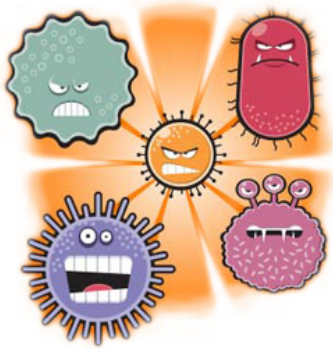
La Transplantation de Microbiote Fécal (TMF): Situation en 2020



Laurent Carrez

La TMF

- **Introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de <u>rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte</u>.**

TMF: Indication

- Traitement des Infections récidivantes à *Clostridium Difficile* : 85-90% de réussite en moyenne versus 30% pour antibiotiques
- Excellente tolérance (possibles douleurs abdominales, ballonnements, état subfébrile)
- Peu de données sur les effets indésirables à long terme ➔ Création d'un registre de suivi en France et un désormais au CHUV.
- Pas de contre-indication

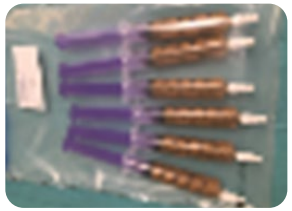
Administration du greffon

Galéniques possibles:

Voie digestive basse:

- **Seringues** :

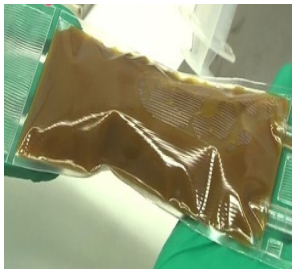
Lavement avec ou sans bouchon, Coloscopie



Voie digestive haute:

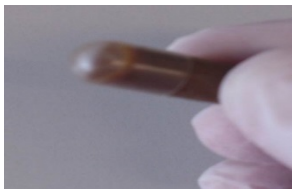
- **Poches**:

Sonde nasogastrique, sonde nasojéjunale



Per os:

- **Gélules**



Production au CHUV

<u>Productions possibles:</u>

<u>TMF fraîches:</u>

- **Disponible**

<u>TMF congélés:</u>

- **Disponible**

<u>TMF en seringue ou en poche :</u>

- **Disponible**

<u>TMF per os :</u>

- **Développement en cours des gélules**

Production au CHUV

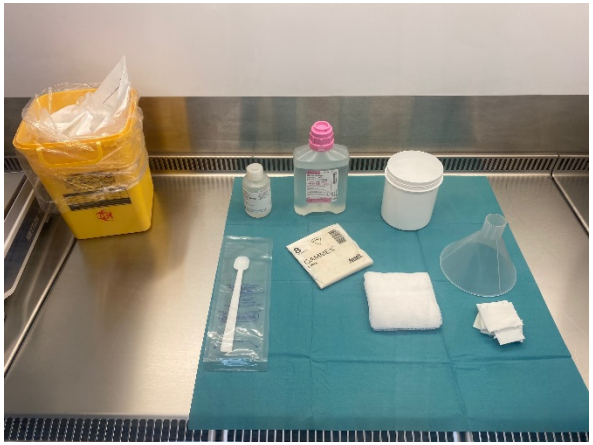
- Une production simple en théorie

Broyage

Filtration

Dilution

Conditionnement



Production au CHUV

<u>Processus TMF fraîches</u> : 50g minimum par contenant

dilution selon viscosité

broyage

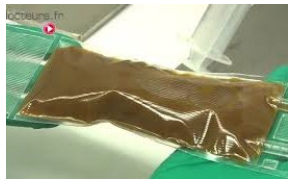
filtration

- 1ere fois
- 2eme fois

dilution

mélange

Condition-nement



GSASA «digital» 2020 CONGRESS GENERAL ASSEMBLY

Production au CHUV

<u>Processus TMF congelés</u> : 50g minimum par contenant

Produits semi-finis

dilution selon viscosité

broyage

filtration

- 1ere fois
- 2eme fois

dilution

- NaCl 0.9%
- 10% glycerol

mélange

conditionnement

congélation à -80°C

GSASA «digital» 2020 CONGRESS GENERAL ASSEMBLY

CHUV

Production au CHUV

<u>Processus TMF congelés</u> : 50g minimum par contenant

Conditionnement en seringue et poche

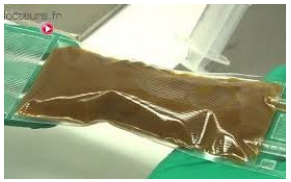
décongélation

mélange

filtration

- 1ere fois
- 2eme fois

conditionnement



GSASA «digital» 2020 CONGRESS GENERAL ASSEMBLY

Production au CHUV

<u>Processus TMF *per-os*</u> : 50g minimum par contenant

Préparation de la solution

dilution selon viscosité

- **NaCl 0.9%**
- **glycerol**

broyage

dilution

- **NaCl 0.9%**

mélange

filtration

- **1ere fois**
- **2eme fois**

condition-nement en tube de 50 mL

GSASA «digital» 2020 CONGRESS GENERAL ASSEMBLY

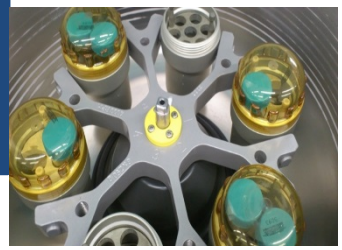
CHUV

Production au CHUV

<u>Processus TMF *per os*</u> : 50g minimum par contenant

Conditionnement en capsules fait à 4° C

formation d'un culot par centrifugation

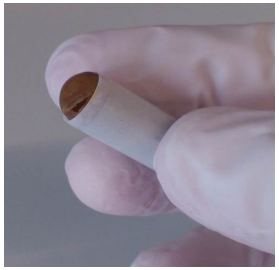


Élimination du surnageant et reprise du culot

- **NaCl 0.9%**
- **glycerol**

mise en gélulier

- **1ere encapsulation**
- **2eme encapsulation**



Contraintes de production

- Matières premières

  - Peu stable : 6h seulement après le don dans le féco-container

  → course contre la montre

  - Non standard :
    - Variabilité de la taille du don
    - Variabilité de la consistance du don

  → nécessite un savoir faire

Contrainte de sécurité

- Sécurité pour le receveur

Attention au contamination croisée donneur receveur

Alerte Shigella Toxine

Alerte FDA cas avérés de transmission de BLSE

- Sécurité pour l'environnement et l'opérateur

Attention au dissémination de bactéries dans l'hôpital.

Attention au contamination de dons par les bactéries nosocomiales

Contraintes de sécurité

- Limitations dues aux risques de contaminations croisées

  - Poolage des dons: non recommandé

  →Perte de don et de reste

  - Travail en séquentiel: Deux étapes séparées de production avec nécessité d'un nettoyage et d'une désinfection complètes entre les étapes

  Préparation et congélation (jour du don) : temps 4h

  Décongélation et conditionnement (jour du traitement): temps 1h30

  → Temps de production long : minimum 5h30 par traitement

Contraintes de sécurité

- Limitations dues aux risques de contaminations croisées
  - Travail sous flux à deux personnes
  - Tenues, équipements de protection personnelle et matériels à usages uniques favorisés
  - Nettoyage du flux et de la salle avant et après chaque préparation

→ Coûts en ressources humaines et financiers

Contraintes de sécurité

- Limitations dues aux risques de contaminations croisées
  - risques supplémentaires avec les virus émergents
  - questionnaires et analyses bactériologiques du don

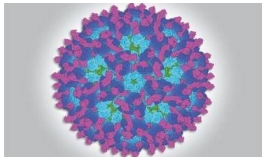
  →Moratoire

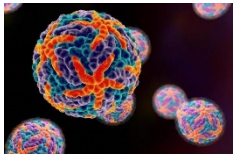
  →Modification des questionnaires et développement des nouveaux tests

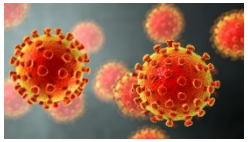
  - conséquence pour la production

  → Difficulté de trouver des donneurs sains

  → Perte de production (40-60% de pertes)



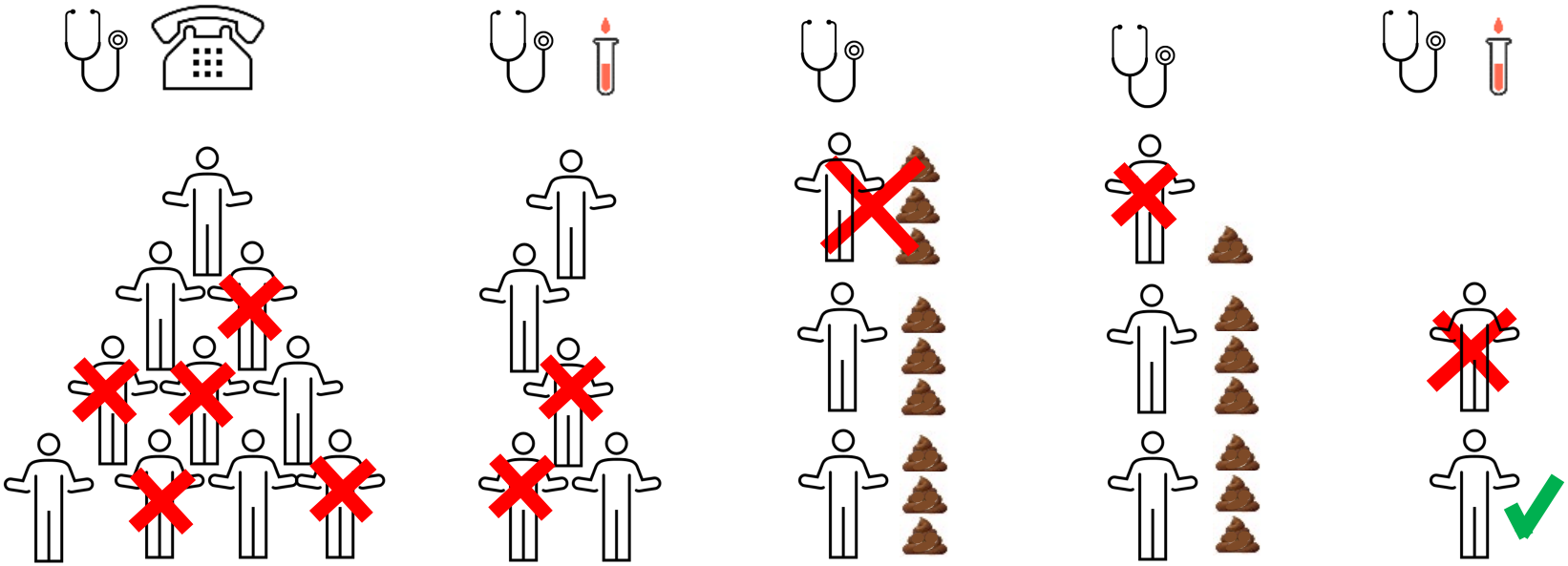




Contraintes de sécurité

Sélection des donneurs

10 donneurs potentiels → 5 donneurs potentiels → **3 donneurs** → donneur fébrile → Séroconversion SARS-CoV-2



Contraintes de sécurité

Sélection des donneurs: conséquence pour la production

Production et quarantaine
Manipulation 1 don par jour

Libération

Produits finis

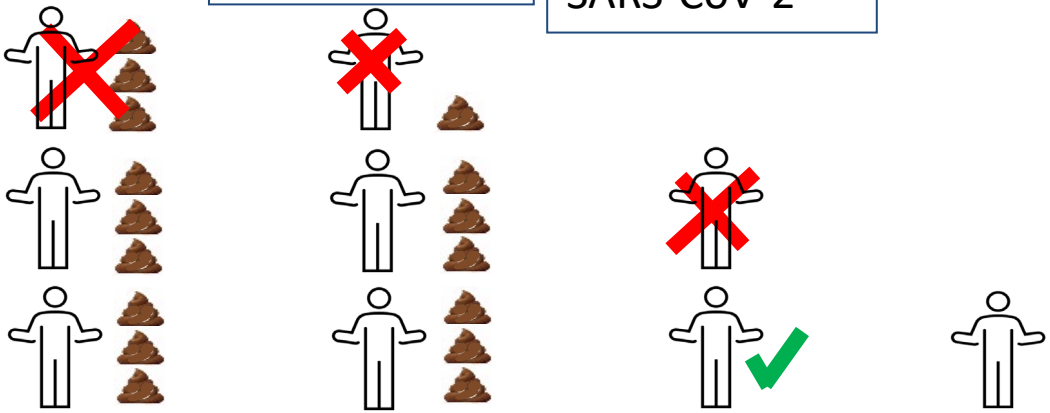
PHA

3 donneurs

donneur fébrile

Séro-conversion SARS-CoV-2

Conditionnement (jours de traitement)



Contraintes réglementaires

swissmedic

Médicaments et groupes de médicaments dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation
État le 1er juillet 2020

Dénomination FR du (groupe de) médicament(s)	Dénomination EN du (groupe de) médicament(s)	Voie d'administration chez l'être humain	Indication cible possible	Description du procédé
Transfert de microbiote fécal, pour utilisation allogénique	**Faecal microbiota transfer, allogenic use**	- Sonde nasale ou duodénale, coloscopie ou lavement - Orale (en capsules, p. ex.)	Traitement de maladies intestinales telles que des infections multi-récidivantes à *C. difficile*, p. ex.	Les selles d'un ou de plusieurs donneurs sains sont mélangées à du sérum physiologique, puis le mélange est filtré grossièrement. La suspension ainsi obtenue est administrée dans la partie appropriée de l'intestin du patient par une sonde, au moyen d'un lavement ou au cours d'une coloscopie, ou est injectée dans le duodénum par une sonde duodénale. Un mode d'administration par voie orale (en capsules, p. ex.) est aussi décrit.

Contraintes réglementaires

swissmedic

4.2 Demandes d'autorisation du procédé de fabrication de médicaments non standardisés qui figurent dans la liste

Quiconque veut utiliser ou mettre sur le marché un procédé pour des médicaments non standardisés doit soumettre à Swissmedic une demande d'autorisation accompagnée des documents requis. Au cours de la procédure d'autorisation, Swissmedic vérifie si les conditions d'autorisation sont respectées.

L'art. 34 OMéd précise que les dispositions fondamentales de la procédure d'autorisation de mise sur le marché généralement applicables aux médicaments, s'appliquent par analogie à l'autorisation des procédés d'obtention ou de fabrication. Cela implique, en particulier, les dispositions suivantes de l'ordonnance sur les médicaments : art. 3 (Demande d'autorisation de mise sur le marché), art. 7 (Procédure rapide d'autorisation de mise sur le marché), art. 8 (Préavis et collaboration), art. 10 (Transmissibilité), art. 12 (Renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché), art. 13 (Révocation et suspension) et art. 30 (exclusivité des données).

Contraintes réglementaires

swissmedic

La préparations de microbiote fécal fait partie des médicaments non standardisés dont le procédé est désormais soumis à autorisation en raison du risque qu'elles engendrent.

(art.9, al.2,let.e LPTh)

- autorisation d'exploitation pour la fabrication de médicaments non standardisés

- autorisation du procédé de fabrication de médicaments non standardisés

Contraintes réglementaires

swissmedic

Demande d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) simplifiée nécessaire

Délai de dépôt:

→Formulaire de demande à envoyer d'ici fin décembre 2020

→Dépôt de la demande d'AMM simplifiée d'ici fin juin 2021

Questions ouvertes en production

- Matières premières - cryoconservation
  - Congélation, conservation et décongélation de la matière première?
  - Composition en glycérol des solutions?

  Part de glycérol dans la matière première, le produit semi-finis et finis

  →10 et 80%
- Transplantation de microbiote fécal
  - dose?

  → entre 20 et 50g par traitement

Questions ouvertes en production

- Production de gélule
  - en série: quel processus pour une meilleure efficience?
  - Taille de la gélule ?
  - Détermination de la partie active dans la TMF?

Résumé

- **Médicament**
  - **simple dans sa préparation technique**
  - **Complexe dans sa réalisation car**
    - **à risque infectieux (virus bactéries résistantes)**
    - **matières premières de qualité variable**
    - **conservation des matières premières et des produits semi-finis non complètement élucidés**
    - **Identification du principe d'action à effectuer (qu'est ce qui est actif?)**

→ Médicament en cours de développement

Un projet multidisciplinaire

Merci

A l'équipe de l'infectiologie de MIN
(Pr. Cavassini et Guery, Dre Galperine, Mitouassiwou-Samba)

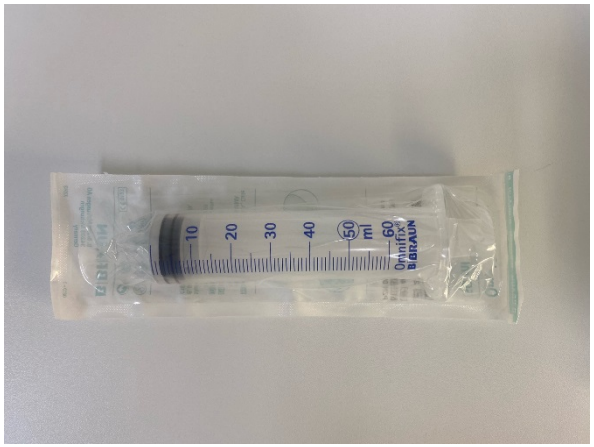
A l'équipe Hygiène et sécurité
(Pr Grandbastien et Mme Mueller)

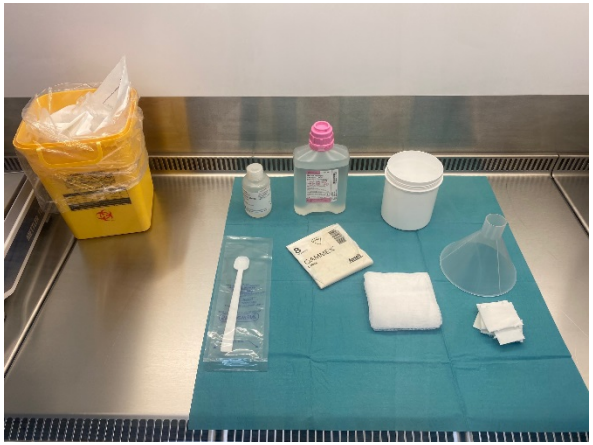
Au responsable assurance qualité (Dre Susanna Gerber)

À l'équipe de production et en particulier les préparateurs Maxime Audry et Cédric Girard

Au laboratoire de contrôle qualité (Dre Berger et son équipe)

BD Plastipak


Omnifix
B.BRAUN



ENTERAL USE ONLY
ENTRAL

Production au CHUV