



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



# Bactéries vs. bactéries: éradication du portage de BMR/BHRe par transplantation fécale

Benjamin Davido

Maladies Infectieuses, Hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, Garches



# Conflits d'intérêts



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# *E. coli* C3G I/R

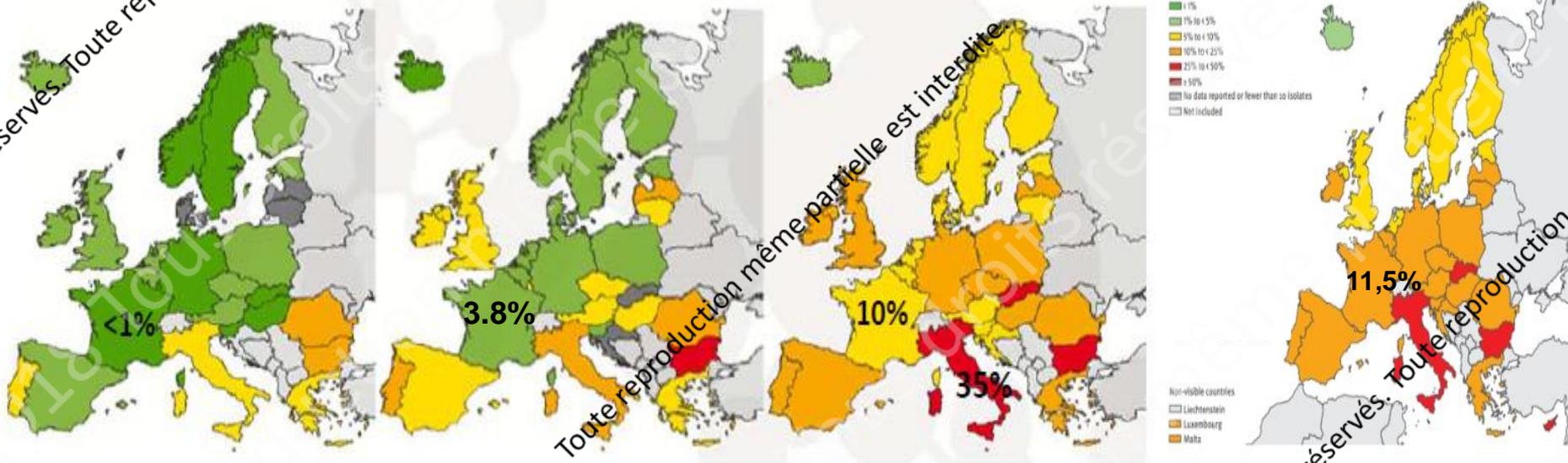
Bloodstream infections in Europe

2009

2008

2013

2016



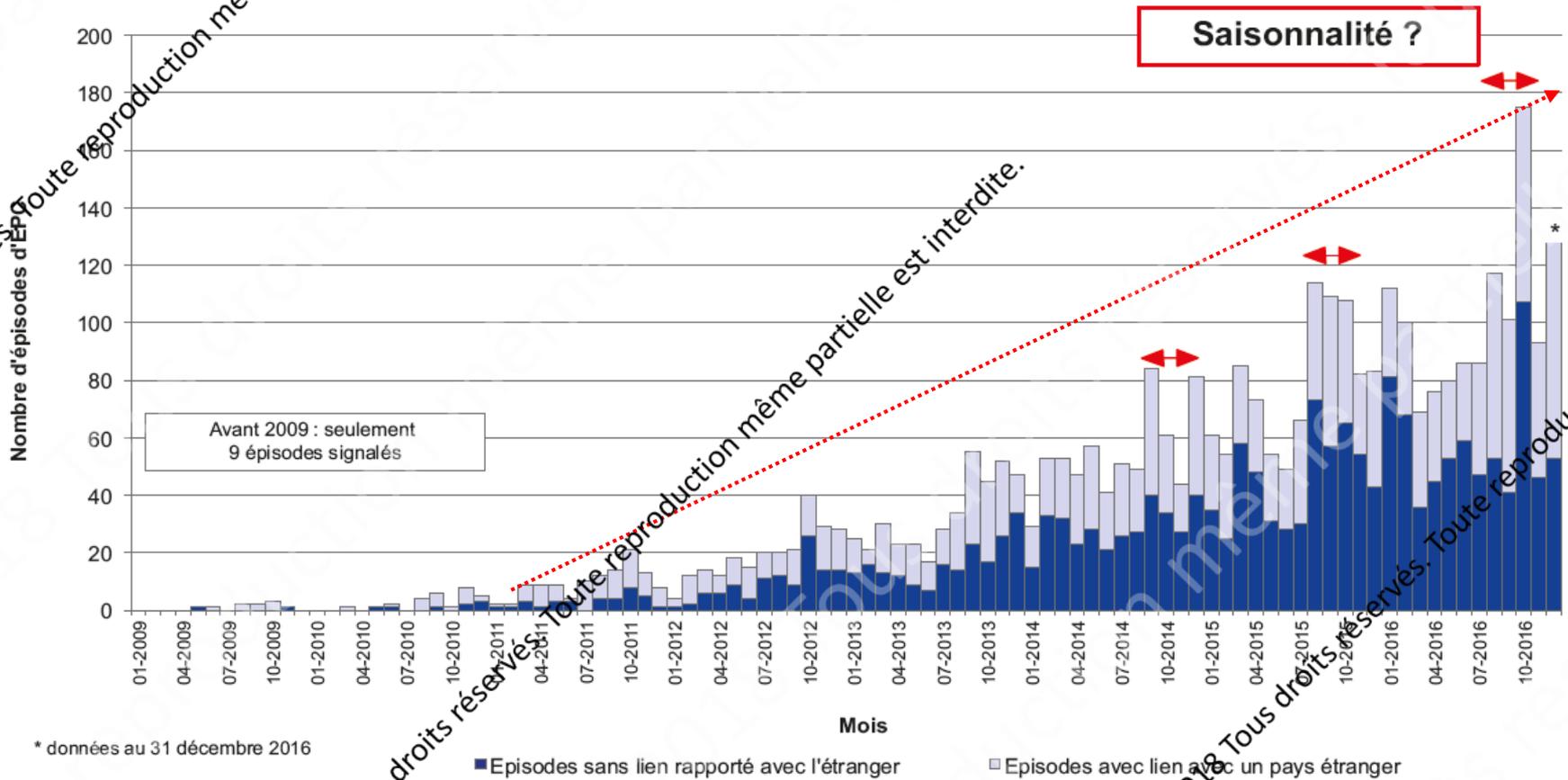
Global diffusion of CTX-M producing *E. coli*

Source: ECDC-EARS-net

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultante d'une consommation de Carbapénèmes



Sur toute la France: X100 des EPC en 7 ans (2009-2016) avec 1223 pts/an (dont 20% d'infectés!)

# Pretransplant Fecal Carriage of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and Infection after Liver Transplant, France

Frédéric Berg, Béatrice Larroque, Catherine Paugam-Burtz, Federica Dondero, François Durand, Estelle Garçon, Jacques Belghiti, Richard Moreau, and Marie-Hélène Nicolas-Chanoine

Table 4. Comparison of patients with and without ESBL infection, by univariate analysis, France, January 2001–April 2010\*

Variable	Patients with ESBL infection, n = 39	Patients without ESBL infection, n = 671	p value
<b>Preoperative data</b>			
Mean age, y	49	50	0.55
Male sex	24 (61.5)	466 (69.4)	0.30
ESBL fecal carriage	13 (33.3)	16 (2.4)	<0.0001
Viral hepatitis	13 (33.3)	240 (37.1)	0.04
Hepatocellular carcinoma	7 (17.9)	214 (32.3)	0.061
Alcoholism	16 (41)	219 (32.6)	0.28
Acute liver failure	11 (28.2)	63 (9.4)	0.0011
HIV infection	1 (2.5)	20 (3)	1
MELD score $\geq 25$	20 (51.3)	143 (21.4)	<0.0001
Intensive care stay $\geq 48$ h†	14 (35.9)	80 (11.2)	<0.0001
Hospital stay $> 14$ †	20 (51.3)	185 (27.6)	0.0003
Spontaneous bacterial peritonitis†	7 (17.9)	63 (9.4)	0.082
Bacteremia†	5 (12.8)	70 (10.4)	0.59
<b>Intraoperative data</b>			
Mean duration of surgery, min	488	509	0.12
Mean cold ischemia time, min	472	484	0.47
Kidney transplant	2 (5.1)	39 (5.9)	1
Living donor	3 (7.9)	56 (8.4)	1
Mean no. units red blood cells transfused	5.9	4.5	0.11
Roux-en-Y anastomosis	4 (10.2)	46 (7.6)	0.53
<b>Postoperative data</b>			
Retransplantation	3 (7.7)	40 (6)	0.72
Return to surgery	23 (59)	228 (34)	0.0015
Acute renal failure	24 (66.7)	238 (38.1)	0.0007

\*Values are no. (%) except as indicated. ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; MELD, Model for End-stage Liver Disease.

†In the 6 mo before liver transplant.

- Etude de 2001- 2010

- 710 transplantés hépatique

- Screening systématique

pré op E-BLSE (digestif)

- Infection à E-BLSE=5,5%

CTX-M +++

## A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies

Maria J.G. T. Vehreschild<sup>1,2\*</sup>, Axel Hamprecht<sup>1,3</sup>, Lisa Peterson<sup>1,4</sup>, Sören Schubert<sup>1,5</sup>, Maik Häntschel<sup>1,6</sup>, Silke Peter<sup>1,7</sup>, Philippe Schafhausen<sup>1,8</sup>, Holger Rohde<sup>1,9</sup>, Marie v. Lilienfeld-Toal<sup>1,10,11</sup>, Isabelle Bekeredjian-Ding<sup>1,12</sup>, Johannes Libam<sup>1,2</sup>, Martin Hellmich<sup>1,13</sup>, Jörg J. Vehreschild<sup>1,2</sup>, Oliver A. Cornely<sup>1,2,14,15</sup> and Harald Seifert<sup>1,3</sup>

- Etude prospective observationnelle multicentrique (5 hôpitaux Allemagne)
- Patients d'hématologie (2011/2012)
- Screening colonisation à E-BLSE
- 719 hospitalisations/497 patients
- 6 bactériémies à E-BLSE

### FDR de bactériémies à E-BLSE

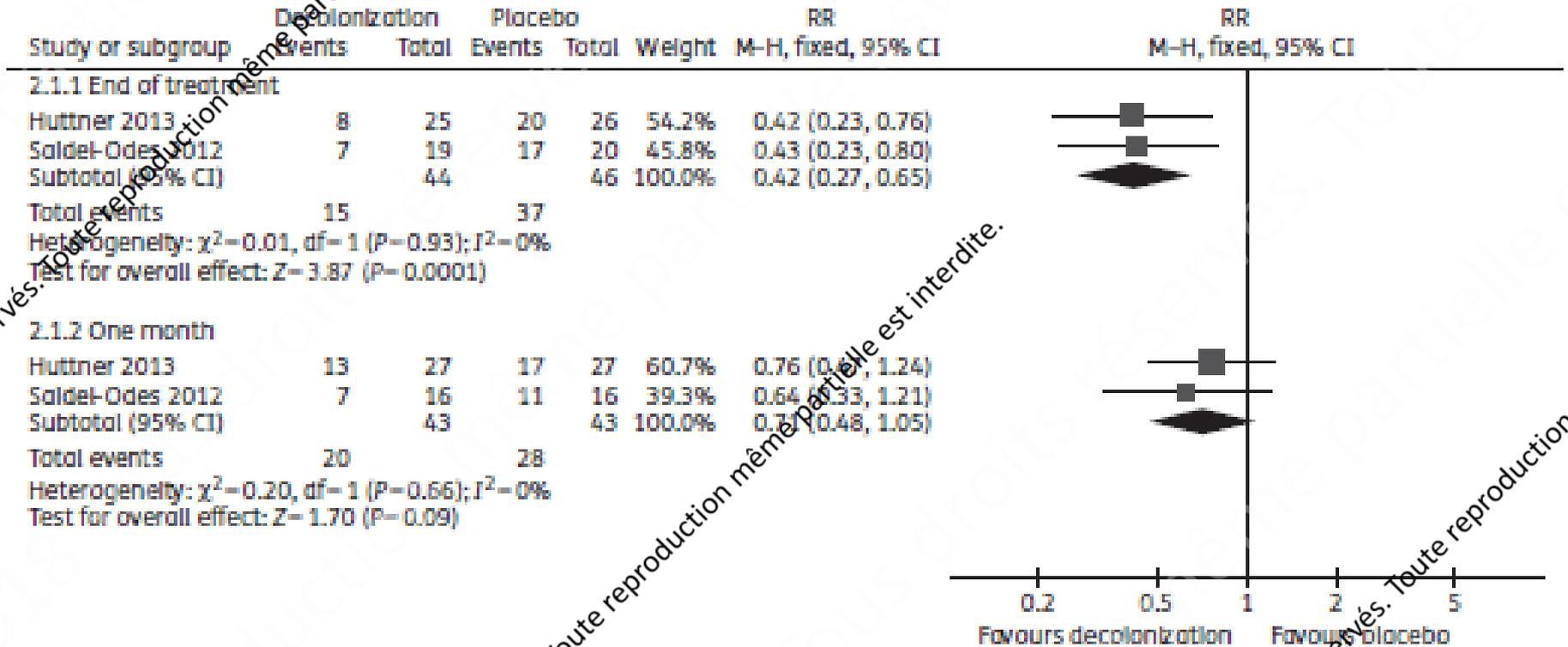
Variable	Univariate P	Multivariate (only remaining variables)		
		P	OR	CI
Age	0.884			
AML/MDS	0.133			
Allogeneic SCT	0.134			
Autologous SCT	0.136			
Lymphoma	0.215			
ESBL-E colonization	<0.001	<0.001	52.00	5.71–473.89
ECOG score at first admission <sup>a</sup>	0.228			
Duration of hospitalization	0.010			

# Natural history of ESBL-E and CRE carriage (Systematic review of studies by Bar-Yoseph et al., 2016)



 ESBL  CRE

# Stratégies de décolonisation



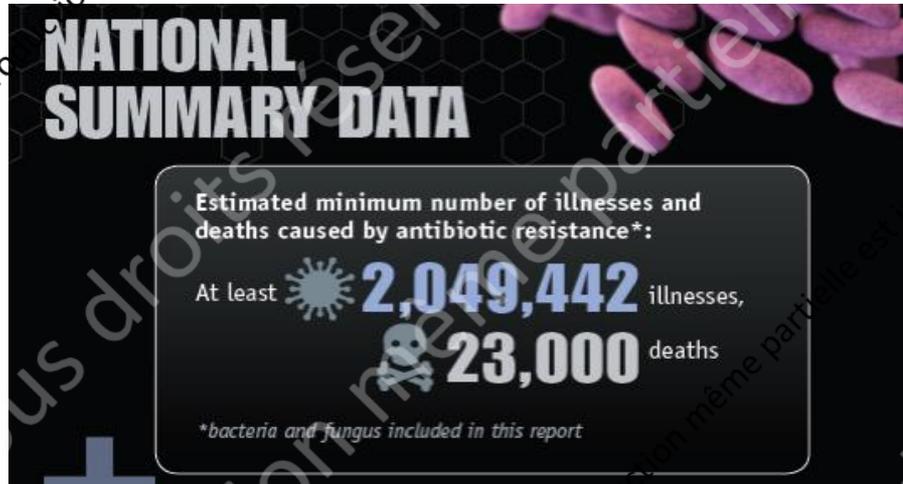
## Utilisation d'ATB oraux

Huttner <sup>21</sup> 2013	oral, 1.26 MIU of colistin sulphate and 250 mg of neomycin sulphate, 4 times daily for 10 days; 500 mg of urinary colonization—100 mg of nitrofurantoin, 3 times daily for 5 days	3.7% colistin resistance
Lübbert <sup>26</sup> 2013	oral solution (1 MIU of colistin sulphate and 80 mg of gentamicin sulphate) and topical oropharyngeal application of a gel [gentamicin sulphate (1.6 mg/g) and colistin sulphate (1 MIU/g)], 4 times daily for 7 days	0% gentamicin and 45% colistin resistance

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Nécessité de « sauver les ATB » : place aux alternatives ?



158 000 infections à bactéries multirésistantes en France



12 500 accès liés à une infection à bactéries multirésistantes en France



Entre 71 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques en France



Une recherche et des financements pour la lutte contre l'antibiorésistance peu coordonnés

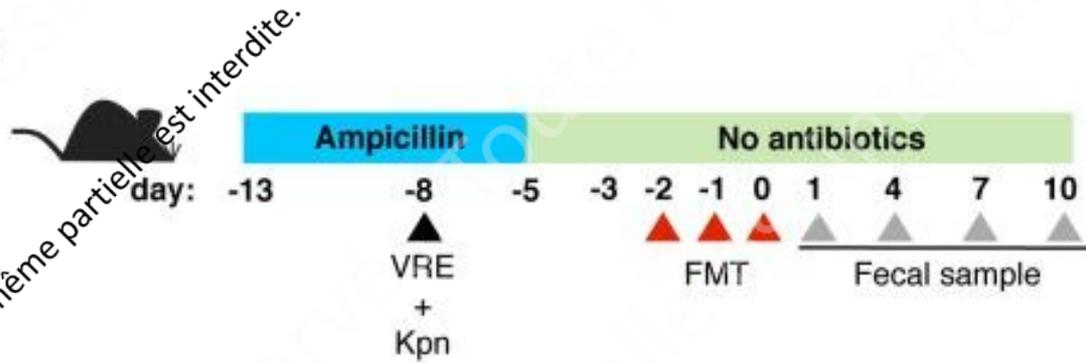


Aucun nouvel antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action n'a été développé depuis 20 ans

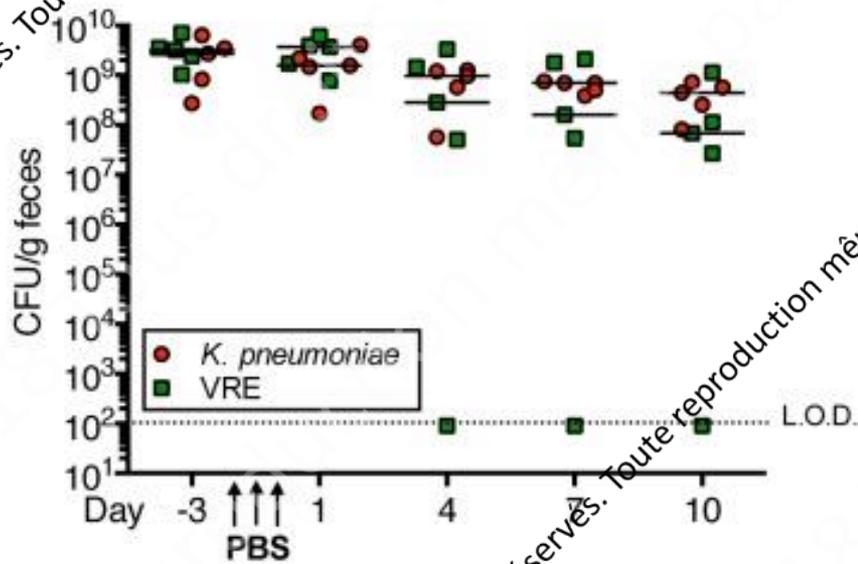


L'augmentation des résistances est liée en grande partie à la pollution et aux activités humaines

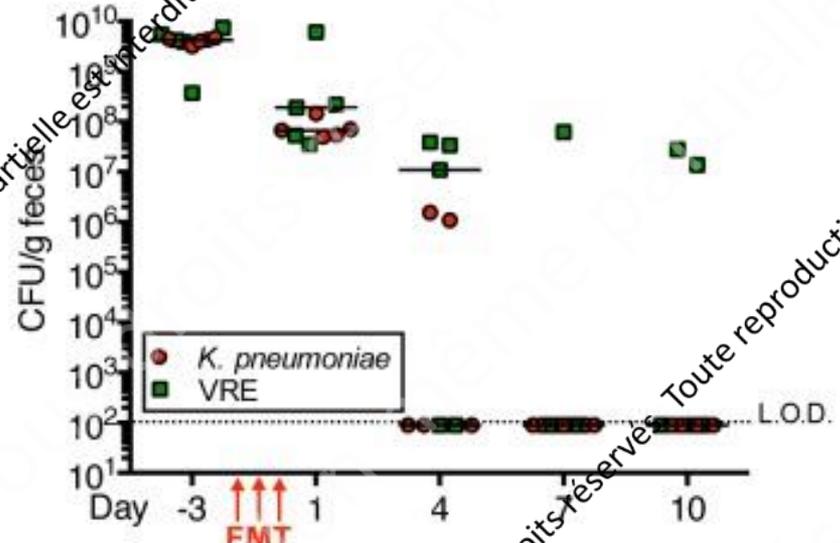
A



B



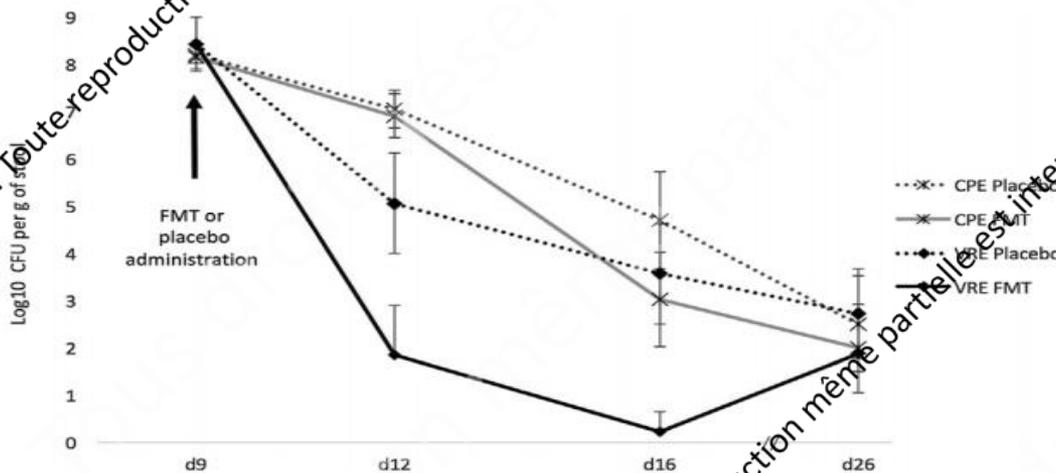
C



Diminution de l'inoculum de BHRé suite à la TMR versus Placebo

# Autre modèle murin

- Mahieu *et al.* J Infect 2017: 40 souris (20 CRE vs VRE)

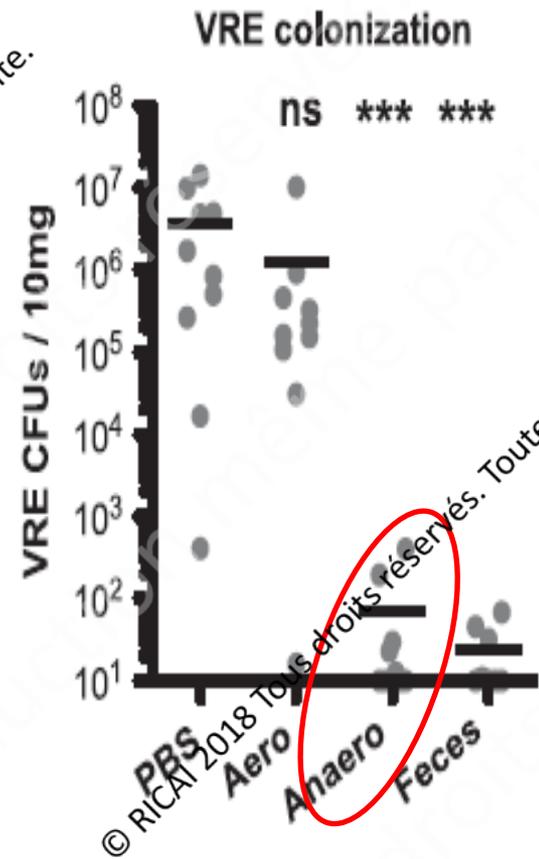
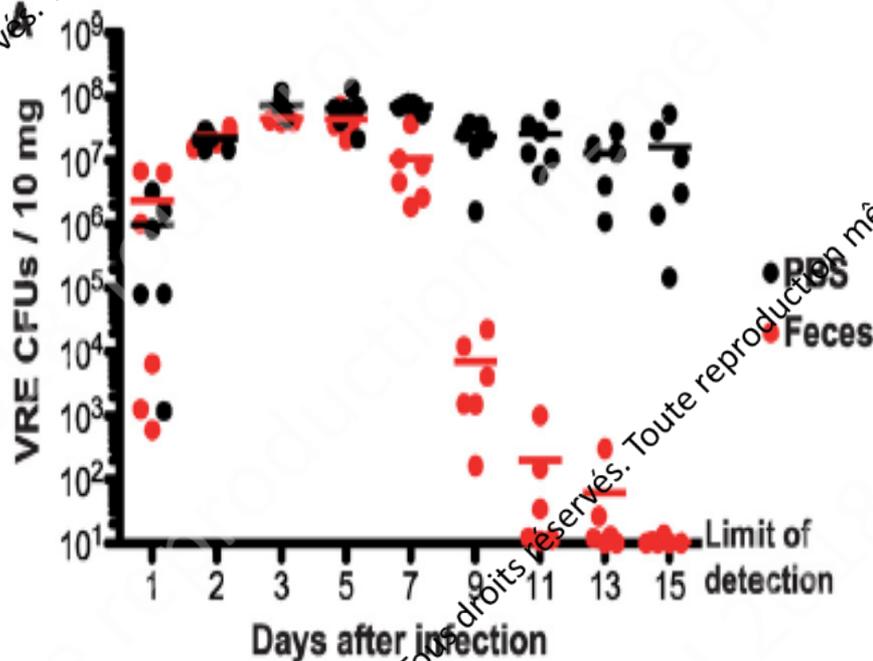


- Significant but transient reduction of VRE and CRE with a significantly greater effect on VRE

- Le type de bactérie jouerait un rôle (VRE > CRE?)
  - VRE = *E. Faecium* dont 2 genes de résistance (Van-A and Van-B)
  - CRE plusieurs micro-organismes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* spp. etc.) et donc plus de mécanismes de résistance i.e OXA-48, KPC ou NDM-1 etc.

# Intestinal Microbiota Containing *Barnesiella* Species Cures Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Colonization

Carles Ubeda,<sup>a,e,f</sup> Vanni Bucci,<sup>b</sup> Silvia Caballero,<sup>a,e</sup> Ana Djukovic,<sup>f</sup> Nora C. Toussaint,<sup>a,e</sup> Michele Equinda,<sup>a,e</sup> Lauren Lipuma,<sup>a,c,e</sup> Lilan Ling,<sup>a,e</sup> Asia Gourne,<sup>a,c,e</sup> Daniel No,<sup>a,c,e</sup> Ying Taur,<sup>a,c</sup> Robert R. Jenq,<sup>d</sup> Marcel R. M. van den Brink,<sup>d</sup> Joao B. Xavier,<sup>b,c</sup> Eric G. Pamer<sup>a,c,e</sup>



Dépendrait de la flore transplantée  
 (Bactéroïdes vs *Barnesiella*...)

REVIEW ARTICLE

## Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review

Amee R. Manges<sup>a</sup>, Theodore S. Steiner<sup>b</sup> and Alissa J. Wright<sup>b</sup>

<sup>a</sup>School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>b</sup>Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Authors	Country	Journal	Year	Patient	Germs and concept
Singh/Van Nood	Netherlands	CMI	2014	60 years old dialysis M	ESBL
Freedman	USA	ID-Week	2014	13 years old F	KP OXA48
Wei	China	BMC Inf Dis	2015	?	MRSA (colitis)
Crum-Cianflone	USA	JCM	2015	66-year-old male quadriplegic	MDR <i>Pseudomonas</i> , CDI and VRE
Stripling	UK	OFID	2015	33-year-old female cardiac transplanted	VRE and CDI
Lagier	France	JHI	2015	82 years old male	KP OXA-48 but with oral colimycin and gentamicin

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

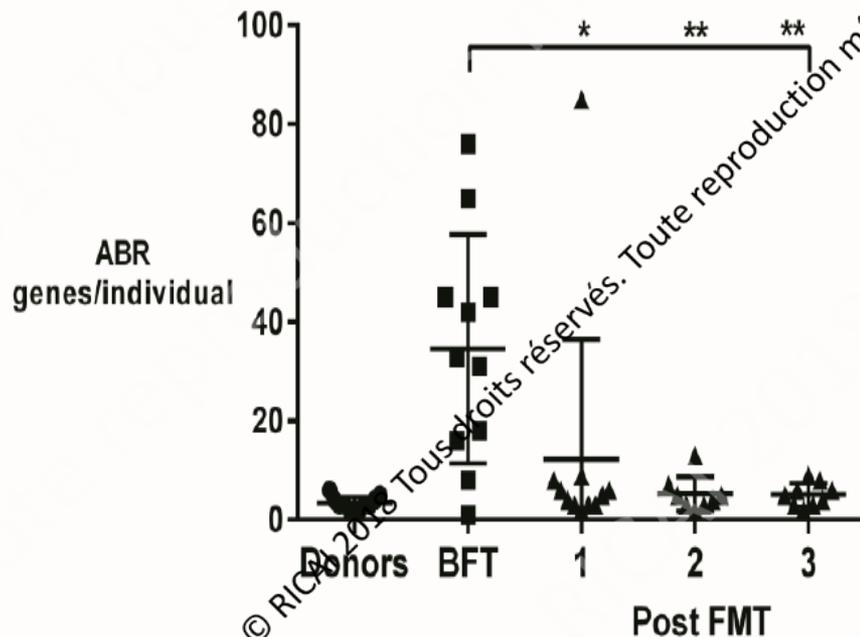
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Braden Millan,<sup>1,a</sup> Heekuk Park,<sup>1</sup> Naomi Hotte,<sup>1</sup> Olivier Mathieu,<sup>2</sup> Pierre Burguiere,<sup>2</sup> Thomas A. Tompkins,<sup>2</sup> Dina Kao,<sup>1,b</sup> and Karen L. Madsen<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, and <sup>2</sup>Lallemand Health Solutions, Montreal, Quebec, Canada

- 20 Patients ICD récidivantes portent plus de gènes de résistance aux ATB que donneurs et cohortes sujets sains



# Antimicrobial Resistance Gene Acquisition and Depletion Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Victor Leung,<sup>1</sup> Caroline Vincent,<sup>2</sup> Thaddeus J. Edens,<sup>3</sup> Mark Miller,<sup>4</sup> and Anne R. Manges<sup>5,6</sup>

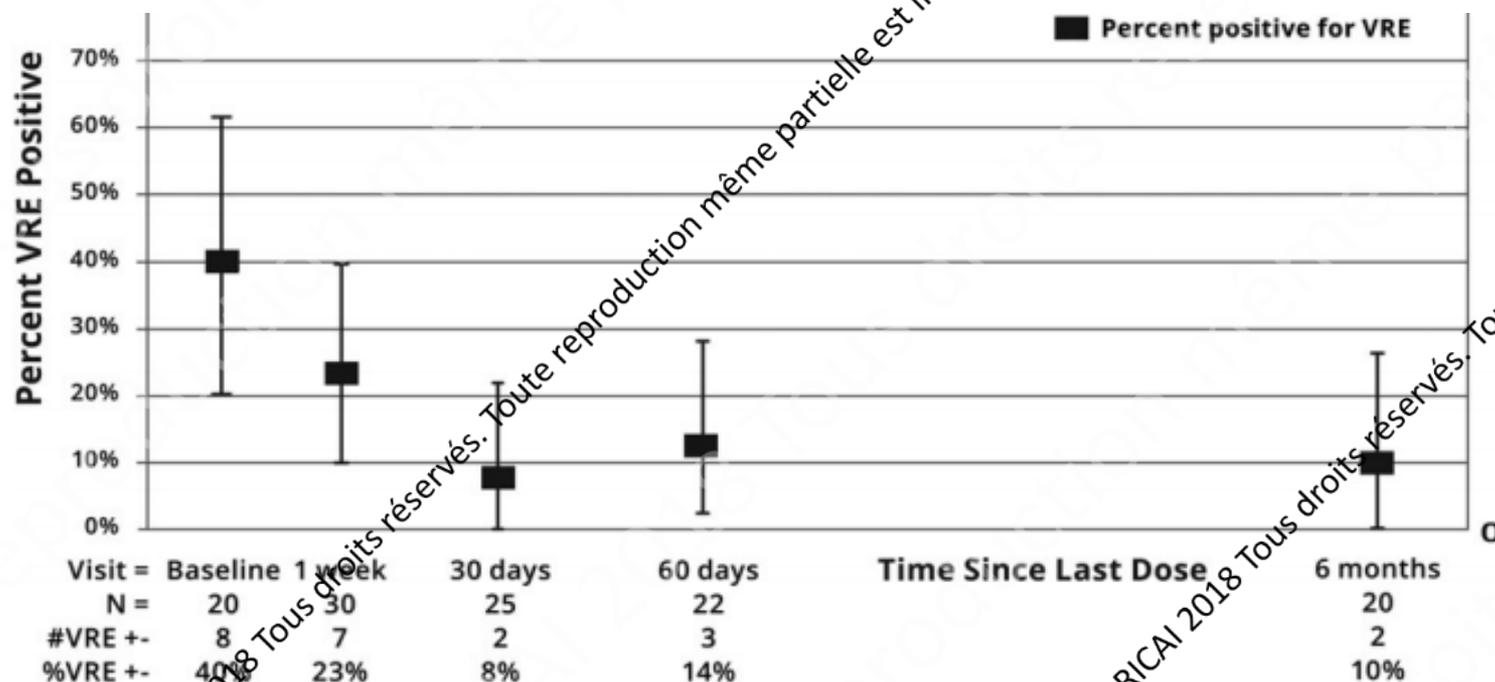
<sup>1</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, McGill University, Montréal, Québec, <sup>3</sup>Devil's Staircase Consulting, West Vancouver, British Columbia, <sup>4</sup>McGill University, Montréal, Québec, and <sup>5</sup>School of Population and Public Health, University of British Columbia and <sup>6</sup>Centre for Disease Control, Vancouver, Canada

Fecal microbiota transplantation (FMT) may be a novel approach to eliminate multidrug-resistant bacteria from the gut and to prevent future infections. Using whole metagenome sequencing data from 8 FMT donor/recipient pairs, we identified 37 and 95 antimicrobial resistance genes that were acquired by or removed from FMT recipients, respectively.

**Keywords.** fecal microbiota transplantation; antimicrobial resistance; multidrug resistance; metagenomics; *Clostridium difficile* infection.

# Clearance of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Concomitant With Administration of a Microbiota-Based Drug Targeted at Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Eric R. Dubberke,<sup>1</sup> Kathleen M. Mullane,<sup>2</sup> Dale N. Gerding,<sup>3,4</sup> Christine H. Lee,<sup>5</sup> Thomas J. Louie,<sup>6</sup> Harriet Guthertz,<sup>7</sup> and Courtney Jones<sup>8</sup>



**Figure 1.** The percentage of patients testing vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) positive after the last dose of RBX2660 decreased over time.

# TMF et UTI

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

N=16

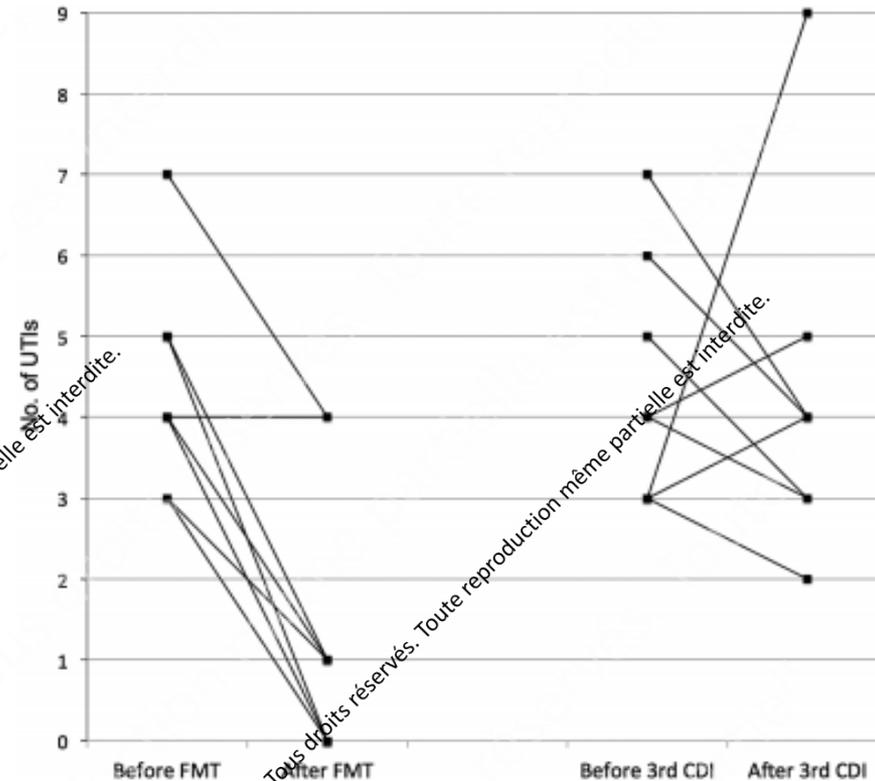
## Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency

Raseen Tariq,<sup>1</sup> Darrell S. Pardi,<sup>1</sup> Pritish K. Tosh,<sup>2</sup> Randall C. Walker,<sup>2</sup> Raymond K. Razonable,<sup>2</sup> and Sahil Khanna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology and <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Broad-spectrum antibiotics for recurrent multidrug-resistant urinary tract infections (UTIs) disrupt the gut microbiome and promote antibiotic resistance. Fecal microbiota transplantation led to resolution of recurrent *Clostridium difficile*, significantly decreased recurrent UTI frequency, and improved antibiotic susceptibility profile of UTI-causing organisms.

**Keywords.** *C. difficile* infection; fecal transplant; infection; microbiome; urinary tract infections.



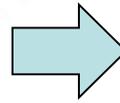
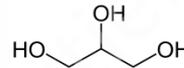
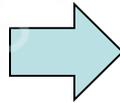
**Figure 1.** Frequency of urinary tract infections. Graph shows the number of infections 1 year before and 1 year after fecal microbiota transplantation and 1 year before and 1 year after the third *Clostridium difficile* infection episode in the control group. Each square and line represent 1 patient.

# Etude FEDeX menée à Garches sur les BHR

- Etude Pilote: 20 patients, débutée en février 2015
- ClinicalTrials.gov (NCT03029078)
- FEDeX Protocol: **F**Ecal transplant, a **D**azzling debut to **E**radicate colonization with **eX**treme drug resistant bacteria?
- Multicentrique (Mondor, **KB**) mais conduite sur RPC, APHP
- Inclusion porteurs **EPC** et ERV (infectés ou colonisés) confirmés par 3 écouvillons rectaux min.
- Exclusion: immunodépression et la prise d'ATB au moment de la TMF
- Objectif principal: négativation en culture et PCR > J7

# Comment fait-on ?

C'EST PAS SORCIER

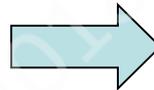


1 donneur screenné

Conservation jusqu'à 1 an à -80°C

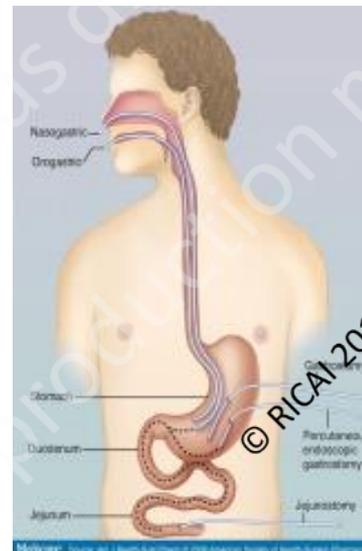


Pas d'ATB



Voie haute

Préparation pour administration



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# FEcal transplant, a Dazzling debut to Eradicate colonization with eXtreme drug resistant bacteria?

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Journal of Hospital Infection

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/jhin](http://www.elsevierhealth.com/journals/jhin)



Short Report

## Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage?

B. Davido<sup>a</sup>, R. Batista<sup>b</sup>, H. Michelon<sup>c</sup>, M. Lepointeur<sup>d</sup>, F. Bouchand<sup>c</sup>, R. Lepeule<sup>e</sup>, J. Salomon<sup>a</sup>, D. Vittecoq<sup>f</sup>, C. Duran<sup>a</sup>, L. Escaut<sup>f</sup>, I. Sobhani<sup>g</sup>, M. Paul<sup>h</sup>, C. Lawrence<sup>d</sup>, C. Perronne<sup>a</sup>, F. Chast<sup>b</sup>, A. Dinh<sup>a,\*</sup>

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 January 2017

Accepted 1 February 2017

Available online 6 February 2017

#### Keywords:

Antimicrobials

### SUMMARY

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) or vancomycin-resistant enterococci (VRE) carriage present a major public health challenge. Decolonization strategies are lacking. We aimed to evaluate the impact of faecal microbiota transplantation (FMT) on a cohort of patients with digestive tract colonization by CRE or VRE. Eight patients were included: six carrying CRE and two colonized by VRE. One month after FMT, two patients were free from CRE carriage, and another patient was free from VRE after three months. In our experience, this strategy is safe.

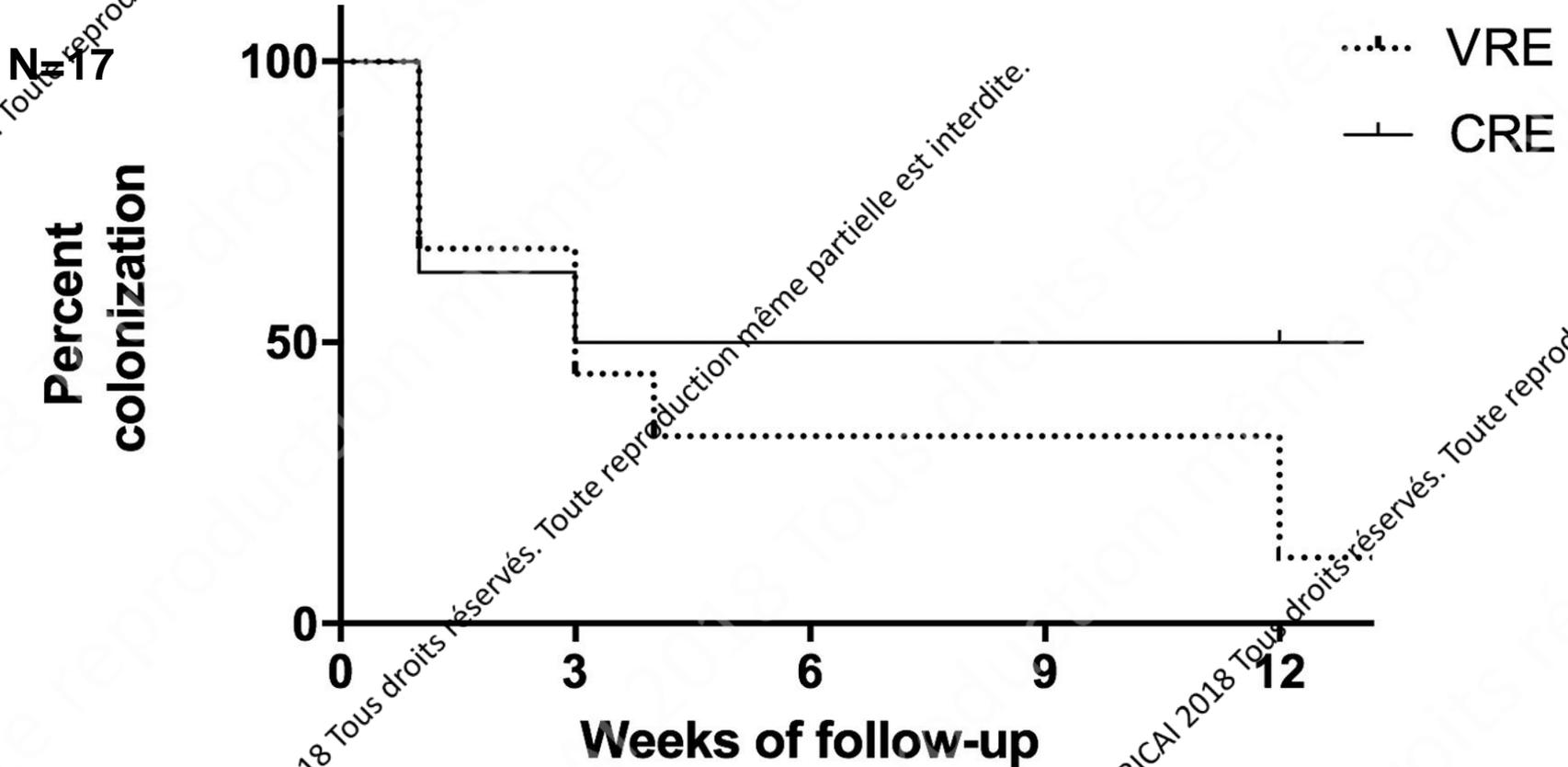
© 2017 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

N=8

M3=37.5%

# Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study

A. Dinh <sup>a,\*</sup>, H. Fessi <sup>b</sup>, C. Duran <sup>a</sup>, R. Batista <sup>c</sup>, H. Michelon <sup>d</sup>, F. Bouchand <sup>d</sup>, R. Lepeule <sup>e</sup>, D. Vittecoq <sup>f</sup>, L. Escaut <sup>f</sup>, I. Sobhani <sup>g</sup>, C. Lawrence <sup>h</sup>, F. Chast <sup>c</sup>, P. Ronco <sup>i</sup>, B. Davido <sup>a</sup>



- Effet qui dure dans le temps au delà d'un mois
- Tendence à une meilleure réponse chez les ERV (p=0.22) mais n<30

# Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study

Jaroslav Bilinski,<sup>1</sup> Pawel Grzesiowski,<sup>2</sup> Nikolaj Sorensen,<sup>3</sup> Krzysztof Madry,<sup>1</sup> Jacek Muszynski,<sup>4</sup> Katarzyna Robak,<sup>1</sup> Marta Wroblewska,<sup>5,6</sup> Tomasz Dzieciatkowski,<sup>5</sup> Grazyna Dulny,<sup>7</sup> Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek,<sup>1</sup> Wieslaw Wiktor-Jedrzejczak,<sup>1</sup> and Grzegorz W. Basak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Oncology, and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, and <sup>2</sup>Foundation for the Infection Prevention Institute, Warsaw, Poland; <sup>3</sup>Clinical-Microbiomics, Copenhagen, Denmark; and <sup>4</sup>Department of Gastroenterology and Metabolic Diseases, <sup>5</sup>Department of Microbiology, Central Clinical Hospital, <sup>6</sup>Department of Dental Microbiology, and <sup>7</sup>Department of Epidemiology, Central Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, Poland

- 25 FMT chez 20 patients d'hématologie avec BMR
- Cohorte en ouvert
- FMT par selles fraîches dans SNG (100g) soit 2 doses
- Pas de décontamination antibiotique digestive
- Critère de jugement: décolonisation à 1 mois

# Un possible effet-dose ?

Endpoint	All FMTs n = 25		With Antibiotics, n = 11		Without Antibiotics, n = 14		P Value
	No.	%	No.	%	No.	%	
Effect on all strains of ARB per FMT (complete ARB decolonization)							
At 1 month	15/25	60	4/11	36	11/14	79	.039
At 6 months	13/14	93	4/5	80	9/9	100	.037
Effect on at least 1 strain of ARB per FMT (partial ARB decolonization)							
At 1 month	20/25	80	7/11	64	13/14	93	NS
At 6 months	13/14	93	4/5	80	9/9	100	-

Abbreviations: ARB, antibiotic-resistant bacteria; FMT, fecal microbiota transplantation.

- Efficacité acceptable, mais très élevée à M6 possiblement par décolonisation spontanée
- QQ données à prendre en compte:
  - Population ID recevant bcp d'ATB : pas de données dans l'article sur possible effet décolonisant ?
  - 25 FMT for 20 patients = multiples FMT = PQ ?
  - De multiples co-colonization CRE/ESBL, peu VRE (n=2)

RESEARCH NOTE

Open Access



# Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*: a proof of principle study

Ramandeep Singh<sup>1,3\*†</sup>, Pieter F. de Groot<sup>2\*†</sup>, Suzanne E. Geerlings<sup>3</sup>, Gaspar J. Hodiamont<sup>4</sup>, Clara Belzer<sup>5</sup>, Meike J. M. ten Berge<sup>1</sup>, Willem M. de Vos<sup>5</sup>, Frederike J. Bemelman<sup>1</sup> and Max Nieuwdorp<sup>2,6,7,8</sup>

- 15 patients porteurs d'E-BLSE
- 7 ont 2 FMT (S4)
- Efficacité (S4)
  - 20% négatif après 1 FMT
  - 40% après 2 FMT
- Meilleur efficacité du donneur 2
  - Donneur 2 : 3/6
  - Donneur 1 : 3/16

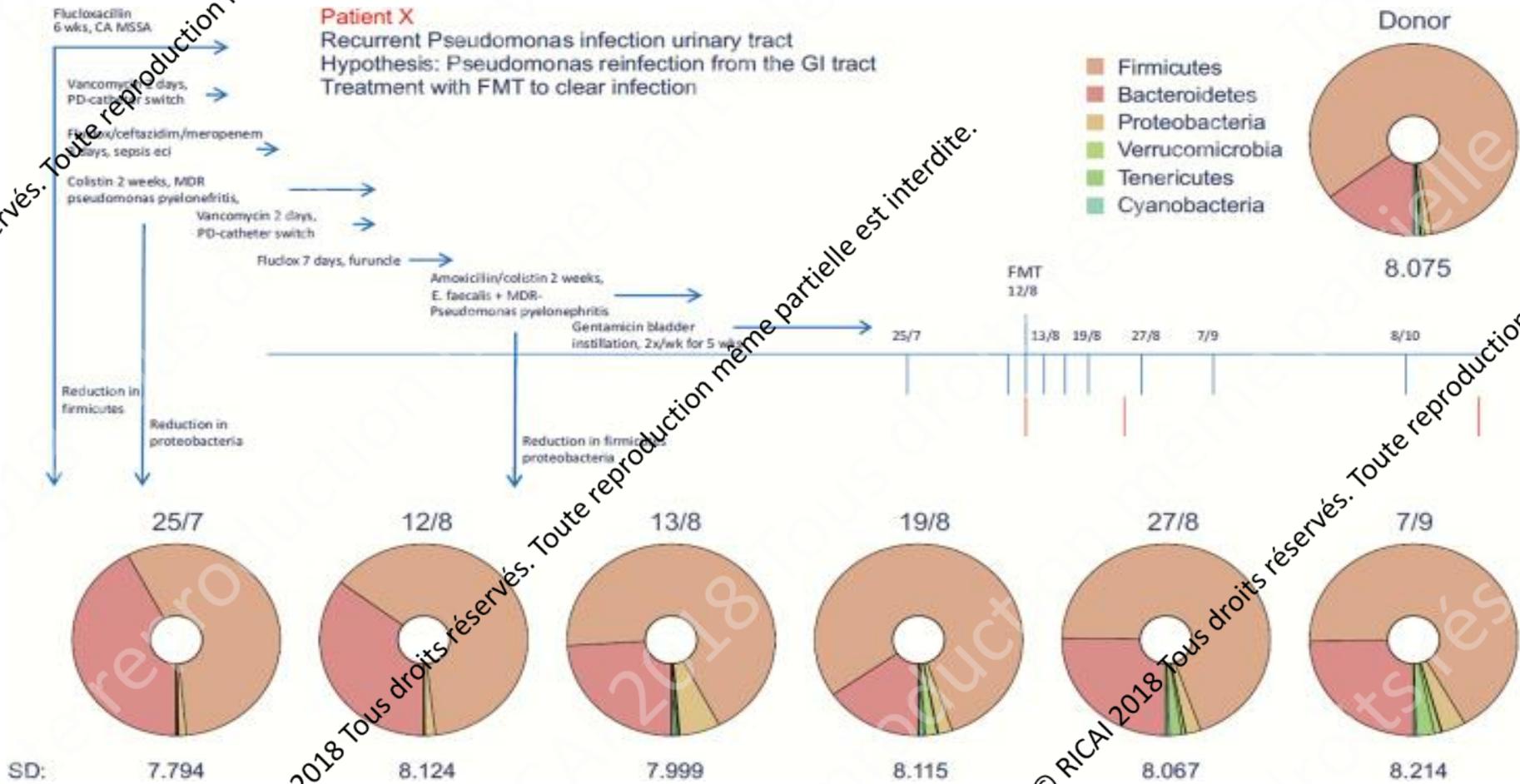
Table 1 Patient characteristics

#	Age	Sex	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Comorbidity	ESBL-Producer	ESBL-neg. <sup>b</sup> after 1st FMT <sup>c</sup>	ESBL-neg. after 2nd FMT	Donor FMT 1	Donor FMT 2
1	58	M	19	ESRD <sup>d</sup> , PD <sup>e</sup> , CVD <sup>f</sup>	<i>E. coli</i> <sup>g</sup>	Y	-	1	-
2	47	M	27	Tetraplegia, rUTI <sup>h</sup>	<i>E. coli</i>	N	-	1	-
3	65	M	25	Renal Tx, rUTI	<i>E. coli</i>	N	N	-	1
4	61	M	24	rUTI	<i>K. p</i> <sup>j</sup>	N	-	1	-
5	29	F	35	rUTI	<i>E. coli</i>	N	Y	1	2
6	56	F	28	RUTI	<i>E. coli</i>	N	N	1	2
7	70	F	28	Renal Tx, rUTI	<i>K. p, E. coli</i>	N	N	1	2
8	59	F	20	Renal Tx, rUTI, HBV <sup>k</sup>	<i>E. coli</i>	Y	-	1	-
9	61	F	28	rUTI	<i>E. coli</i>	N	Y	1	1
10	57	F	26	ESRD, rUTI	<i>E. coli</i>	Y	-	2	-
11	76	F	23	rUTI	<i>E. coli</i>	Y	-	2	-
12	70	M	24	Renal Tx, rUTI, T2D <sup>l</sup>	<i>E. coli</i>	N	-	1	-
13	59	F	29	Renal Tx	<i>K. p</i>	N	N	1	1
14	58	F	36	rUTI	<i>E. coli</i>	N	Y	1	2
15	21	F	24	rUTI	<i>E. coli</i>	N	-	1	-

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction mé...

# Encore l'effet-donneur pour expliquer certains échecs ?



# Transplantation fécale chez les patients colonisés à entérobactérie BLSE ou EPC (1)

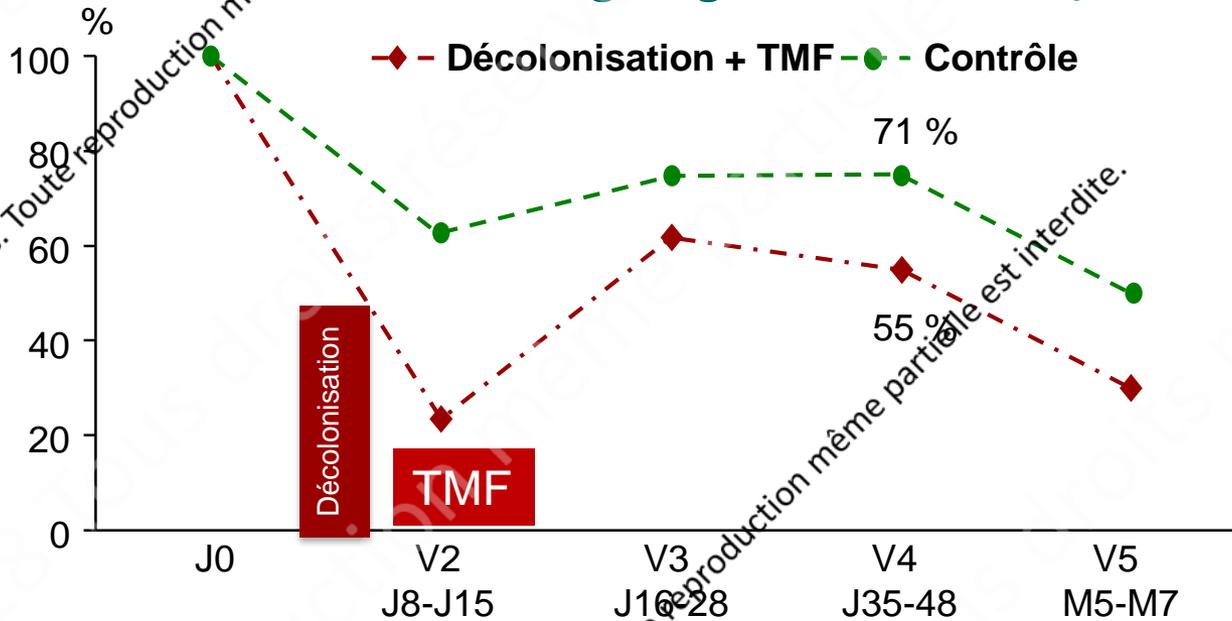
- Essai randomisé ouvert multicentrique évaluant l'impact de 5 jours de décolonisation digestive (colistine + néomycine) suivie de transplantation de microbiote fécal (TMF)
- Patients adultes, colonisés E-BLSE (avec une infection à E-BLSE dans les 180 jours précédents) ou à EPC
- Etaient exclus : patients immunodéprimés nécessitant un traitement antibiotique autre, colonisés avec une bactérie résistante à la colistine

## Caractéristiques des patients

	Contrôle (n = 17)	Décolonisation + TMF (n = 22)
Femme	53 %	50 %
Age médian, années	65	65
Porteurs d'E-BLSE	88 %	100 %
Porteurs d'EPC	29 %	23 %
Hospitalisés à l'inclusion	53 %	41 %

# Transplantation fécale chez les patients colonisés à entérobactérie BLSE ou EPC (2)

## Portage digestif à E-BLSE et/ou EPC



- Intervention bien tolérée (1 EIG : encéphalopathie hépatique)

- Pas de différence significative sur le taux de décolonisation
  - en ITT, OR de la TMF = **2,0 (IC 95 % : 0,5 - 7,6)**
- Pas d'effet significatif sur le portage de BGN MDR mais pourrait accélérer la décolonisation

## Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak

*Impact de la transplantation de microbiote fécal sur la colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine dans le cadre d'une épidémie*

B. Davido<sup>a,\*</sup>, R. Batista<sup>b</sup>, H. Fessi<sup>c</sup>, H. Michelon<sup>d</sup>, L. Escaut<sup>e</sup>,  
C. Lawrence<sup>f</sup>, M. Denis<sup>g</sup>, C. Perronne<sup>h</sup>, J. Salomon<sup>a</sup>, A. Dinh<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>b</sup> Pharmacie hospitalière, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

<sup>c</sup> Néphrologie, hôpital Tenon, AP-HP, 75010 Paris, France

<sup>d</sup> Pharmacie hospitalière, hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 92380 Garches, France

<sup>e</sup> Service de maladies infectieuses, hôpital Bicêtre, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>f</sup> Laboratoire de microbiologie, hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 92380 Garches, France

<sup>g</sup> Laboratoire de microbiologie, hôpital Tenon, AP-HP, 75010 Paris, France

Received 3 January 2018; received in revised form 22 January 2018; accepted 6 November 2018

### Abstract

**Objective.** – A rapid and worrying emergence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) gut colonization is occurring worldwide and may be responsible for outbreaks, especially in healthcare facilities. While no efficient decolonization strategies are recommended, we assessed fecal microbiota transplantation (FMT) to eradicate VRE colonization.

**Patients and method.** – Our main objective was to measure the impact of FMT on decolonization of VRE carriers, confirmed by at least two consecutive negative rectal swabs at one-week interval during a 3-month follow-up period. Patients received no antibiotic prior to the FMT.

**Results.** – After a month only three patients remained colonized with VRE. Decolonization was associated with 87.5% ( $n = 7$ ) of success after three months as only one patient remained colonized.

**Conclusion.** – Our first results confirm that the FMT seems to be safe, with an impact on VRE colonization over time that may help control outbreaks.

# Conclusions / Perspectives

- Peut-être pas une stratégie miraculeuse
- Semble « aider » à la décolonisation
- Beaucoup de questions en suspens et paramètres à prendre en compte
  - Quelle flore receveuse : ERV, EPC, BLSE, Patients ID ?
  - Quelle dose ? Intérêt de multiples FMT ?
  - Quelle flore donneuse : microbiote à la carte ? Préparation congelée vs fraîche ?
  - Quelle voie ?
  - Effets indésirables ?
- Intérêt des études métagénomiques (Vedanta USA)
- Objectif: lever plus tôt les isollements PCC !

ES-TU EN BONNE SANTÉ ?

OUI  
CACCA QUI COULE



NON  
CACCA QUI FLOTTE

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

**Table 1:** Characteristics and outcome of fecal microbiota transplant in patients with Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage (n=8)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Total
Age (years)	81	64	65	87	74	56	73	86	Median [IQR] 73.5 [64.8-82.3]
Sex	F	M	M	F	M	M	F	M	Sex ratio (M/F) 1.7
<b>Carriage</b>									
MDRO	KP	KP	KP	KP	KP	KP	EC; KP	EC	KP (n=7) EC (n=3)
Mechanism of resistance	NDM-1	OXA-48							
Duration of carriage before FMT (days)	130	65	60	180	85	60	120	NA	Median [IQR] 85 [62.5-125]
<b>Risk factors</b>									
Trip in endemic zone a month before FMT*	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	4
ATB in the previous 6 months	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	6
Hospitalization in the previous 6 months	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7
Renal failure	N	Y	N	N	N	N	N	N	1
Hemodialysis	N	Y	N	N	N	N	N	N	1
Cirrhosis	N	N	Y	N	N	N	N	N	1
Chronic wound (n)	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	5
Charlson score	5	9	5	8	3	5	6	4	Median [IQR] 5.0 [4.8-6.5]
<b>Biology before FMT</b>									
									Mean
WBC count (10 <sup>9</sup> /L)	9.1	9.6	11.6	8.7	5.8	6.8	7.8	5.2	8.7
PMN count (10 <sup>9</sup> /L)	5.0	7.3	7.1	6.1	3.7	3.9	9.0	3.1	5.6
CRP level (mg/L)	9.0	84.0	17.0	13.0	26.0	12.0	64.0	0.5	28.2
Albumin level (g/L)	27	29	31	30	32	35	20	34	29.8

**Table 2:** Characteristics and outcome of fecal microbiota transplant in patients with Vancomycin-resistant enterococci carriage (n=9)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Total
Age (year)	80	43	65	80	76	66	74	50	54	Median [IQR] 66.0 [54.0-76.0]
Sex		M	M	M	M	F	F	F	M	Sex ratio (M/F) 2.0
<b>Carriage</b>										
Species	<i>E. faecium</i> (2)	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i> (n=9)							
Mechanism of resistance	VanA VanB	VanB	VanA	VanA (n=8) VanB (n=2)						
Duration of carriage before FMT (days)	NA	NA	61	20	27	40	54	64	70	Median [IQR] 54.0 [33.5-62.5]
<b>Risk factors</b>										
Trip in endemic zone a month before FMT*	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	1
ATB in the previous 6 months	Y	N	N	Y		N	N	N	Y	4
Hospitalization in the previous 6 months	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	8
Renal failure	N	N	Y		Y	Y	Y	Y	Y	7
Hemodialysis	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7
Cirrhosis	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	1
Chronic wound	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
Charlson score	6	4	6	6	7	5	7	5	3	Median [IQR] 6.0 [5.0-6.0]
<b>Biology before FMT</b>										
WBC count (10 <sup>9</sup> /L)	9.3	7.3	7.7	6.9	6.8	6.8	4.0	9.2	3.6	Mean 6.8
PMN count (10 <sup>9</sup> /L)	7.0	5.2	5.6	4.8	5.3	4.4	1.5	7.7	2.0	4.8
CRP level (mg/L)	6.0	9.0	15.0	3.0	1.0	6.0	1.0	37.0	4.0	16.9