

Microbiote et Transplantation fécale

Mathurin FUMERY

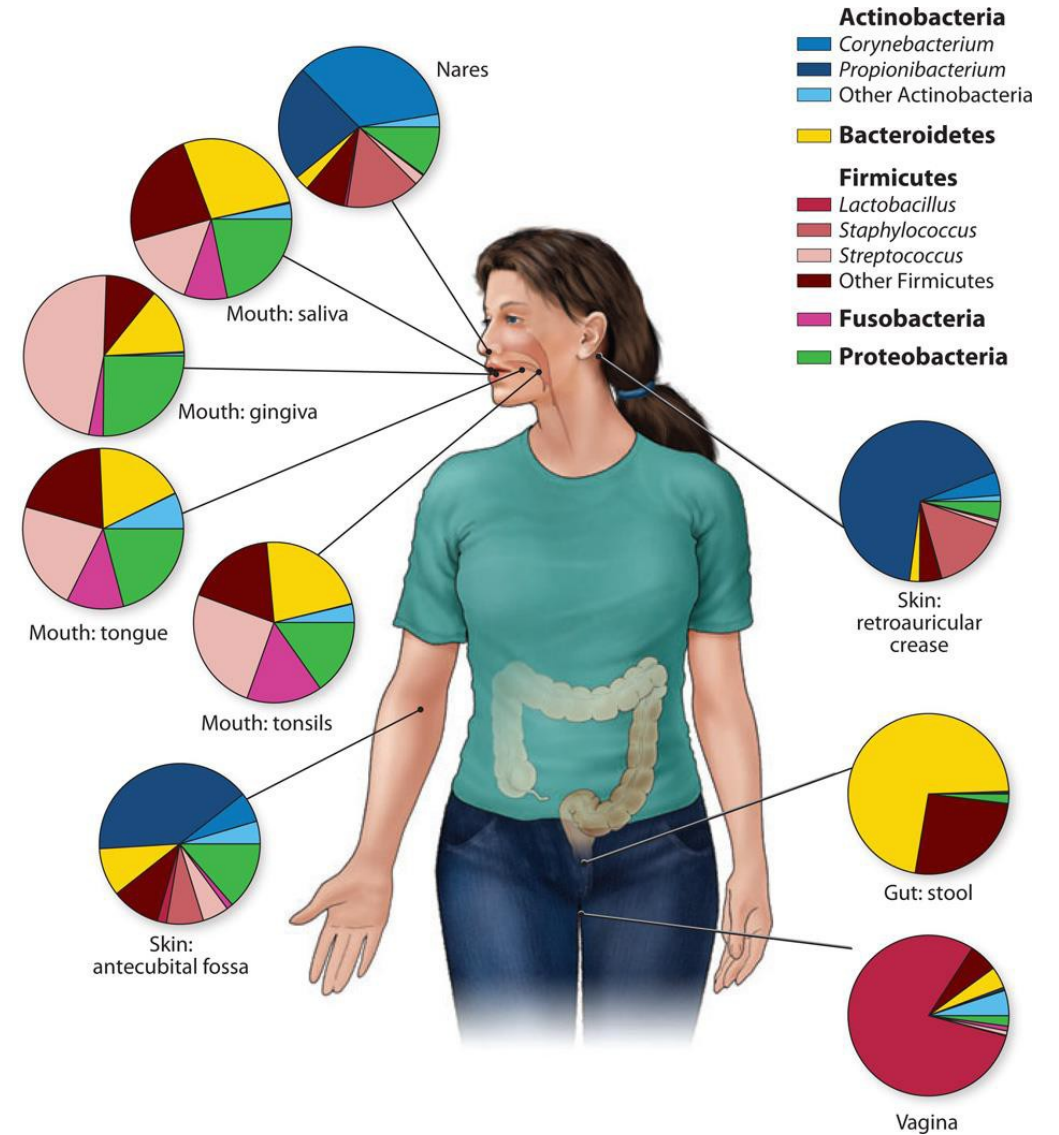
Service d'hépatogastroenterologie

Registre EPIMAD - CHU Amiens Picardie

PeriTox, UMR-I 01, Amiens



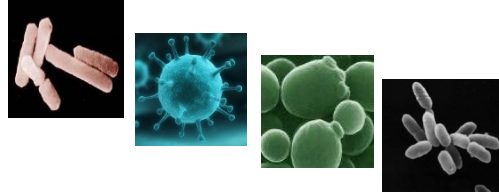
« Le ***microbiote intestinal*** est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif »



Définitions

- **Microbiote intestinal** : Ensemble de la flore résidant dans le système digestif.

- Bactérie
- Virus et phage
- Champignon
- Archaea



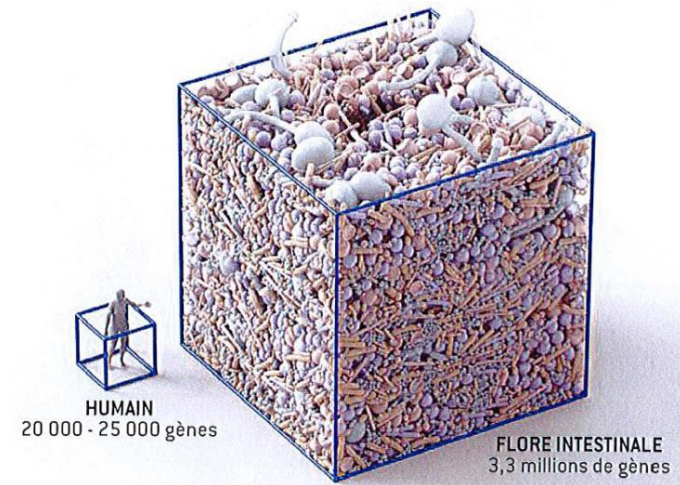
- **10¹⁴ bactéries** :

- > 1000 espèces composant le microbiote intestinal.
- 10 fois le nombre de cellules de l'organisme.

- **Métagénome** : Ensemble des gènes bactériens.

- **10⁸ gènes.**
- 100 - 150 fois le génome humain.

- **Dysbiose** : Déséquilibre du microbiote associé à des répercussions néfastes pour l'hôte.



Le tube digestif : Milieu inhomogène

Gradient bactérien oro-anal

Estomac / duodénum

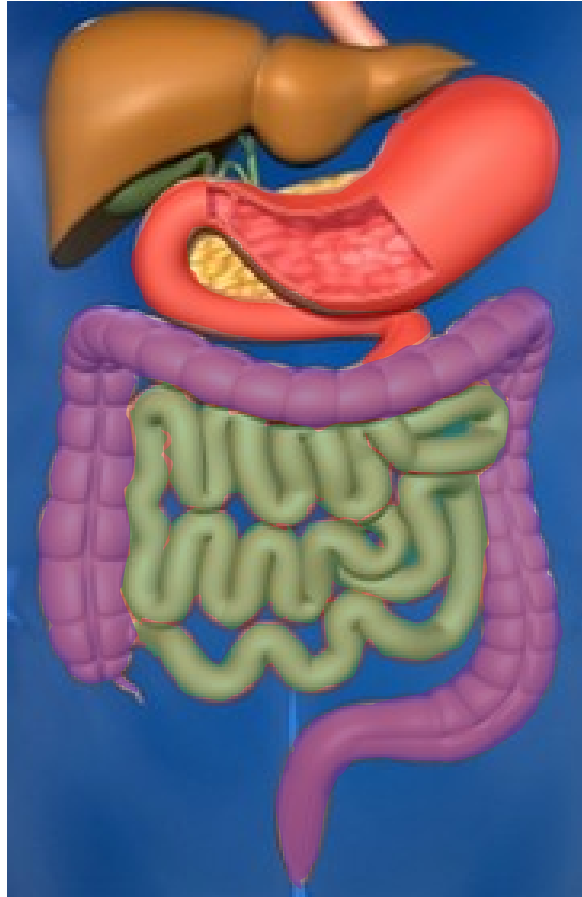
➤ $10^1 - 10^3$ ufc/g

- Streptococcus
- Lactobacillus

Grêle

➤ $10^4 - 10^7$ ufc/g

- Streptococcus
- Lactobacillus
- Enterobacteries



COLON

➤ $10^{12} - 10^{14}$ ufc/g

- Bactéroides
- Eubacterium
- Clostridium
- Ruminococcus
- Bifidobacterium

ANAEROBIES

Variabilité et Stabilité du microbiote

Variabilité Inter individuelle

Complexité de la microflore d'un échantillon fécal



Extraction de l'ADN des bactéries d'un échantillon de selles et électrophorèse des gènes du 16S



« Code barre » unique pour chaque individu



Stabilité Intra individuelle

Chez un individu : microflore stable au cours du temps

Microflore fécale

> 92 %
de
similarité



Comparaison des profils de 5 selles recueillies sur une période de 2 ans
Profils obtenus par électrophorèse des gènes du 16S

Résilience du microbiote

Modification du microbiote :

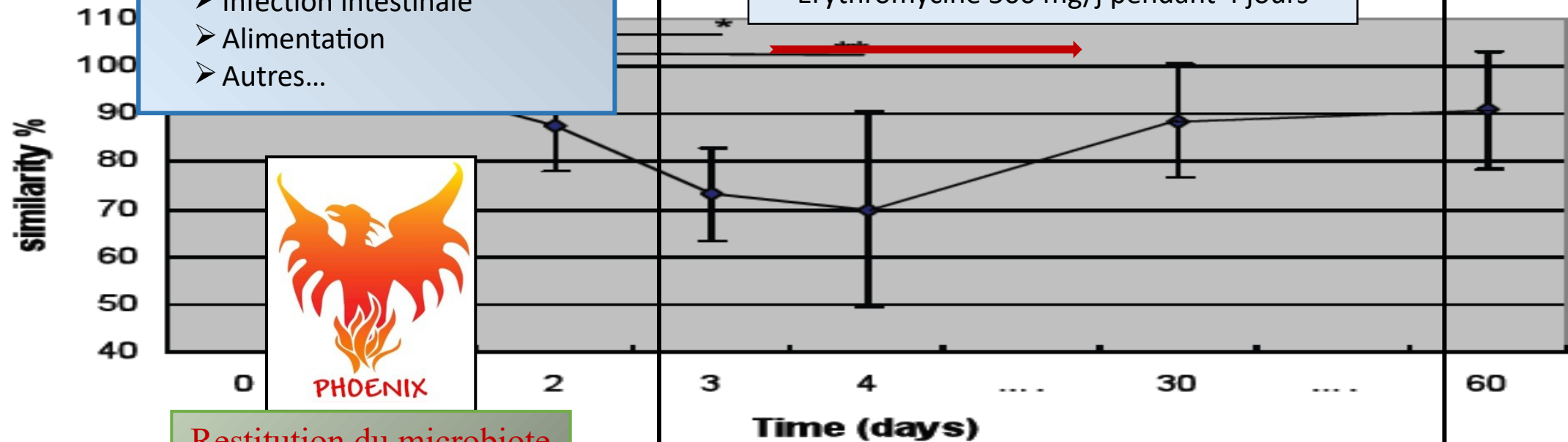
- Antibiothérapie
- Infection intestinale
- Alimentation
- Autres...



PHOENIX

Restitution du microbiote
antérieur.

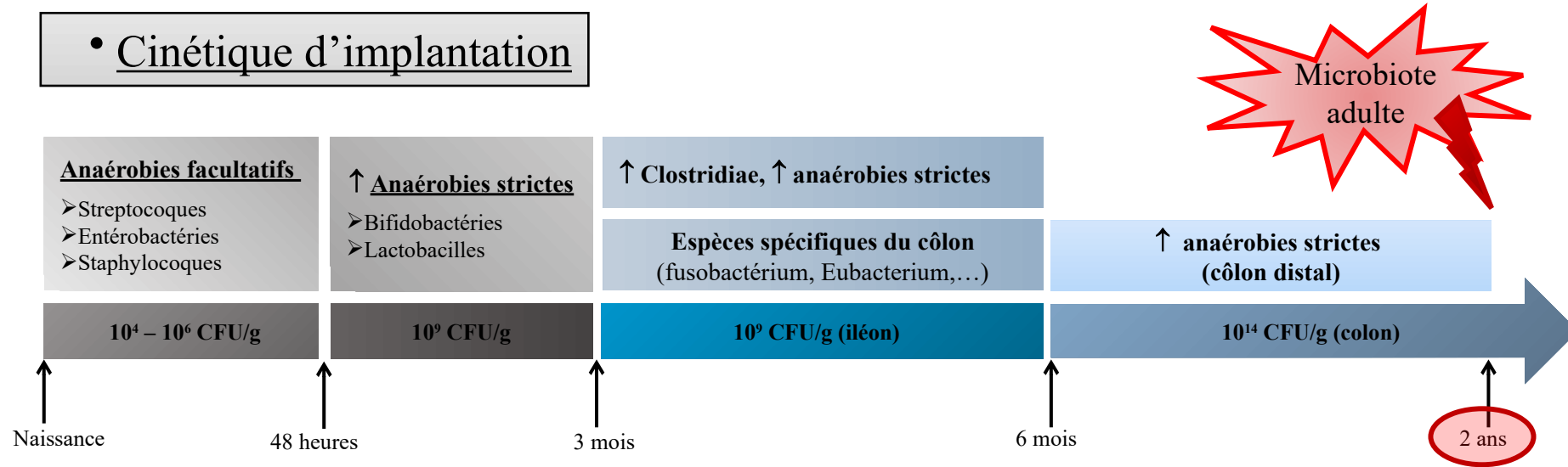
Erythromycine 500 mg/j pendant 4 jours



ine sur diversité d'espèces dominantes
(De la Cochetiere et al. JCM 2005)

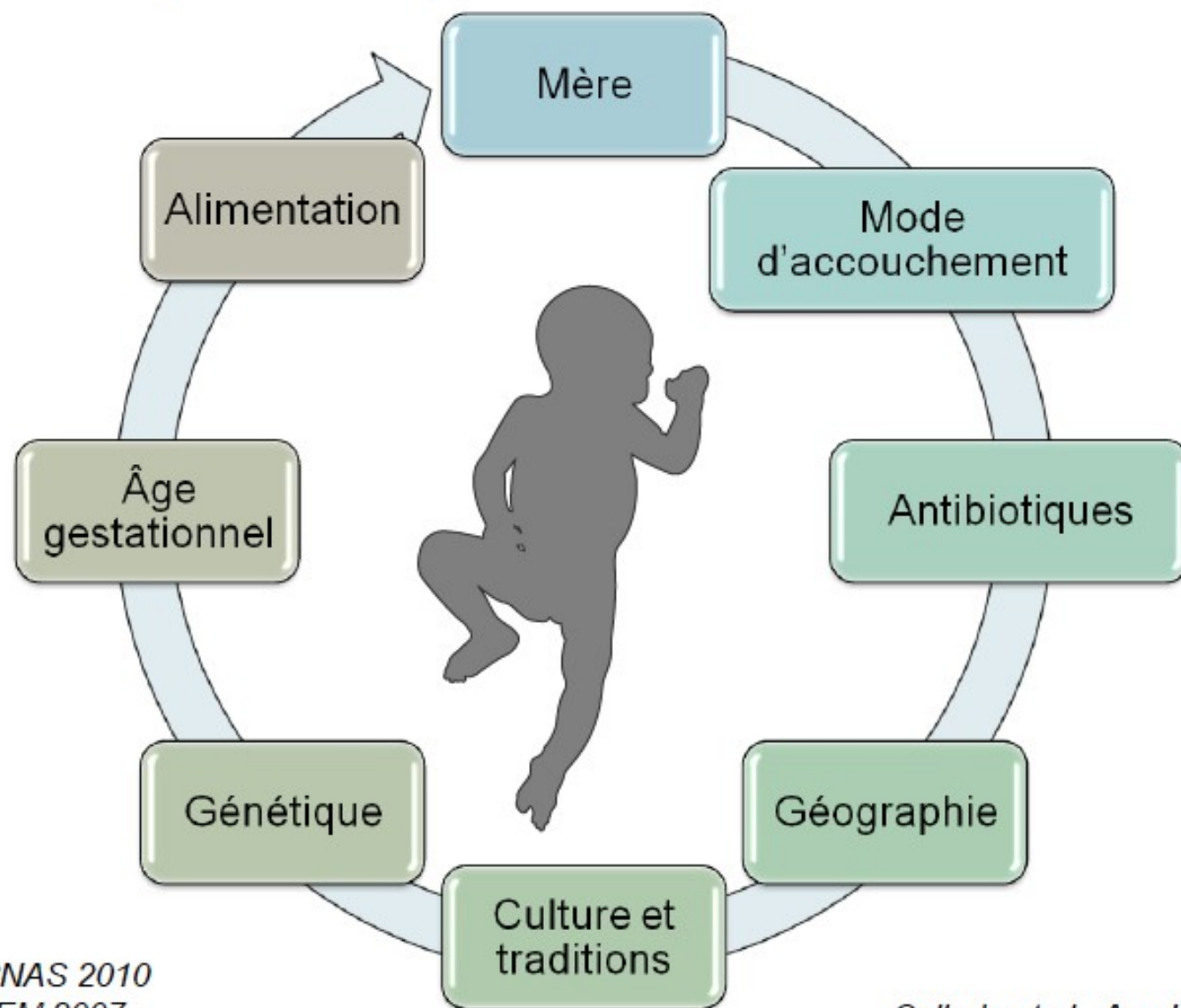
Développement du microbiote

• Cinétique d'implantation



Langhendries, 2006 / Fallani et al. 2010

Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal néonatal



De Filippo et al., PNAS 2010

Dicksved, et al., AEM 2007

Khor et al., Nature 2011

Arbolea et al., FEMS Microbiol Ecol 2012

Fallani et al., PNAS 2011

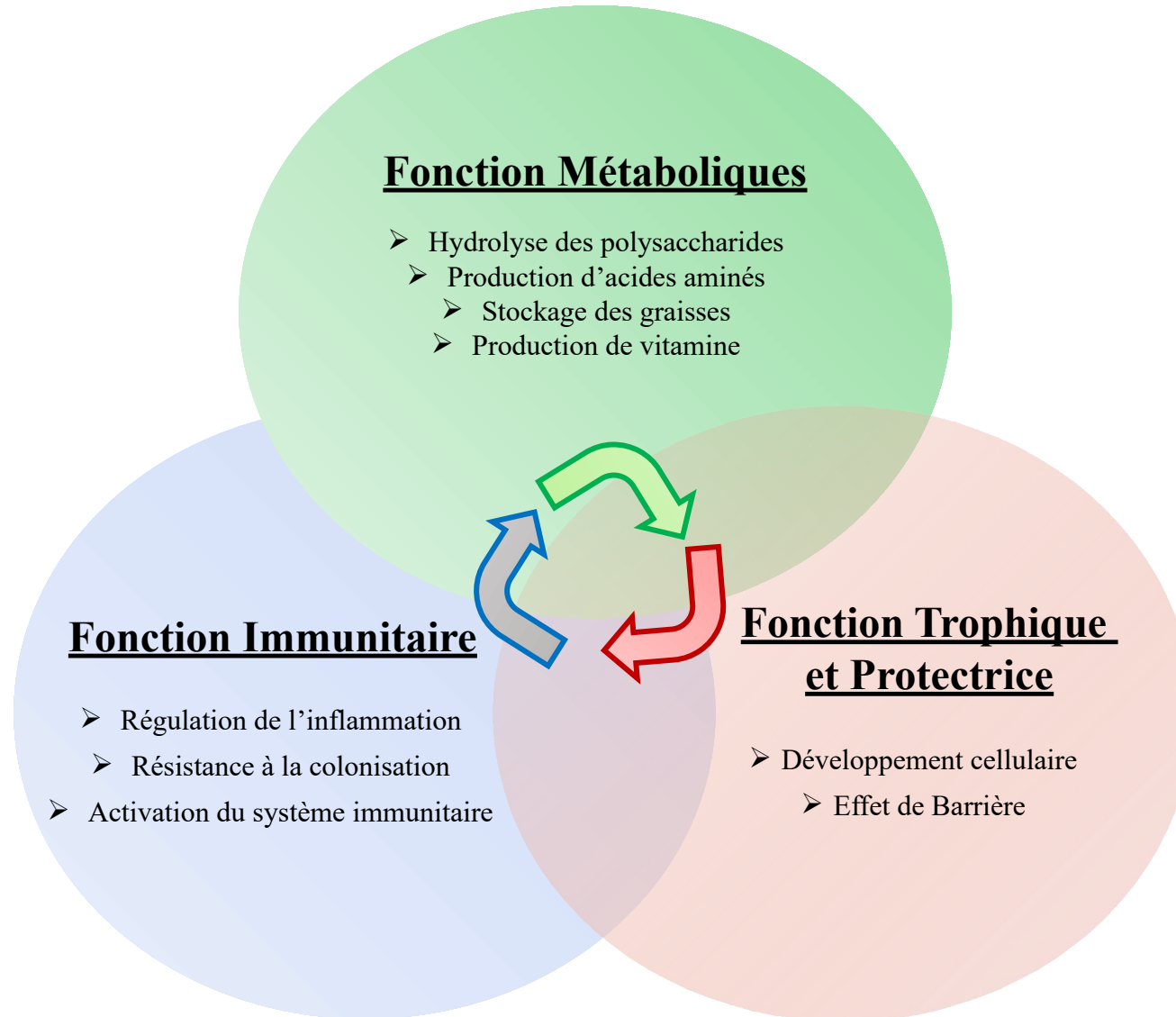
Collado et al., Am J Clin Nutr 2010

Dominguez-Belo et al., PNAS 2010

Fouhy et al., Antimicrob Agents Chemo 2012

Yatsunenko, Rey et al., Science 2012

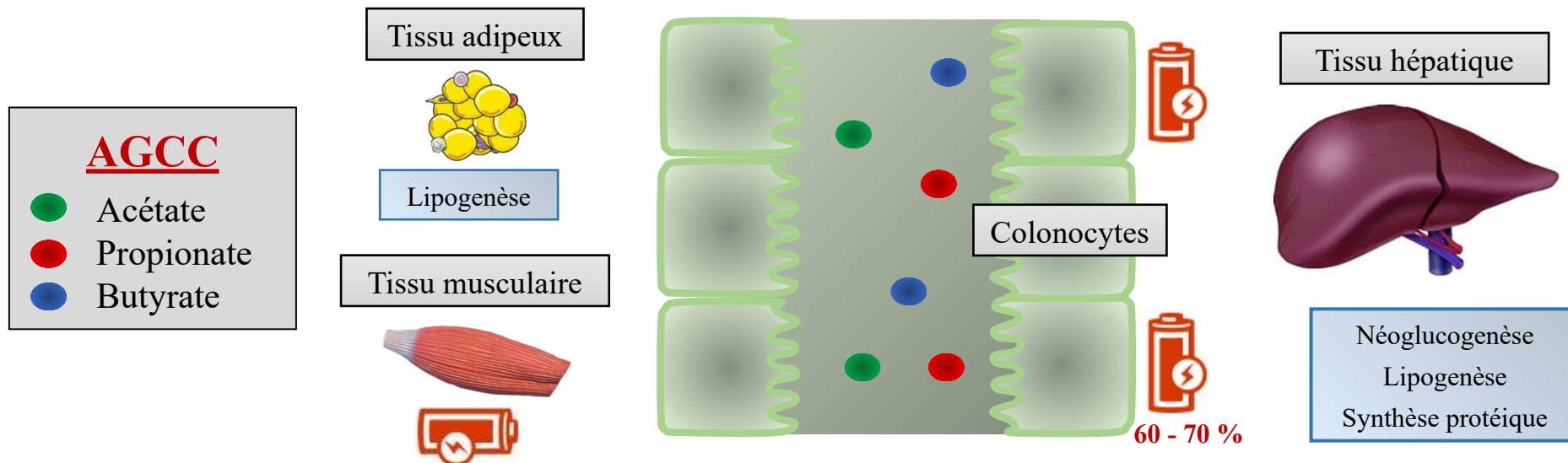
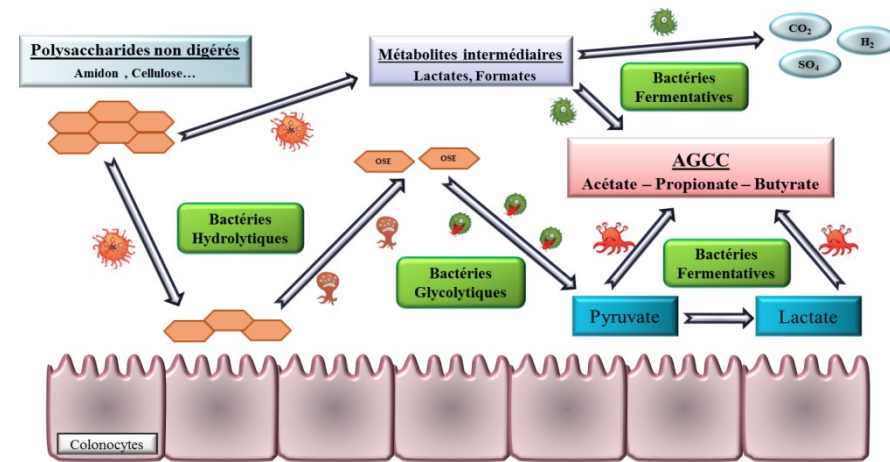
Rôles du microbiote



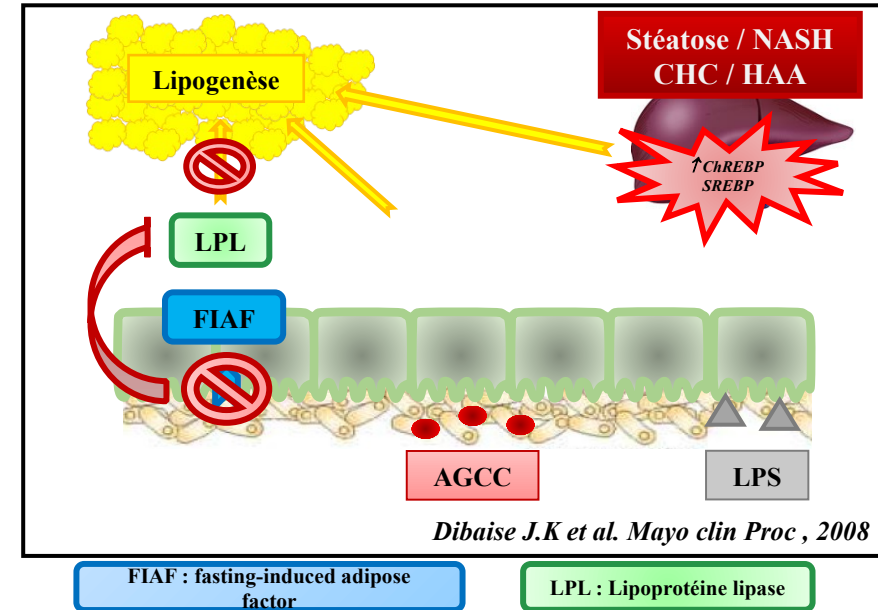
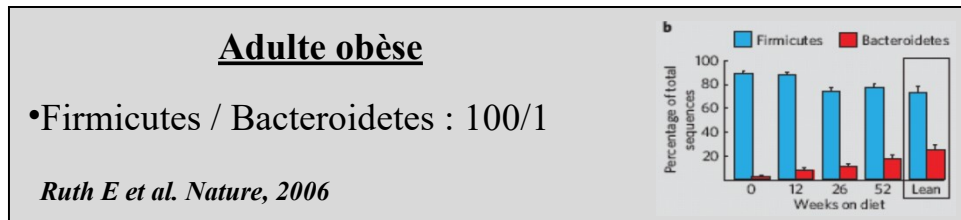
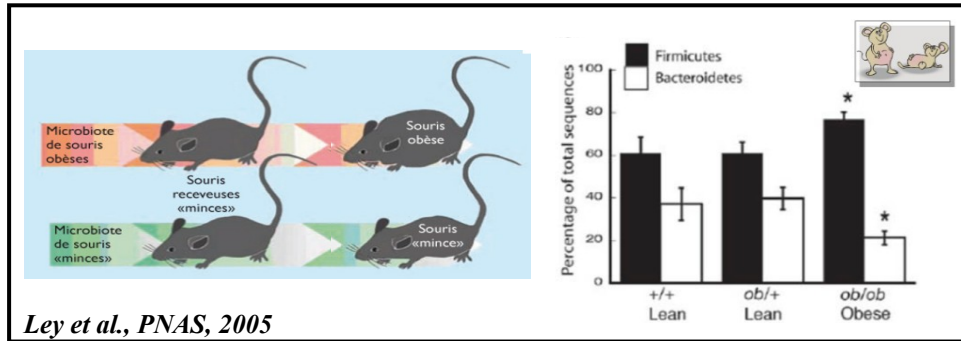
Production énergétique : AGCC

• Dégradation des polysaccharides non digérés.
 • Production d'énergie.
 = Synthèse

3 – 11 % des besoins énergétiques d'un occidental.
Coles et al. 2010



Microbiote et obésité



Développement cellulaire

Etude animale : Souris axéniques

Effets trophiques

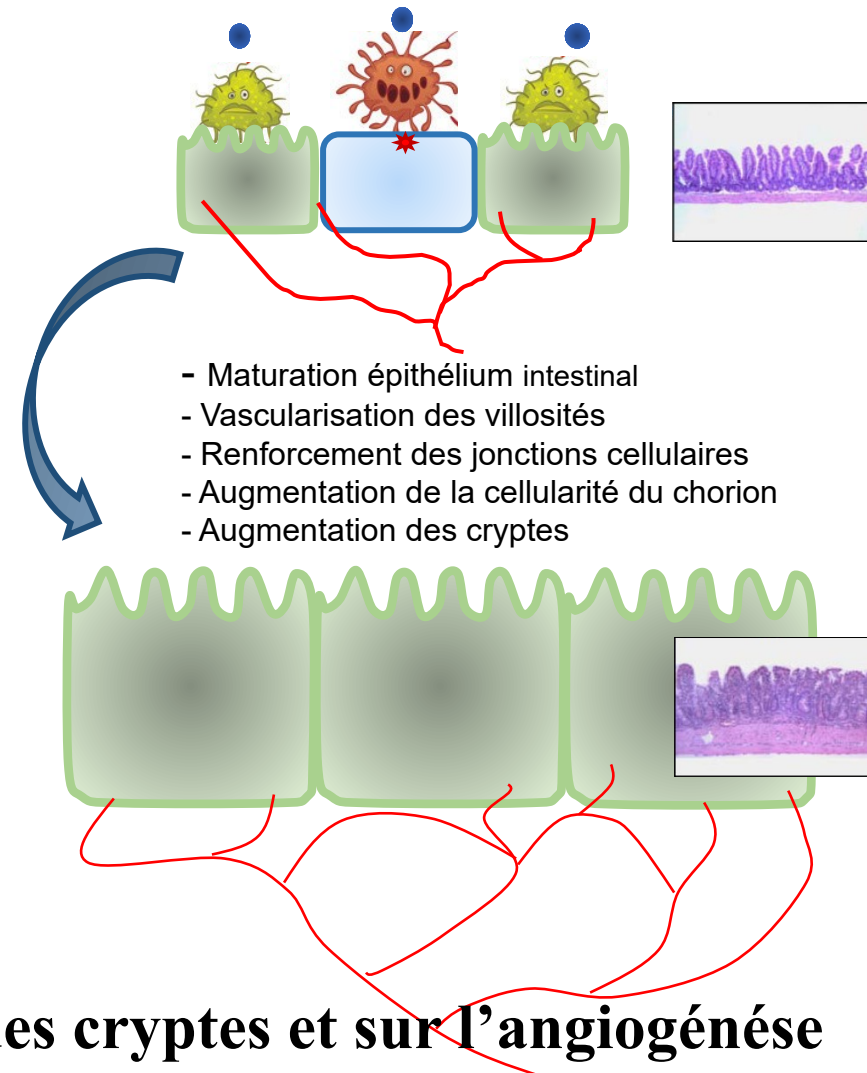
- Muqueuse colique hypoplasique.
- Cryptes atrophiées.
- Différenciation cellulaire incomplète.
- **Microbiote : Synthèse AGCC**

Falk et al. 1998 / Alam et al. 1994

Facteur angiogénique

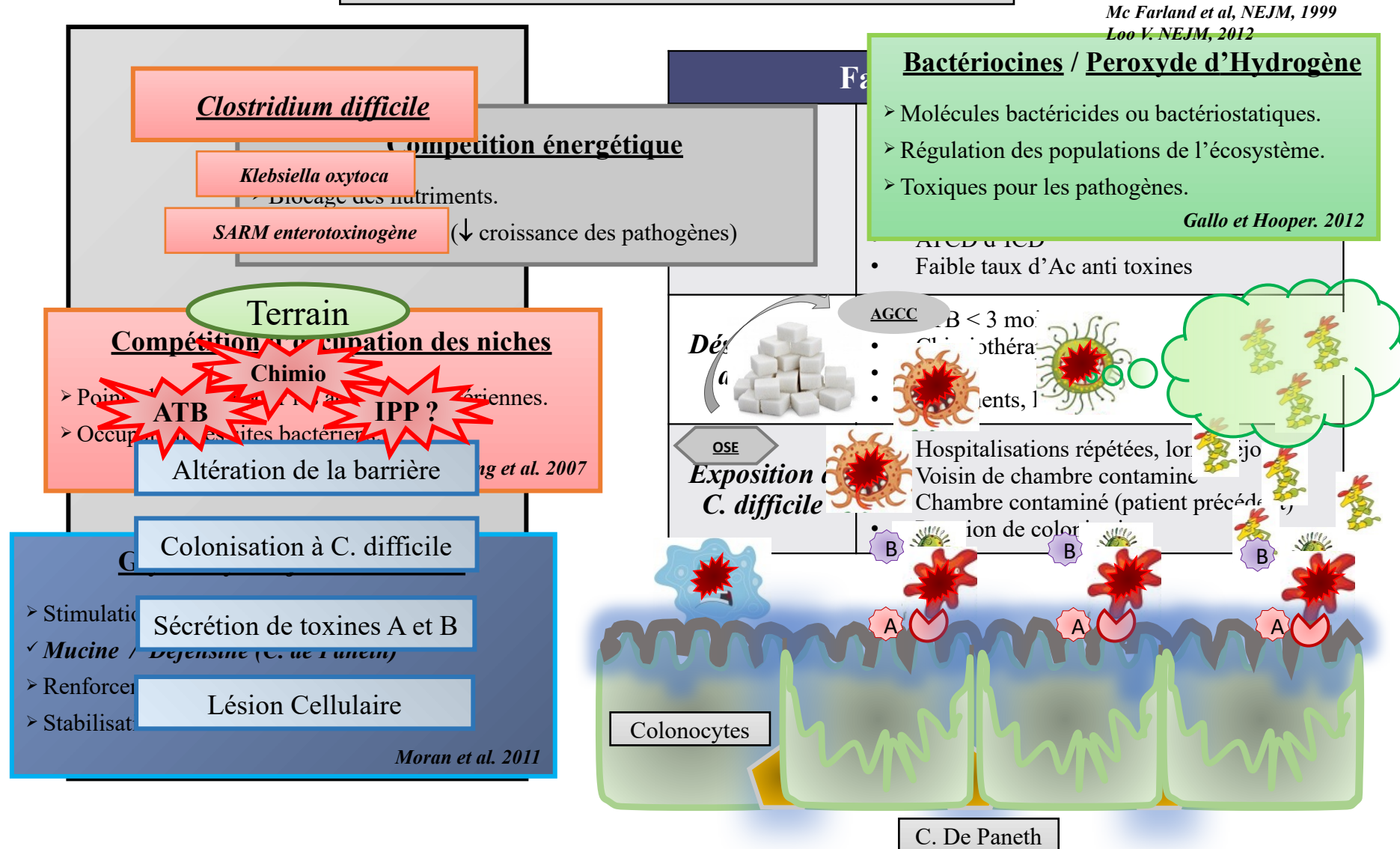
- Réseau sanguin moins dense.
- **Microbiote : Glycosylation facteurs tissulaires.**

Reinhardt et al., 2012



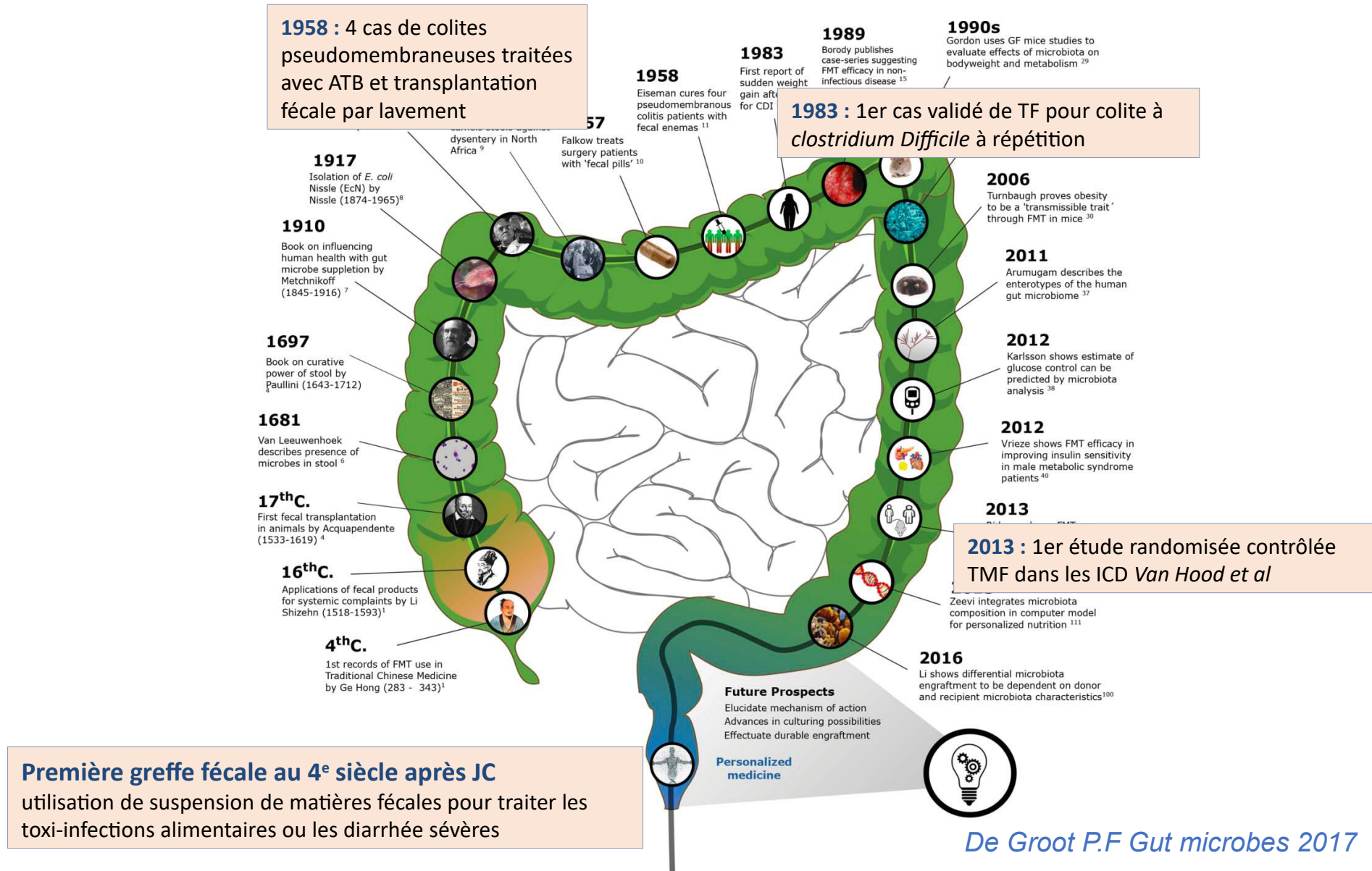
Impact sur les cellules souches des cryptes et sur l'angiogénèse

Effet de Barrière



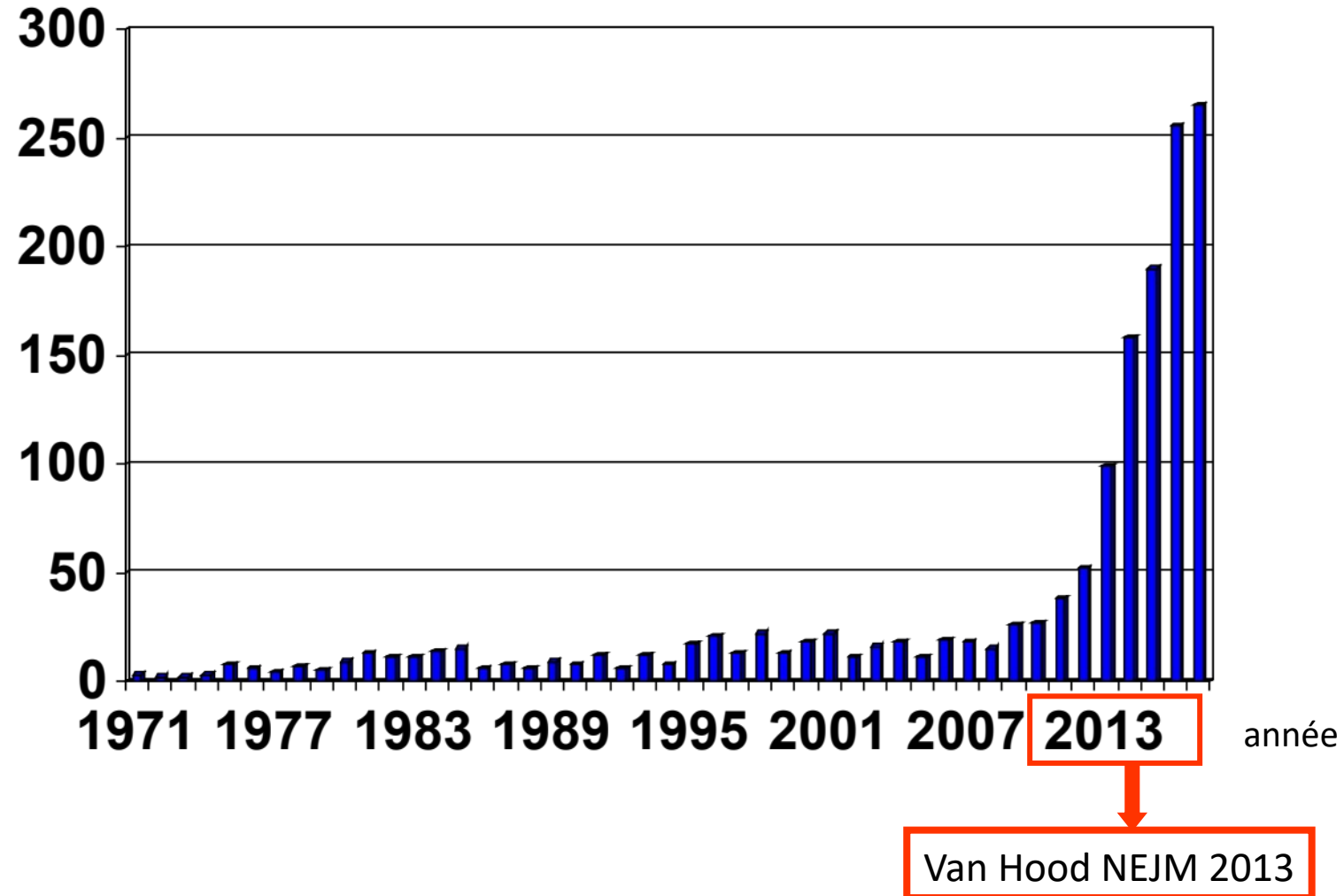
How change significantly our
microbiota ?

Du 4e siècle Ap J-C à 2021

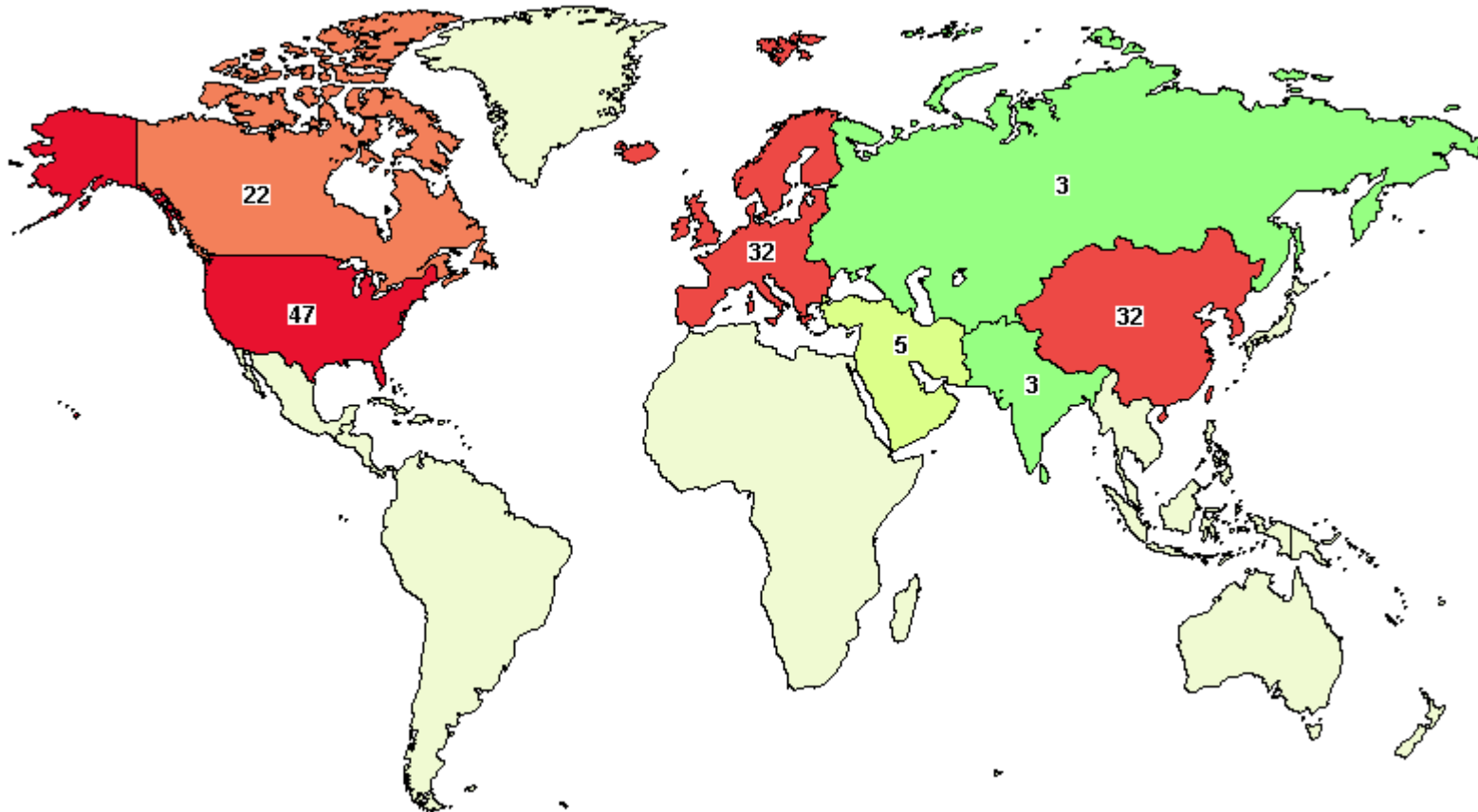


Intérêt croissant pour la transplantation fécale

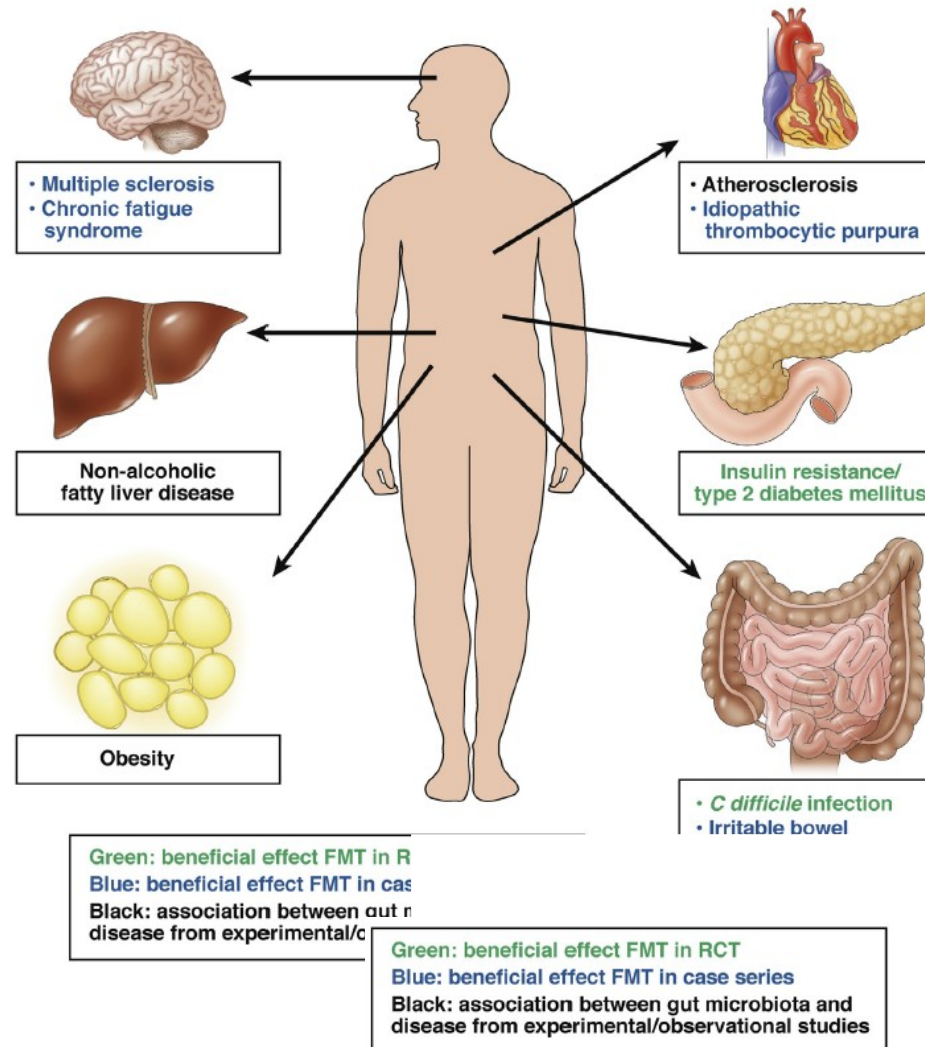
Nombres d'articles pubmed
« fecal transplantation »



157 Essais cliniques en cours ou à venir

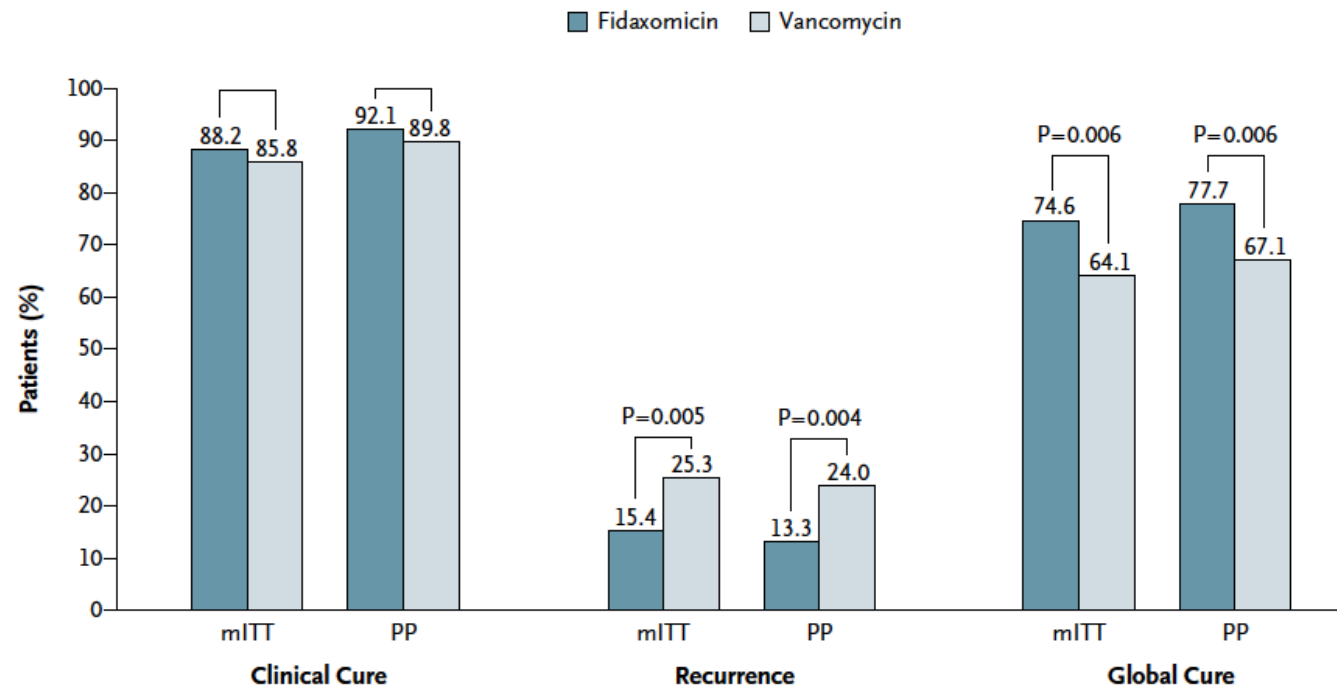


FMT

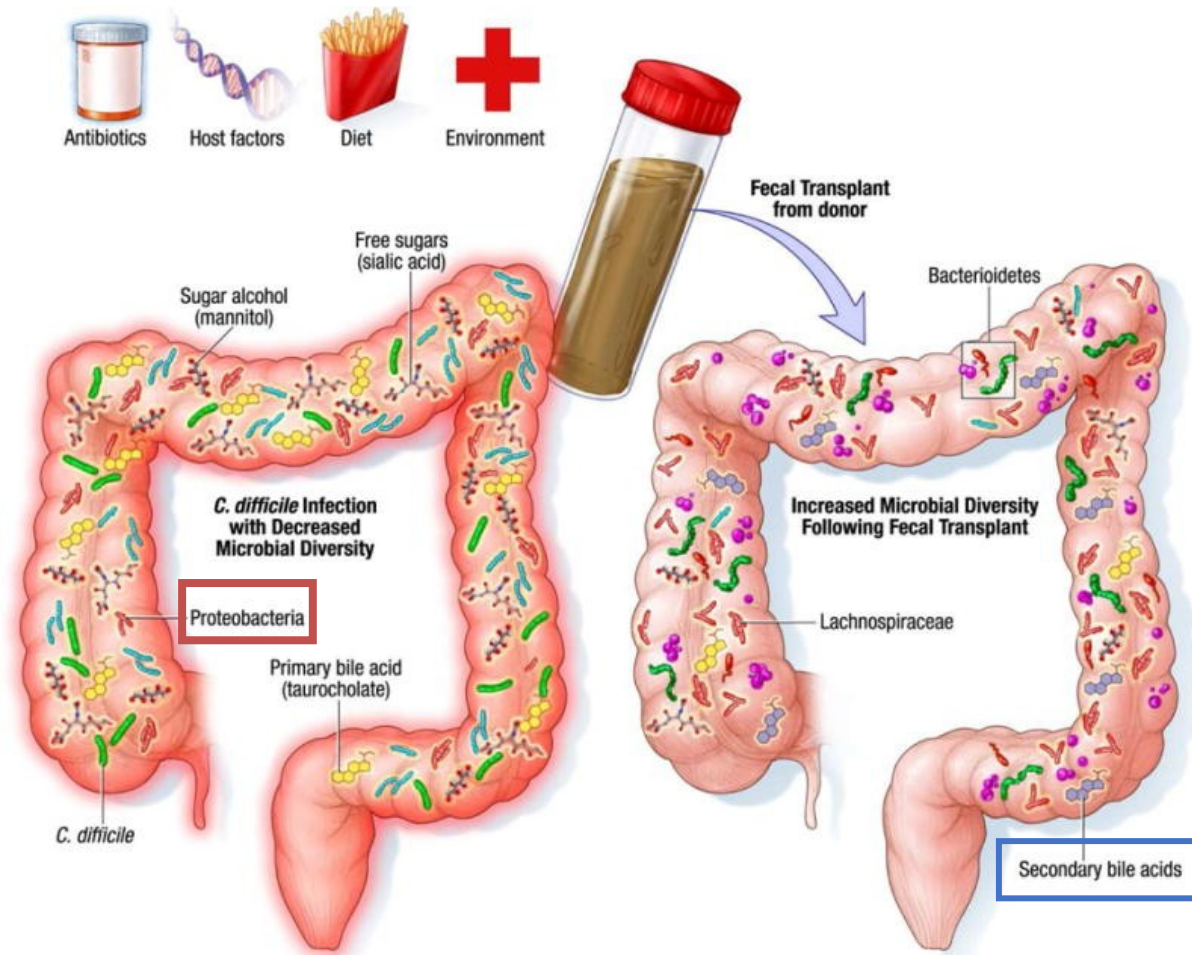


Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*



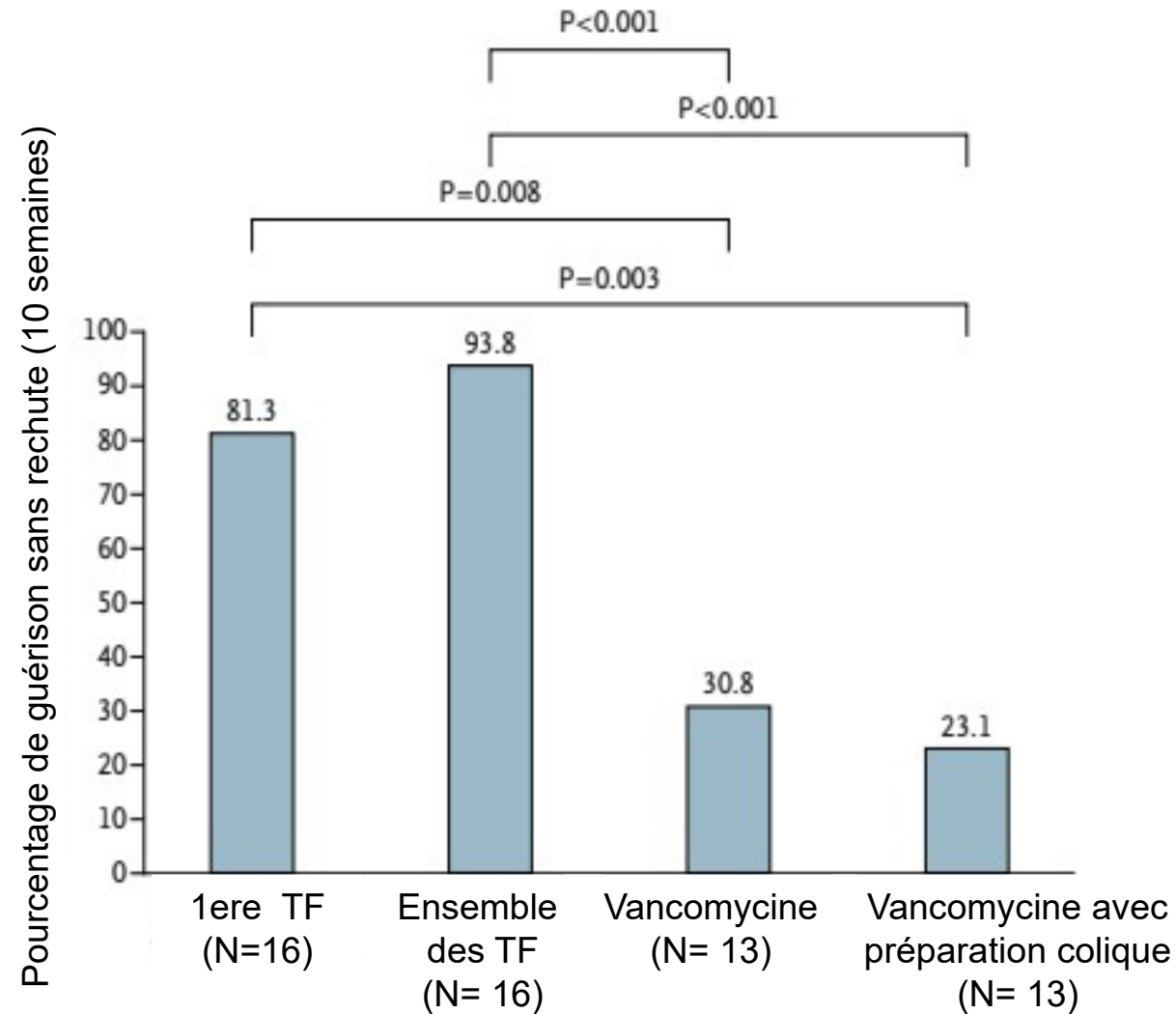
Fonctionnement de la TMF dans les ICD



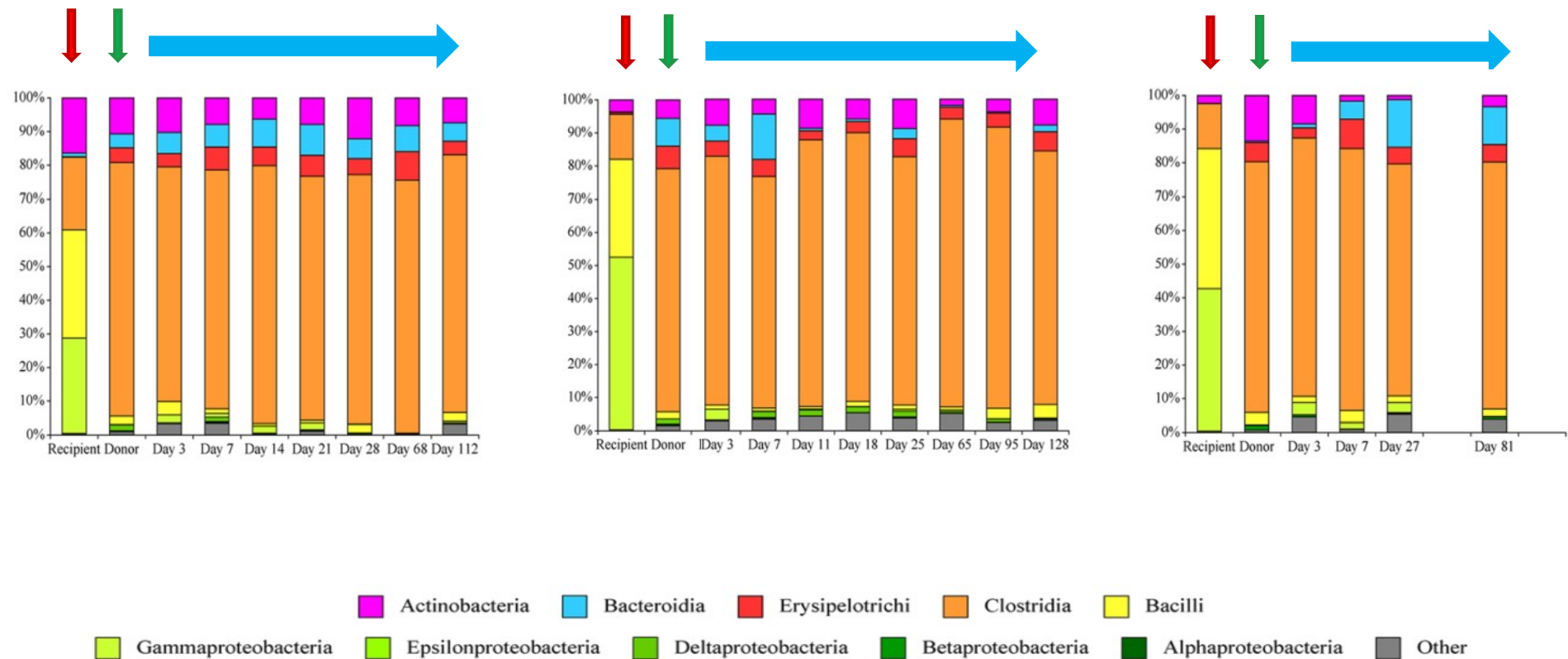
- Compétition pour les nutriments
 - Diminution de *Proteobacteria*
- Restauration du métabolisme des acides biliaires 2aires coliques
- Restauration de l'effet barrière par stimulation du système immunitaire
- Rôle des bactériophages ?

Transplantation fécale :

94 % de guérison sans rechute à 10 semaines



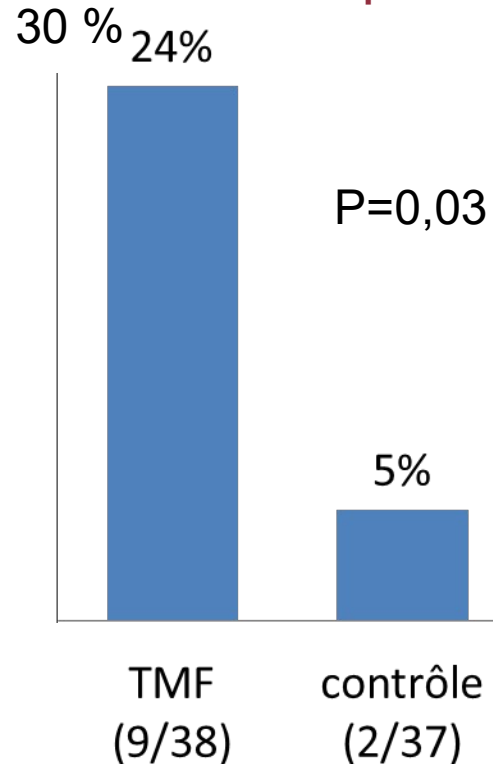
Van Hood E et al. NEJM 2013



TMF et RCH...en 2015

50 mL TMF par lavement vs eau :
1/ semaine pendant 6 semaines

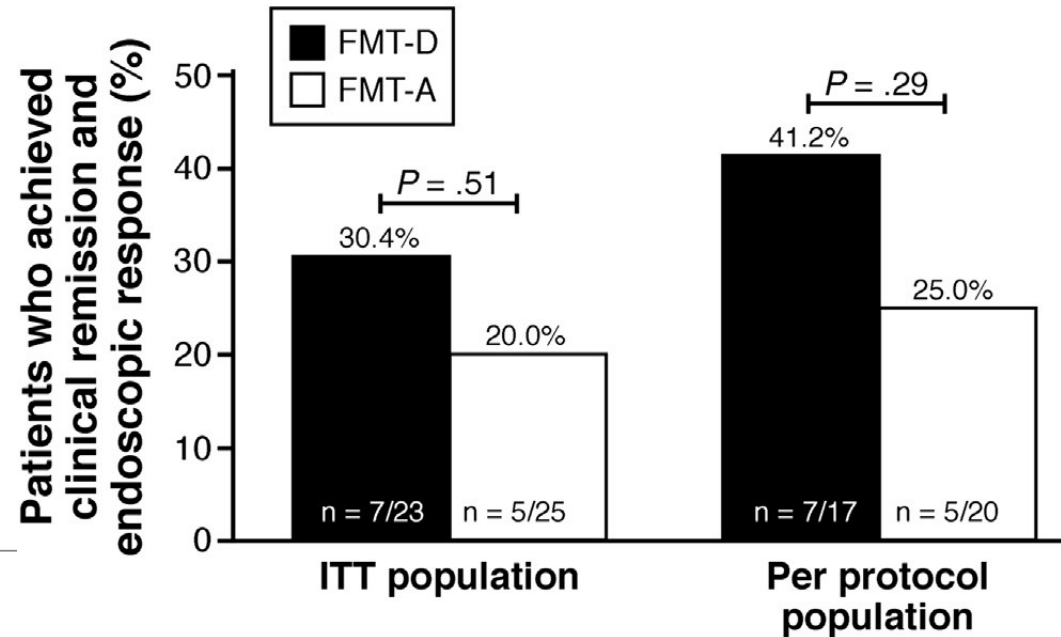
Rémission clinique et endoscopique à S7



Moayyedi P et al. Gastroenterology 2015

Infusion duodénale 500mL à
semaine 0 et semaine 3 : alloTMF
(FMT-D) vs autoTMF(FMT-A)

Rémission clinique et réponse endoscopique à S12



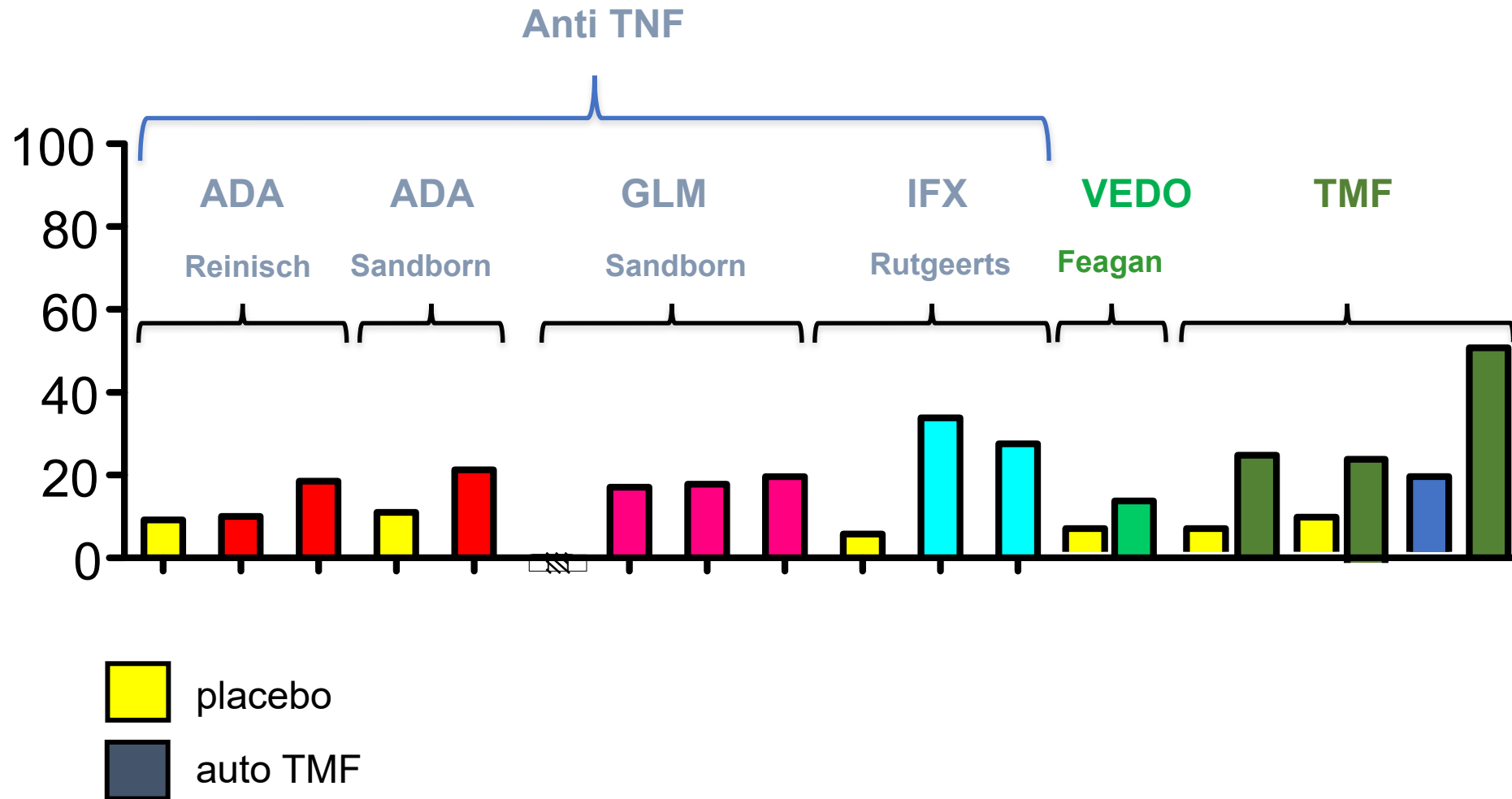
Rossen NG et al. Gastroenterology 2015

Des protocoles très différents

Auteur année	patient TMF/ Contrôle	FMT	contrôle	Voie et Fréquence administration	évaluation	Critère d'évaluation ppal
<i>Paramsothy 2017</i>	41/40	Pool de 3-4 donneur Préparation aérobie congelée 37g-150mJ	NaCl et colorant alimentaire	Coloscopie puis 5 lavements/sem pendant 8 sem	S 8	Mayo ≤ 2 , ts subscores ≤ 1 , $\downarrow \geq$ 1 point endoscopie subscore, sans CTC
<i>Costello 2017</i>	38/35	Pool de 3-4 donneurs Préparation anaérobie congelée	Patient Préparation aérobie congelée	Coloscopie puis 2 lavements à J7	S 8	Mayo ≤ 2 , sous- score endoscopique \leq 1, sans CTC
<i>Moayyedi 2015</i>	38/37	1 donneur Préparation aérobie congelée ou fraîche 50g-300mL	eau	1 lavement / sem pendant 6 sem	S 7	Mayo < 3 et endoscopique Mayo 0
<i>Rossen 2015</i>	23/25	1 donneur Préparation aérobie fraîche 60g-500mL	Patient préparation aérobie fraîche	Prépa colique 500mL voie ND sem 0 et sem 3	S 12	SCCAI ≤ 2 et $\geq \downarrow 1$ point Mayo endoscopique score Mayo

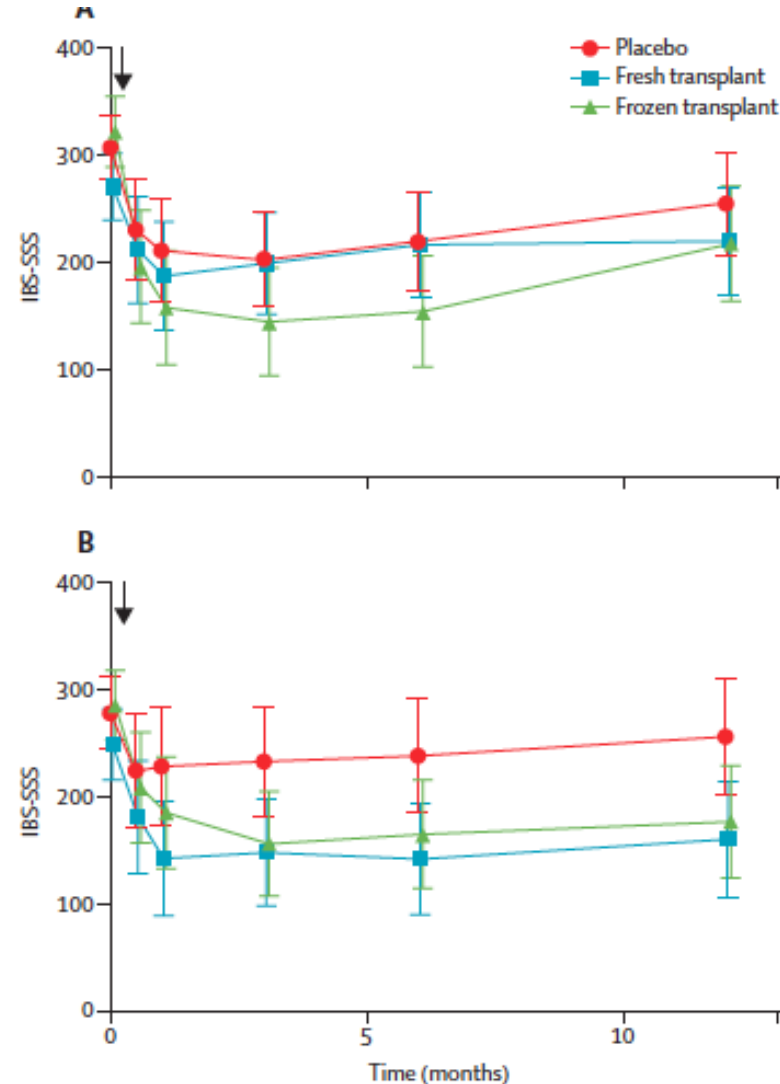
Dans la RCH finalement pas si mal...

Rémission dans la RCH à 6 - 8 semaines



Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial

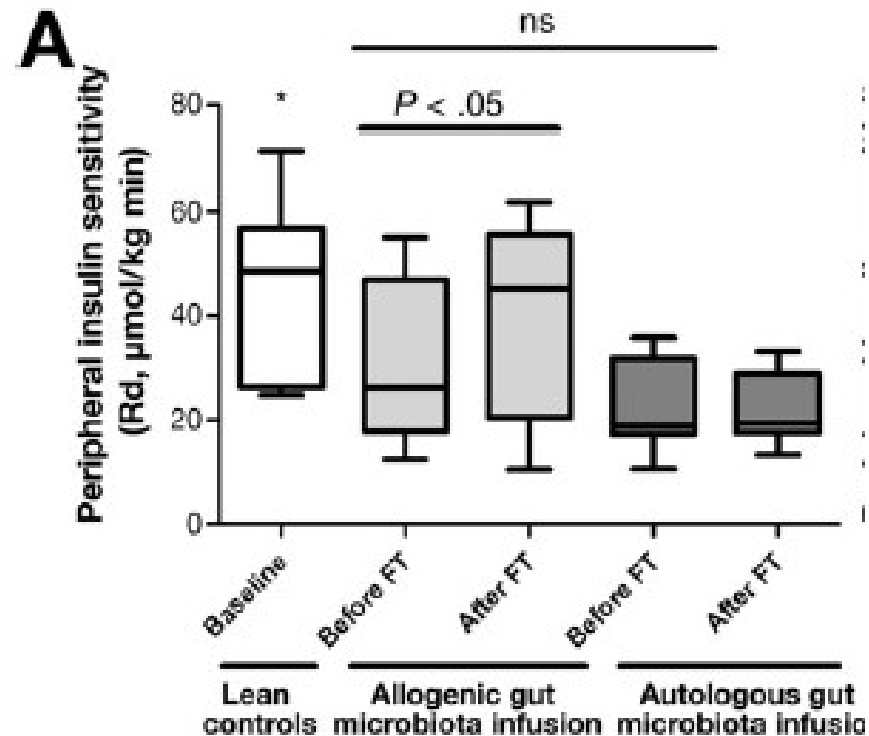
Peter Holger Johnsen, Frank Hilpüsch, Jorunn Pauline Cavanagh, Ingrid Sande Leikanger, Caroline Kolstad, Per Christian Valle, Rasmus Goll



Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome

ANNE VRIEZE,* ELS VAN NOOD,* FRITS HOLLEMAN,* JARKKO SALOJÄRVI,† RUUD S. KOOTTE,§
JOEP F. W. M. BARTELSMAN,|| GEESJE M. DALLINGA-THIE,§ MARIETTE T. ACKERMANS,¶ MIREILLE J. SERLIE,#
RAISH OOZEER,** MURIEL DERRIEN,** ANNE DRUESNE,** JOHAN E. T. VAN HYLCKAMA Vlieg,**
VINCENT W. BLOKS,†† ALBERT K. GROEN,†† HANS G. H. J. HEILIG,§§ ERWIN G. ZOETENDAL,§§ ERIK S. STROES,§
WILLEM M. DE VOS,‡,§§ JOOST B. L. HOEKSTRA,* and MAX NIEUWDORP*,§

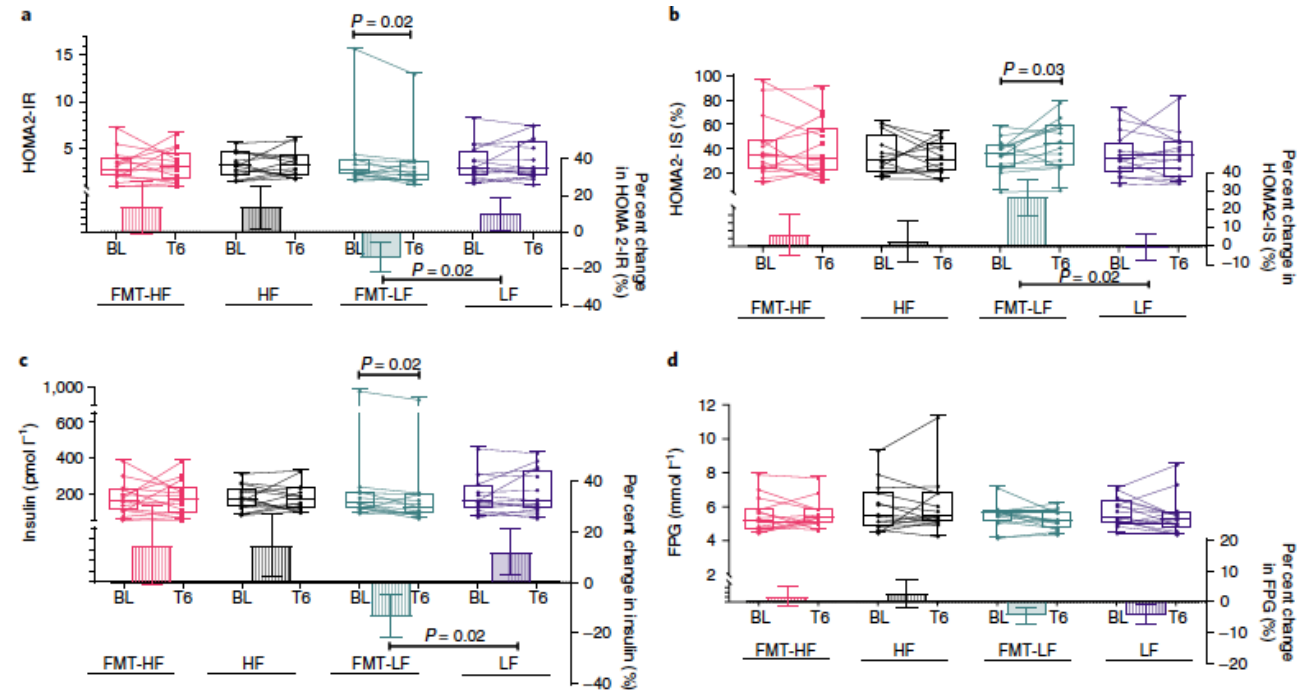
- Essai Contrôlé / randomisé : 9 Vs 9 (BMI > 30).
- Transfert autologue Vs allogène (Donneurs BMI < 23).
- Contrôle à S6.





Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Valentin Mocanu¹, Zhengxiao Zhang^{2,3}, Edward C. Deehan², Dina H. Kao⁴, Naomi Hotte², Shahzeer Karmali¹, Daniel W. Birch¹, Kalutota K. Samarasinghe⁵, Jens Walter⁶ and Karen L. Madsen⁴✉

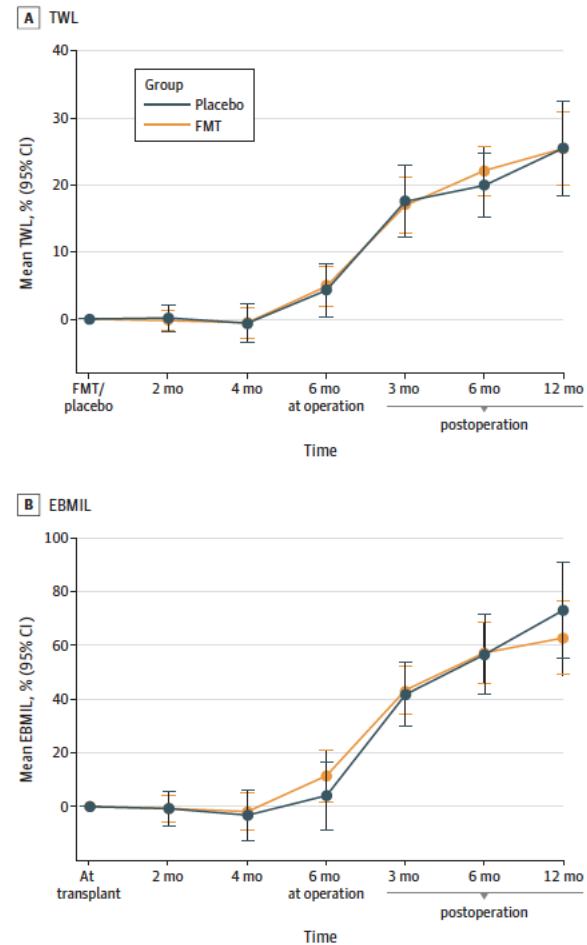


Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients With Obesity Undergoing Bariatric Surgery

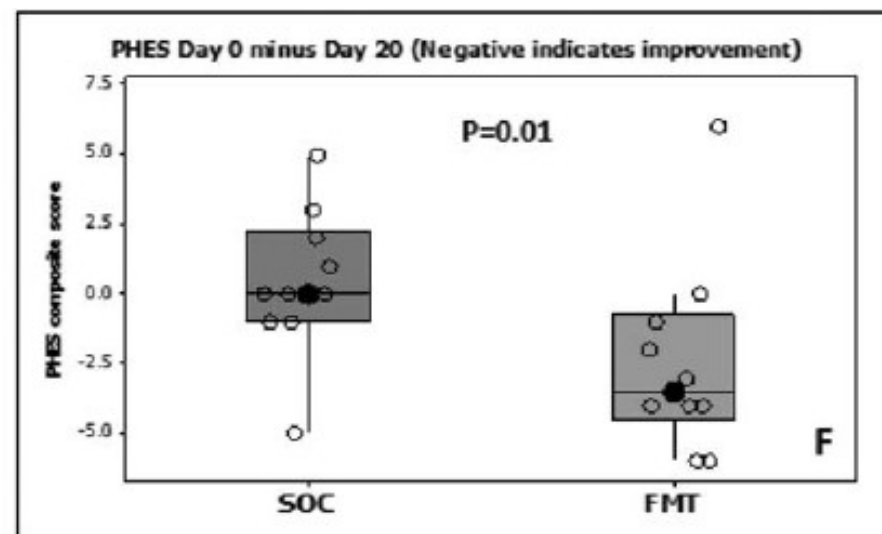
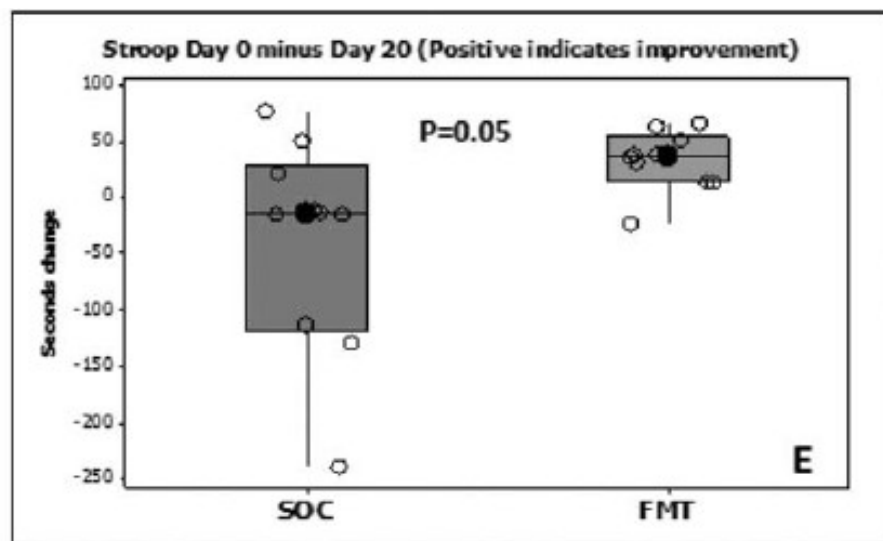
A Randomized Clinical Trial

Perttu Lahtinen, MD; Anne Juuti, PhD, MD; Markku Luostarinen, PhD, MD; Leo Niskanen, PhD, MD; Tarja Liukkonen, MSc; Jyrki Tillonen, PhD, MD; Jyrki Kössi, PhD, MD; Vesa Ilvesmäki, PhD, MD; Mikko Viljakka, PhD, MD; Reetta Satokari, PhD; Perttu Arkkila, PhD, MD

Figure 2. Percentage of Excess Body Mass Index Loss (EBMIL) at Different Time Points



Fecal Microbiota Transplant From a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial



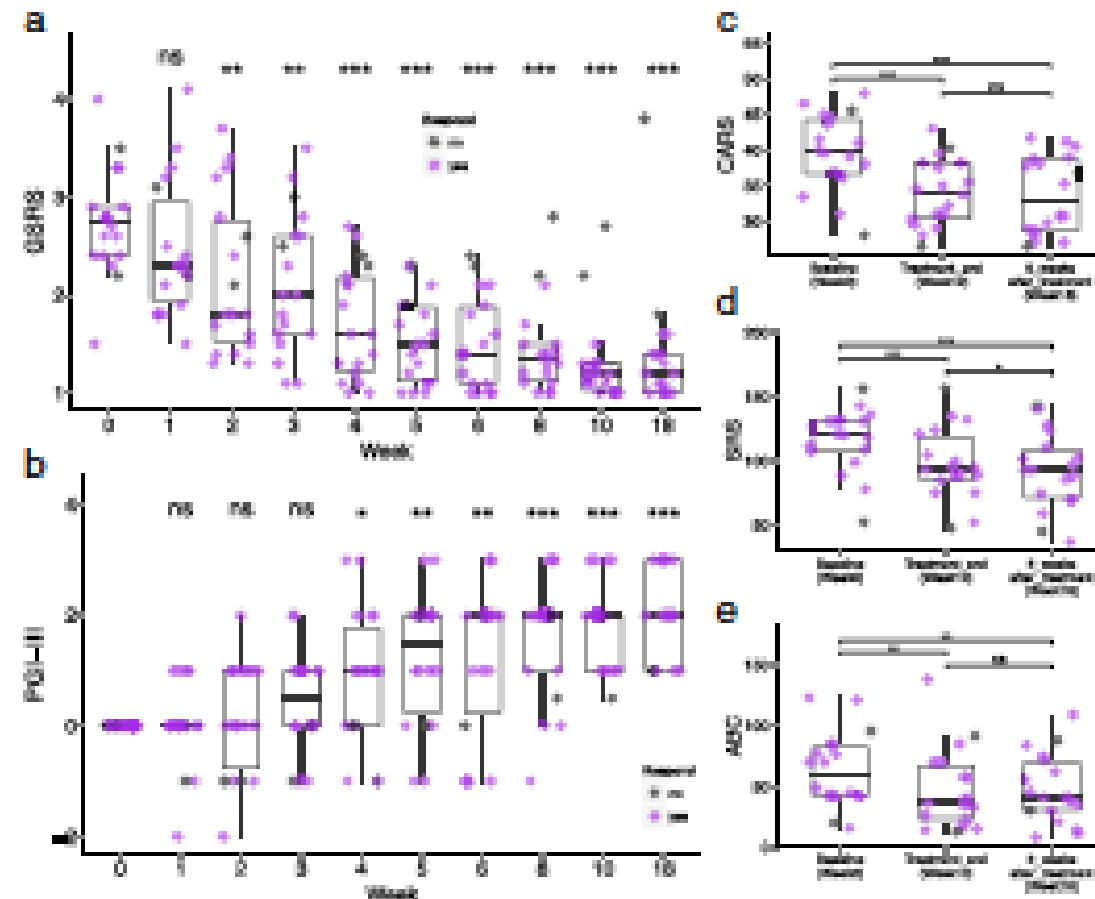
Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut

Kazuhiko Kakihana,^{1,*} Yuki Fujioka,^{2,3,*} Wataru Suda,^{4,5,*} Yuho Najima,¹ Go Kuwata,⁶ Satoshi Sasajima,⁷ Iyo Mimura,⁸ Hidetoshi Morita,⁸ Daisuke Sugiyama,² Hiroyoshi Nishikawa,² Masahira Hattori,^{4,9} Yutaro Hino,¹ Shuntaro Ikegawa,¹ Keita Yamamoto,¹ Takashi Toya,¹⁰ Noriko Doki,¹ Koichi Koizumi,⁶ Kenya Honda,^{5,7,11} and Kazuteru Ohashi¹



	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age, y/Sex	64/Female	44/Female	48/Male	42/Male
Diagnosis	AML	AML with 3q26.2 abn	MK-AML	AML-MRC
Indication for FMT	Resistant	Resistant	Dependent	Resistant
GVHD stage (overall)				
Gut	1	4	1	2*
Skin	0	0	0	0
Liver	0	3	3	1
GVHD grade (overall)	II	III	II	IV†
GVHD stage at start of FMT				
Gut	1	4	1	2*
Skin	0	0	0	0
Liver	0	0	0	1
Response	Complete response	Complete response	Complete response	Partial response

Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study



European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice

Giovanni Cammarota,¹ Gianluca Ianiro,¹ Herbert Tilg,² Mirjana Rajilić-Stojanović,³ Patrizia Kump,⁴ Reetta Satokari,⁵ Harry Sokol,⁶ Perttu Arkkila,⁷ Cristina Pintus,⁸ Ailsa Hart,⁹ Jonathan Segal,⁹ Marina Aloï,¹⁰ Luca Masucci,¹¹ Antonio Molinaro,¹² Franco Scaldaferri,¹ Giovanni Gasbarrini,¹ Antonio Lopez-Sanroman,¹³ Alexander Link,¹⁴ Pieter de Groot,¹⁵ Willem M de Vos,^{5,16} Christoph Högenauer,⁴ Peter Malfertheiner,¹⁴ Eero Mattila,¹⁷ Tomica Milosavljević,¹⁸ Max Nieuwdorp,^{12,15,19} Maurizio Sanguinetti,¹¹ Magnus Simren,²⁰ Antonio Gasbarrini,¹ The European FMT Working Group

Other indications

The experts panel took into account other clinical indications for a possible use of FMT in the clinical practice, such as IBD, IBS, metabolic disorders, paediatrics, but for none of them emerged an evidence-based recommendation to use FMT except that in a context of research (see online supplementary 1).

TMF en pratique

Box 1 Key issues to select potential donors at the preliminary interview

INFECTIOUS DISEASES

- ▶ History of, or known exposure to, HIV, HBV or HCV, syphilis, human T-lymphotropic virus I and II, malaria, trypanosomiasis, tuberculosis
- ▶ Known systemic infection not controlled at the time of donation
- ▶ Use of illegal drugs
- ▶ Risky sexual behaviour (anonymous sexual contacts; sexual contacts with prostitutes, drug addicts, individuals with HIV, viral hepatitis, syphilis; work as prostitute; history of sexually transmittable disease)
- ▶ Previous reception of tissue/organ transplant
- ▶ Previous (<12 months) reception of blood products
- ▶ Recent (<6 months) needle stick accident
- ▶ Recent (<6 months) body tattoo, piercing, earring, acupuncture
- ▶ Recent medical treatment in poorly hygienic conditions
- ▶ Risk of transmission of diseases caused by prions
- ▶ Recent parasitosis or infection from rotavirus, *Giardia lamblia* and other microbes with GI involvement
- ▶ Recent (<6 months) travel in tropical countries, countries at high risk of communicable diseases or traveller's diarrhoea
- ▶ Recent (<6 months) history of vaccination with a live attenuated virus, if there is a possible risk of transmission
- ▶ Healthcare workers (to exclude the risk of transmission of multidrug-resistant organisms)
- ▶ Individual working with animals (to exclude the risk of transmission of zoonotic infections)

GI, METABOLIC AND NEUROLOGICAL DISORDERS

- ▶ History of IBS, IBD, functional chronic constipation, coeliac disease, other chronic GI disorders
- ▶ History of chronic, systemic autoimmune disorders with GI involvement
- ▶ History of, or high risk for, GI cancer or polyposis
- ▶ Recent appearance of diarrhoea, hematochezia
- ▶ History of neurological/neurodegenerative disorders
- ▶ History of psychiatric conditions
- ▶ Overweight and obesity (body mass index >25)

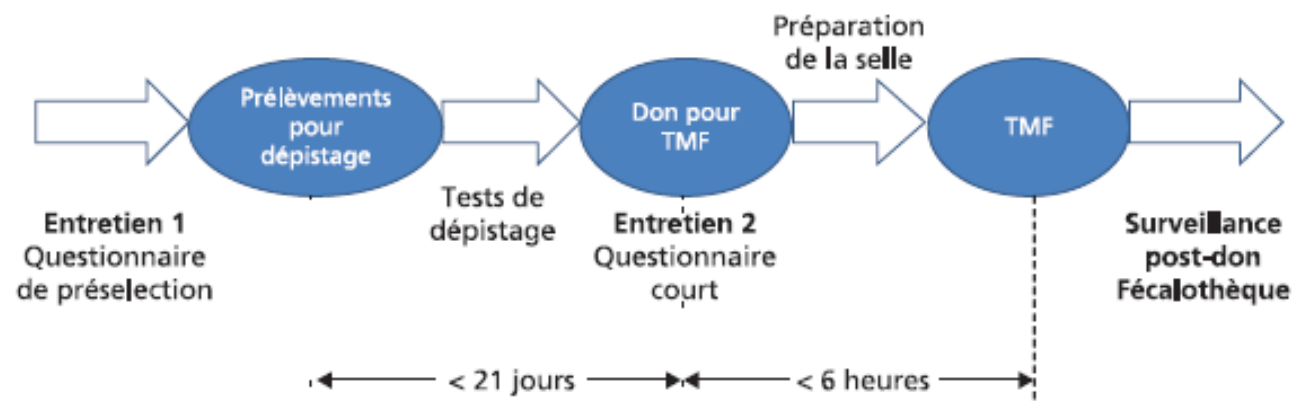
DRUGS THAT CAN IMPAIR GUT MICROBIOTA COMPOSITION

- ▶ Recent (<3 months) exposure to antibiotics, immunosuppressants, chemotherapy
- ▶ Chronic therapy with proton pump inhibitors

TMF en pratique

Tableau 2. Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

	Sang (sérologies)	Selles
Bactéries	<i>Treponema pallidum</i> (TPHA, VDRL)	<i>Clostridium difficile</i> Coproculture standard : <i>Salmonelle</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Shigelle</i> , <i>Campylobacter</i> Bactéries multirésistantes aux antibiotiques ¹
Virus ¹	Virus de l'immunodéficience humaine (HIV) Virus T-lymphotropique humain (HTLV) Virus des hépatites A, B, C et E (HVA HVB HVC HVE) Cytomégalovirus (CMV) ³	Norovirus ² Rotavirus ² (uniquement si le donneur est un enfant < 8 ans)
Parasites	<i>Strongyloïdes stercoralis</i> ⁴ <i>Amibiase</i> ⁴ <i>Trichinella</i> sp. ⁵	<i>Strongyloïdes stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> sp. (Si patient immunodéprimé) ⁶ <i>Cyclospora</i> sp. ⁶ <i>Entamoeba histolytica</i> ^{6,7} <i>Giardia intestinalis</i> ⁶ <i>Isospora</i> sp. ⁶ <i>Microsporidies</i> ⁶



Logistique particulière

- TMF= statut médicament
 - Dossier ARS
 - Sous la responsabilité de la pharmacie hospitalière
 - Circuit de production et transport spécifique
 - Hotte à flux laminaire, stockage -80°C
- Centre de TMF
 - Expérience/ logistique
 - multiples intervenants (prescripteur, biologie, pharmacie, hepatogastroentérologues, infectieux...etc)
 - Validation du don
- Seule indication dans le soin courant = ICD

Sélection des donneurs : la quête du Graal

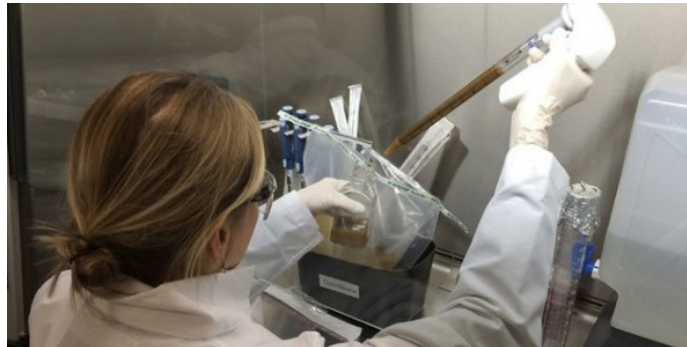


- Donneur
 - Majeur
 - moins de 65 ans
 - Eviter IMC > 30
 - Asymptomatique
- Recherche de contre-indications +++
 - Recommandations ANSM
 - Interrogatoire et examen clinique
 - Bilan biologique et infectieux
 - Seroconcordance : EBV, CMV, toxoplasmose
 - *Blastocystis hominis* : pathogène ?



Préparation des selles

- Préparation sous hotte (PSM de type 2 à flux laminaire) avec mesure de protections
- Selle :
 - Ajout de sérum physiologique 0,9% → consistance liquide (environ 250 ml)
 - homogénéisation avec un mixeur
 - Filtration avec gaze
 - Si congélation : Glycérol 10% (cryoconservateur)

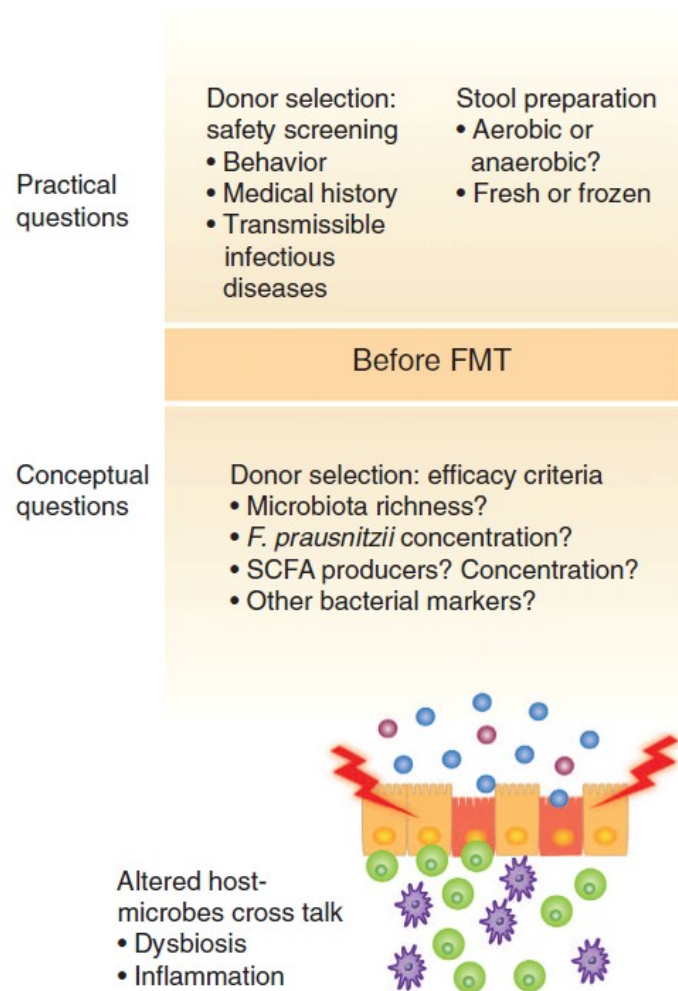


Evolution post FMT

- Méta-analyse avec suivi de 2 mois à 5 ans
- Effets secondaires :
 - méta-analyse de 50 études :
 - 28,5% inconfort abdominal
 - EI sévère 6% voie basse (colo/perforation)
 - 2% voie haute
- Résolution des diarrhées
- Peu d'effets indésirables
 - Ballonnements
 - Coliques légères
 - Etat subfébrile

Questions à résoudre

Avant la transplantation fécale



Patient :

Préparation colique ou non ?

Donneur :

Concordance âge/ sexe (tabac?)

Richesse du microbiote

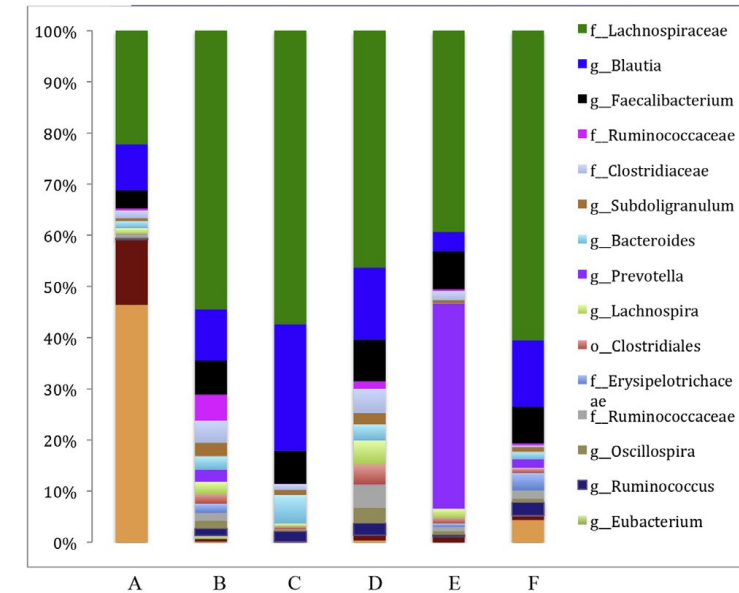
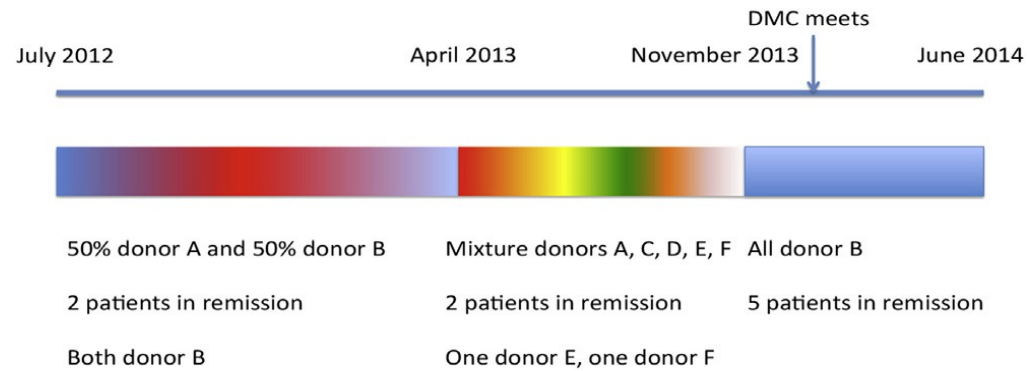
Unique ? Pool de donneur ?

Préparation :

Selles fraîches/ congelées ?

Conditions Aero ou anaérobiques ?

Effet donneur

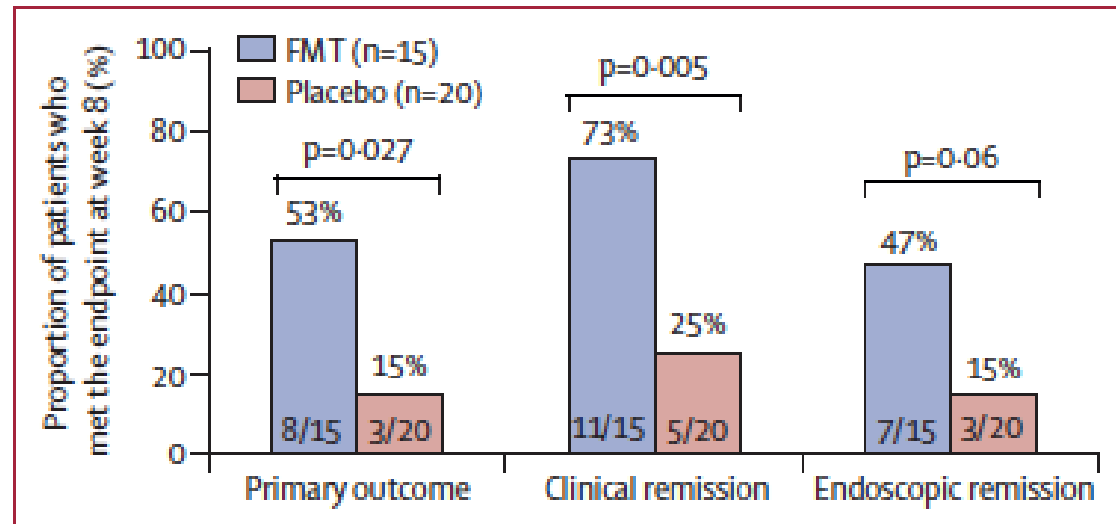


Microbiote des donneurs

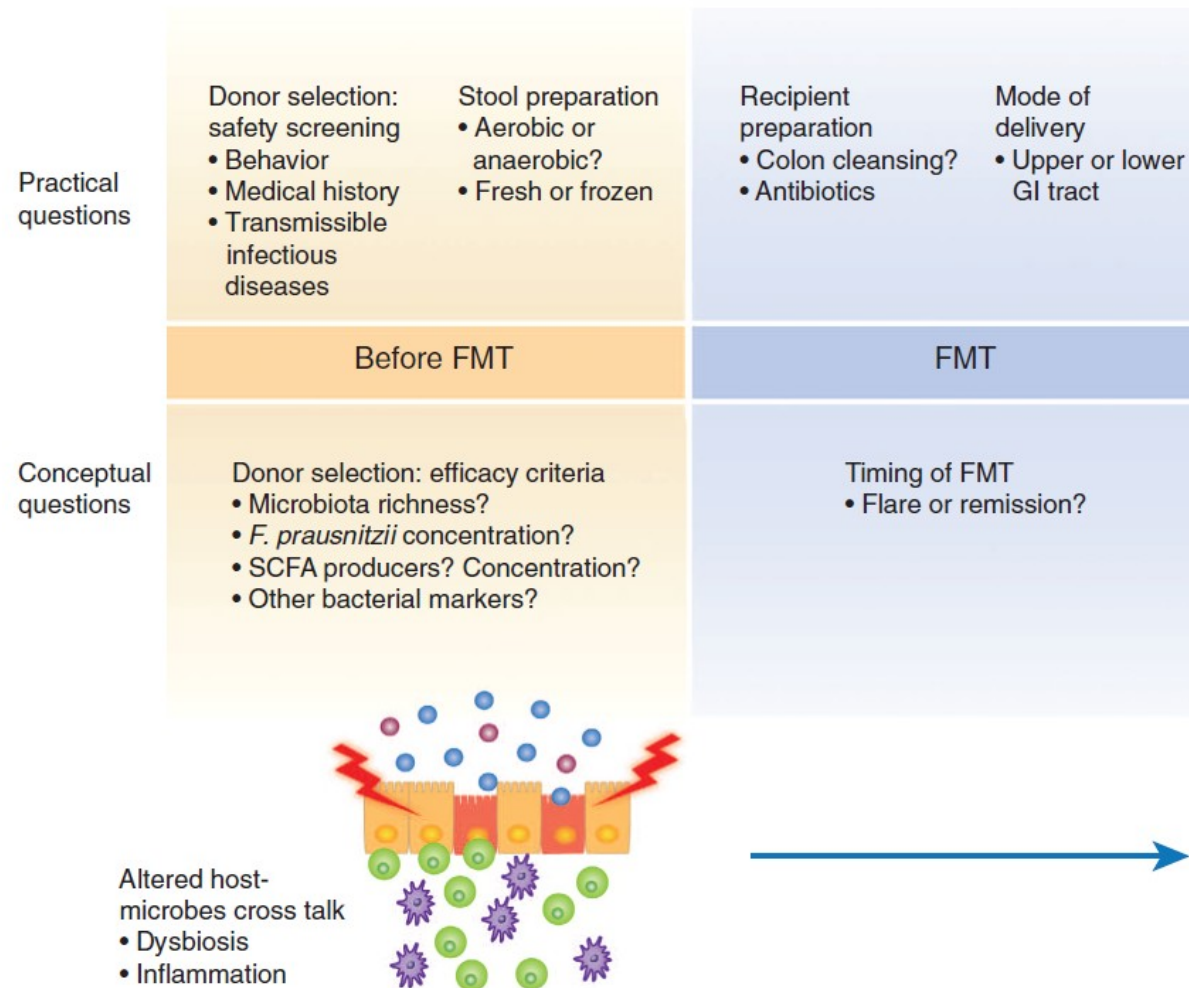
- **Etude randomisée contrôlée en double aveugle**
- **75 patients RCH minime à modérée**
- 6 donneurs : 2 principaux donneurs : A et B
- Evaluation de la rémission clinique et endoscopique à S7
- Rémission 39% (7/18) avec le donneur B, 10% (2/20) autres donneurs (p=0.06)

Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Craig Haifer, Sudarshan Paramsothy, Nadeem O Kaakoush, Aiasha Saikal, Simon Ghaly, Tao Yang, Laurence Don Wai Luu, Thomas J Borody, Rupert W Leong



Pendant la transplantation



Modalités de la TF :

Voie d'abord

Volume

Répétition des TF ?

Patient :

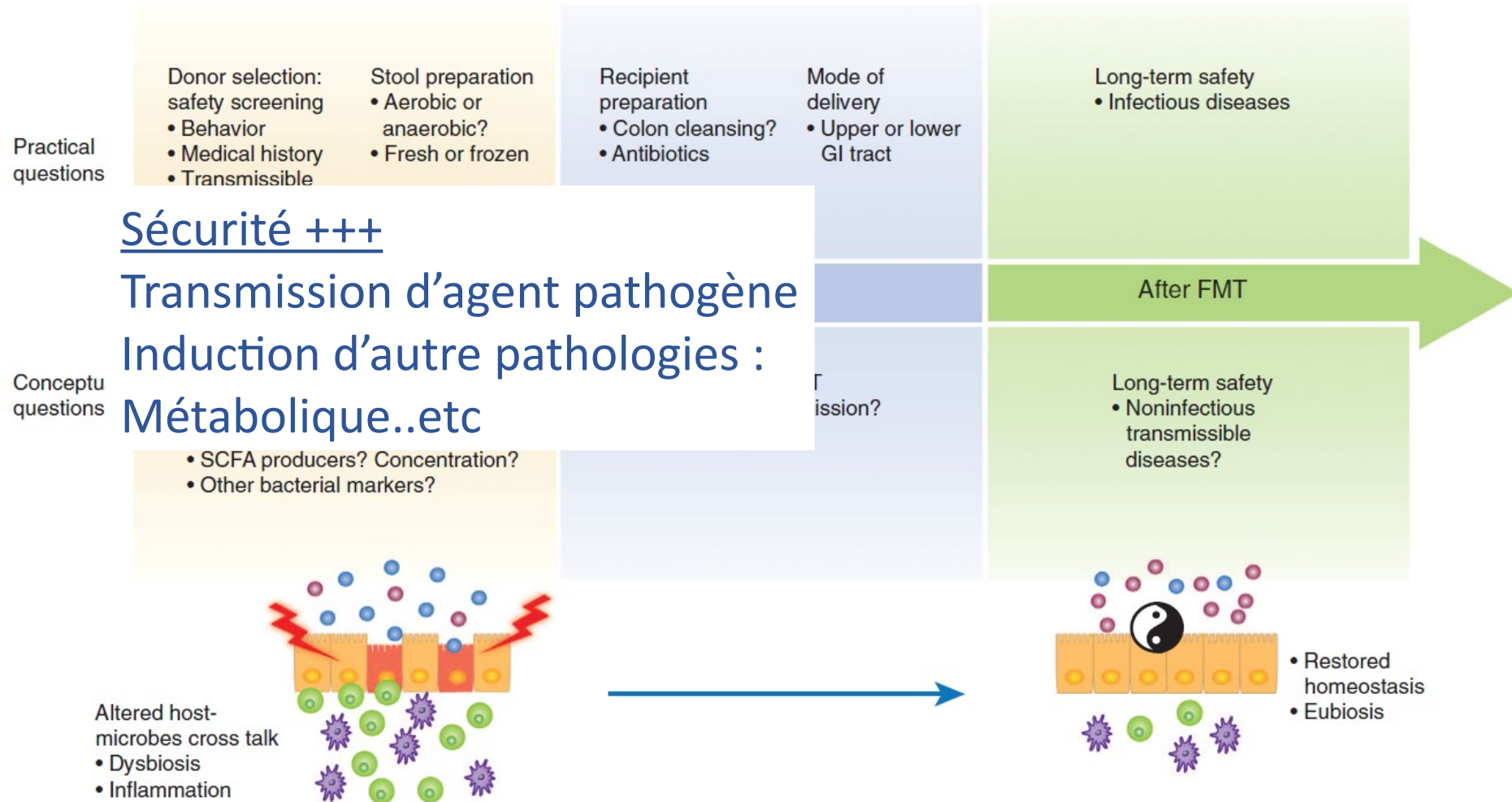
Poursuite des immunosupresseurs ?

Moment de la TF :

Précoce ?

poussée ou rémission ?

Après la transplantation fécale



BRIEF REPORT

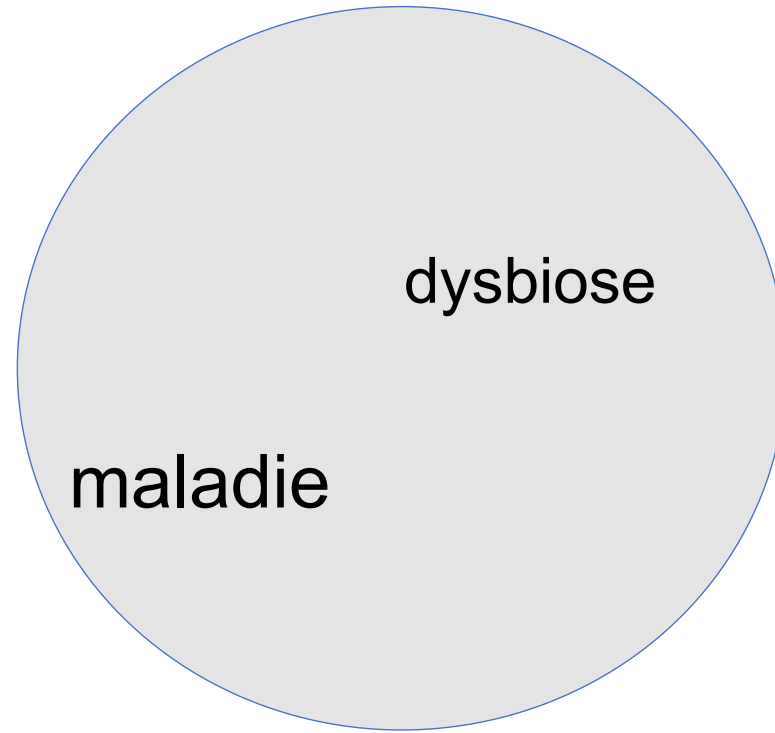
Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia
Transmitted by Fecal Microbiota Transplant

- 1 patient de 69 ans cirrhotique inclus dans un protocole de traitement de l'encéphalopathie hépatique
 - 1 patient de 72 ans avec syndrome myelodysplasique traité par transplantation de cellules hématopoïétiques inclus dans un essai clinique de prévention de la GVH aigu par TMF avant et après allo-greffe de moelle
 - 1 donneur commun 15 capsules chacun
- Test *E. coli* BLSE + rétrospectivement positifs.

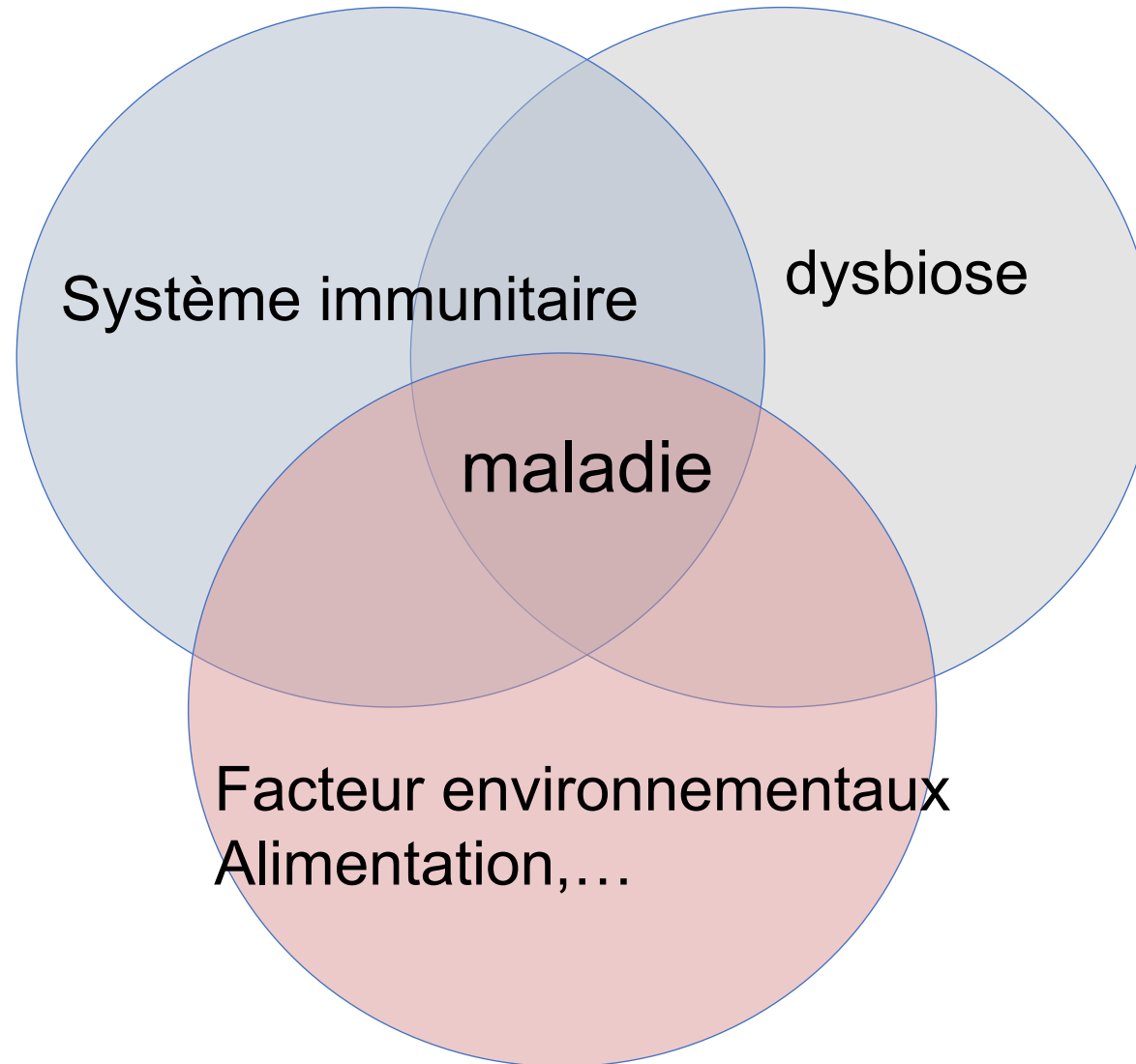
Importance du screening , traçabilité et de bien poser les indications de TMF

En conclusion

Le microbiote fait partie et interagit au sein d'un ensemble complexe



Le microbiote fait partie et interagit au sein d'un ensemble complexe



Transplantation fécale comme traitement complémentaire ?

