Transplantation du Microbiote Fécal (T.M.F.)

Définition
Concepts
Indications
Méthodes
Perspectives d'avenir

Dr ANDRE Vincent MARVEJOLS 48100

T.M.F.: Principe

- Introduction d’un microbiote sain sous forme d’une suspension fécale dans un intestin au microbiote malade (dysbiose) potentiellement pathogène.

Regain d'intérêt

- **Augmentation de l'incidence et mortalité des infections à Clostridium Difficile / USA en 2011: 453 000 cas,**

  29 000décés, Première cause d'infection nosocomiale, $1.5billons.

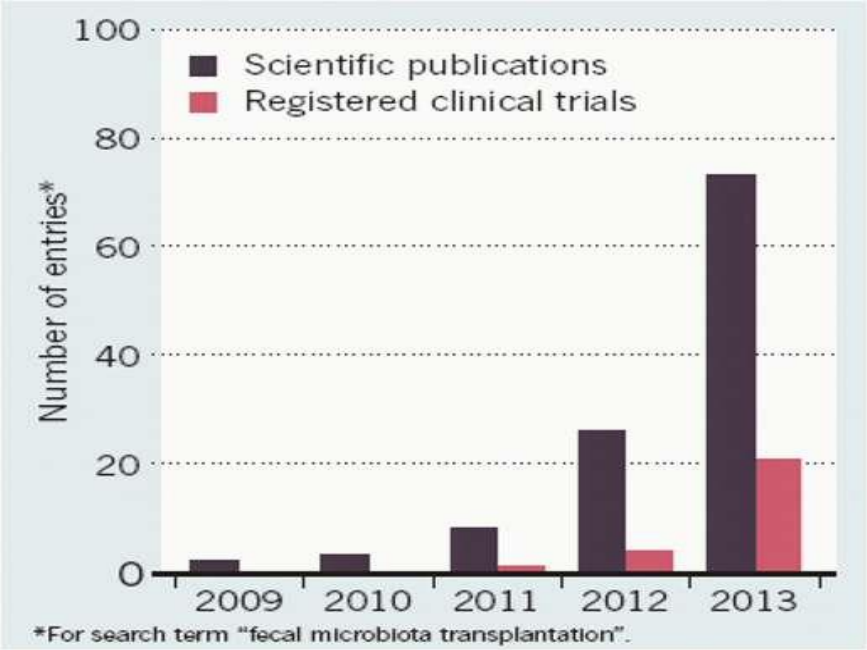
  ≠ France? (Ignorée pour la moitié).

- **Meilleure Efficacité de la TMF/Antibiotiques.**

- **Pyroséquençage ARN16s du métagénome ou microbiome, classement en entérotypes.**

Intérêt pour la T.M.F.

Interest in FMT



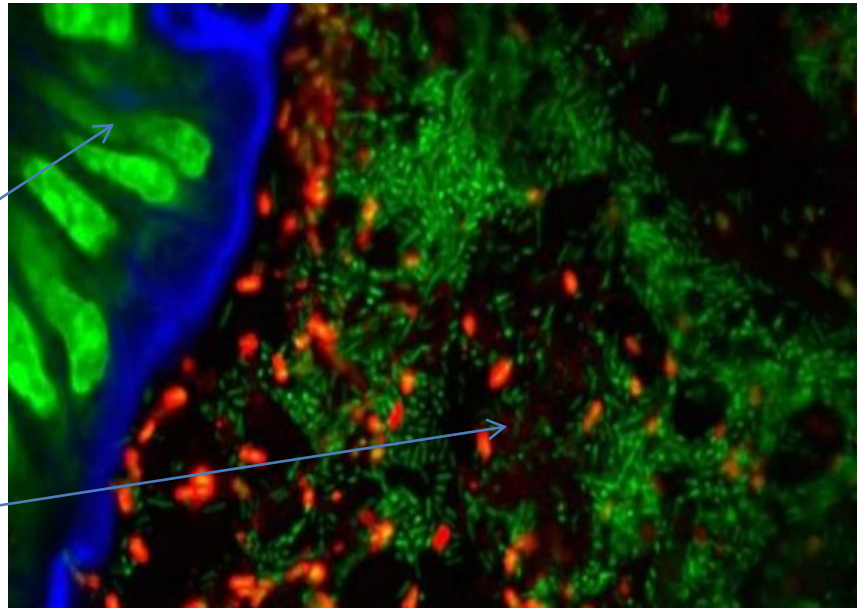
Smith M, et al. Nature 2014

Concepts

Vaste écosystème de 100 000 milliards d'individus (bactéries, virus, levures…) sur une surface de 250m² !

Arbre et son réseau racinaire

Villosités, Mucus, et Microbiote



TMF = épandage sur un réseau racinaire ?

La coprophagie est un comportement naturel.

L’homme est un coprophage qui s’ignore.

TMF= coprophagie médicalement assistée .

TMF est un des modes d'interventions sur les dysbioses.

Facteurs d'améliorations

- Alimentations diversifiées, enrichis en fruits et légumes (60% de la ration).
- Alimentation non aseptisée
- Allaitements
- Accouchement par voie naturelle.
- Probiotiques ?

Facteurs de dégradations

- Déséquilibre alimentaires (viandes, sucres, graisses, féculents)
- Aliments trop d'aseptisés (lait UHT, fromage à pâtes cuites, miel chauffé etc…)
- Lait maternisés à la place de la lactation.
- Césariennes
- Antibiothérapies (surtout dans les 3 première années de vie)
- Productions alimentaires industrielles (Viandes, OGM…)

Microbiote= Super probiotique aux pouvoirs multiples?
Les microbes sont nos alliés!

Un peu d'histoire (pratique séculaire)

- 4ème siècle: première description en médecine traditionnelle chinoise (Ge Hong): soigner des empoisonnements alimentaires et diarrhées sévères. Aucune complication mentionnée.
- 16ème siècle, Li Shizhen: Nommée « soupe jaune » pour la rendre plus acceptable
- 17ème siècle: Pratiques vétérinaires: « trans-faunation »
- 1958, Eiseman et al, Denver: 4 colites pseudomembraneuses à Staphylocoque pyogènes.
- 1983 à 1989 Schwan et al.13 Première FMT pour infections à Clostridium Difficile.
- 01/2013: Van Nood (NEJM): Suprématie de la TMF/ Vancomycine.

Définitions (floues)

- Microbiote:
  - Organe (multiples fonctions métaboliques), Médicament (vertus thérapeutiques), Aliment (coprophagie naturelle)?
  - En France (ANSM):
    - Médicament l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique): Absence d'AMM= Préparation magistrale et hospitalière sous la responsabilité du pharmacien.
    - Médicaments expérimentaux (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique)

Définitions (floues)

- Transfert , Transplantation ou Complément Alimentaire?
- Microbiote sain ou malade?
  - Entérotypes, biodiversités et densités : Evalués en moyennes et clusters.
  - Pathogénicité variable d'un germe selon son environnement (Tourista, Clostridium Difficile, Hélicobacter pylori, Klebsiella, Staphyloccoques, Tréponèmes, Lèpre, Tuberculose…)

Définitions floues → recommandations sécuritaires arbitraires

Indication courante (ANSM 2014)

Infections à Clostridium Difficile multirésistantes après essais des traitements conventionnels, et formes sévères.

Pourquoi pas en première intention et autres infections?

TMF/Vancomycine: 94%/23%

(NEJM 01/13 Els Van Nood)

Réponse plus rapide, plus sûre, à moindre coût, sans complication.

Autre colites infectieuses à Klebsiella, Staphyloccoque…

Autres associations pathologiques H.G.E. aux dysbioses.

Cholécystite lithiasique, Cancer colo-rectal , Encéphalopathie hépatique (alcoolique), MICI, Côlon irritable, Fièvre méditerranéenne, Cancer et lymphome gastriques, Hépatocarcinome.

Autres associations non H.G.E.

Arthrites, Asthme, Atopie, Autisme, Maladies Autoimmunes, Myasténie, Diabètes (maigre et insulino-résistance), Eczéma, Stéatose hépatique, Fibromyalgie, Rhume des foins, Hypercholestérolémie, Purpura Thrombopénique Idiopathique, Cardiopathies Ischémiques, Syndromes Dysmétaboliques (NASH…), Troubles de l'Humeur, Obésité, Lithiases urinaires oxaliques, Parkinson…

Dysbioses ↔ pathologie ?

1. Multiples modèles animaux de transferts de microbiote:
2. Incident de prise pondérale après transfert pour ICD.
3. Etude sur l'insulino résistance

Dysbiose→pathologie.

TMF diminue l'insulinorésistance

Transplantation FATLOSE trial

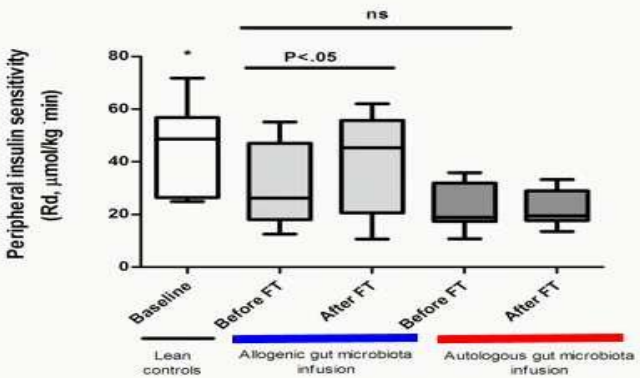
(Faecal Administration To LOSE metabolic syndrome)

- **Study design**: double blind RCT
  allogenic FT (from lean male volunteers, n=9)
  vs control **autologous** FT (own faeces, n= 9)
- **Inclusion criteria:**
  - male subjects
    - BMI ≥ 30 kg/m²
    - FPG ≥ 5.6 mmol/l
    - Age 21-65 years
    - No medication use
- **Outcomes**

  Insulin sensitivity
  - Hyperinsulinemic euglycemic clamp at T=0 and T=6wks
  - Energy intake (dietlists) and Resting Energy Expenditure (REE)

  Gut microbiota composition
  - HITChip: phylogenetic microarray analysis (HITchip) on faeces samples
  - T=0 and 6wks

Allogenic but not autologous transplant favorably modulate insulin sensitivity



M. Nieuwdorp, Amsterdam

TMF METHODE (S)

- Présélection du donneur: Le plus délicat.
- Préparation du donneur
- Préparation du receveur
- Préparation du transplant
- Voies d’administrations
- Surveillance post TMF

Présélection du donneur

1. Ne pas nuire à la santé du receveur
2. Avoir un microbiote efficace sur la pathologie à traiter

Interrogatoire du donneur

1. Général identique au don de sang
2. Plus spécifique à la TMF

Donneur « idéal » (ANSM)

- **- 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 aigüe 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)***

Recommandations simplifiées aux U.S.A.

- ***Serum Testing (to be performed within 4 weeks of donation):***
- ▯ HAV-IgM
- ▯ HBsAg
- ▯ anti-HCV-Ab
- ▯ HIV-EIA
- ▯ RPR

- ***Stool Testing (to be performed within 4 weeks of donation):***
- ▯ *C. difficile toxin B (preferably by PCR)*
- ▯ Culture for enteric pathogens
- ▯ O+P, if travel history suggests

Recherches bactériennes sur un prélèvement de selles émis dans la semaine précédant le don

Bactéries Méthode recommandée (sur selle)1

Bactéries productrices de carbapénémases

Bactéries productrices de bétalactamases à spectre élargi (BLSE)

Culture sur deux milieux spécifiques différents

Campylobacter sp. Recherche d'antigènes par technique ELISA2

C. difficile Culture sur milieu spécifique permettant la germination des spores

E. coli producteur de vérotoxine Recherche des gènes stx1 et stx2 par PCR 2

Listeria sp. Culture d'une selle sur milieu spécifique ALOA (Agar Listeria selon Ottaviani et Agosti)

Salmonella sp. Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé

Shigella sp. Culture sur milieux spécifique

Vibrio sp. Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé

Yersinia sp. Culture sur milieu CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin)

1Chaque procédure fait appel à du matériel commercialisé et sera réalisée en suivant les recommandations du fabricant

2L'utilisation de tests immunochromatographiques n'est pas jugée assez sensible

« FMT: DO IT YOURSELF »!

Etats Unis 2014: 10 000 FMT sauvages à domicile/2 500 médicalisées, sans aucune complication mentionnée.

Préparation du donneur

- Laxatif osmotique la veille.
- Eviter les aliments allergènes pour le receveur 5 jours avant

Préparation du receveur

- Préparation colique comme pour coloscopie (sauf contre indication) quelle que soit la voie du transfert.
- Lopéramide pour meilleure rétention du transplant(facultatif)
- IPP la veille pour les administrations par voie haute.
- Consentement éclairé mentionnant le caractère expérimental.

<12h

Deuxième entretien de sélection du donneur

Préparation du transplant

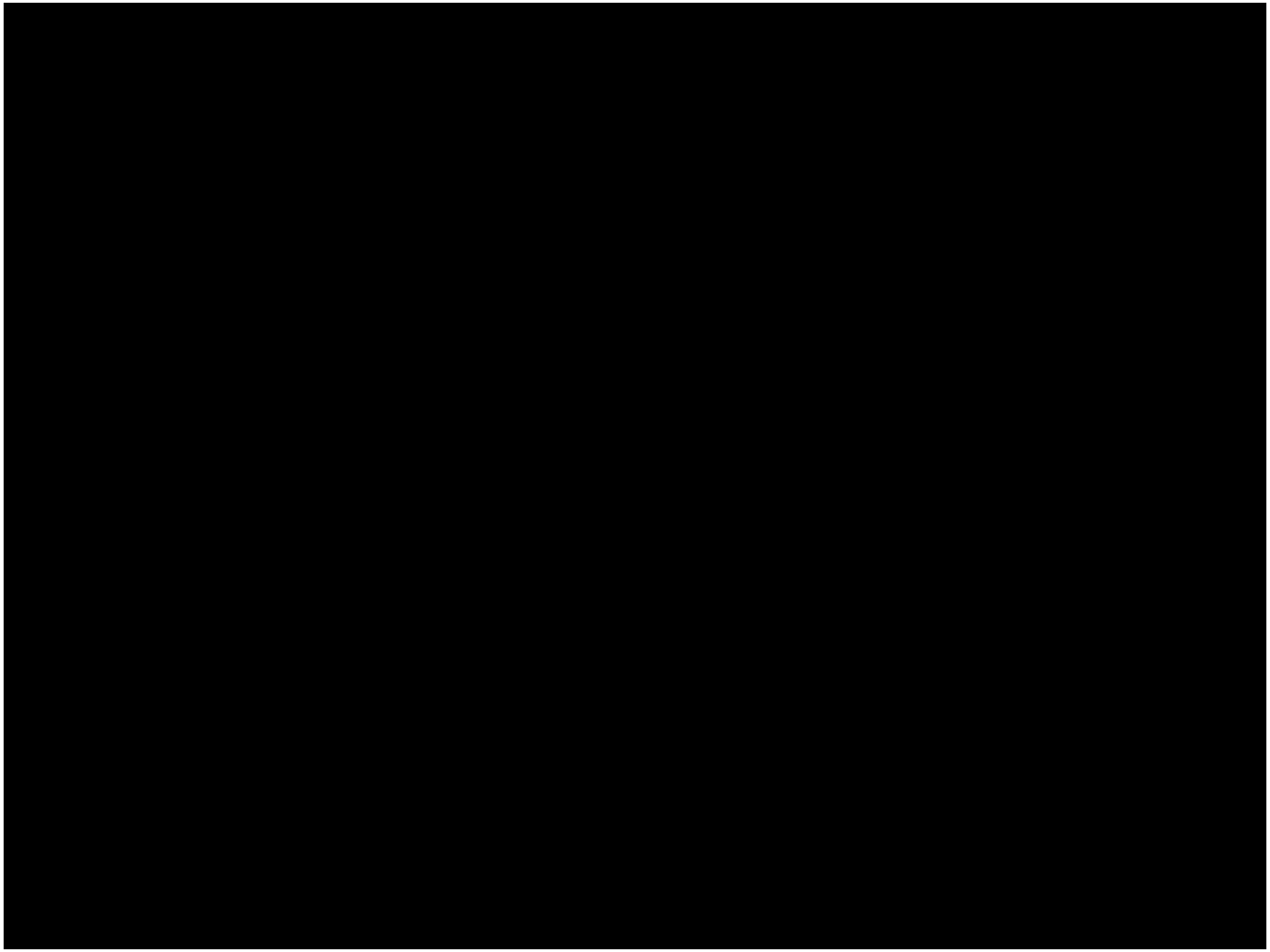
Fécothèque (pour l'ANSM)

Technique(s) de préparation(s)

- Recueil des selles le jour du transplant (sans urine). Banque de selles congelées aux USA (moins efficaces).
- Dilutions (non standardisée): 50 à 60 g de selles/ 200 à 300ml de solutions (eau, sérum salé, lait,…). Moyens Techniques variables.

Du plus cher au moins cher
(7000 à 15€)

Technique FMT Mayo Clinic



Quelle voie d'administration?
Pas de consensus (selon la situation)

Voie	Avantages	Inconvénients
Sonde naso gastrique ou jéjunale	Simplicité, rapidité, ensemencement de l'ensemble du TD	Intolérance gastrique, vomissements, reflux avec pneumopathie d'inhalation fécale. Pullulation microbienne (théorique)
Gastro duodénoscopie	Sécurité, ensemencement de l'ensemble du TD	Lourdeur et coût, pullulation microbienne (théorique)
Coloscopie + ou - iléoscopie	Meilleure efficacité. Une seule infusion suffisante	Lourdeur, coût, risque
Lavements	Simplicité, faible coût, mieux accepté, réalisable à domicile	Moindre efficacité. Nécessité de plusieurs infusions

Quels volumes?

Sans consensus

- Petits volumes par voie haute: 25-50ml
- Plus important par voie basse: 250 -500ml

Surveillance post transplant >15j

Evènements post don: apprécier l'efficacité pour la pathologie à traiter , évènements indésirables, complications…

Fécothèque (ANSM 2014)

Préciser l'entérotype?

(Apprécier l'intérêt et l'efficacité dans le cadre d'études cliniques)

- Sur le transplant
- Sur le receveur après transplant
- Ne pas conclure trop hâtivement à l'inefficacité de la TMF.
- Améliorer la technique (Plusieurs TMF, éviter les comportements délétères: Antibiotiques, régime)

Idées

1. Gastroscopie pré chirurgie bariatrique couplée à une TMF par voie haute.
2. MICI: Seul traitement au potentiel curatif, les autres ne sont que symptomatiques avec des risques non négligeables à long terme.
3. Troubles du comportement (autisme…) l'humeur (Anxio-Dépression).
4. H.I.V.
5. Dépendance alcoolique…

Conclusions

- ↘biodiversité →maladies contemporaines
- TMF= coprophagie=moyen de réparation.
- Efficacité indéniable pour le C.Difficile
- Multiples autres potentiels thérapeutiques/aucune complication décrite
- Pratique simple.
- « Bon » donneur?
- Développer et démocratiser l'étude du métagénome.

Références

•An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes Lawrence J. Brandt, MD, Olga C. Aroniadis, MD Bronx, New York, USA

•*The new england* journal *of medicine* january 31, 2013 vol. 368 no. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent*Clostridium difficile* Els van Nood

• ANSM La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques Mars 2014

• Il était une fois… La transplantation de microbiote fécal (TMF) De la théorie à la pratique Dr Claire Aumeran Hygiène Hospitalière – CHU Clermont-Ferrand

•Clin Gastroenterol Hepatol. Treating Clostridium difficile Infection with Fecal Microbiota Transplantation Johan S. Bakken al.

•Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions Thomas J. Borody

•The Gut Microbiota For Health Newsletter Summit 03/2015 Barcelona.

•Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection Faith Rohlke and Neil Stollman gastroentérolgy

•La recherche n° 499 mai 2015.