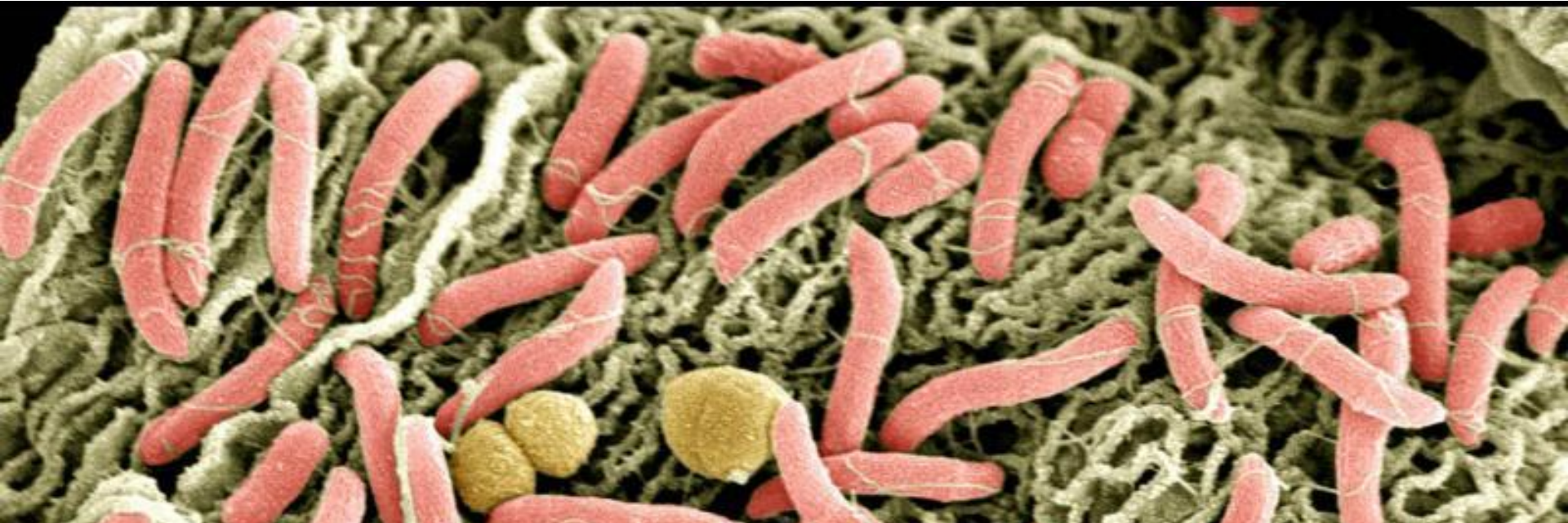


La greffe de flore intestinale

Une nouvelle option thérapeutique?

Dr G WIEËRS MD PhD
Interniste, infectiologue
Clinique Saint-Pierre Ottignies

Introduction



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

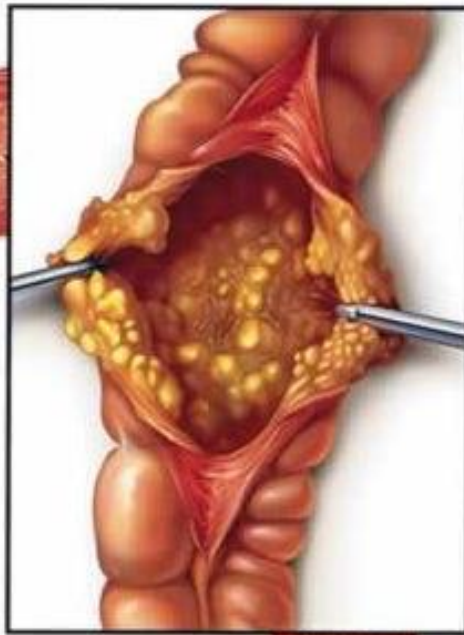
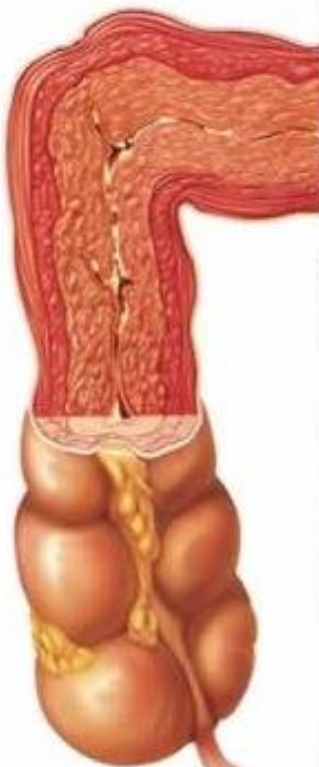
JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

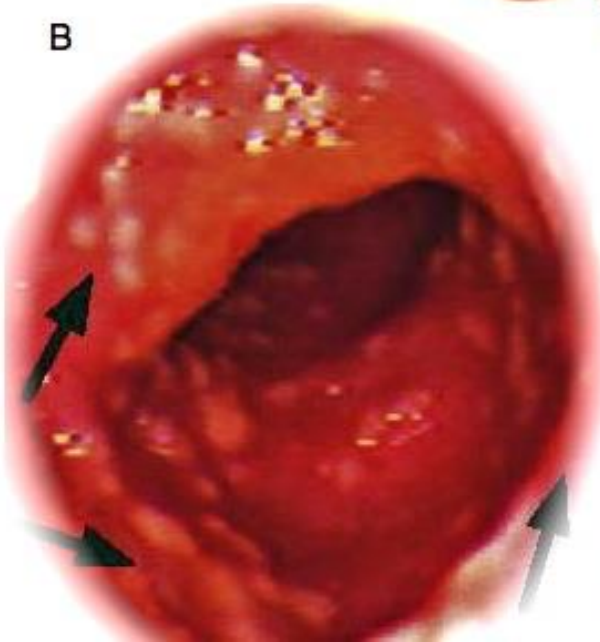
Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

A



F. CORL

B



C



La population étudiée

- I. Rechute de colite a C.difficile après un R/ bien conduit
 - Metronidazole 500mg 3/J pour >10j
 - Vancomycine 125mg 4/J pour > 10j
- II. Diarrhée: >3 selles liquides/j durant 2j ou >8/48h
- III. C.difficile toxine +
- IV. Exclus: Immunodéficience (HIV, corticothérapie, grossesse) autre infection traitée par AB, soins intensifs, sous R/vasopresseur

Le protocole de la greffe

1) Greffe de flore intestinale

-500mg Vancomycine 4/J durant 5j

-Lavement par 4l de macrogol, le 5^e jour de Vanco

-Infusion du « donor feces » par sonde nasoduodénale

2) Traitement standard par Vancomycine 500mg, 4/j 14j

3) Traitement standard précédé par un lavement

Les rechutes ont été traitées par greffe de flore

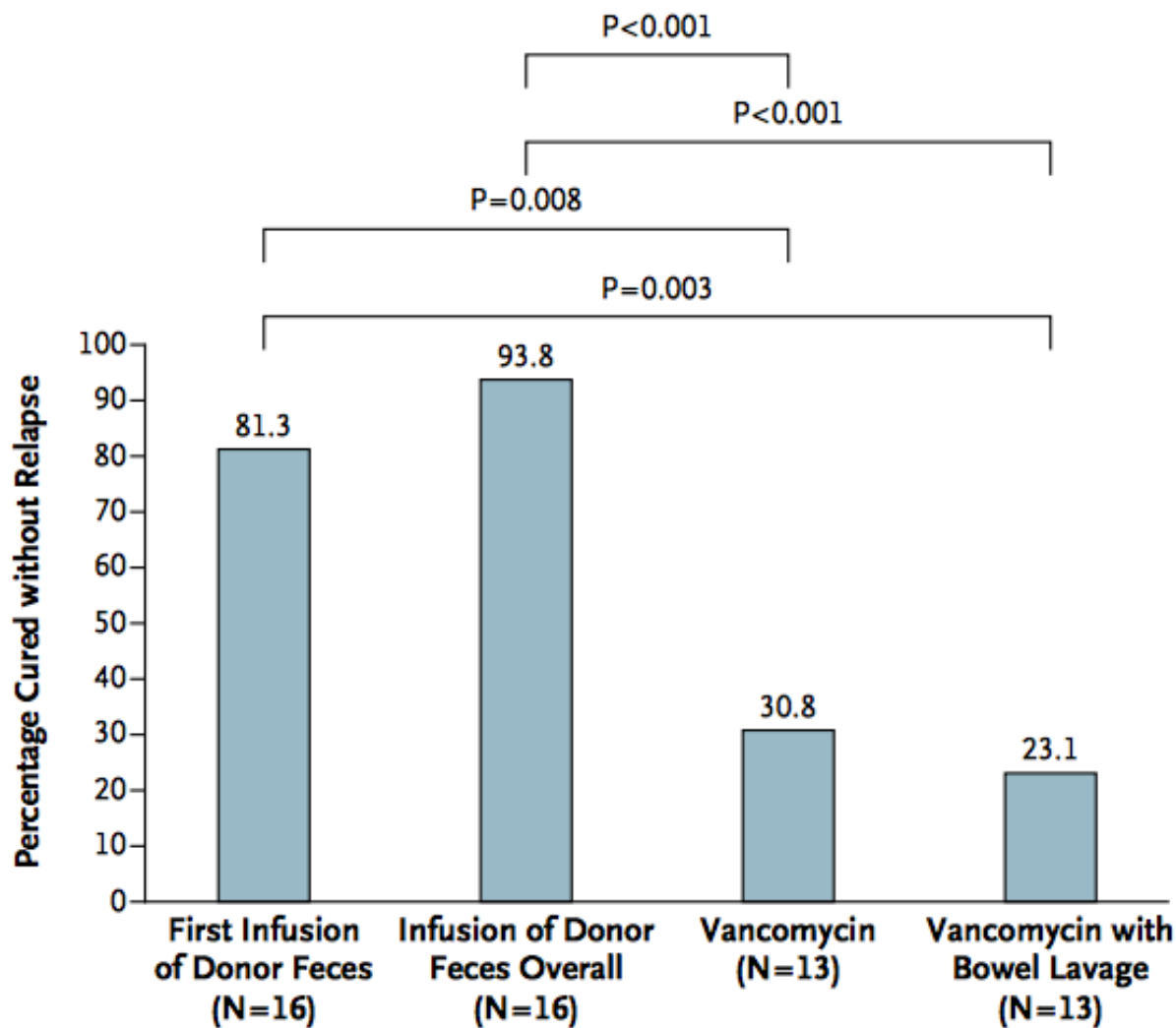


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

La greffe de flore intestinale

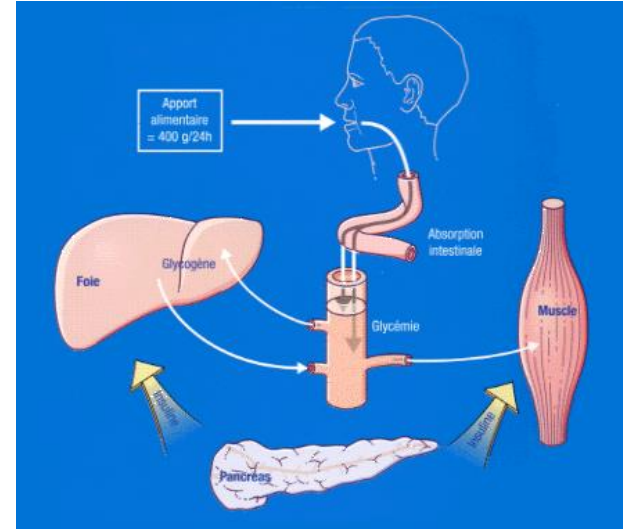


La « dysbiose »

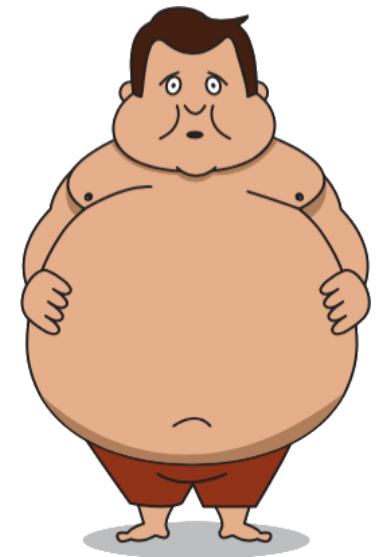
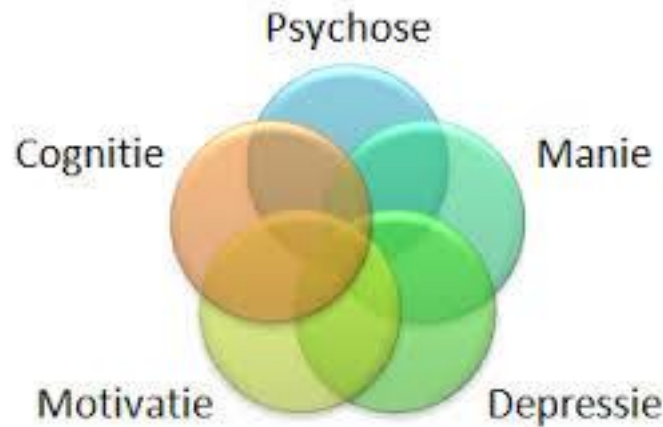








Association Lupus Erythémateux











Restauration de la diversité

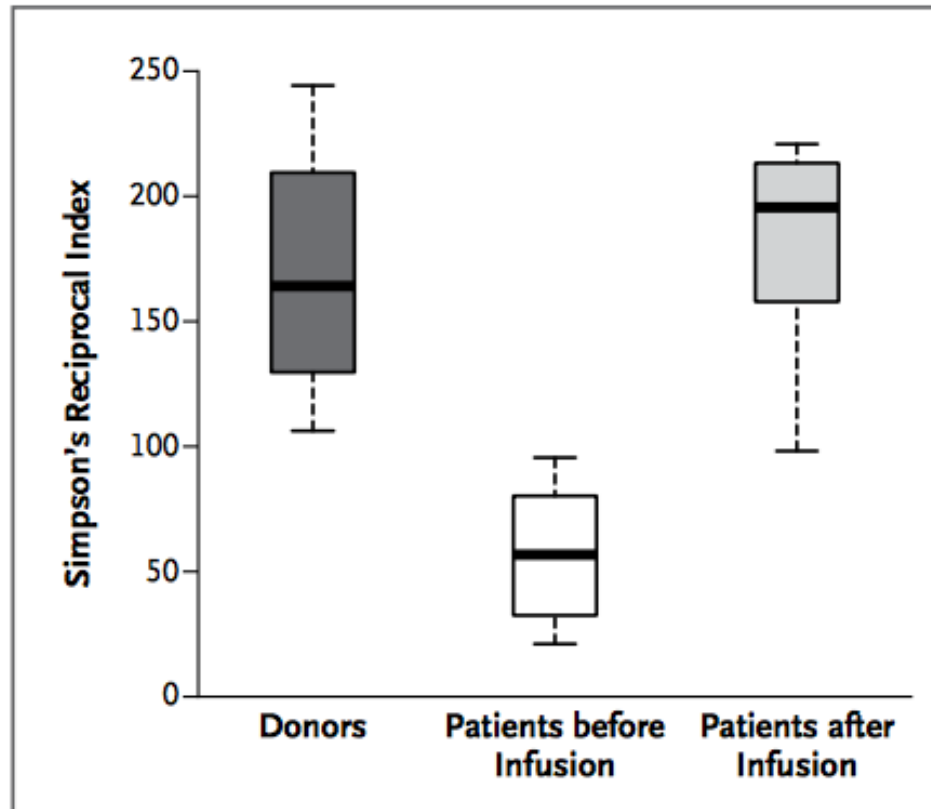


Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

Le Donneur



La sélection du donneur

Donneurs volontaires de moins de 60 ans (familial)

Questionnaire de comportements a risque

Aspect normal des selles et recherche de:

- Parasites dont Blastomycose, Dientamoeba
- Bactéries: C.difficile et germes entéropathogènes

Sérologies pour

- HAV, HBV, HCV, HIV, HTLV-1 et 2, CMV, EBV, Treponema pallidum, Strongiloides stercoralis et Entamoeba histolytica
- Screening tous les 4 mois

Tableau 2 : Contrôles sérologiques

	SANG
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Treponema pallidum</i>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> • HIV¹ • HTLV • Virus des hépatites A (IgM), B¹ et C¹ • CMV / EBV²
Parasites ³	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloïdes stercoralis</i>³

1. De préférence recherche de virus (via une *Polymerase chain reaction* (PCR)) en plus de la sérologie
2. Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur (receveur immuno-déprimé, femme enceinte)
3. Recherche facultative : uniquement si l'anamnèse du donneur le justifie (retour de zones à risque)

Tableau 3 : Contrôle du matériel fécal

	Matériel fécal
Bactéries	<p>Coproculture standard et orientée</p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Clostridium difficile</i> toxinogène▪ <i>Salmonella</i>▪ <i>Shigella</i>▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques▪ <i>Campylobacter</i> spp.• <i>Helicobacter pylori</i>¹
Virus ²	<ul style="list-style-type: none">▪ Adénovirus▪ Astrovirus▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus)▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi)▪ Rotavirus▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	<ul style="list-style-type: none">▪ Exclusion de tout parasite pathogène

1. Détection de l'antigène *Helicobacter pylori* dans le cas d'une administration du transplant par voie nasogastrique.

2. Recherche facultative : uniquement si l'anamnèse du donneur le justifie ; de préférence via un PCR ou détection des antigènes

Critères d'exclusion

Syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie ou autisme

Colon irritable ou de maladie inflammatoire du tube digestif

Diabète

Diarrhée dans les 3 mois qui précèdent le don

Antécédent de fièvre typhoïde

Maladie systémique de nature auto-immune ou inflammatoire

Cancer actif ou antécédent personnel de cancer du tube digestif

Traitement antibiotique dans les 3 mois qui précèdent le don

Chimiothérapie anti-tumorale active

Immunodépression induite par un traitement médicamenteux ou par un état pathologique

- insuffisance rénale sévère, cirrhose, éthylisme, dénutrition

Trouble des conduites alimentaires et assuétudes (alcool, drogues)

Anomalie biologique lors du bilan (ci après).
Mismatch sérologique EBV ou CMV

Critères d'exclusion relatifs

Résidence dans un pays tropical

Syndrome métabolique

Chirurgie gastro intestinale

Atopie, eczéma

Consommation d'allergènes pour le receveur

Antécédent familial de cancer du tube digestif au premier degré

Antécédent personnel de cancer

Tabagisme

Travailleur des soins de santé

PRÉPARATION DE / À LA GREFFE

Législation

Pas un médicament

- Matériel cellulaire humain
 - Traçabilité
 - En cas de greffe de matériel congelé → garder échantillon durant 30 ans

Consentement éclairé

- Donneur
- Receveur

Standardisation

Sélection du donneur: privilégier le don allogénique anonyme → création d'une banque centrale.

Analyse microbiologique et sérologique

Préparation de la suspension:

- hotte a flux

Préparation psychosociale

Conditions de transplantation:
qualification, technique au choix du

- gastro, pédiatre ou infectiologue

Suivi épidémiologique:

- enregistrement central

Formulations :

- lyophilisat en gélule, gastro, colo gauche ou totale, lavement

Préparation du donneur

Eviter les allergènes les jours avant

Un laxatif osmotique autorisé

Préparation du receveur

Pas d'avantage a l'utilisation de laxatif

- sauf pour administration par colonoscopie

Pas de preuve que le traitement antibiotique est nécessaire avant.

- Arrêt des antibiotiques au plus tôt 72h avant la greffe

IPP seulement si greffe par voie gastrique / duodénale.

- 1 dose la veille, 1 dose le jour de la greffe

Lopéramide

- prolonge le temps de séjour de la greffe dans le colon receveur

Préparation du greffon

Greffon frais

Selle données < 6h

30 à 150g de selles

Melanger dans un blender avec du NaCl 0,9%
100ml par 100ml pour ajouter 500ml

Filtrer avec des compresses

Greffon congelé

Protocole spécifique => Banque de selles

Meilleure standardisation

Efficacité identique au frais

Volume à administrer

Nasogastrique

- le max ou 250ml,
- 50ml par 3 min

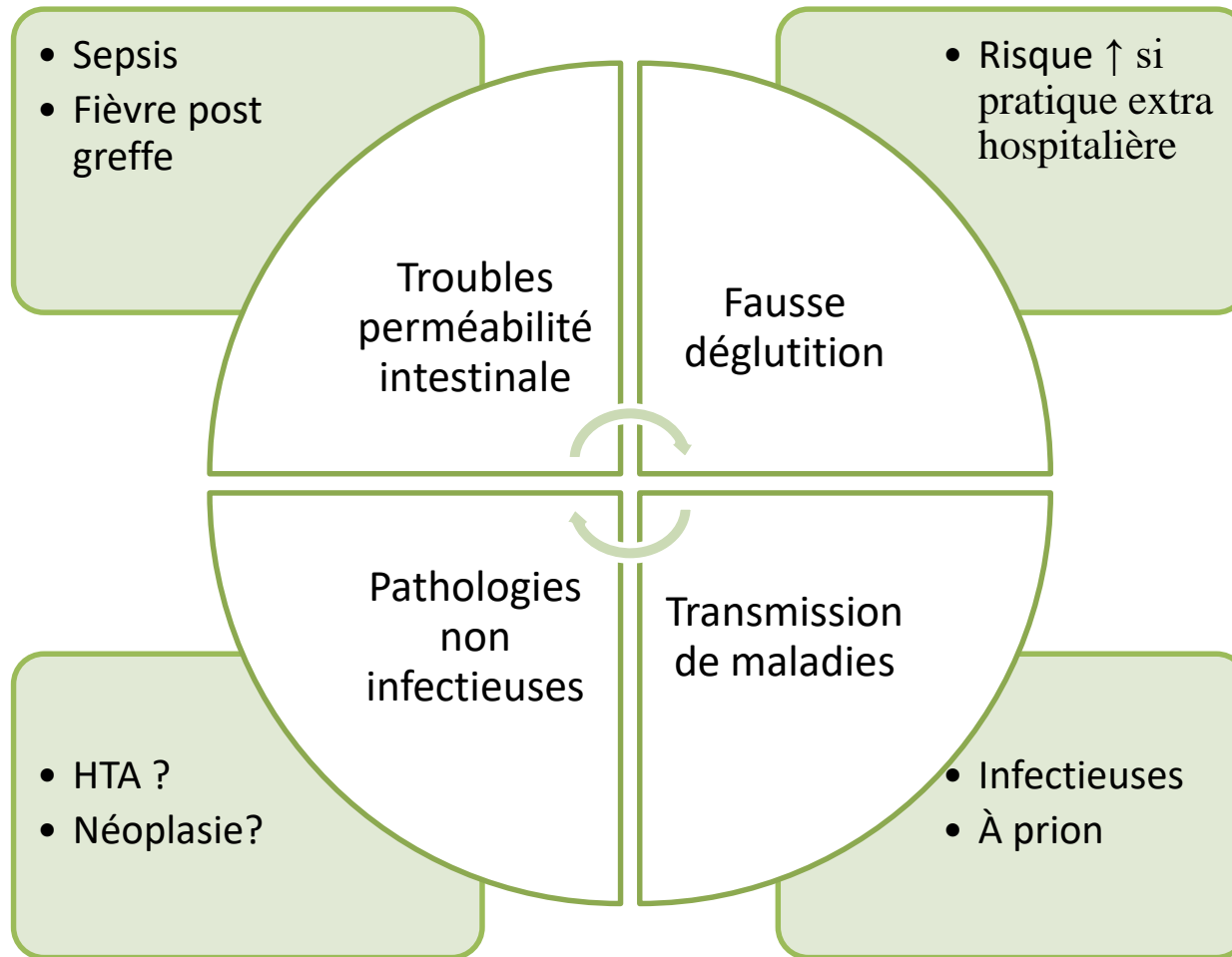
Iléo – colonoscopie

- 250 à 500ml

Cas Pédiatrique

- 25ml idéalement en 2x par voie haute
- 100 à 200 ml par voie basse

Effets indésirables



Suivi

Suivi du donneur

Relever les épisodes infectieux

- Dans les mois qui suivent

Suivi du receveur

Hospitalisation

- Au moins 6 heures de façon intensive

Contact téléphonique

- à 24 heures

Revoir

- 1 mois
- 6 mois
- 12 mois

Déclaration des effets indésirables

A signaler à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

+ suivi d'un éventuel donneur universel ou de greffons congelés

Traçabilité

Du donneur et du receveur

- Registre national

Du microbiote

- PCR 16S
- Très cher

Coût

Prise en charge par l'INAMI

- Des analyses de laboratoire nécessaires pour le screening

QUELLES INDICATIONS ?

Un développement similaire de produits s'est déroulé dans le domaine de la santé des animaux de rente (élevage) notamment. Depuis plus de 20 ans, des produits fabriqués à partir de matières fécales d'animaux exempts de micro-organismes pathogènes spécifiques ont été testés et ont donné naissance à des produits commerciaux utilisés, notamment, pour l'établissement du microbiote digestif initiale chez les volailles afin de les protéger de l'infection par des agents pathogènes ou pour augmenter leurs performances zootechniques (Kerr et al., 2013). De plus en plus, le secteur s'oriente vers la sélection d'un cocktail de souches d'origine digestive plutôt que vers des populations microbiennes non définies pour des raisons de reproductibilité et de sécurité (Bhaskaran et al., 2011 ; Kerr et al., 2013). La législation européenne a fixé les règles pour l'autorisation de tels produits via le Règlement CE N°1831/2003 relatifs aux additifs utilisés en alimentation animale et ses textes d'application. Un examen scientifique des demandes par l'Autorité européenne de Sécurité des Aliments (AESAs) est également requis (EU, 2003 ; EU 2008).

Quel âge ont ces poulets?

Lequel à reçu des probiotiques?



Recommandations du CSS

Tableau 1 : Indications pour une transplantation de matériel fécal en cas d'infections à *Clostridium difficile* (Holvoet et al., 2014 ; Moore et al., 2014)

1	Infections récidivantes à <i>Clostridium difficile</i>
	Après plusieurs récurrences*
2	Infections réfractaires à <i>Clostridium difficile</i>
	Ne réagissant pas à une antibiothérapie adéquate prise depuis au moins 7 jours (Vancomycine, métronidazole, fidaxomicin).
3	Infections sévères à <i>Clostridium difficile</i>
	Ne réagissant pas à une antibiothérapie dans les 48 heures et patient dont l'état s'aggrave

ALTERNATIVES

Mélange de bactéries cultivées en laboratoire

=> Succès thérapeutique de 97%

(2014, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - FOX, 2014).

Mais...

Usage vétérinaire a visée de prévention

-Préférence d'un cocktail de souches digestives

-Coût...

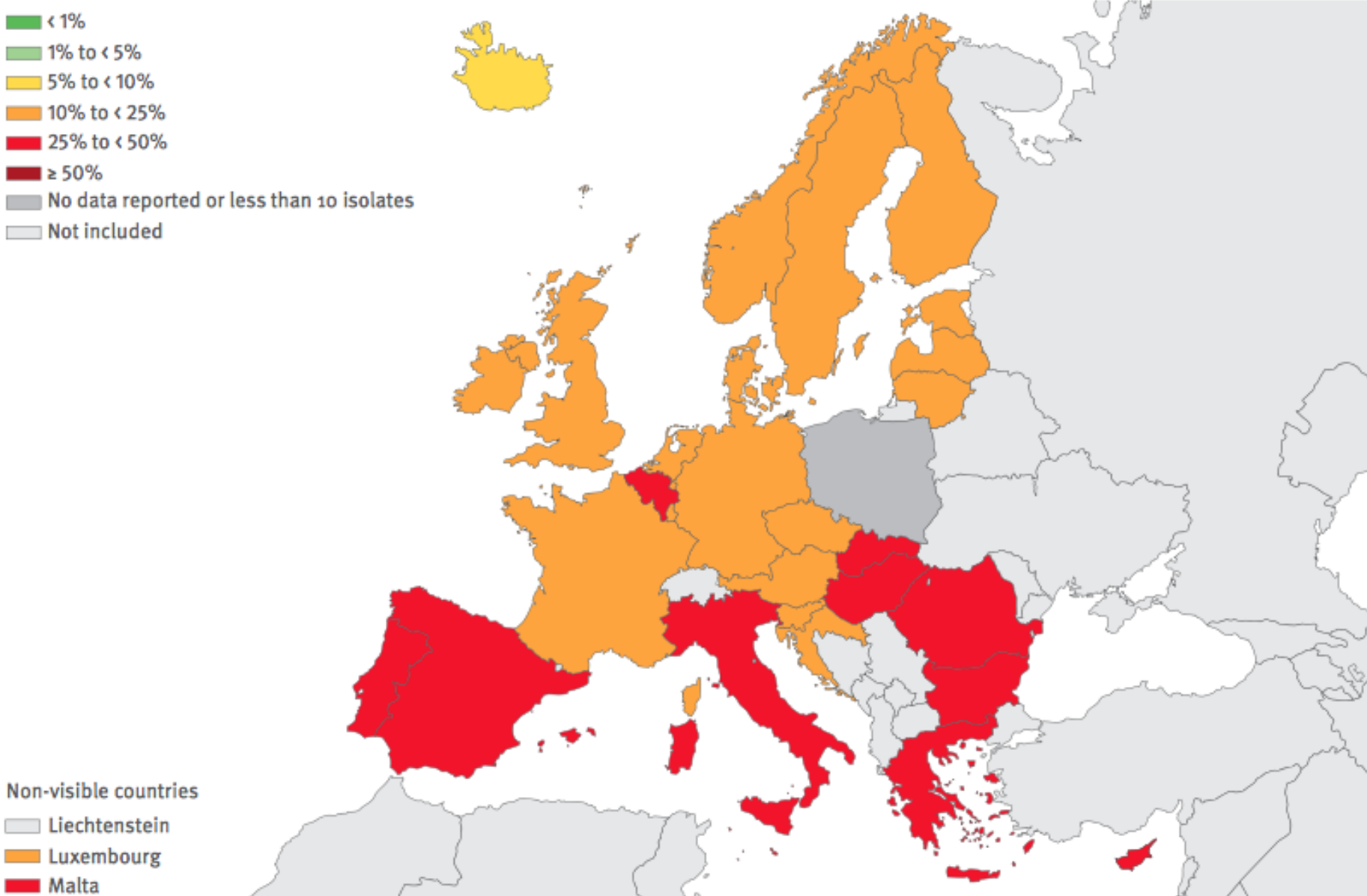
AUTRES INDICATIONS

Pour toute indication autre que les trois situations cliniques décrites pour le *Clostridium difficile*, l'évidence scientifique est préliminaire et donc l'application ne peut se faire que dans le cadre d'une étude clinique (recherche scientifique approuvée par un comité d'éthique). D'autres pathologies (caractérisées par une dysbiose) représentent des indications potentielles, telles que par exemple les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes, les désordres neuropsychiatriques (ANSM, 2014 ; Aroniadis et al., 2014) et l'autisme (Aroniadis et al., 2013 ; Holvoet et al., 2014). Il s'agit essentiellement d'études cliniques de petite taille, généralement non contrôlées ou de cas isolés rapportés (*case reports*). Ces approches thérapeutiques restent donc à l'heure actuelle à l'état expérimental (Jalanka-Tuovinen et al., 2014; Jeffery et al., 2011; Joossens et al., 2011; Machiels et al., 2014; Pham & Lawley, 2014; Rajilić-Stojanović et al., 2011; Sobhani et al., 2013; Williams et al., 2011).

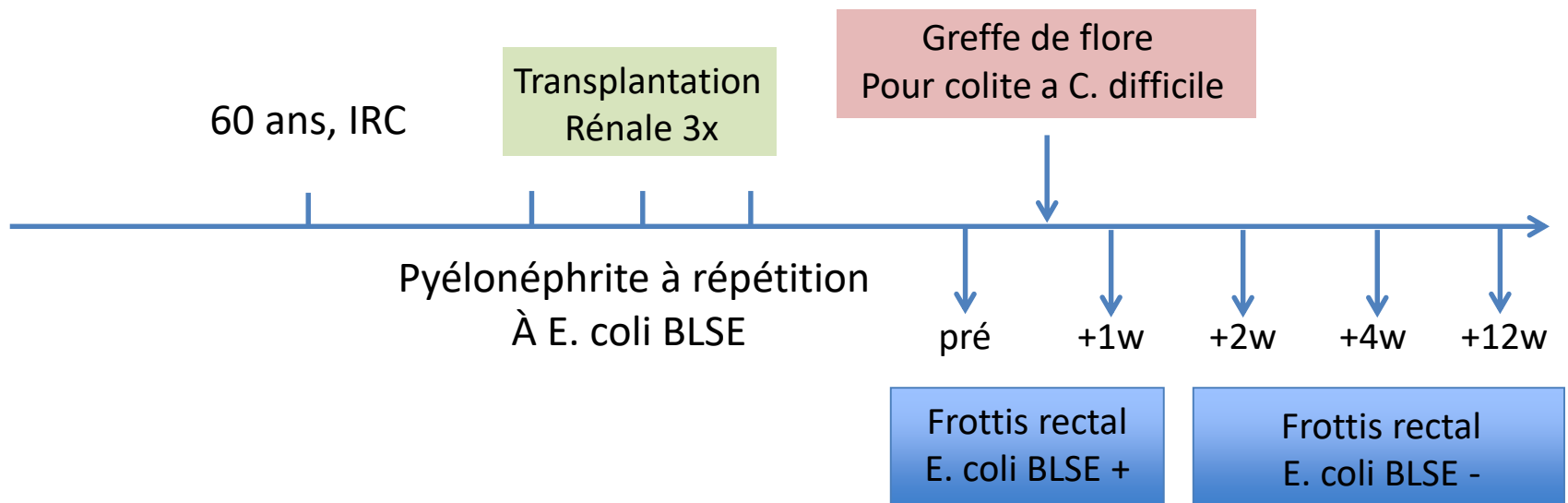
La transplantation de matériel fécal pourrait également représenter un intérêt potentiel dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries potentiellement pathogènes (ANSM, 2014). A ce jour, il n'y a pas de preuve scientifique.

Super bugs

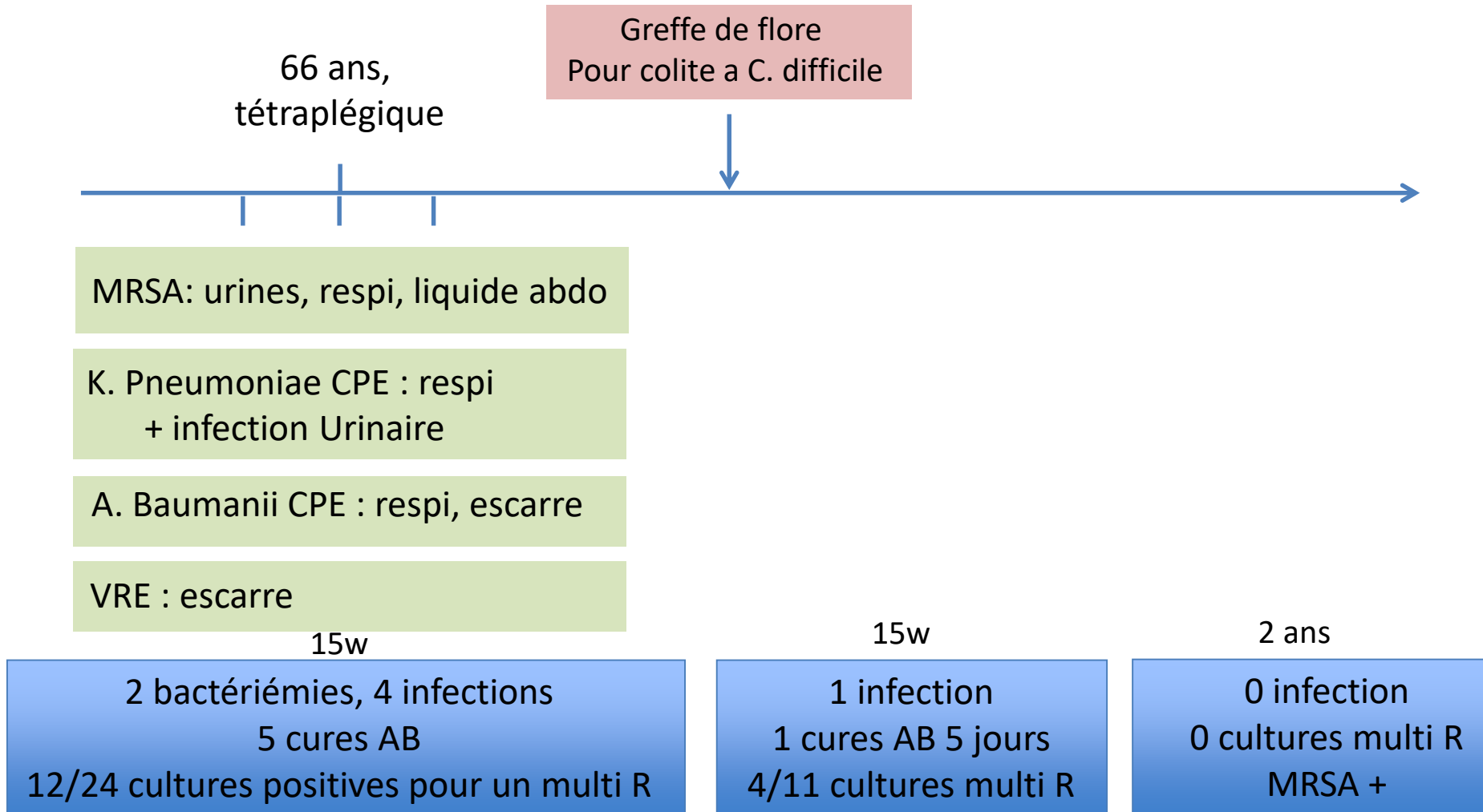
Figure 3.1. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2014



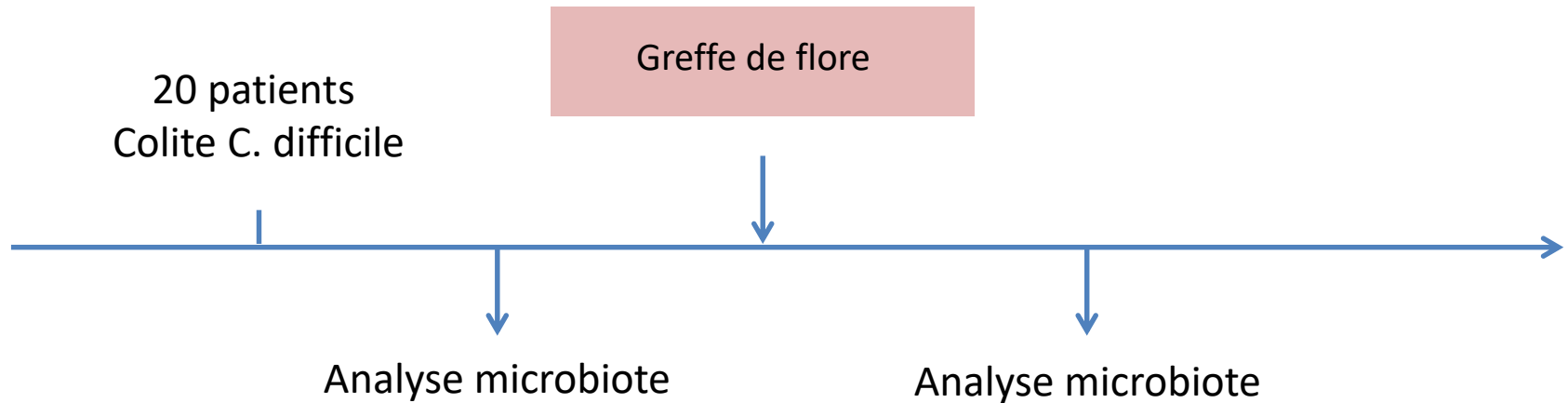
Une décolonisation semble possible



Une décolonisation semble possible (2)



Une décolonisation semble possible (3)



Analyse microbiote + recherche de gènes associés à une résistance aux antibiotiques

=> Diminution significative du nombre de gènes de résistance après greffe de flore



**Conseil
Supérieur de la Santé**

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9202

Recommandations concernant les indications thérapeutiques, les procédures, la sécurité et la qualité de la transplantation de matériel fécal

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on the safety and quality of fecal transplantation in humans. The recommended indication for fecal transplantation is recurrent or refractory Clostridium difficile infection.

Mars 2015

The image features a classic hypnotic spiral background, consisting of concentric circles that create a sense of depth and motion. The colors transition from a dark red at the center to a black at the outer edges. Overlaid on this background is the iconic phrase "That's all Folks!" written in a white, elegant cursive script. The text is positioned diagonally across the center of the spiral, with the word "Folks!" being particularly prominent.

That's all Folks!