



Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution



Transfert de microbiote fécal

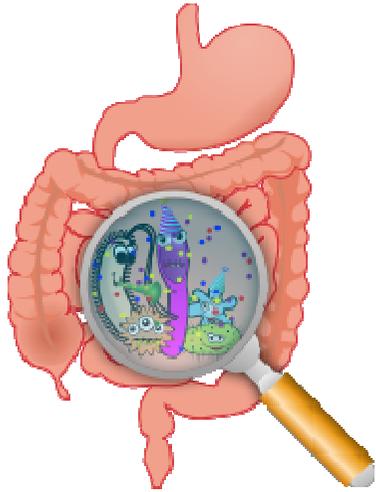
17 Novembre 2015

Docteur Victoire de Lastours

MCU-PH, Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon

UMR-1137, IAME Equipe « Ecology, Evolution and therapeutic of Virulence and Resistance in Bacteria » (EvREST)

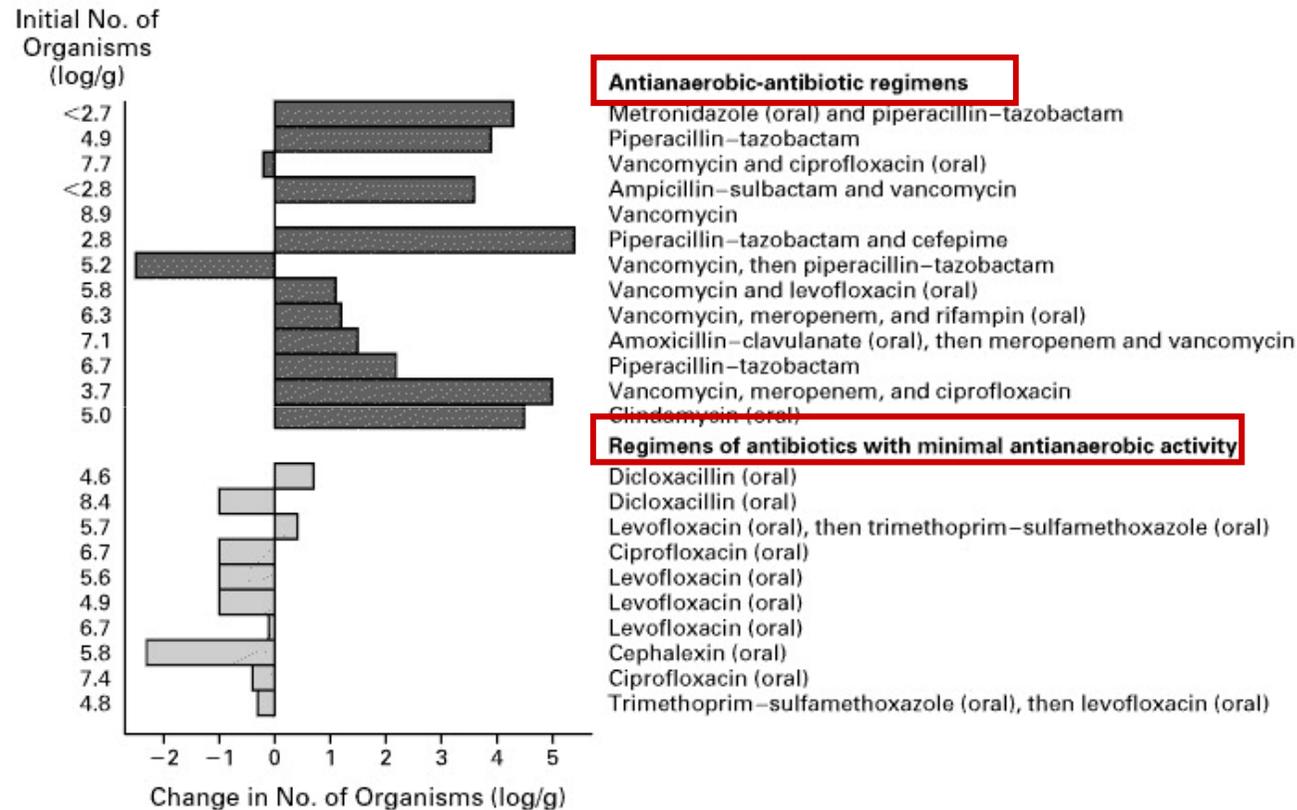




Microbiote intestinal = réservoir de résistance aux antibiotiques

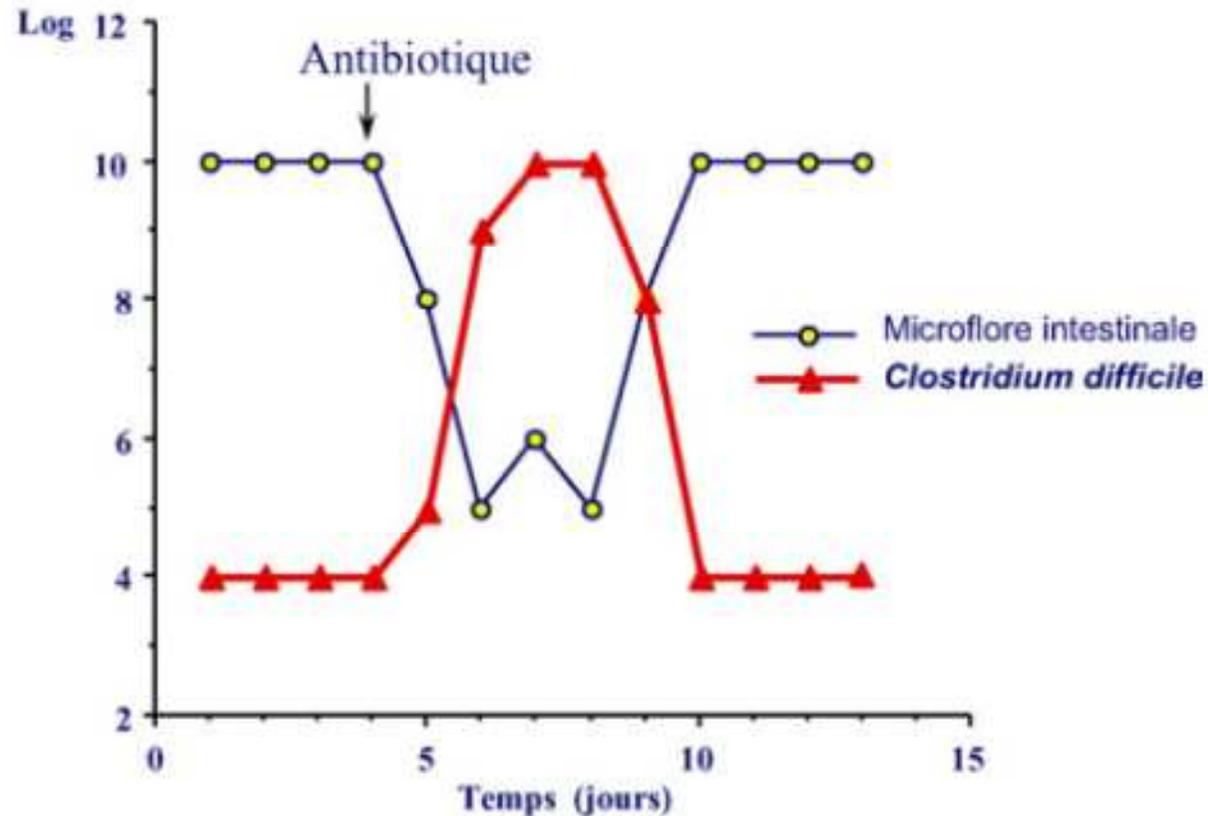
- Le microbiote intestinal est un énorme réservoir
 - # 1000 espèces bactériennes
 - # 10 fois plus de cellules bactériennes ($\#10^{15}$) que de cellules humaines
 - # 100 fois plus de gènes bactériens que de gènes humains
- Les bactéries commensales sont propices à l'émergence de la résistance aux antibiotiques
 - Multiples mécanismes de résistance
 - Multiples échanges génétiques entre bactéries et entre espèces
 - Concerne tous les sujets recevant un antibiotique

Antibiotiques : responsables de la perte de l'effet « barrière »



Effet de traitements antibiotiques sur la densité d'enterocoques résistants à la vancomycine (ERV) chez 13 patients sous régime antianaérobie et 10 sous régime à faible activité anti-anaérobie

Effet barrière et infections à *Clostridium difficile*



Effet schématique de ampicilline + metronidazole + netilmicin sur les concentrations de *C. difficile* chez des patients colonisés

Portage intestinal de bactéries multi-résistantes



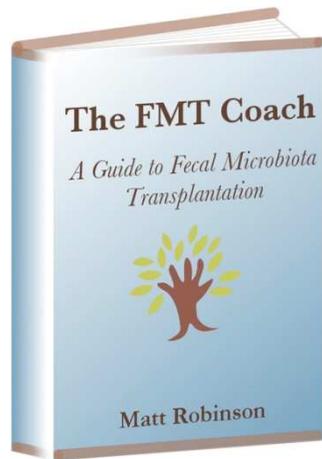
Ecologie

- Dissémination : chaque jour # 10^{10} *E. coli* / habitants excrétés dans l'environnement



Infections

- **Première étape avant infection**
- *E. coli* des infections urinaires = souches présentes dans le microbiote intestinal



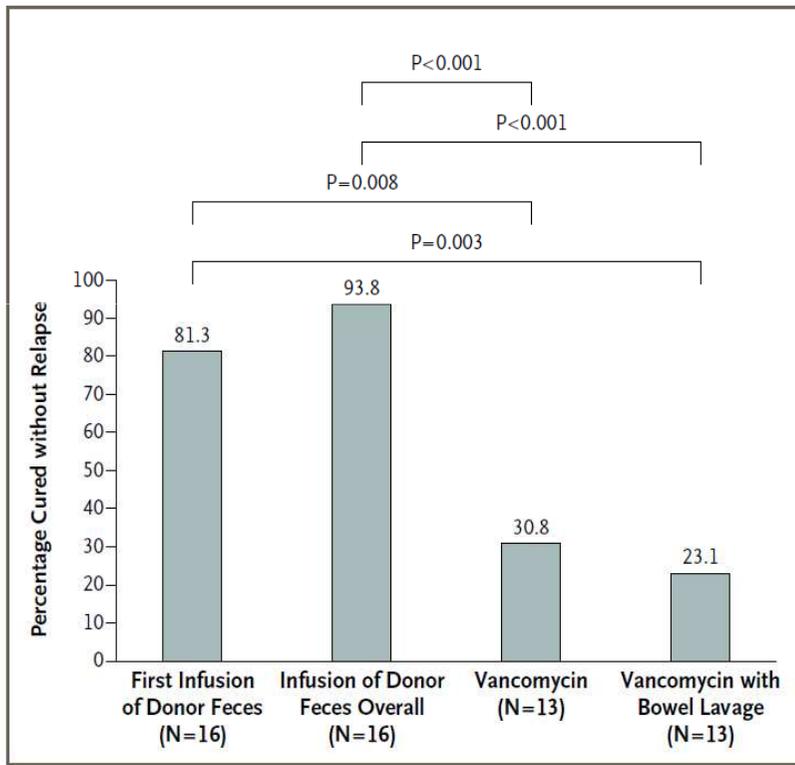
Transplantation fécale

= bactériothérapie fécale
= Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

- Objectifs
 - Réintroduire une communauté stable et exhaustive de micro-organismes intestinaux pour corriger un microbiote déséquilibré
- Dès les années 50, utilisée pour traiter les diarrhées post-antibiotiques avec efficacité
- Premières études cliniques dans les années 80 pour limiter les rechutes de diarrhées à *Clostridium difficile*
 - Nombreux cas cliniques et séries rapportées montrant une efficacité spectaculaire pour prévenir les rechutes
- Depuis 2010, modifications épidémiologiques
 - Recrudescence cas de *C. difficile*, à la fois résistants et virulents

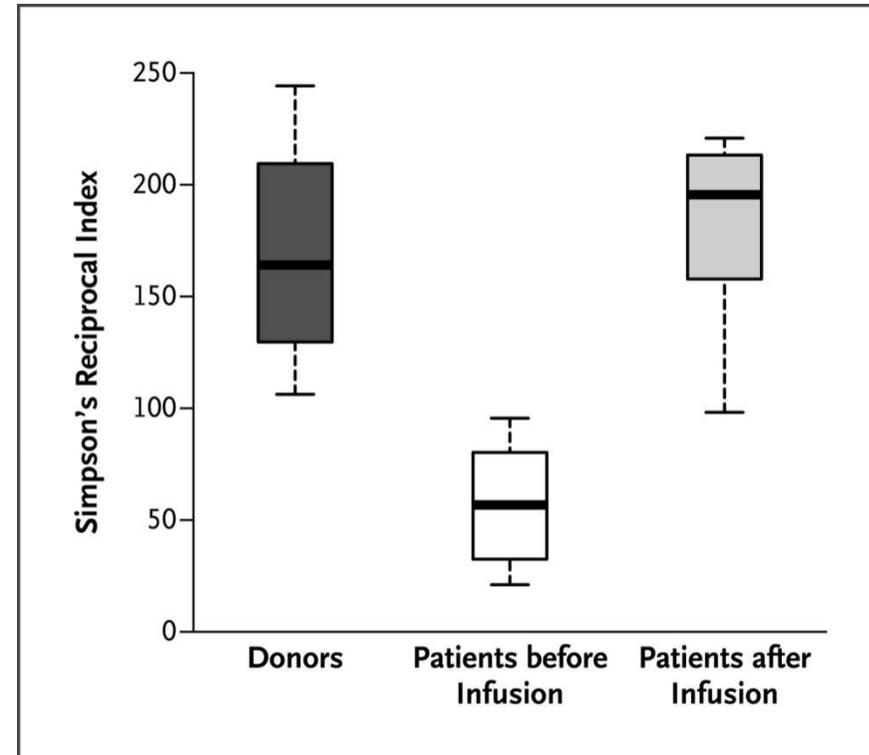
Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

n= 43 patients randomisés en 3 groupes



N=13/16 N=2/3

Étude arrêtée précocement par comité de pilotage :
patients dans le bras vancomycine pénalisés



Diversité microbienne avant et après bactériothérapie fécale
chez les patients, comparé aux donneurs sains

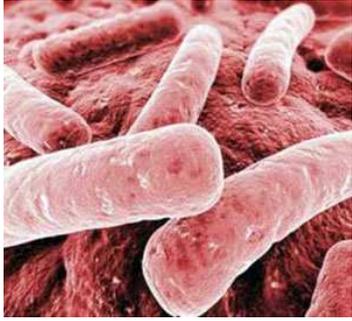
Meta-analysis plot of weighted clinical resolution rates of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile*.

Author (reference)	Sample size	Patient type (in-patient, out-patient, mixed)	CDI type (recurrent, refractory, both)	Donor (patient selected, anonymous, both)	Delivery modality	Stool sample dose/solution	Follow-up data
Kassam <i>et al.</i> (47)	27	Mixed	Both	Anonymous	Enema	150g Stool/300ml sterile water	Mean "427.3 days"
Mattila <i>et al.</i> (37)	70	Mixed	Both	Both	Colonoscopy	20–30ml Stool/ 100ml water	3 Month and 12 month
Kelly <i>et al.</i> (43)	26	Out-patient	Recurrent	Patient selected	Colonoscopy	6–8 Tablespoon stool/ 1,000ml sterile water or saline; total aliquoted dose 500–960ml	Mean "10.7 months (range 2–30 months)"
Polak <i>et al.</i> (44)	15	NR	Recurrent	Patient selected	Nasojejunal tube	20–50g Stool/dilute in 50ml saline	NR
Mellows <i>et al.</i> (39)	13	Mixed	Both	Patient selected	Colonoscopy	Stool amount NR/saline (amount NR); Total aliquoted dose 300–600cc	Mean "5 months (range 1–10 months)"
Garborg <i>et al.</i> (40)	40	Mixed	Recurrent	Patient selected	Gastroscopy, Colonoscopy	50–100g Stool/ 250ml saline; total aliquoted dose ~200ml	NR
Rohlke <i>et al.</i> (38)	19	Out-patient	Recurrent	Patient selected	Colonoscopy	Variable (full quantity-"several ounces")/ saline (amount: NR); total aliquoted dose 200–300cc	Mean "27.2 months (range 6–65 months)"
Yoon <i>et al.</i> (45)	12	NR	Both	Patient selected	Colonoscopy	Stool amount NR/1,000ml saline; total aliquoted dose ~250–400cc	Mean NR; range "3 weeks to 8 years"
MacConnachie <i>et al.</i> (41)	15	Mixed	Recurrent	Patient selected	Nasogastric tube	30g Stool/150ml saline; total aliquoted dose 30ml	Mean NR; median 16 weeks (range 4–24 weeks)
Aas <i>et al.</i> (46)	18	Mixed	Recurrent	Both	Nasogastric tube	30g Stool/50–70ml saline; total aliquoted dose 25ml	90 Days
Lund-Tonnesen <i>et al.</i> (42)	18	In-patient	Unclear	Anonymous	Colonoscopy, Gastrostomy tube	5–10g Stool/milk (amount: NR)	"2–3 Weeks"

- Au total : 89% efficacité

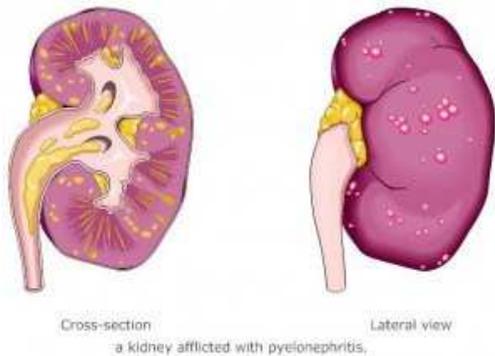
- BF recommandée (rang A-1) pour les colites à *C. difficile* récurrentes ou réfractaires malgré des antibiothérapies répétées

- En 1^{ère} ligne si signes de gravité



L'histoire d'une fillette de 13 ans

- 2010. Syndrome d'activation macrophagique sévère ayant nécessité un traitement par corticoïdes et VP16
 - Multiples prises d'antibiotiques pour infections sévères
- 01/2011. Hémocultures à *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémase (KPC)
 - Bactériémie pendant 33 jours; arthrite septique des 2 genoux + hanche G
 - Traitement par Doripenem + colimycine+ rifampicine 6 semaines
 - À la fin du traitement: colonisation intestinale persistante par la KPC
- 10/2012. rechute avec ostéomyélite à KPC et hémocultures +
 - Nouveau traitement identique
 - Persistance de la colonisation intestinale à distance du traitement
- 11/2012. décision de BF avec les selles de son frère
 - Par sonde naso-duodénale
 - 1 infusion de 25mL de selles homogénéisée et filtrées
 - À S2, M4, M8 : absence de colonisation intestinale par KPC
 - Pas de rechute d'infection avec 2 ans de recul



Homme de 60 ans

- Greffé rénal (x2)
- 8 épisodes en 1 an de pyélonéphrites sur greffon à *E. coli* BLSE
- Responsable de la perte de fonction rénale → dialyse
- Colonisation fécale par *E. coli* BLSE
- BF en Mai 2013 par sonde naso-gastrique (donneur sain anonyme)
 - Nausées et crampes abdominales pendant 48h après la BF
 - Semaine 1: dépistage rectal toujours +
 - À S2: dépistage négatif de façon persistante
 - Recul de 12 semaines sans infection urinaire et sans nouvelle colonisation rectale



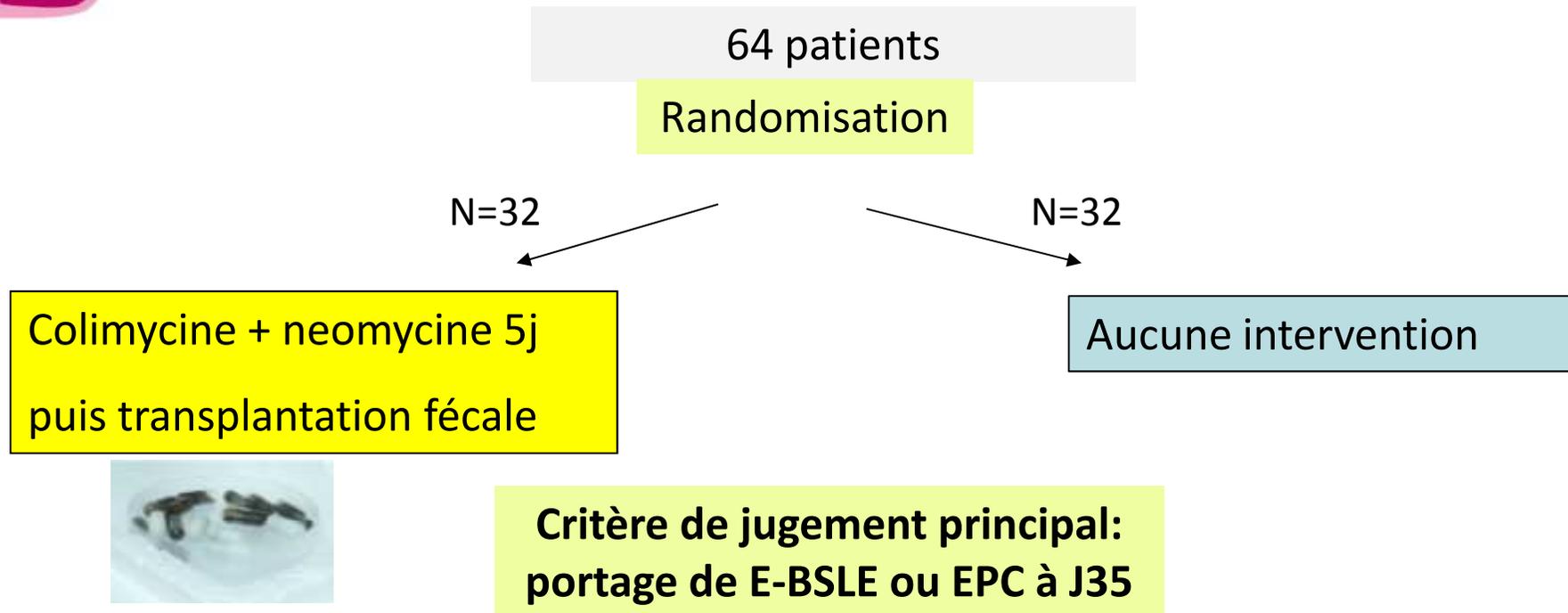
R-GNOSIS

Resistance of Gram-Negative Organisms:

Studying Intervention Strategies

Étude randomisée ouverte contrôlée multicentrique internationale

- Objectifs :
 - Déterminer l'efficacité d'une thérapie antibiotique de décolonisation (colimycine + neomycine) suivie par une bactériothérapie fécale pour la décolonisation de patients porteurs d'entérobactéries – BLSE et Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- 4 centres: Suisse (PI: Pr Stephan Harbarth), Israël, Pays-Bas, France (APHP)



Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Patients adultes (âge >= 18 à la date d'inclusion) ● Patients ayant signés un consentement éclairé + affilié à un régime de sécurité sociale ● Portage intestinal documenté de E-BLSE et / ou EPC sur une coproculture à l'inclusion (visite 0) ● Pour les <u>patients colonisés par E-BLSE uniquement</u> : au moins un épisode infectieux symptomatique avec E-BLSE ayant nécessité un traitement antibiotique au cours des 180 jours précédant la date d'inclusion (basé sur le dernier jour d'antibiothérapie prescrit pour cette infection)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Antibiothérapie systémique en cours le jour de l'inclusion, quelle que soit la molécule ● Immunodépression sévère

Transplantation fécale

Aspects techniques et réglementaires

La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

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

Choix du donneur

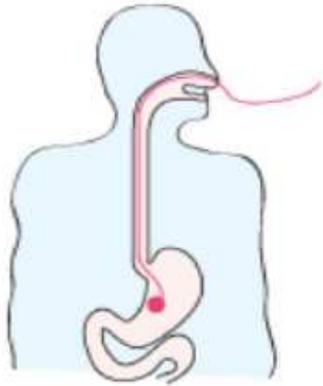
Pour résumer : profil « idéal » du donneur

- Age : 18-65 ans
- IMC < 30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux (*cf. liste proposée en annexe 1*)

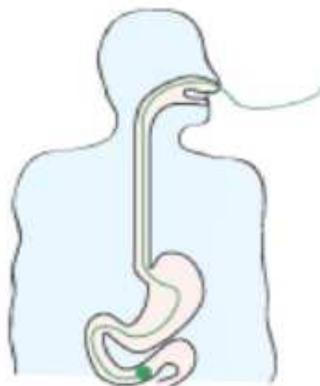
Toutefois, le choix d'un **donneur anonyme** est préconisé considérant les principes généraux régissant

- Véracité de la réponse du donneur compromise si risque d'être rejeté
- Difficultés d'annonce en cas de rejet

Modes d'administration



sonde
nasogastrique



sonde
nasojejunale



- Dans la colite à *C. difficile*: efficacité similaire de tous les modes d'administration
 - Une étude pilote comparant SNG et coloscopie
 - Absence de travail randomisé
- Autres indications: pas de données

Cammarotta, J Clin Gastroenterol 2014

Youngster, Clin Infect Dis 2014

Risques ?

- Risques court terme
 - Nausées, crampes abdominales, troubles du transit rapportés dans les 3h suivant l'administration (chez 15/16 patients dans l'étude randomisée)
 - Risques liés au mode d'administration (coloscopie, inhalations...)
- Risques au long cours
 - Risque infectieux (virus, prions, agents inconnus?)
 - Sélection des donneurs
 - Données rassurantes dans un essai chez 80 patients immunodéprimés avec rechute de *C. difficile*: aucun cas d'infection liés à la BF dans les 12 semaines suivantes
 - Modification du microbiote en profondeur ?
- Acceptabilité des patients / donneurs

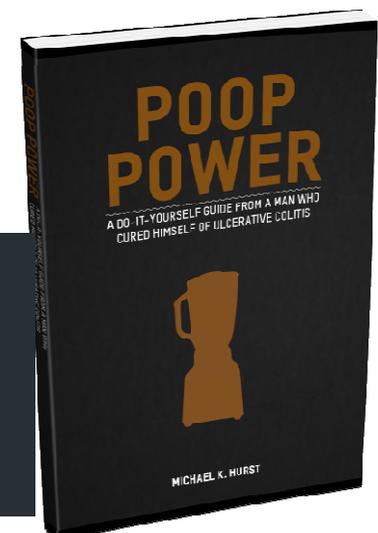
Conclusion

- Nouvelle arme thérapeutique novatrice
- Substratum physiopathologique séduisant
- Données solides pour l'infection à *C. difficile*, efficacité remarquable
- Décontamination BMR: aucune données à ce jour
- Beaucoup de questions en suspens
- Risques à moyen et long terme inconnus

À suivre...

The POWER of POOP

promoting safe, accessible fecal microbiota transplant
for all who need it



Merci de votre attention

