui : quand et dans quel pays : .....		
Avez-vous déjà eu du sang dans les selles ?		
Avez-vous déjà eu des « hémorroïdes » dans la dernière année?		
Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible ?		
Avez-vous des condylomes (papillomavirus) ?		
Avez-vous déjà été traité(e) pour une maladie psychiatrique (dépression, schizophrénie, trouble bipolaire) ?		
Avez-vous actuellement une poussée d'herpes (vésicules au niveau buccal ou génital) ?		
Avez-vous des tatouages, piercing (y compris boucles d'oreilles) ? Si oui, de quand date-t-il et où a-t-il été réalisé.....		
Avez-vous déjà été opéré(e) ? Si oui, précisez le type d'intervention au médecin .....		
Avez-vous eu une anémie, un manque de globule rouge ou de fer ?		
Avez-vous dans votre vie déjà été hospitalisé(e) ? Si oui, précisez pour quelle raison et quand : .....		
Avez-vous un régime alimentaire particulier (végétarien, végétalien, autres) ? Si oui, précisez : .....		
Quelle est votre profession ?.....		
En moyenne, combien de selles avez-vous par jour ?..... (nb selles /jour)		

\* Un antécédent de carcinome basocellulaire n'est pas une contre-indication au don de selles

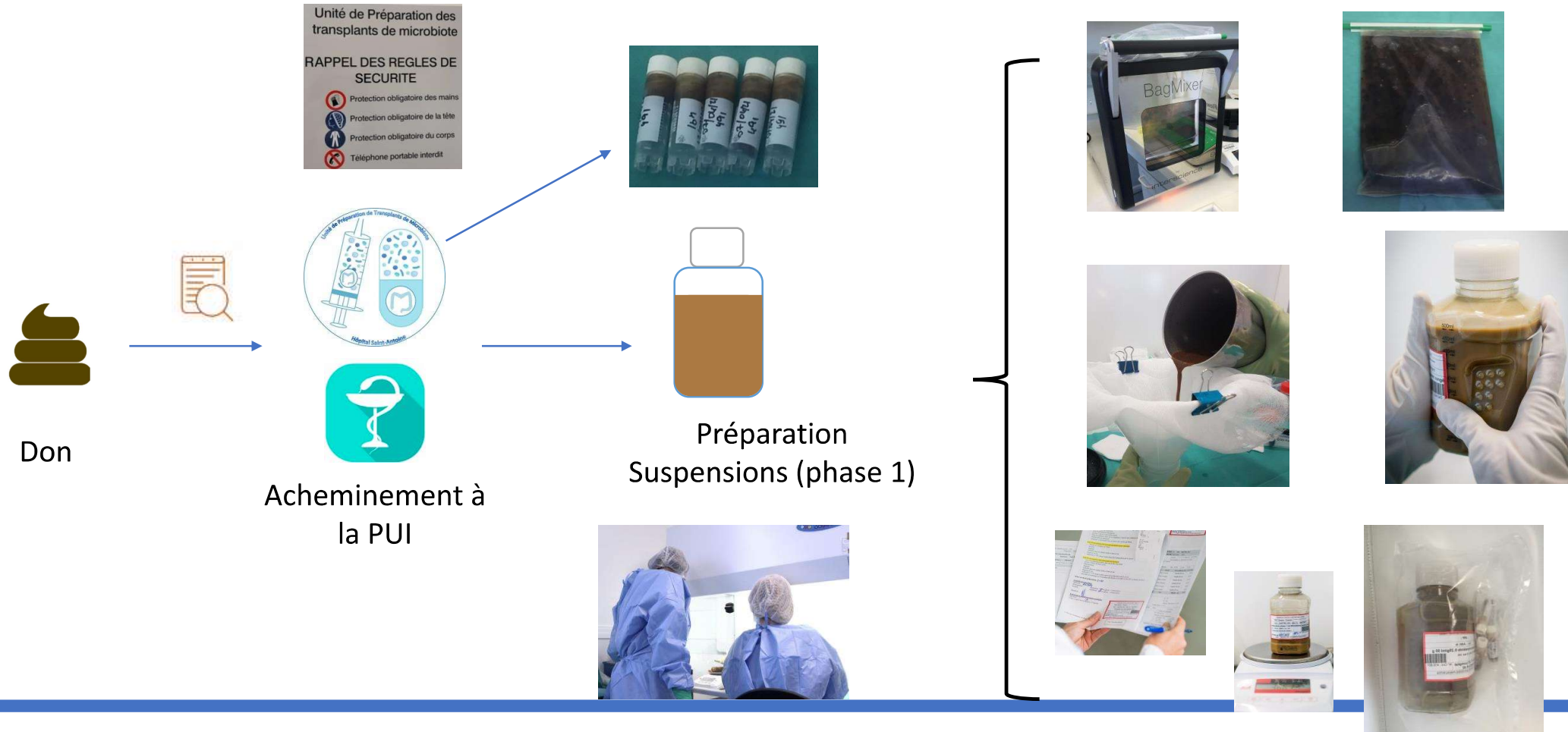
\*\* Seuls les antécédents au 1<sup>er</sup> degré (père, mère, frère, sœur) sont à considérer comme une contre-indication absolue



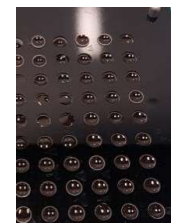
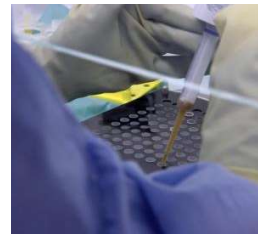
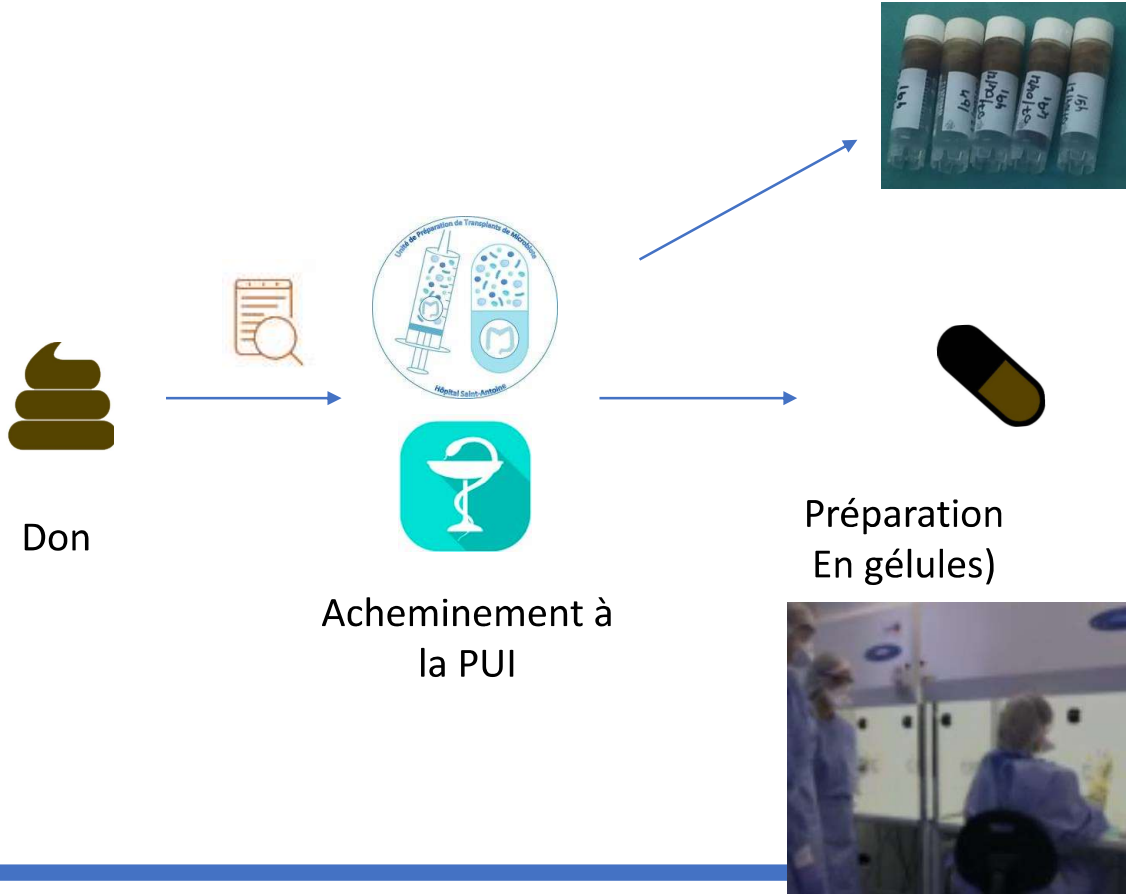
Dans les trois derniers mois, avez-vous :	oui	non
Consulté un médecin ?		
Pris des médicaments (y compris antalgiques, anti-inflammatoires, antiacides, etc.) ?		
Si oui, lesquels ?.....		
Été opéré(e) au cours d'une hospitalisation et/ou subi une anesthésie générale ?		
Été en contact avec une personne ayant une maladie infectieuse ou contagieuse ?		
Voyagé dans une région tropicale ou en dehors des pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Finlande, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Grèce, Slovaquie, Malte, République tchèque, Estonie, Royaume-Uni, Danemark, Norvège, Suède, Suisse, USA ou Canada.		
Été vacciné(e) ?		
Eu du sang dans les selles ?		
Eu une plaie cutanée importante (ulcère variqueux, plaie infectée...) ?		
Eu une endoscopie (fibroscopie bronchique, gastroscopie, coloscopie...) ?		
Été en contact avec du sang humain par piqûre, plaie, projection ?		
Eu un tatouage ou un piercing (y compris boucles d'oreilles) ?		
Avez-vous fumé du tabac ?		
Si oui, combien de cigarettes par jour ?..... date de la dernière prise ?.....		
Avez-vous fumé du cannabis ?		
Si oui, combien de cigarettes par jour ?..... date de la dernière prise ?.....		
Eu de la fièvre (> 38°C) ou un problème infectieux ?		
Pris des antibiotiques ou des antifongiques en injection intraveineuse ou en comprimé/gélule à avaler ?		
Eu des troubles digestifs :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 3 selles liquides par jour</li> <li>- Constipation ayant nécessité la prise d'un traitement</li> <li>- Douleurs abdominales récurrentes ou ayant nécessité la prise d'un traitement médicamenteux</li> <li>- Symptômes au niveau de l'anus (démangeaisons, douleurs, « hémorroïdes »)</li> </ul>		
Pris des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons (liste ci-dessous) ? Oméprazole (Mopral®, Mopraloro®, Omediprol®, Zoltum®), Ésoméprazole (Inexium®, Nexium®), Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Digastoro®), Pantoprazole (Eupantal®, Inipepsia®, Inipomp®, Ipraalox®, Pantoloc®, Pantozol®), Rabéprazole (Pariet®)		

Pour les femmes :	oui	non
Etes-vous enceinte ?		
Avez-vous accouché ou eu une interruption de grossesse depuis moins de 6 mois ?		
Conduites à risque :	oui	non
Avez-vous déjà consommé de l'héroïne ou d'autres drogues ou produits dopants par voie intraveineuse ?		
Avez-vous déjà consommé de la cocaïne ?		
Avez-vous changé de partenaire sexuel dans les 4 derniers mois ?		
Avez-vous eu plus d'un(e) partenaire sexuel(le) dans les 4 derniers mois ?		
Avez-vous une relation sexuelle occasionnelle dans les 4 derniers mois ?		
Avez-vous eu une infection sexuellement transmissible dans les 4 derniers mois ?		
Votre partenaire est-il ou a-t-il été dans l'une des situations des trois dernières questions au cours des 4 derniers mois ?		
Etat de Santé actuel :		
Vous sentez-vous actuellement en bonne santé ?		
Avez-vous eu de la fièvre ou une infection (toux, diarrhée, infection urinaire, plaie cutanée...) dans les 4 dernières semaines ?		
Avez-vous répondu « OUI » à une question du questionnaire COVID-19 ci-joint ?		
Considérez-vous avoir des problèmes de transit intestinal (constipation, diarrhée, douleur abdominale) ?		
Si oui précisez.....		
Sur l'échelle de Bristol ci-jointe à quel numéro correspond à votre transit actuel ?		

# Préparation en plusieurs étapes (1) : suspension

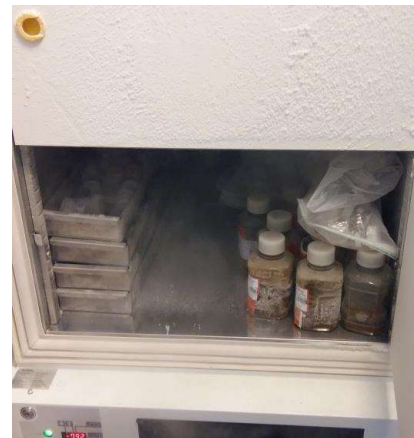
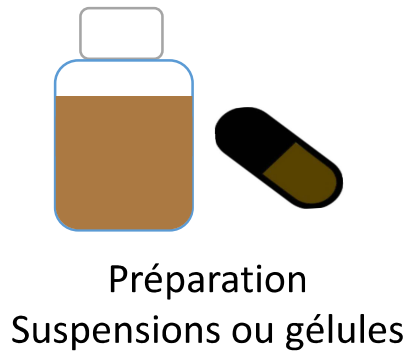


# Préparation en plusieurs étapes (2) : gélules





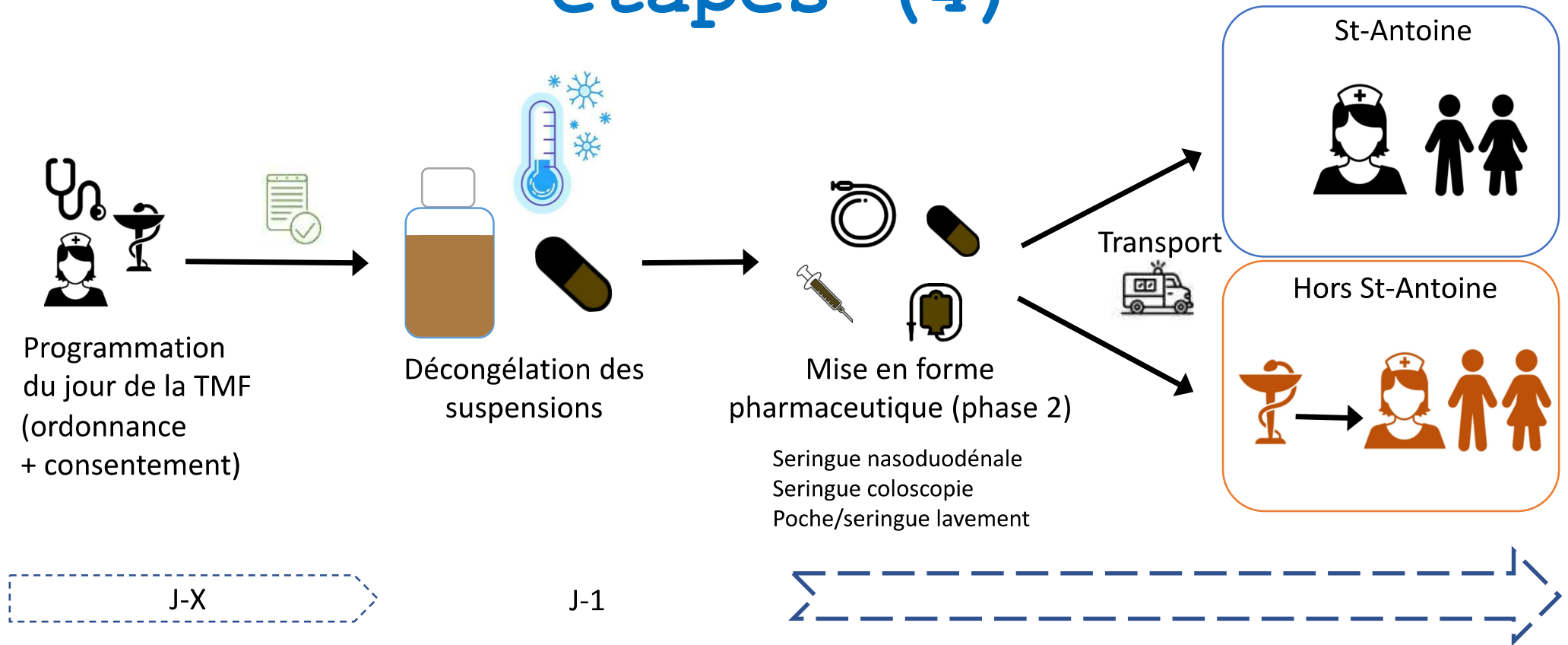
# Préparation en plusieurs étapes (3)



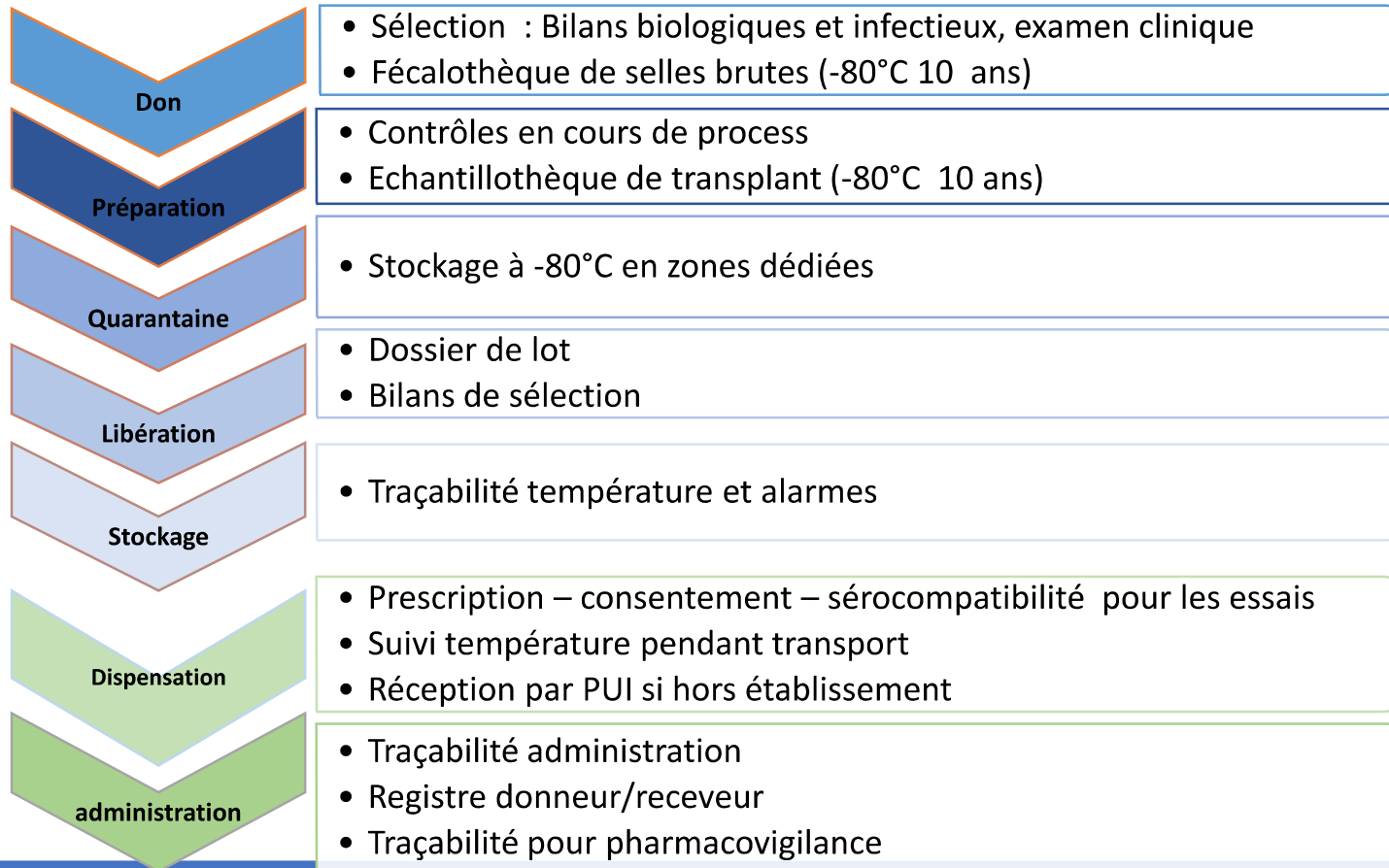
Sortie de quarantaine –  
libération pharmaceutique  
des préparations (bilans  
biologiques conformes)



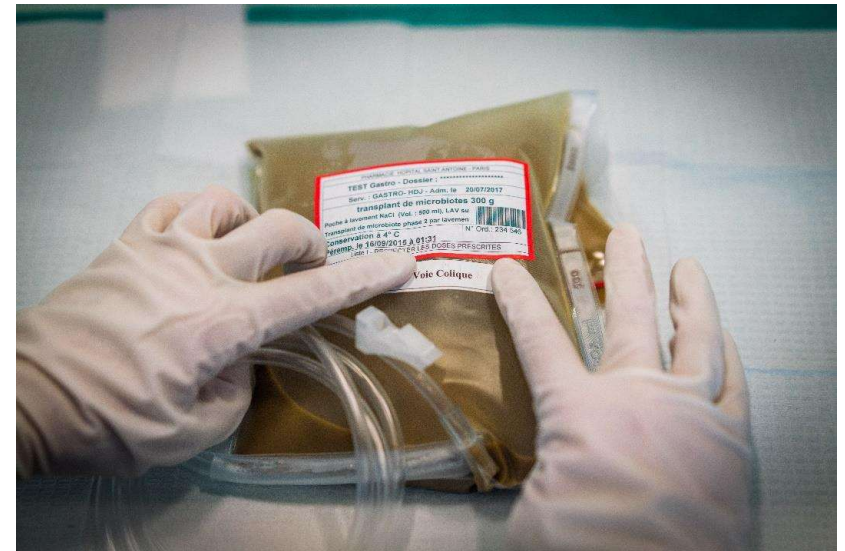
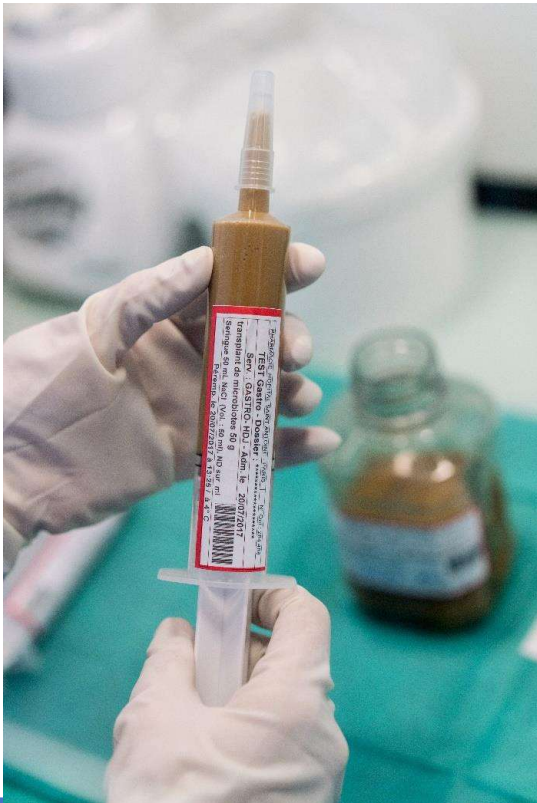
# Préparation en plusieurs étapes (4)



# Sécurisation à toutes les étapes



# Voie d'administration : lavements

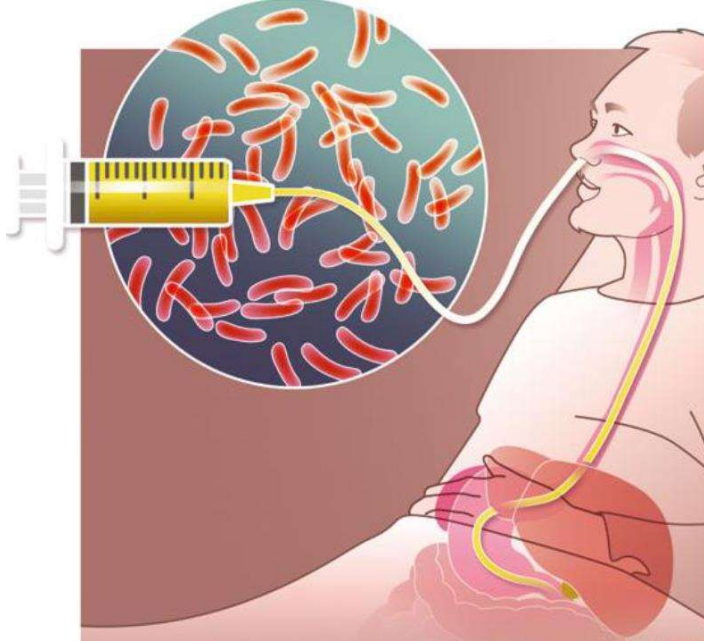




# Voie d'administration : coloscopie



# Voie d'administration nasoduodénale



# Voie d'administration orale



## Innovation : lyophilisation

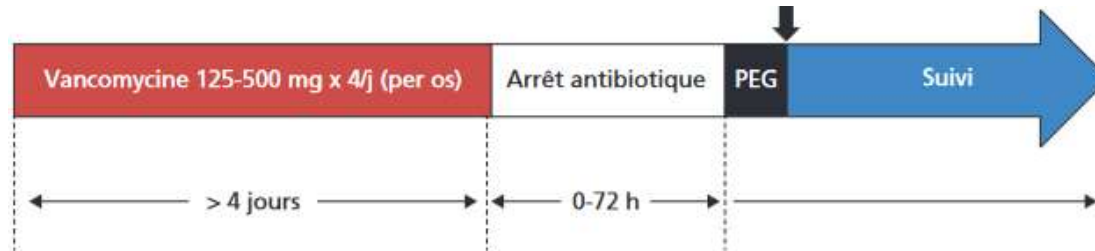
Reygner J et al Freeze-dried fecal samples are biologically active after long-lasting storage and suited to fecal microbiota transplantation in a preclinical murine model of *Clostridioides difficile* infection. Gut Microbes. 2020 Sep 2;11(5):1405-1422

\* Hirsch et al. BMC Infectious Diseases (2015) 15:191

\* Youngster et al. JAMA. 2014 Nov 5;312(17): 1772-8



## Préparation du patient avant TMF



- Antibiothérapie d'au moins 4 jours (*pas de prise la veille au soir de la TMF*) => *vancomycine PO ou fidaxomicine*
- Préparation colique (*fin de la préparation au moins 6h avant le geste ou 3h avant si gélules*)
- Receveur à jeun à minuit la veille

# Procédures d'administration (1)

- **Voie orale (gélules)**: possible en ambulatoire  
2 X 15 gélules à 24h d'intervalle  
Sous la surveillance d'une infirmière  
Délai maximal pour ingérer les gélules: 4h
- **Voie haute**: par SND ou SNG  
100 à 200ml d'une suspension à administrer par sonde  
entérale  
2 à 4 seringues ND, administration 50ml en 2 min (rinçage de la  
sonde à l'eau et sonde restée en place durant 30 min après)

# Procédures d'administration (2)

- **Voie basse:**

- Par voie rectale:

- 500 mL d'une suspension pour lavement rectal dans 1 poche à lavement (le patient doit rester allongé en décubitus latéral au minimum durant 2h après l'administration du lavement)

- Par coloscopie:

- 200-300 mL d'une suspension : 4-6 seringues avec embout adaptable sur un canal opérateur de coloscope

# Surveillance le jour de la TMF

- Surveillance clinique toutes les heures pendant **4h**
- Reprise d'une alimentation normale 4 heures après la TMF en l'absence de complications
- Surveillance sur la nuit en hospitalisation ou sortie à H+4 en fonction du contexte clinique (prise en charge HDJ)
- Fiche de suivi: notification si présence de nausées, fièvre, douleur

# Contexte de crise sanitaire

Nov.  
2019

- Emergence d'1 épidémie de pneumonies de cause inconnue, décrite d'allure virale, dans la ville de Wuhan

Déc.  
2019

- OMS alertée par apparition de plusieurs cas de ces pneumonies d'origine inconnue

Janv.  
2020

- Autorités chinoises déterminent que ces cas sont provoqués par 1 nouveau coronavirus « 2019-nCoV ». OMS déclare épidémie =USPPI
- 3 premiers cas recensés en France

Mars 2020

- SARS-CoV-2 déclaré à l'origine d'une pandémie par l'OMS
- Décisions ANSM du 16/03 ([www.gftf.fr](http://www.gftf.fr)):
  - ✓ **dons de selles suspendus** (réplication avérée du coronavirus dans le tube digestif, potentiels caractère infectieux du virus détecté dans les selles et risque de transmission via une TMF),
  - ✓ **TMF possible** si pronostic vital engagé sans alternative thérapeutique, avec transplants préparés à partir de dons collectés avant le 30/01/2020
  - ✓ Inclusion dans les essais suspendue

## Gestion de la période mars -septembre 2020 sur St Antoine

- Février – mars 2020: activité de TMF accrue
- Mi-mars 2020 suite à la décision de l'ANSM:
  - **arrêt collecte des dons**
  - **mise en quarantaine** des transplants des donneurs apparentés préparés après le 30/01/2020
  - contacts pris par les cliniciens pour **interrogatoire clinique** des donneurs et des receveurs dont la TMF a eu lieu depuis le début d'année
  - **requalification pour le soin** des transplants préparés sur la période avril 2019-novembre 2019 dans le cadre d'1 essai clinique (inclusions gelées)
- 25g de selles natives/100ml pour la voie naso-duodénale
- 50g de selles natives/300ml pour la voie colique

**Mise en forme pharmaceutique adaptée**

# Gestion de la période mars -octobre 2020 sur Saint Antoine

Août 2020

Décision ANSM 20/08: **collecte de selles et préparation des transplants** autorisées (y compris dans le cadre des essais et ATU)

- sous réserve **résultat nég de test RT-qPCR** sur selles donneur ou transplant
- **mise en quarantaine** en attendant confirmation des modalités de sécurisation des dons de selles vis-à-vis du risque SARS-CoV2

Oct 2020

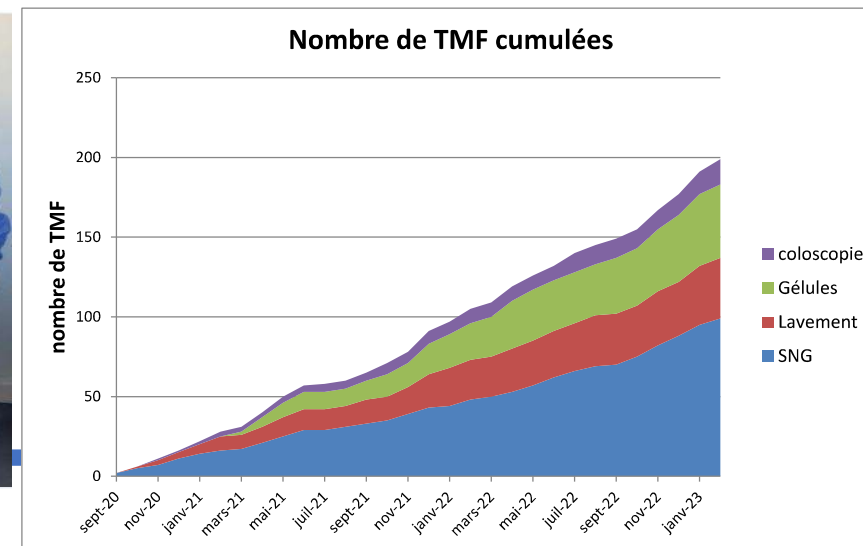
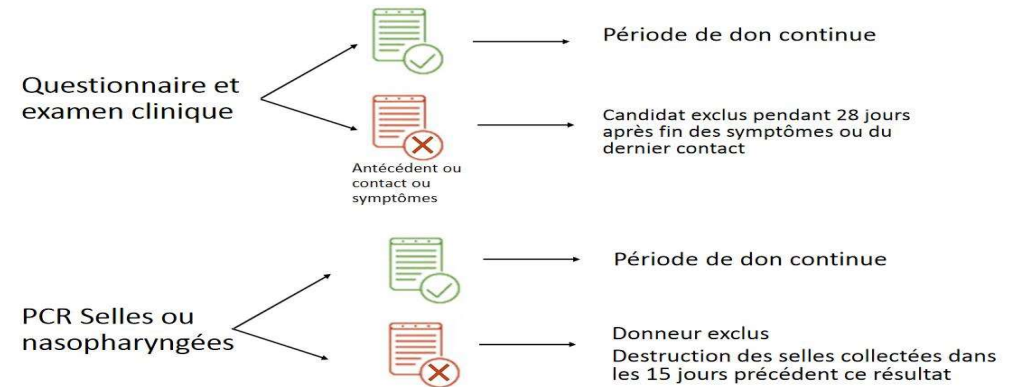
**Collecte autorisée** sous conditions relatives au risque de transmission du SARS-CoV-2:

- **Questionnaire** spécifique évaluation risque SARS-CoV-2 + **examen clinique**
- Recherche du génome viral SARS-CoV-2 par amplification génique:
  - ✓ sur prélèvement nasopharyngé : veille ou jour du 1er don, tous les 15 jours et lors dernier don
  - ✓ Sur échantillon de selles : début dons, toutes les semaines, fin de période de don



# Depuis novembre 2020

- Reprise collecte des dons
- Avec en plus des examens questionnaires et bilans biologiques habituels:
  - Questionnaire spécifique pour l'évaluation du risque SARS CoV2
  - Test PCR nasopharyngé SARS-CoV-2 à J0, J14, J28
  - Test PCR Selles SARS Cov2 1 fois par semaine durant la période de dons
- renforcement des mesures de protection du personnel



## A retenir!

- TMF n'est pas un médicament comme les autres
- Seule indication d'ICDr
- Essais cliniques
- Compassionnel => commission GFTF
- Préparations selon les recommandations de l'ANSM
- Difficultés logistiques à toutes les étapes (sélection donneurs, préparation, quarantaine, stabilité, dispensation/transport)

**DON DE SELLES**  
une autre façon  
de faire avancer la médecine.



<http://saintantoine.aphp.fr/dondeselles/>



### Médecins experts

Pr. Harry Sokol  
Dr. Alexandre Bleibtreu  
Dr. Cecilia Landman  
Dr. Paul Mc Lellan



### Pharmacie

Dr. Anne-Christine Joly  
Pr. Nathalie Kapel  
Dr Rachel Sintes  
Gabriele Navelli  
Sandrine Delage



### Infirmière coordination

Sandrine Truong



### Microbiologie

Bactériologie

Pr. Nicolas Veziris  
Dr. Valérie Lalande  
Pr. Frederic Barbut

Virologie

Pr. Laurence Morand-Joubert  
Dr. Aurélie Schnuriger



Parasitologie

Pr. Christophe  
Hennequin  
Dr. Alicia Moreno

# GFTF

Groupe Français de Transplantation Féciale

## 5ème journée scientifique du Groupe Français de Transplantation Féciale



Vendredi 16 juin 2023  
9h - 17h



Faculté de Médecine site Necker  
156 rue de Vaugirard  
75015 Paris

**Etat des lieux de la TMF en France**

**Statut de la TMF : vers une harmonisation européenne ?**

**TMF et syndrome métabolique**

**Actualités scientifiques et point sur les essais en cours**

**Questions aux experts**

**Visite des stands**

ADARE  
PHARMA SOLUTIONS

BIOCODEX  
Microbiota Institute

Havea Biogen

SFNCM  
GFHGMP

SFM

SFT

SNFGE

Société Nationale Française  
de Gastro-Entérologie

ASSISTANCE HÔPITALIÈRE  
PUBLIQUE DE PARIS  
CENTRE TMF  
AP-HP

## Programme

9h : Accueil des participants

9h25-9h30 : Mot de bienvenue (Harry Sokol)

9h30-11h : Utilisation de la TMF en France

Modérateur : Julien Scanzi

- 9h30 : Etat des lieux de la TMF en France (Nicolas Benech)
- 10h : Cas de TMF en compassionnel : analyse des données (Paul Nicolas-Vullierme)
- 10h30 : TMF et syndrome métabolique (Judith Aron-Wisniewsky)

11h00-11h30 : Pause, visite des stands

11h30-12h30 : Statut de la TMF : vers une harmonisation européenne ?

Modérateur : Laurent Alric

- 11h30 : Etat des lieux en Europe et US (Tatiana Galpérine)
- 12h : Évolution des pratiques de préparation de la TMF (Anne-Christine Joly)

12h30-14h : Pause déjeuner

14h-15h30 : TMF : du donneur au receveur

Modérateur : Frédéric Barbut

- 14h : Dientamoeba fragilis et Blastocystis hominis : parasites ou saprophytes chez les donneurs de selles ? (Nathalie Kapel)
- 14h30 : Dynamique d'implantation des souches après TMF (Harry Sokol)
- 15h : Transfert de microbiote en modèle animal : quelle est la meilleure recette ? (Tiphaine Le Roy)

15h30-16h : Pause, visite des stands

16h00-16h30 : Actualités

Modérateur : Bénédicte Pigneur

16h : Point sur les essais en cours en France (Bénédicte Pigneur)

16h15 : Registre COSMIC (Harry Sokol)

16h30-17h : Questions aux experts

17h00 : Conclusion

Merci de votre attention

