



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1 FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°6

## THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 janvier 2022  
par  
Mme Nadjima SAIDOU

Né le 17 mai 1998

A Croix-Rousse, Lyon 69004

\*\*\*\*\*

**Transplantation De Microbiote Fécal (TMF) :  
optimisation de l'activité au sein d'un CHU  
et démarches réglementaires**

\*\*\*\*\*

JURY

Président du jury : M. TOD Michel, PU-PH  
Directeur de thèse : M. LÉBOUCHER Gilles, Praticien Hospitalier  
Autre membre du jury : Mme. AZZOUZ-MAACHE Samira, MCU-HDR

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- |  |                      |
|--|----------------------|
| • Président de l'Université                                    | Frédéric FLEURY      |
| • Présidence du Conseil Académique                             | Hamda BEN HADID      |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration                   | Didier REVEL         |
| • Vice-Président de la Commission Recherche                    | Jean François MORNEX |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie<br>Universitaire | Philippe CHEVALIER   |

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

#### SANTE

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| • UFR de Médecine Lyon Est   | • Directeur : Gilles RODE          |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux                               | • Directrice : Carole BURILLON     |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et<br>Biologiques                | • Directeur : Claude DUSSART       |
| • UFR d'Odontologie  | • Directrice : Dominique SEUX      |
| • Institut des Sciences et<br>Techniques de Réadaptation                 | • Directeur : Xavier PERROT (ISTR) |
| • Département de formation et centre de<br>recherche en biologie humaine | • Directrice : Anne-Marie SCHOTT   |

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- |  |  |
|--|--|
| • UFR Fédération Sciences<br>(Chimie, Mathématique, Physique)                | Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI                                   |
| • UFR Biosciences  | Directrice : Mme Kathrin GIESELER                                  |
| • Département composante Informatique  | Directeur : M. Behzad SHARIAT                                      |
| • Département composante Génie<br>Electrique et des procédés (GEP)           | Directrice Mme Rosaria FERRIGNO                                    |
| • Département composante Mécanique   | Directeur : M. Marc BUFFAT   |
| • UFR Sciences et Techniques des Activités<br>Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE                                   |
| • Polytech Lyon  | Directeur : M. Emmanuel PERRIN                                     |
| • I.U.T. LYON 1  | Directeur : M. Christophe VITON<br>Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |

- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-  
HDR)            Monsieur    Luc  
ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Camille LEONCE (ATER)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

### **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités

**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**MCU :** Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire

## **REMERCIEMENTS**

### **AUX MEMBRES DU JURY**

#### **A Monsieur le Professeur Michel TOD**

Vous me faites un honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité ainsi que votre réactivité.

#### **A Monsieur le Docteur Gilles LÉBOUCHER**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse en continuité de deux stages passionnants et enrichissants. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir ce sujet innovant et passionnant qu'est la TMF. Merci pour votre confiance et pour vos conseils, ainsi que pour votre disponibilité.

#### **A Madame la Maître de Conférence Samira AZZOUZ-MAACHE**

Vous me faites un honneur en acceptant de prendre part à ce jury. Je vous remercie pour votre entrain ainsi que votre disponibilité.

#### **A mes proches**

Merci pour votre soutien durant ce travail de longue haleine ainsi que durant mes longues études. Merci de m'épauler et de tant m'apporter au quotidien.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	8
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	9
<b>ABREVIATIONS</b> .....	14
<b>INTRODUCTION</b> .....	16
<b>I. LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LA TMF</b> .....	17
1. Le microbiote intestinal .....	17
1.1 Composition .....	17
1.1.1 Microbiote, microbiome .....	17
1.1.2 Méthodes d'analyse .....	19
1.1.3 Facteurs influençant la composition du microbiote .....	24
1.2 Fonctions .....	30
1.2.1 Fonction protectrice.....	30
1.2.2 Fonction immunologique .....	33
1.2.3 Fonction métabolique et nutritionnelle .....	36
1.3 Dysbiose .....	42
2. Transplantation de microbiote fécal (TMF) .....	43
2.1 Principe de la TMF.....	43
2.1.1 Théorie .....	43
2.1.2 Historique .....	46
2.1.3 Risques et EI .....	48
2.2 Statut réglementaire et encadrement .....	49
2.2.1 Gouvernements.....	49
2.2.2 ANSM et initiatives françaises.....	55
3. Indications .....	61
3.1 <i>C. Difficile</i> .....	61
3.1.1 Éléments bactériologiques .....	61
3.1.2 Traitements conventionnels et PEC des multi récidives .....	65
3.2 Autres .....	67
<b>II. MISE EN ŒUVRE DE LA TMF AU SEIN D'UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ</b> .....	86
1. Expérience de l'hôpital de la Croix-Rousse.....	86
1.1 Activité .....	86
1.1.1 Etat des lieux.....	86
1.1.2 Résultats .....	90
1.2 La TMF en interne .....	93

1.2.1 Environnement actuel .....	93
1.2.2 Comité interdisciplinaire interne .....	97
2. Perspectives d'évolution.....	97
2.1 Information.....	98
2.1.1 Patients et leur entourage .....	98
2.1.2 A destination des donneurs.....	102
2.2 Amélioration du processus interne .....	108
2.2.1 Parcours informatisés .....	108
2.2.2 Protocoles .....	117
2.2.3 Documents d'accompagnement à l'administration.....	122
III. STRUCTURATION DE L'OFFRE DE TMF AU SEIN DE L'HÔPITAL DE LA CROIX-ROUSSE.....	131
1. Dossier de demande d'autorisation de réalisation d'une activité nouvelle : préparation de suspensions de microbiote fécal pour TMF.....	132
1.1 Information receveur.....	132
1.2 Sélection donneur.....	132
1.3 Programmation .....	135
1.4 Hospitalisation et Préparation du receveur.....	135
1.5 Recueil et Réception du don.....	136
1.6 Préparation magistrale.....	137
1.7 Système qualité et traçabilité.....	139
1.8 Administration .....	141
1.9 Suivi du patient .....	143
2. Sous-traitance .....	144
2.1 Obligations de l'établissement prestataire .....	145
2.2 Obligations de l'établissement donneur d'ordre.....	146
2.3 Dispositions financières .....	151
2.4 Circuit des préparations.....	151
2.5 Moyens mis en œuvre .....	153
2.6 Modalités pratiques.....	154
2.7 Assurance qualité et documentation.....	157
3. Banque de selles.....	158
3.1 Sélection donneurs et récolte des dons.....	159
3.2 Conservation des dons et échantillons .....	159
3.3 Registres et traçabilité .....	167
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>168</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution normale de la fleur intestinale(1) .....	18
Figure 2: Schéma de l'extraction de l'acide nucléique et de l'amplification des gènes de l'ARNr 16S(3) .....	21
Figure 3 : Méthodes d'analyse du microbiote (7) .....	24
Figure 4: Schéma de la structure intestinale .....	30
Figure 5: Schéma des couches muqueuses intestinales.....	32
Figure 6 : Interaction entre PRRs et MAMPs au niveau des cellules intestinales(21) .....	34
Figure 7: Schéma de la libération de protéines antimicrobiennes par les cellules intestinales .....	34
Figure 8 : Mécanisme de signal des TLR(23).....	35
Figure 9 : Exemple de mécanisme de régulation positive intestinale des IgA1 par les BAFF et le ligand inducteur APRIL(25) .....	36
Figure 10 : Mécanisme de modulation microbienne du métabolisme du paracétamol(37).....	41
Figure 11 : Effets de l'alcool sur le microbiote intestinal(45) .....	46
Figure 12 : Implication du microbiote intestinal dans plusieurs pathologies(76).....	67
Figure 13 : Rôles des AGCC, Olfr78, et Gpr41 dans la régulation de la pression artérielle(91).....	75
Figure 14 : Schéma de l'axe intestin-cerveau(105).....	82
Figure 15: Nombre de TMF réalisées au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse sur 60 mois.....	87
Figure 16: Répartition des indications de TF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse .....	87
Figure 17: Nombre de récurrences d'infections à C. Difficile chez les patients avant administration de la TMF .....	88
Figure 18: Voies d'administration des TMF au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse	88
Figure 19: Services d'administration des TMF au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse .....	89
Figure 20: Âge des donneurs de selles .....	89
Figure 21: Quantité de selles administrées par TMF.....	90

Figure 22: Volume de préparation administré par TMF .....	90
Figure 23: Résultats des TMF administrées pour ICDR à l'Hôpital de la Croix-Rousse .....	91
Figure 24: Résultats des traitements par TMF administrés à l'Hôpital de la Croix-Rousse, toutes indications confondues .....	91
Figure 25: Résultats des TMF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse selon les indications .....	92
Figure 26: Taux de réussite des TMF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse selon la voie d'administration.....	92
Figure 27: Répartition des TMF réalisées en France présentée lors de la première journée organisée par le GFTF en 2017 .....	93
Figure 28 : Ordonnance pour une TMF .....	95
Figure 29 : Ordonnance pour donneur de selles .....	96
Figure 30 : Dépliant d'information à destination des patients traités pour ICD par TMF .....	100
Figure 31: Dépliant d'information à destination des patients traités par TMF pour autres indications que l'ICD.....	101
Figure 32: Recto et verso du document d'information à destination des donneurs	103
Figure 33 : Modélisation du Fecotainer® .....	104
Figure 34: Contenu du kit de don de selles .....	104
Figure 35: Etiquettes contenues dans le kit de don de selles.....	105
Figure 36: Fiche d'utilisation du kit de don de selles .....	107
Figure 37: Schéma des portails métiers du système Easily®.....	108
Figure 38: Contenu du protocole retraçant le parcours du patient receveur sur la plateforme Easily® .....	110
Figure 39: Contenu du protocole retraçant le parcours du donneur sur la plateforme Easily® .....	111
Figure 40 : Consentement éclairé pour sujet donneur de selles pour transplantation de microbiote fécal .....	113
Figure 41 : Consentement éclairé pour sujet receveur de TMF pour ICDR.....	116
Figure 42 : Protocole de préparation de suspension de microbiote fécal pour TMF .....	121
Figure 43: Procédure d'administration de microbiote fécal par sonde naso-duodénale ou naso-gastrique .....	124

Figure 44: Procédure d'administration de microbiote fécal par coloscopie.....	126
Figure 45: Procédure d'administration de microbiote fécal par coloscopie.....	128
Figure 46: Fiche de suivi d'administration d'une TMF en cours de rédaction.....	130
Figure 47: Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles).....	133
Figure 48: Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs .....	134
Figure 49: Méthodes de dépistage des bactéries dans les selles de donneurs sains .....	134
Figure 50: Questionnaire de sélection/événements depuis la visite de présélection .....	136
Figure 51: Schématisation du parcours du donneur et des acteurs impliqués .....	137
Figure 52: Schéma du préparatoire.....	138
Figure 53 : Modèle d'étiquetage de préparation pour TMF .....	139
Figure 54: Modèle d'étiquetage d'échantillon de préparation pour TMF.....	140
Figure 55 : Document de déclaration du transporteur mandaté .....	147
Figure 56 : Bon de commande de suspensions fécales pour TMF .....	149
Figure 57 : Fiche de déclaration d'une non-conformité des préparations.....	150
Figure 58: Schéma du circuit des préparations en cas de sous-traitance .....	153
Figure 59 : Bordereau de livraison et accusé de réception .....	156
Figure 60 : Protocole de préparation d'une suspension fécale pour congélation ...	163
Figure 61 : Protocole de préparation d'une suspension de microbiote fécal à partir d'une préparation congelée .....	166

## ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique  
ARNm : acide ribonucléique messenger  
GC : chromatographie en phase gazeuse  
MS : spectrométrie de masse  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
GALT : tissu lymphoïde associé à l'intestin  
ACTH : hormone corticotrope  
TLR2 : récepteurs toll-like 2  
EGFR : récepteurs du facteur de croissance épithéliale  
PKC : protéine kinase C  
IgA : immunoglobuline A  
AMP : protéines antimicrobiennes  
PRR : récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires  
CLR : récepteurs de lectine de type C  
NOD : domaines cytosoliques de liaison aux nucléotides et d'oligomérisation  
NLR : récepteurs de type NOD  
AGCC : acides gras à courtes chaînes  
BAFF : protéine d'activation des cellules B  
IgA2 : immunoglobuline A2  
FXR : Farnesoid X receptor  
TGR5 : Récepteur de type membrane à protéine G pour les acides biliaires  
VLDL : lipoprotéine de très basse densité  
GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
ALC : acide linoléique conjugué  
CGR : réductase glycoside cardiaque  
NAPBQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine  
5-ASA : acide 5-aminosalicylique  
TMF : transplantation de microbiote fécal  
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
FDA : Food and Drug Administration  
SRAS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère  
TGA : therapeutic goods administration  
BPF : bonnes pratiques de fabrication  
EUTCD : directive européenne sur les tissus et les cellules  
NICE : National Institute for Health and Care Excellence  
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory  
CSP : Code de la santé publique  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
CSST : comité scientifique spécialisé temporaire  
CHU : centres hospitalo-universitaires  
GTSV : Groupe de Travail pour la Sécurité Virale

GTFT : groupe français de transplantation fécale  
CDT : toxine binaire  
ICD : infections à C. Difficile  
ICDR : infections à C. Difficile récidivantes  
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons  
GVHD : graft vs host disease  
CSH : cellules souches hématopoïétiques  
IMC : indice de masse corporelle  
ELISA : technique d'immunoabsorption par enzyme liée  
TMAO : triméthylamine N-oxide  
HbA1c : hémoglobine glyquée  
PR : polyarthrite rhumatoïde  
SEP : sclérose en plaque  
TSE : troubles du spectre autistique  
TDAH : troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité  
TOC : troubles obsessionnels compulsifs  
SZ : schizophrénie  
HCL : hospices civils de Lyon  
ARS : Agence régionale de santé  
ASAT : aspartate aminotransférase  
ALAT : alanine aminotransférase  
γGT : gamma-glutamyltranspeptidase  
PAL : phosphatase alcaline  
DASRI : déchets d'activités de soins à risque infectieux  
PUI : Pharmacie à usage intérieur  
GHN : groupement hospitalier Nord

## INTRODUCTION

La composition du microbiote intestinal a un impact considérable sur la santé d'un individu. En effet, il joue un rôle dans plusieurs fonctions clés de l'organisme et sa composition est impactée par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques. Afin d'en limiter les conséquences, différentes méthodes ont été explorées au fil du temps.

L'une des plus prometteuses est la transplantation de microbiote fécal (TMF), dont des mentions sont retrouvées depuis plusieurs siècles. Cette méthode consiste à l'administration des micro-organismes contenus dans les selles d'un donneur, jugé sain, pour rééquilibrer le microbiote intestinal d'un patient receveur. Pour ce faire, une suspension fécale est préparée. Diverses voies d'administration sont énoncées dans la littérature scientifique.

Cette activité innovante est pratiquée au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse depuis 2015, en traitement des infections à *C. Difficile* récidivantes pour lesquelles elle a démontré son efficacité.

Par ce travail, notre objectif est de structurer l'activité afin de réaliser les démarches réglementaires.

Suite à une synthèse concernant le microbiote et la TMF, la mise en œuvre au sein du CHU est détaillée, ainsi que les mesures développées afin de l'optimiser. Grâce aux informations récoltées et aux outils, trois dossiers de demande d'autorisation sont présentés. Ces derniers ont été rédigés pour la réalisation d'une activité nouvelle, la sous-traitance de la préparation de suspensions fécales, ainsi que la gestion d'une banque de selles.

## I. LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LA TMF

### 1. Le microbiote intestinal

#### 1.1 Composition

##### 1.1.1 Microbiote, microbiome

Il existe au moins 3 niveaux de définition qui peuvent être appliqués au "microbiome". Le plus simple est celui utilisé dans la plupart des recherches biomédicales : les organismes microbiens (généralement limités aux bactéries) situés dans ou sur un espace ou une surface anatomique définie. La deuxième définition comprend l'énergie et le métabolisme, c'est-à-dire les entrées et les sorties d'une communauté microbienne spécifique. La troisième définition adopte la perspective de l'écologie microbienne pour inclure l'hôte et le microbiome, par le biais du concept du microbiome en tant que communauté microbienne définie de manière spatio-temporelle, existant au sein d'un "paysage"; physiologiquement défini et communiquant avec lui.

Le microbiote désigne l'ensemble de la population de micro-organismes qui colonise un endroit particulier et comprend non seulement les bactéries, mais aussi d'autres microbes tels que les champignons, les archées, les virus et les protozoaires, les bactériophages et, dans une moindre mesure, d'autres organismes unicellulaires. La majorité des bactéries intestinales sont non pathogènes et cohabitent avec les entérocytes dans une relation symbiotique. Les communautés microbiennes diffèrent selon les épithéliums, atteignant la plus grande complexité et diversité taxonomique dans la cavité buccale et dans le tractus gastro-intestinal. Des études sur le microbiome humain ont révélé que même les individus en bonne santé diffèrent remarquablement en ce qui concerne les microbes qui occupent des habitats tels que l'intestin, la peau et le vagin. Lorsqu'on passe de l'œsophage distal au rectum, on constate une différence marquée dans la diversité et le nombre de bactéries, allant de  $10^1$  par gramme de contenu dans l'œsophage et l'estomac à  $10^{14}$  par gramme de contenu dans le côlon et l'intestin distal.

La richesse spécifique permet de mesurer la biodiversité de tout ou partie d'un écosystème et désigne le nombre d'espèces présentes dans un milieu donné. La diversité alpha, correspond au nombre d'espèces coexistant dans un milieu donné. La diversité bêta mesure la similarité de la composition bactérienne entre des échantillons ou individus.

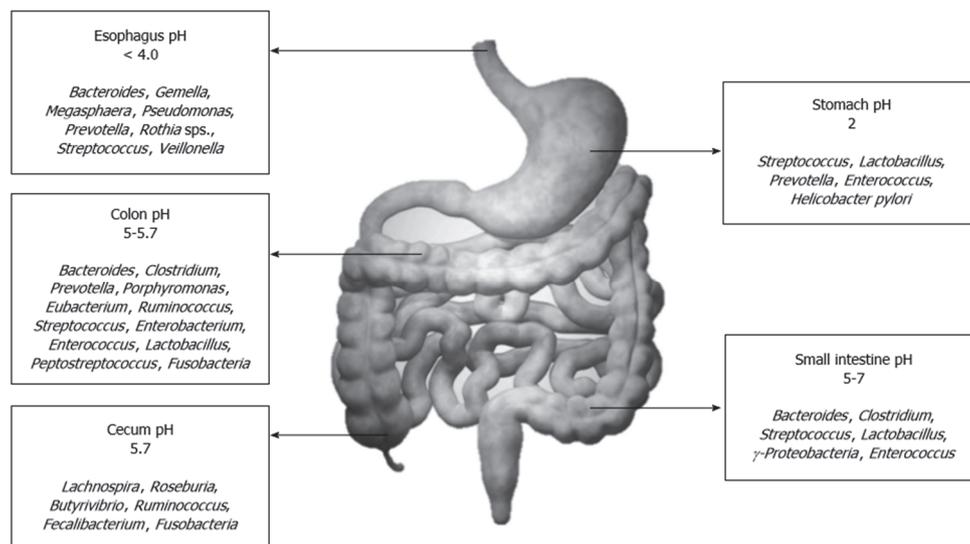


Figure 1: Distribution normale de la fleur intestinale(1)

Un embranchement (ou phylum ou division), correspond au deuxième rang de la classification des êtres vivants, juste sous le règne (animaux, végétaux, champignons, protiste, bactérie, archée), et juste au-dessus de la classe. Plusieurs dizaines d'embranchements existent dans le règne bactérien, mais la majorité sont indétectables au niveau du tractus digestif. Le microbiote normal de l'intestin humain comprend deux phylums principaux, à savoir les Bacteroidetes et les Firmicutes, qui constituent le groupe le plus diversifié et le plus abondant du microbiote gastro-intestinal, représentant plus de la moitié et dans de nombreux cas environ 80 % du microbiote gastro-intestinal des adultes en bonne santé. D'autres embranchements pouvant être détectés sont les Actinobacteria, Cyanobacteria, Proteobacteria et Fusobacteria. La composition quantitative exacte reste difficile à déterminer et dépendante de la méthode d'analyse employée.(2)

De nombreuses classifications des bactéries existent, telles que la coloration de Gram, qui les identifie selon les propriétés de leur paroi. Elles peuvent également être

classées selon leur besoin en dioxygène. Un organisme vivant ou un mécanisme anaérobie n'a pas besoin d'air ou de dioxygène pour fonctionner tandis qu'un organisme qui y a recours est aérobie.

### 1.1.2 Méthodes d'analyse

#### Culture

La culture bactérienne a été la première méthode utilisée pour décrire le microbiote humain, mais cette méthode est considérée comme dépassée par de nombreux chercheurs. Jusqu'aux années 1990, la connaissance du microbiote intestinal se limitait aux techniques de culture, une approche utilisée depuis le début du XXe siècle. Depuis lors, des progrès ont été réalisés dans le phénotypage des isolats sur la base de leurs profils de fermentation et des exigences de croissance in vitro. Bien que l'identification bactérienne par culture soit relativement peu coûteuse, elle demande beaucoup de travail et la culture seule donne une vision limitée de la diversité du microbiote intestinal car moins 30% des membres du microbiote intestinal ont été cultivés à ce jour. Il est important de se rappeler que les organismes non cultivés du microbiote intestinal ne sont pas nécessairement incultivables. Ils pourraient être cultivables mais les conditions de croissance pour ces organismes n'ont pas encore été développées ou découvertes. De plus, la manipulation et l'environnement peuvent contaminer l'échantillon. Parallèlement au développement de techniques indépendantes de la culture, les techniques de culture sont devenues plus sophistiquées grâce à l'utilisation, par exemple, de microgouttelettes de gel et de boîtes de Petri à taille réduite. Ces techniques sont à haut débit et permettent la culture d'organismes auparavant non cultivés. Toutefois, certains éléments du microbiote intestinal ont une relation symbiotique entre eux, de sorte que ces organismes dépendent de l'activité métabolique d'autres organismes pour leur croissance, ce qui limite l'utilité des nouvelles techniques de culture pure.(3)

#### Séquençage haut débit d'une portion de gène de l'ARN 16S

Pour étudier le microbiote intestinal, des échantillons de selles doivent être prélevés sur des individus et l'ADN des selles est isolé. Le séquençage à haut débit d'une partie du gène de l'ARNr 16S (c'est-à-dire l'analyse du profilage microbien basé sur le gène de l'ARNr 16S) comme marqueur phylogénétique conservé représente la méthodologie standard actuelle pour le profilage de communautés microbiennes

complexes, bien que la métagénomique shotgun remplace progressivement l'analyse du profilage microbien basé sur le gène de l'ARNr 16S.

La région 16S du gène bactérien est petite (1,5 Kb) et très conservée, avec 9 sites hypervariables qui sont suffisants pour différencier diverses espèces bactériennes et qui conviennent à la liaison de l'amorce PCR. Les régions communes pour l'identification bactérienne dans l'ARNr 16S sont les V3, V4, V6 et V8.

Le séquençage repose sur la technique de PCR. Une amorce universelle est choisie, courte chaîne nucléotidique de 15 à 25 nucléotides, complémentaire de la séquence d'ADN connue à amplifier et située juste en amont de la zone à séquencer. Cette amorce est nécessaire à l'accrochage de l'ADN polymérase. Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer la succession de nucléotides composant l'ADN. La première phase est la synthèse d'ADN complémentaire au brin matrice par l'ADN polymérase (à partir de l'amorce), par l'ajout de désoxyribonucléotides. Ce qui est particulier, pour le séquençage, est l'utilisation de nucléotides légèrement différents marqués au fluorochromes, les didésoxyribonucléotides ddNTP, qui sont en faible nombre et interrompent la synthèse du brin lorsqu'ils sont utilisés. Les fragments d'ADN obtenus sont de longueurs différentes ; le séquenceur sépare les fragments d'ADN selon leur taille par chromatographie. Les systèmes actuels détectent la fluorescence des 4 nucléotides à partir de la même colonne. Le résultat est présenté sous forme d'électrophorégramme. Un alignement est ensuite effectué, soit graphiquement, soit par texte, c'est-à-dire que les séquences écrites en ligne sont envoyées sur Internet et comparées à des séquences déposées dans des banques de données. On peut ainsi obtenir des BLAST, c'est-à-dire des comparaisons avec les séquences les plus proches et l'identification qui correspond, rendue avec un pourcentage d'homologie. Les résultats sont exprimés en % d'homologie et les critères pour identification à l'espèce sont plus de 99 % d'homologie de séquence, idéalement > 99,5 %, et une comparaison à une séquence de souche de référence identifiée par hybridation ADN-ADN (technique de référence). Les résultats peuvent également être étendus à l'obtention d'informations sur les fonctions métaboliques en utilisant un large éventail de plateformes bioinformatiques. En outre, l'analyse statistique des données de séquence permet également d'identifier la diversité alpha, la diversité bêta, l'abondance relative et plusieurs autres paramètres liés aux organismes.(4)

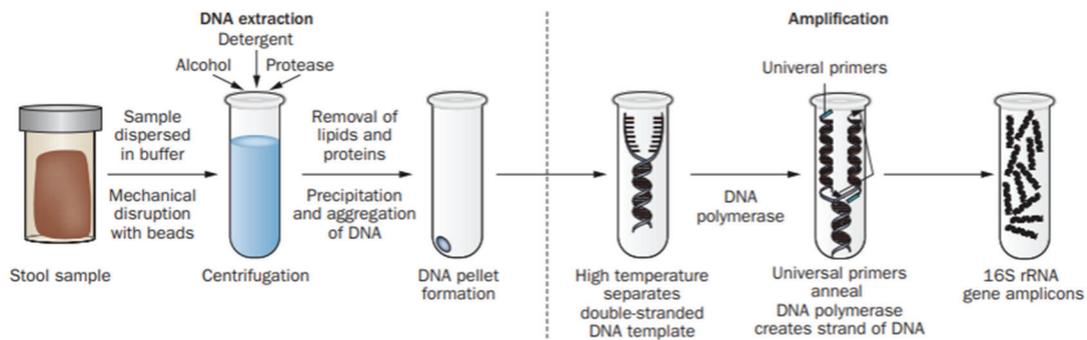


Figure 2: Schéma de l'extraction de l'acide nucléique et de l'amplification des gènes de l'ARNr 16S(3)

Avec le développement de la technologie biomédicale, le séquençage des gènes bactériens a rapidement évolué vers le Next generation sequencing.

#### Next generation sequencing

-Séquençage direct d'amplicons du gène ARNr 16S

Le séquençage parallèle massif d'amplicons partiels du gène ARNr 16S utilise des billes, des lames et des surfaces solides. Il s'agit d'un séquençage massivement parallèle, car des nombres "massifs" de matrices d'ADN peuvent être séquencés en parallèle, c'est-à-dire en même temps et dans le même schéma de réaction. Parmi les autres avantages de cette technique, citons : l'identification phylogénétique ; la détection et/ou l'identification de bactéries inconnues ; la rapidité ; et la capacité de recueillir des données quantitatives.

-Shotgun metagenomic sequencing :

Le séquençage aléatoire du microbiome implique donc le séquençage de l'ADN de la communauté entière ; cela se fait par un séquençage parallèle massif de l'échantillon d'ADN mixte. Cela implique la fragmentation aléatoire de l'ADN, le séquençage des fragments d'ADN et la reconstruction des séquences qui se chevauchent pour les assembler en une séquence continue. L'avantage du séquençage aléatoire à microbilles est que des données sont recueillies sur la diversité génétique et les fonctions du microbiote intestinal - d'autres techniques analysent la diversité génétique du microbiote intestinal seul. Les informations sur la diversité génétique et les fonctions du microbiote intestinal permettent d'établir des corrélations entre cet

"organe" et les états de santé et de maladie. Les limites de ce séquençage sont qu'il est coûteux et que l'analyse de la grande quantité de données générées est intense sur le plan informatique et n'est pas encore facile à réaliser dans des laboratoires non spécialisés.(3)

-La métatranscriptomique est l'étude du métatranscriptome qui est le répertoire collectif des molécules d'ARNm dans un échantillon biologique. En se concentrant sur les gènes qui sont exprimés par l'ensemble de la communauté microbienne, la métatranscriptomique met en lumière le profil fonctionnel actif d'une communauté microbienne. Le métatranscriptome fournit une image de l'expression des gènes dans un échantillon donné à un moment donné et dans des conditions spécifiques en capturant l'ARNm total. Bien que les techniques métatranscriptomiques actuelles soient prometteuses, il existe encore plusieurs obstacles qui limitent leur application à grande échelle. Premièrement, une grande partie de l'ARN récolté provient de l'ARN ribosomique, et son abondance dominante peut réduire considérablement la visibilité de l'ARNm, qui est l'objet principal des études transcriptomiques. Certains efforts ont été faits pour éliminer efficacement l'ARNr. De plus, l'ARNm est instable, ce qui compromet l'intégrité de l'échantillon avant le séquençage. Enfin, il peut être difficile de différencier l'ARN de l'hôte et de l'ARN microbien.

- La métabolomique est l'étude du métabolome qui est l'ensemble des métabolites présents dans un échantillon biologique.

Le métabolome est considéré comme l'indicateur le plus direct de la santé d'un environnement ou des altérations des homéostases (c'est-à-dire la dysbiose). La variation de la production des métabolites de signature est liée aux changements d'activité des voies métaboliques, et par conséquent, la métabolomique représente une approche applicable à leur analyse. Le profil métabolomique associé au microbiome peut montrer une forte dépendance aux facteurs environnementaux (par exemple, le régime alimentaire, l'exposition aux xénobiotiques et les facteurs de stress environnementaux), fournissant des informations précieuses non seulement sur les caractéristiques du microbiome mais aussi sur les interactions de la communauté microbienne avec l'environnement hôte. Ainsi, la métabolomique vise à améliorer notre compréhension du rôle du microbiome dans la transformation des nutriments et des polluants ainsi que d'autres facteurs abiotiques qui peuvent affecter l'homéostasie

de l'environnement hôte. L'identification et la quantification des métabolites sont généralement effectuées en utilisant une combinaison de techniques de chromatographie (c'est-à-dire la chromatographie liquide, LC, et la chromatographie en phase gazeuse, GC) et de méthodes de détection, telles que la spectrométrie de masse (MS) et la résonance magnétique nucléaire (RMN). L'un des défis importants de cette approche est la difficulté de déterminer si un métabolite a été généré par l'hôte ou par le microbiome. En outre, si l'on veut tirer des conclusions sur les gènes, les enzymes ou les voies associées à un métabolite spécifique, les résultats obtenus à partir d'une étude métabolomique doivent être combinés avec d'autres données afin d'être interprétés.(5)

- La métaprotéomique (également appelée protéomique communautaire, protéomique environnementale ou protéogénomique communautaire) est l'étude du métaprotéome, qui est l'ensemble des protéines exprimées ou présentes dans un génome, une cellule, un tissu ou un organisme.

Dans sa forme de base, la métaprotéomique permet d'étudier la présence et l'abondance des protéines dans toute communauté microbienne. Grâce à une base de données de séquences protéiques bien conçue, ces protéines peuvent être attribuées à des espèces individuelles ou à des taxons supérieurs et comprendre les rôles fonctionnels et les interactions des différents membres de la communauté. Comme les protéines transmettent la structure et les activités aux cellules, le fait de connaître leur abondance permet de se faire une idée des phénotypes cellulaires au niveau moléculaire. Les données métaprotéomiques générées pour examiner la fonction peuvent également être utilisées pour analyser la structure de la communauté. Les protéines constituent la plus grande quantité de matériel cellulaire (dans la plupart des organismes), et donc, la protéine totale par espèce peut être quantifiée pour évaluer les contributions de biomasse des membres individuels de la communauté. Cependant, cette technique présente une difficulté de mise en œuvre, et comme pour les autres approches, il reste compliqué de déterminer quels éléments proviennent du microbiote ou de l'hôte.(6)

En résumé, ces études complémentaires permettent d'étudier le microbiote et son activité dans son ensemble.

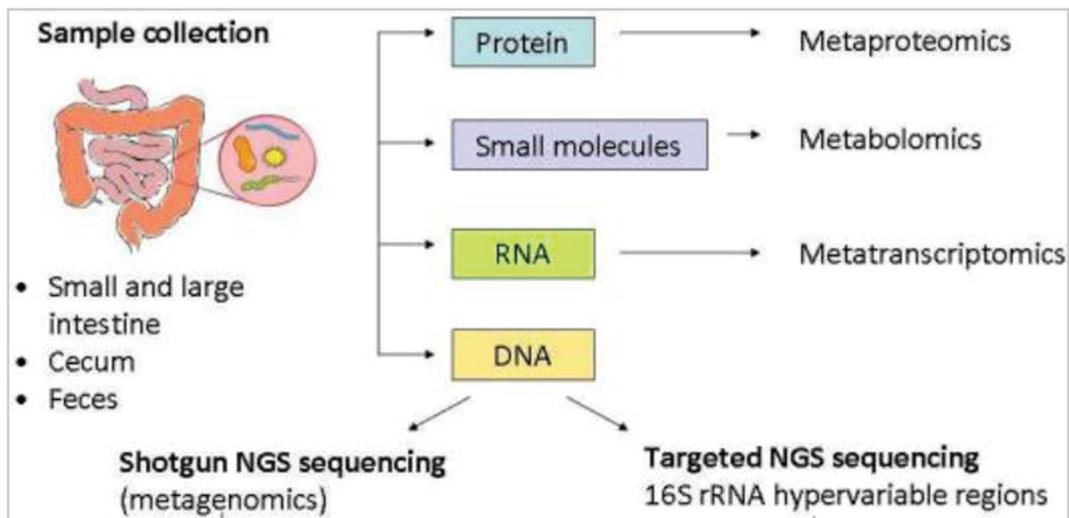


Figure 3 : Méthodes d'analyse du microbiote (7)

### 1.1.3 Facteurs influençant la composition du microbiote

#### Age

##### In utero

Des études récentes démontrent la présence de microorganismes dans le placenta, le liquide amniotique et le cordon ombilical. On suppose qu'en avalant le liquide amniotique et ses bactéries in utero, le fœtus commence à coloniser son tractus gastro-intestinal en développement. Il a également été démontré que le méconium, le premier échantillon de selles de nourrisson, contient des microorganismes. En particulier, le méconium des prématurés présente une composition microbienne différente de celle observée dans un échantillon prélevé après la première semaine de vie, ce qui montre comment une colonisation intestinale normale se produit tout au long du développement du fœtus. Les microbiotes prématurés sont censés maintenir le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), et sont impliqués dans la génération de l'immunité innée pendant le développement.

##### Naissance

Le processus de naissance expose les nouveau-nés à un large éventail de microorganismes qui contribuent également à la colonisation du microbiote intestinal. Le mode d'accouchement affecte la composition du microbiote intestinal du nourrisson, car il ressemblera étroitement à celui qu'il a rencontré à la naissance. Les intestins des nourrissons nés par voie vaginale sont d'abord colonisés par des organismes provenant du vagin maternel, ce qui est le mieux illustré par les

organismes des genres *Lactobacillus* et *Prevotella*. Au contraire, lors de l'accouchement par césarienne, c'est surtout la flore cutanée maternelle qui colonise l'intestin du nourrisson, comme l'illustre la dominance des *Streptococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*.

### Nourrisson

La colonisation intestinale chez un nourrisson se fait par étapes successives. Au début, l'intestin est colonisé par des organismes essentiellement aérobies, tels que les entérobactéries, les staphylocoques et les streptocoques, dont beaucoup peuvent être pathogènes. Ces premiers colonisateurs commencent à modifier l'environnement intestinal, ouvrant la voie à la colonisation par une communauté de microbes de plus en plus anaérobie. La structure de la communauté intestinale continue à changer au cours de la première année de vie et par la suite en réponse à des facteurs externes. Le sevrage, l'allaitement et l'introduction successive de différents types d'aliments ont tous des effets correspondants sur le microbiome intestinal et le système immunitaire du nourrisson.

Le lait humain contient des protéines, des graisses et des glucides, ainsi que des immunoglobulines et des endocannabinoïdes. Il n'est pas stérile car il contient jusqu'à 600 espèces différentes de bactéries. En plus du lactose, le composant glucidique du lait humain contient également des oligosaccharides qui constituent le troisième composant solide le plus important. Les oligosaccharides du lait humain sont des polymères non digestibles formés par un petit nombre de monosaccharides différents qui servent de prébiotiques en stimulant sélectivement la croissance des membres du genre *Bifidobacterium*. Les bifidobactéries ont été associées au renforcement de la protection des muqueuses intestinales par des activités contre les agents pathogènes.

Chez les nourrissons nourris au lait maternisé, les *Enterococcus*, *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridia* et autres *Streptococcus* anaérobies dominent la niche intestinale. (8)

### Jeune jusqu'au vieil âge

Vers l'âge de 3 ans, la composition bactérienne ressemble à celle d'un adulte et reste stable jusqu'à la vieillesse où la variabilité de la composition du microbiote augmente.

Les interactions entre l'hôte et ses bactéries commensales atteignent l'équilibre homéostatique pendant la jeunesse et l'âge adulte, résistant aux influences de plusieurs facteurs externes, y compris les pathogènes en l'absence de perturbations. En vieillissant, les organismes accumulent des dommages moléculaires (par exemple, dans l'ADN et les protéines) des organites dysfonctionnels et des cellules sénescents, et subissent des changements de composition dans le compartiment extracellulaire. Ensemble, ces changements moléculaires et fonctionnels entraînent un déclin des organes et des systèmes, qui aboutit finalement à la mort. Constamment exposé à un environnement changeant, le microbiote réagit dynamiquement en modifiant à la fois la fonction métabolique et la composition de chaque espèce bactérienne.

Le système immunitaire de l'hôte joue un rôle clé dans la formation des communautés microbiennes commensales en éliminant sélectivement les agents pathogènes et en permettant aux commensales de se développer. Au cours du vieillissement, un dysfonctionnement immunitaire progressif ou soudain et une inflammation généralisée entraînent une surveillance inadéquate à l'interface entre l'hôte et le microbiote, ce qui peut entraîner un déséquilibre dans la composition de la communauté bactérienne. Chez l'homme, le microbiote associé aux jeunes est enrichi de taxons bactériens dont les fonctions immunomodulatrices ont été démontrées, tels que Clostridiales et Bifidobacterium. Les communautés bactériennes associées aux personnes âgées quant à elles sont enrichies de pathobiontes, qui sont des organismes potentiellement pathogènes qui ne sont pas nuisibles dans des conditions normales. Le déclin immunitaire lié à l'âge pourrait donc permettre l'évolution de souches bactériennes responsables d'infections bactériennes spécifiques aux personnes âgées.(9)

La malnutrition est une caractéristique classique de la vieillesse et est liée à des changements physiologiques qui ont un impact sur la digestion et l'absorption des aliments. L'augmentation du seuil du goût et de l'odorat, les difficultés de déglutition et le dysfonctionnement masticatoire chez les personnes âgées peuvent entraîner un déséquilibre nutritionnel des régimes alimentaires. Les personnes âgées peuvent souffrir également de gastrite atrophique avec une diminution de l'absorption du calcium, du fer ferrique et de la vitamine B12. En outre, la réduction de la motilité intestinale et de la sensibilité ano-rectale entraîne une constipation consécutive voir

un fécalome. De plus, l'augmentation du temps de transit intestinal est liée à la réduction de l'excrétion bactérienne et à l'augmentation de la fermentation des protéines bactériennes, ce qui modifie par conséquent le processus de fermentation intestinale.(10)

## **Autres facteurs influents**

### Localisation géographique

Il a été démontré que la localisation géographique et l'ethnicité sont des facteurs déterminants de la diversité et de la composition globale du microbiote. Une étude réalisée en 2013 par Prideaux et al a examiné des sujets caucasiens et chinois aux États-Unis et à Hong Kong et a révélé que la composition microbienne différait entre les pays et entre les ethnies au sein d'un même pays. (11)

### Nutrition

Le régime alimentaire est apparu comme l'un des principaux facteurs influençant la composition du microbiote intestinal. Des changements significatifs et importants dans le microbiote intestinal ont été associés à des altérations alimentaires. En général, une alimentation riche en fruits, légumes et fibres est associée à une plus grande richesse et diversité du microbiote intestinal. Les personnes qui consomment ce type de régime alimentaire ont une plus grande abondance des organismes métabolisant les glucides insolubles de l'embranchement des Firmicutes, lui-même varié et associé à la diversité du microbiote. Il a récemment été démontré qu'une administration de quatre jours de régime alimentaire à base d'animaux entraînait une diminution de l'abondance des Firmicutes ; et une augmentation de l'abondance des organismes tolérants à la bile de l'embranchement des Proteobacteria. Cela indique que même de très courtes modifications du régime alimentaire peuvent avoir un impact considérable sur le microbiote intestinal. (1)

### Stress

Le stress est défini comme la réponse totale d'un organisme aux demandes ou pressions environnementales. Le stress peut être aussi bien prévisible et contrôlable qu'imprévisible et incontrôlable, léger ou grave, et se produire dans ou hors contexte. La perception du stress et la persistance de ses conséquences varient d'une personne à l'autre. Le stress contribue à la susceptibilité aux maladies et aux handicaps, et

représente donc un lourd fardeau économique. Les facteurs de stress psychologiques et physiques activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il en résulte une série de réponses hormonales, dont la libération de l'hormone de libération de la corticotrophine, qui induit la libération systémique de l'hormone corticotrope (ACTH) et stimule ensuite la synthèse de glucocorticoïdes (cortisol) dans le cortex surrénal. En outre, des catécholamines (noradrénaline et adrénaline) sont également libérées à la suite de facteurs de stress psychologiques et physiques.

Les bactéries entériques réagissent à la libération par l'hôte de médiateurs neurochimiques liés au stress, qui peuvent influencer la réponse à une infection bactérienne.

### **Stress Psychologique**

La découverte de la régulation hormonale de la digestion a initié le concept de l'axe intestin-cerveau. L'interaction des facteurs psychologiques et de la physiologie intestinale modifiée par le biais de l'axe intestin-cerveau, où les symptômes cérébraux et intestinaux s'influencent réciproquement, constitue un cadre pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels tels que le syndrome du côlon irritable, et la dyspepsie fonctionnelle qui correspond à des troubles gastriques à symptômes variés sans cause identifiée. Les facteurs de stress du début de la vie (par exemple, les abus psychologiques, sexuels et/ou physiques) ont été suggérés comme des facteurs importants contribuant au développement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Il s'agit d'une période de développement cruciale au cours de laquelle le microbiote intestinal se diversifie, ce qui le rend particulièrement vulnérable à ces facteurs de stress. Bien que les mécanismes exacts soient inconnus, les données suggèrent donc que le stress, qu'il soit aigu ou chronique, entraîne une dysbiose qui peut ensuite induire l'anxiété et la dépression. Il semble que les métabolites produits par le microbiote intestinal pourraient moduler la biochimie et le comportement du cerveau.(12)

### **Stress physiologique**

L'exercice à haute intensité est un facteur de stress physiologique qui peut entraîner des troubles gastro-intestinaux. Selon certains rapports, entre 30 et 90 % des coureurs de fond ont connu des problèmes intestinaux liés à l'exercice. Le degré de détresse

intestinale peut aller de léger à grave, et les symptômes comprennent des nausées, des vomissements, une angine abdominale et une diarrhée sanglante. L'entraînement à haute intensité a été associé à une réduction du flux sanguin GI, à une hyperthermie et à une hypoxie des tissus, ce qui peut entraîner une altération du microbiote et de la barrière intestinale. Il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels l'activité physique et la forme physique peuvent modifier le microbiote. L'exercice brusque produit de multiples métabolites et médiateurs inflammatoires alors que l'exercice et la forme physique habituels entraînent la suppression des cytokines inflammatoires basales, ce qui suggère une boucle de régulation entre la biologie de l'exercice et l'immunité de l'hôte. Contrairement aux bienfaits de l'exercice régulier, un exercice excessif prolongé peut avoir des effets négatifs sur la fonction intestinale. Comme l'exercice physique de haute intensité peut entraîner une hypo-perfusion intestinale prolongée, une ischémie intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale peuvent en résulter.

### Pharmaceutiques

La plupart des antibiotiques ont une activité à large spectre et peuvent donc être utilisés pour traiter de nombreuses maladies. Ainsi, bien qu'ils soient conçus pour cibler les organismes pathogènes, les membres apparentés du microbiote sont également affectés, ce qui laisse un effet négatif durable sur la communauté microbienne intestinale longtemps après l'arrêt des traitements. L'une des principales préoccupations liées à l'utilisation des antibiotiques est l'altération à long terme du microbiote intestinal normal et sain et le transfert horizontal de gènes de résistance qui pourrait entraîner la création d'un réservoir d'organismes dotés d'un pool de gènes multirésistants aux médicaments. Une diminution de la diversité du microbiome suit généralement un traitement antibiotique, et même si la plupart des microbiotes reviennent au niveau de prétraitement, certaines espèces sont perdues indéfiniment.(13)

Comme les micro-organismes peuvent être dépendants d'autres colonisateurs pour l'alimentation, les métabolites secondaires ou l'élimination des déchets toxiques, les modifications de la co-dépendance microbienne peuvent avoir des effets néfastes. Le spectre d'activité des antibiotiques influencera le changement de la composition du microbiote intestinal. Les doses thérapeutiques d'antibiotiques sont conçues pour

minimiser ces effets, mais malgré ces efforts, des sous-ensembles du microbiote peuvent se transformer en une colonisation accrue par des pathogènes opportunistes tels que *Clostridioides difficile* (*C. Difficile*) et *Candida albicans*. Il convient de noter que ces effets de l'administration d'antibiotiques ne se limitent pas à l'administration orale. Les antibiotiques administrés par voie intraveineuse peuvent avoir un effet sur le microbiote intestinal car ils sont incorporés dans la bile et sécrétés dans l'intestin par le système biliaire.(8)

## 1.2 Fonctions

### 1.2.1 Fonction protectrice

#### Intégrité cellulaire

Il existe actuellement un ensemble de preuves convaincantes qui soutiennent le rôle du microbiote intestinal dans le maintien de la structure et de la fonction du tractus gastro-intestinal. On rapporte par exemple que *Bacteroides thetaiotaomicron* induit l'expression de la petite protéine 2A riche en proline (sprr2A), qui est nécessaire au maintien des desmosomes au niveau des villosités épithéliales.

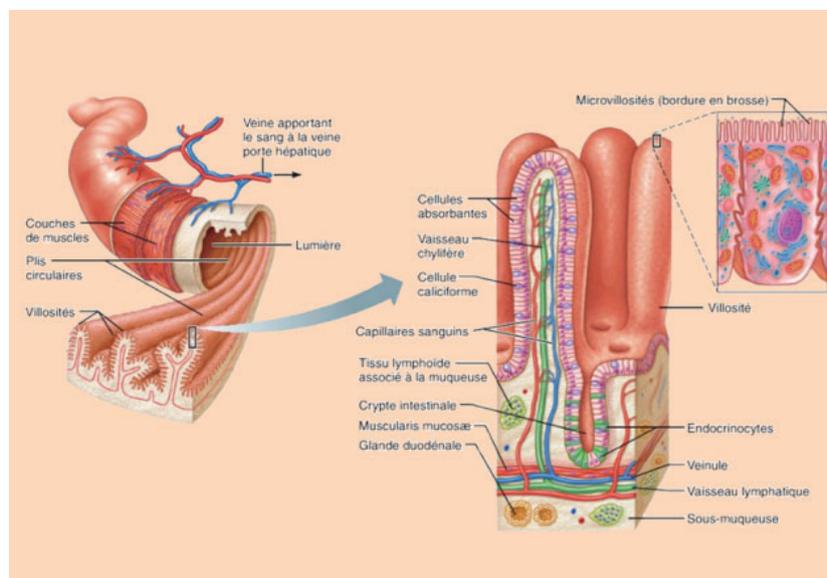


Figure 4: Schéma de la structure intestinale

Un autre mécanisme qui maintient les jonctions serrées est la signalisation médiée par TLR2 qui est stimulée par le peptidoglycane de la paroi cellulaire microbienne. En outre, une souche bactérienne de la division des Firmicutes, le *Lactobacillus*

*rhamnosus GG*, produit deux protéines solubles, p40 et p75, qui peuvent empêcher l'apoptose des cellules épithéliales intestinales induite par les cytokines via des récepteurs du facteur de croissance épithéliale (EGFR) et de la voie de la protéine kinase C (PKC). Le système endocannabinoïde est une autre entité qui régule le maintien de la fonction de barrière intestinale par l'intermédiaire du microbiote. Par exemple, la bactérie à Gram négatif *Akkermansia muciniphila* peut augmenter les niveaux d'endocannabinoïdes qui contrôlent les fonctions de la barrière intestinale en diminuant l'endotoxémie métabolique.

Le microbiote intestinal contribue également au développement structurel de la muqueuse intestinale en induisant l'expression de l'angiogénine, qui est une protéine impliquée dans le développement de la microvasculature intestinale. Ceci est également soutenu par une réduction significative du réseau capillaire des villosités chez des souris exemptes de germes (germ-free), qui à son tour peut nuire à la digestion et à l'absorption des nutriments. D'autres preuves qui soutiennent le rôle du microbiote intestinal dans le maintien de la structure et de la fonction sont obtenues à partir de souris germ-free qui ont une surface intestinale inférieure, des villosités fines (secondaires à une régénération réduite), une augmentation de la durée du cycle cellulaire et un péristaltisme altéré. (1)

### Protection antibactérienne

L'un des mécanismes les plus simples de la protection antimicrobienne est la présence de la couche de mucus à deux niveaux, qui maintient les microbes luminaux à l'écart du contact épithélial, principalement dans le gros intestin.(14) Le mucus est constitué d'une variété de glycoprotéines dont la mucine qui sont sécrétées par les cellules caliciformes intestinales.

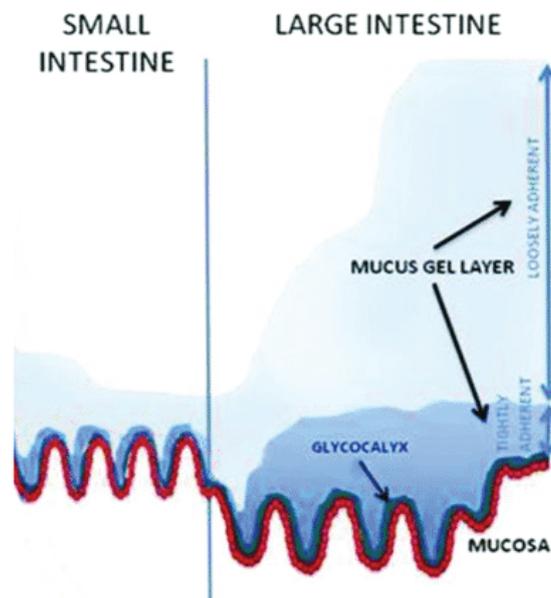


Figure 5: Schéma des couches muqueuses intestinales

La couche interne est plus dense et ne contient aucun organisme, tandis que la couche externe est plus dynamique et fournit des glycanes comme source de nutrition pour les organismes. Outre les glycoprotéines, les cellules caliciformes produisent également des facteurs tels que le facteur en trèfle et la molécule resistin-like  $\beta$  qui peuvent stabiliser les polymères de la mucine et ainsi maintenir l'intégrité de la barrière. Contrairement au gros intestin où le mucus joue un rôle important, les protéines antimicrobiennes jouent un rôle plus important dans l'intestin grêle puisque la couche de mucus y est discontinue et insuffisante.(15)

Il a également été démontré que l'organisme *Bacteroides thetaiotaomicron* induit l'expression de la métalloprotéinase matricielle de type matrilysine par les cellules de Paneth, qui est une protéase qui clive la prodefensine pour former la défensine active, un peptide antimicrobien.(16) Un autre exemple d'interaction avec les hôtes du microbiote intestinal pour la protection antimicrobienne est la capacité des *Lactobacillus* sp. à produire de l'acide lactique, qui peut amplifier l'activité antimicrobienne du lysozyme en perturbant la membrane extérieure de la paroi cellulaire de la bactérie.(17)

### 1.2.2 Fonction immunologique

Le microbiote intestinal contribue à l'immunomodulation intestinale en tandem avec le système immunitaire inné et adaptatif. Les composants et les types de cellules du système immunitaire qui participent au processus de modulation comprennent les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT), les cellules T effectrices et régulatrices, les cellules B productrices d'IgA (plasma), les cellules lymphoïdes innées du groupe 3, les macrophages résidents et les cellules dendritiques de la lamina propria.

Il a été démontré que le microbiote intestinal, via ses composants structurels et ses métabolites, induit la synthèse de protéines antimicrobiennes (AMP) telles que les cathelicidines, les lectines de type C et les prodéfensines par les cellules Paneth de l'hôte via un mécanisme médié par le récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR).(18) La famille des PRR comprend les TLR associés à la membrane, les récepteurs de lectine de type C (CLR) tels que la Dectine 1, et les domaines cytosoliques de liaison aux nucléotides et d'oligomérisation (NOD). Les PRR sont à leur tour activés par des modèles moléculaires associés aux microbes (MAMP) spécifiques à l'organisme, qui comprennent divers composants microbiens tels que le peptidoglycane, le LPS, le lipide A, les flagelles et l'ARN/ADN bactérien, la paroi cellulaire fongique  $\beta$ glucans. La liaison PRR-MAMP entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation qui sont essentielles pour favoriser la fonction de barrière des muqueuses et la production d'AMP, de glycoprotéines de mucine et d'IgA. Comme les cellules de Paneth résident à la base des cryptes de l'intestin grêle, la concentration des MAMP est maximale à cet endroit.(20)

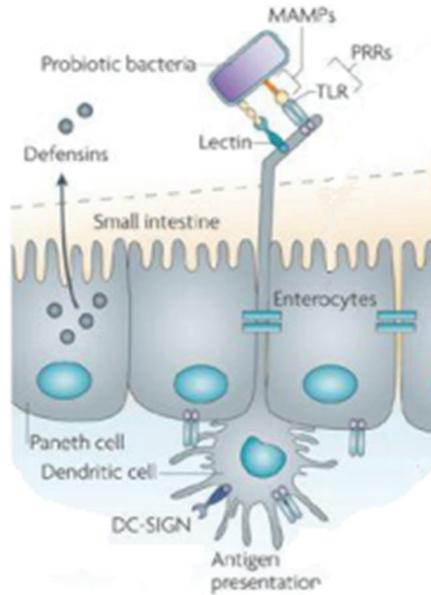


Figure 6 : Interaction entre PRRs et MAMPs au niveau des cellules intestinales(21)

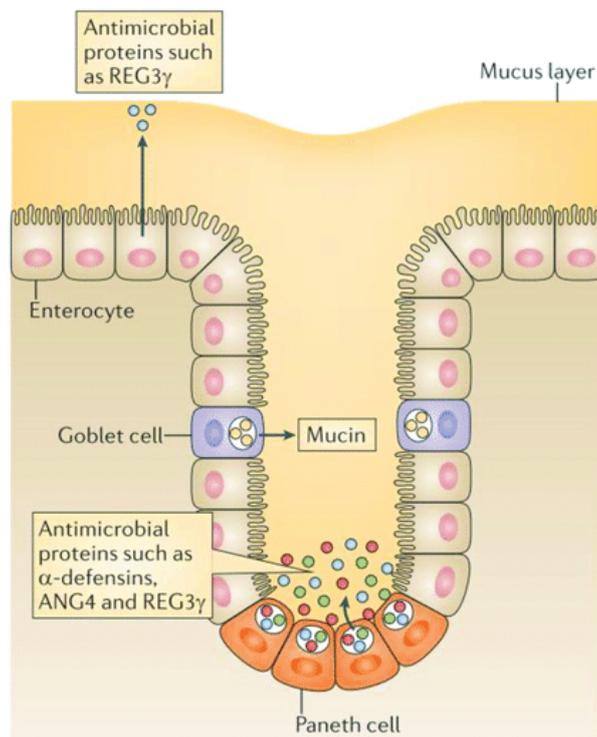


Figure 7: Schéma de la libération de protéines antimicrobiennes par les cellules intestinales

Le microbiote intestinal est essentiel pour le développement et le fonctionnement normal des lymphocytes. Par exemple, *Bacteroides fragilis* module l'équilibre des lymphocytes auxiliaires Th type 1/2 (Th1/Th2), et les bactéries filamenteuses segmentées, apparentées au genre *Clostridium*, stimulent directement la différenciation des cellules Th17, tandis que les bactéries du genre *Clostridium* induisent la production des lymphocytes T régulateurs.

Cependant, le mécanisme de médiation n'est toujours pas clair. Par exemple, dans le cas de certains cluster de *Clostridium*, il pourrait être soit indépendant des PRR, soit dépendant des mécanismes associés au My-D88, une protéine impliquée dans la signalisation immunitaire intracellulaire. Dans le cas de *Bacillus fragilis*, l'induction de Tregs semble être médiée par la signalisation TLR2. De plus, les acides gras à courtes chaînes (AGCC), en particulier le butyrate, ont également été impliqués dans le développement et le fonctionnement de Tregs. Il est démontré que les AGCC activent les récepteurs couplés aux protéines G exprimés par les cellules effectrices immunitaires et régulent les lymphocytes T régulateurs exprimant le locus *Foxp3* par régulation épigénétique via une acétylation accrue.(22)

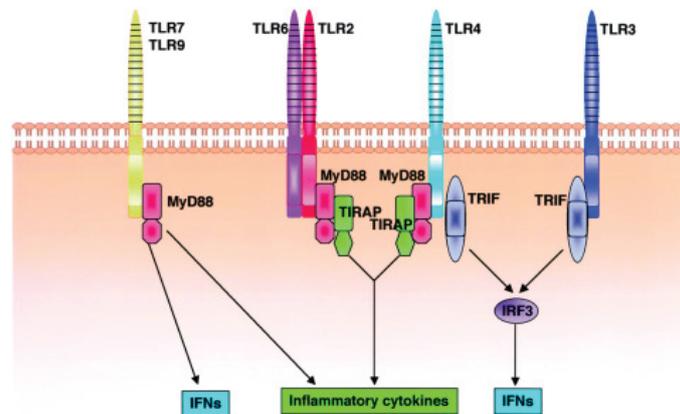


Figure 8 : Mécanisme de signal des TLR(23)

L'autre mécanisme que le microbiote intestinal a développé est de contrôler la surcroissance des souches pathogènes en induisant des immunoglobulines locales. Il est démontré qu'en particulier les organismes Gram-négatifs comme les *Bacteroides*, activent les cellules dendritiques intestinales (CD) dans les plaques de Peyer pour qu'elles sécrètent le facteur de croissance transformant TGF- $\beta$ , la

chimiokine CXCL13 et la protéine d'activation des cellules B (BAFF). Cette sécrétion entraîne la production d'IgA et le changement de classe.

Les IgA peuvent à leur tour recouvrir le microbiote. Elles sont principalement de la sous-classe IgA2, qui est plus résistante à la dégradation par les protéases bactériennes. De plus, les cellules épithéliales intestinales peuvent produire un ligand inducteur de prolifération (APRIL) par un mécanisme de détection bactérien à médiation TLR qui peut induire un changement de classe d'un phénotype IgA1 systémique à un IgA2 spécifique de la muqueuse intestinale. Ces mécanismes limitent la translocation du microbiote de la lumière intestinale vers la circulation, et empêchent ainsi une réponse immunitaire systémique. (24)

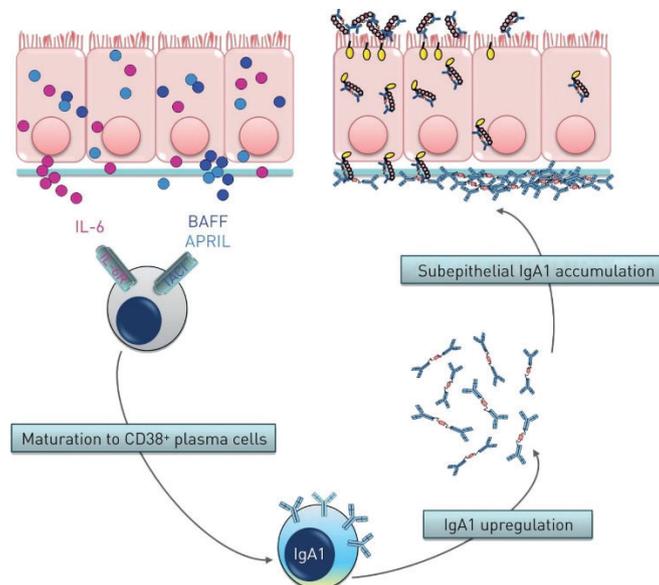


Figure 9 : Exemple de mécanisme de régulation positive intestinale des IgA1 par les BAFF et le ligand inducteur APRIL(25)

### 1.2.3 Fonction métabolique et nutritionnelle

#### Régulation énergétique

En raison de sa taille et de son rôle important dans le maintien de la santé, le microbiote intestinal peut être qualifié de "nouvel organe" à l'intérieur du corps humain. De nombreux glucides complexes qui ont échappé à la digestion proximale ainsi que des oligosaccharides non digestibles par les organismes du côlon sont dégradés et fermentés par le microbiote intestinal humain dans le gros intestin. La dégradation de

ces glucides s'effectue au niveau du côlon par l'intermédiaire d'une grande variété d'enzymes appelées carbohydate-active enzymes ou CAZymes. Ce processus aboutit à la synthèse d'acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que le butyrate, le propionate et l'acétate, qui sont de riches sources d'énergie pour l'hôte qui les absorbe en grande partie. Il y aura également production de gaz tels que le CO<sub>2</sub>, le CH<sub>4</sub> et H<sub>2</sub>. Ainsi, l'activité microbienne apporte à l'hôte de l'énergie (estimée à environ 10 % des calories obtenues par l'alimentation) qui serait autrement perdue par l'excrétion de substrat non dégradé dans les fèces. (26)

Certaines espèces dominantes, notamment parmi les Bacteroidetes, sont connues pour pouvoir facilement passer d'une source d'énergie à l'autre dans l'intestin en fonction de leur disponibilité. En ce qui concerne les Actinobacteria, une partie des gènes des bifidobactéries est conservée entre les espèces, créant ainsi un "génom central"; et parmi les gènes conservés, près de 14% concernent le métabolisme des glucides. Les Bifidobacterium spp se sont notamment révélées être des dégradants particulièrement efficaces des amidons à forte teneur en amylose.

Deux familles de l'embranchement des Firmicutes, les Lachnospiraceae et les Ruminococcaceae, comprennent certains organismes très sensibles à l'oxygène et sont sous-représentés par les isolats de culture disponibles, mais ils sont responsables de certaines des principales conversions métaboliques au sein de la communauté intestinale. Ils comprennent par exemple les principales espèces productrices de butyrate, ainsi que des espèces qui convertissent le lactate en butyrate ou propionate et des espèces qui produisent de l'acide acétique.(27)

### Détoxification

Les membres du genre Bacteroides empêchent l'accumulation de sous-produits métaboliques toxiques tels que le D-lactate en exprimant des enzymes telles que les glycosyl transférases, les glycosides hydrolases et les polysaccharides lyases. Le meilleur exemple parmi ces organismes est le *Bacteroides thetaiotaomicron* qui est doté d'un génome qui code pour plus de 260 hydrolases, ce qui est bien plus que le nombre codé par le génome humain. (26)

L'oxalate qui est synthétisé dans l'intestin à la suite de la fermentation des glucides et du métabolisme bactérien est contrôlé par des micro-organismes, ce qui réduit le risque

de formation de cristaux d'oxalate rénaux. Les bactéries intestinales les plus communément décrites et connues pour leur capacité à dégrader l'oxalate sont classées en deux groupes : les "oxalotrophes généralistes", comprenant certaines souches de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*, qui dégradent d'autres sources de carbone en plus de l'oxalate ; et les "oxalotrophes spécialisées" telles que *Oxalobacter formigenes*, qui est un anaérobie commensal n'utilisant que l'oxalate comme seule source de carbone.(28)

### Métabolisme des lipides

Des études ont montré que le microbiote intestinal peut avoir un impact sur les niveaux de lipides de l'hôte. Par exemple, certaines bactéries anaérobies facultatives du gros intestin produisent des acides biliaires secondaires à partir de la réserve de sels biliaires sécrétés dans l'intestin. Une petite fraction de ces acides biliaires d'origine bactérienne est absorbée dans la circulation sanguine et peut moduler le métabolisme hépatique et/ou systémique des lipides et du glucose par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires ou couplés aux protéines G tels que le FXR ou le TGR5, respectivement.(29) Il a également été démontré que le microbiote intestinal a un impact positif sur le métabolisme des lipides en supprimant l'inhibition de l'activité lipoprotéine lipase dans les adipocytes. Il s'agit d'une enzyme qui hydrolyse les triglycérides contenus dans les VLDL et les chylomicrons. De plus, il est prouvé que *Bacteroides thetaiotaomicron* augmente l'efficacité de l'hydrolyse des lipides en régulant l'expression d'une colipase qui est nécessaire à la lipase pancréatique pour la digestion des lipides.(30)

### Métabolisme des acides aminés et protéines

Les bactéries peuvent incorporer directement les acides aminés disponibles comme substrats pour la biosynthèse des protéines ou peuvent effectuer des réactions cataboliques pour les utiliser comme sources d'énergie ou pour produire d'autres métabolites via les protéinases et peptidases microbiennes en tandem avec les protéinases humaines.

Par exemple, chez les entérobactéries et *Bacillus subtilis*, la synthèse de la cystéine est une réaction en deux étapes qui implique le coenzyme A et du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) comme substrats. *Bifidobacterium longum* n'a pas les gènes nécessaires pour

l'étape finale avec la cystéine synthase et peut utiliser des voies alternatives avec plusieurs enzymes produites par d'autres bactéries du côlon. Il a également été démontré que la leucine est biosynthétisée à partir de l'isovalérate, un acide gras à chaîne courte, par carboxylation dans les bactéries intestinales *Bacteroides fragilis* et *Prevotella ruminicola*.(31)

Les acides aminés peuvent être métabolisés par des réactions de décarboxylation, ce qui produit des amines et des polyamines. Des facteurs tels que le pH peuvent influencer l'activité des désaminases et des décarboxylases, ce qui affecte l'accumulation de produits finaux spécifiques. En outre, de nombreux acides aminés complexes peuvent subir une série de réactions métaboliques qui produisent une grande variété de produits finaux métaboliques de structures similaires.

Des preuves récentes ont montré que les bactéries isolées de l'intestin de mammifères ont la capacité de synthétiser des composés neuroactifs, y compris des neurotransmetteurs, dont beaucoup résultent du catabolisme des acides aminés. Ces composés comprennent le GABA (produit par *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp, et *Lactococcus lactis*) ; la noradrénaline (produite par *Escherichia* spp. et *Bacillus* spp. ) ; la dopamine (produite par *Bacillus* spp. ) ; l'histamine (produite par de nombreux genres bactériens) ; et la sérotonine (produite par *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. et *Enterococcus* spp.).(32)

### Métabolisme de vitamines et autres composants

La synthèse de la vitamine K et de plusieurs vitamines B hydrosolubles, telles que la biotine, la cobalamine, les folates, et la thiamine par exemple, est une autre fonction métabolique majeure du microbiote intestinal. Les *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium longum* ont été identifiées comme des espèces très productives de folates, qui sont impliqués dans les fonctions métaboliques essentielles dont la réplication de l'ADN, la réparation et la méthylation, la synthèse de nucléotides, de vitamines et de certains acides aminés.

Des approches génomiques et phylogénomiques comparatives, suivies d'analyses fonctionnelles, ont été réalisées sur *Lactobacillus* spp, en particulier *L. rossiae*, montrant comment cette souche représente une des quelques bactéries connues pour coder une voie de biosynthèse de novo complète de la vitamine B12 (en plus d'autres

vitamines B telles que le folate et la riboflavine). (33)

Il a été démontré que les membres du genre *Bacteroides* synthétisent de l'acide linoléique conjugué (ALC), qui est connu pour être antidiabétique, anti-athérogène, anti-obésogène et hypolipidémique. Le microbiote intestinal, en particulier *Bacteroides intestinalis*, et dans une certaine mesure *Bacteroides fragilis* et *E. coli*, a également la capacité de déconjuguer et de déshydrater les acides biliaires primaires et de les convertir en acides biliaires secondaires, les acides désoxycholique et lithocholique, dans le côlon humain.(34)

### Métabolisme xénobiotique

Plusieurs interactions entre le microbiote et les médicaments sont possibles. Certaines bactéries peuvent activer ou inactiver des médicaments, ou encore produire des métabolites toxiques.

Ces interactions peuvent être illustrées par le cas de la L-dopa, qui est métabolisée après ingestion par les enzymes de *Enterococcus faecalis* qui transforment la L-dopa en dopamine. Ces dernières semblent légèrement différentes des enzymes humaines, ce qui expliquerait pourquoi la carbidopa, administrée pour bloquer le métabolisme périphérique et limiter les effets indésirables, n'agit pas contre elles pour les inactiver. Une deuxième bactérie commensale a été découverte, *Eggerthella lenta* de l'embranchement des Actinobactéries, qui convertit la dopamine en meta-tyramine, un sous-produit potentiellement à la source des effets secondaires observés par la prise de ce médicament.(35)

En outre, il a été récemment démontré que *E. lenta* possède la capacité d'inactiver la digoxine. En effet, *E. lenta* réduit une double liaison dans le cycle lactone  $\alpha,\beta$  insaturé du composé, produisant un métabolite pharmacologiquement inactif, la dihydrodigoxine, qui est incapable de se lier à son récepteur cardiaque cible. Un opéron codant pour les cytochromes a récemment été identifié, dont l'activité transcriptionnelle est induite par la digoxine et d'autres glycosides cardiaques. Cet opéron "cardiac glycoside reductase" (cgr) est présent dans la souche type de *E. lenta* mais absent dans d'autres souches de *E. lenta* non réductrices. L'abondance de

l'opéron *cgr* permet de prédire la réduction de la digoxine par le microbiome de l'intestin humain.(36)

Les métabolites générés par le microbiome intestinal peuvent modifier l'efficacité ou la toxicité des xénobiotiques en entrant en compétition pour les sites de liaison des enzymes de l'hôte. La toxicité du paracétamol (acétaminophène) varie considérablement d'un individu à l'autre et des travaux récents suggèrent que les métabolites microbiens pourraient en être en partie responsables. Le *C.difficile* et d'autres membres du microbiote intestinal produisent du p-crésol à partir de la tyrosine. Le p-crésol est un substrat pour l'enzyme hépatique humaine SULT1A1, une sulfotransférase cytosolique qui est également responsable de la sulfatation du paracétamol. Ainsi, le p-crésol est en concurrence avec le paracétamol pour les sites de liaison SULT1A1 ainsi que pour la disponibilité du donneur de sulfate 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate. La capacité du paracétamol dans la voie de la sulfatation est réduite en raison de l'occupation de SULT1A1 par le p-crésol. Ce dernier est produit par voie microbienne et sa présence sur le site de liaison augmente probablement la production de NAPQI, ce qui augmente le risque d'hépatotoxicité.(37)

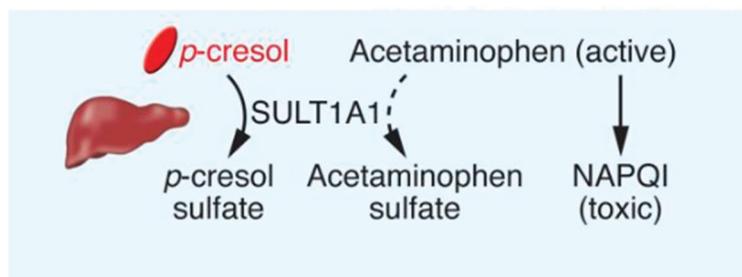


Figure 10 : Mécanisme de modulation microbienne du métabolisme du paracétamol(37)

Un exemple de l'action du microbiote sur les médicaments est illustré par l'irinotécan, un promédicament principalement utilisé dans le traitement du cancer colorectal avancé, qui est activé en métabolite SN-38 lors du métabolisme par une carboxylestérase, puis glucuronidé en sa forme inactive SN-38G dans le foie et éliminé par excrétion biliaire. Une fois dans l'intestin, les  $\beta$ -glucuronidases bactériennes reconvertissent le SN-38G en SN-38, rétablissant ainsi l'activité du médicament qui est également responsable d'une grave toxicité intestinale. Il a été

démonstré que, par rapport aux animaux recevant uniquement de l'irinotécan, la co-administration d'irinotécan avec un inhibiteur sélectif de la  $\beta$ -glucuronidase bactérienne permettait d'éviter soit des lésions du côlon, soit l'apparition de diarrhées.(38)

Un médicament prescrit pour la rectocolite hémorragique, la sulfasalazine reste inactif jusqu'à ce qu'elle atteigne l'intestin distal. Ce promédicament est constitué d'une molécule anti-inflammatoire d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) reliée à une molécule de sulfapyridine par une double liaison N-N. Les azoréductases exprimées par le microbiote intestinal coupent la double liaison N-N pour libérer le 5-ASA actif. De même, les aliments tels que les fruits, les légumes, les céréales et le café contiennent des hydroxycinnamates conjugués, des composés antioxydants et anti-inflammatoires qui sont activés suite à la biotransformation microbienne.(37)

### 1.3 Dysbiose

Lorsque l'altération du microbiote est associée à des résultats fonctionnels négatifs sur la physiologie de l'intestin, comme une inflammation localisée ou une perturbation du métabolisme, elle est connue sous le nom de dysbiose intestinale. Il est de ce fait important de connaître les mécanismes de régulation de l'équilibre du microbiote en fonction des paramètres, notamment individuels et environnementaux. Il est soumis à des variations naturelles induites par la modification de l'apport de nutriments, de médicaments, du système immunitaire et de la muqueuse intestinale. Les facteurs de stress tels que le stress oxydatif, l'induction de bactériophages et la sécrétion de bactériocines amplifient les changements de la composition microbienne, ce qui entraîne une diminution de la diversité et de la croissance de certains taxons bactériens.(39)

La vision classique "un pathogène-une maladie", découlant des postulats de Koch et utilisés pour établir l'étiologie de la tuberculose ou encore la maladie du charbon, ne recouvre pas l'ensemble des maladies liées à un conflit entre l'hôte et son microbiote. Il est nécessaire d'élargir notre vision afin d'englober les cas où des anomalies de l'hôte amènent à la constitution d'une flore déséquilibrée pathogène, ou à une rupture de la tolérance au microbiote. Cet état peut être aigu et passager, ou récurrent (chronique). De plus, il est difficile de lier des bactéries à une fonction précise via des

analyses, autant qualitativement que quantitativement ce qui complique la qualification d'une dysbiose.

La manipulation du microbiote intestinal dans un but thérapeutique peut être définie par le concept de "Pharmacobiotique" qui regroupe différents moyens. Le premier concerne les antibiotiques, qui détruisent les bactéries ou bloquent leur croissance en agissant sur une cible définie. Cette interaction est plus ou moins sélective et spécifique et des résistances des microorganismes via la pression de sélection et des mutations génétiques ne sont pas rares. Les prébiotiques sont un autre moyen de manipuler le microbiote intestinal. Ce sont des ingrédients alimentaires, essentiellement des sucres non absorbables qui améliorent la santé de l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité d'un certain nombre de microorganismes du tractus gastro-intestinal. Les probiotiques quant à eux sont des microorganismes vivants qui, après ingestion et quantité adéquate, sont censés conférer un bénéfice en matière de santé à l'hôte. Ce sont en général les bactéries des genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* entre autres. Les symbiotiques contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques afin d'en potentialiser les effets. (40) Le terme "postbiotiques" est nouveau et concerne des composés bioactifs fonctionnels, générés dans une matrice pendant une fermentation, qui peuvent être utilisés pour rétablir la santé. Par conséquent, les post-biotiques peuvent comprendre de nombreux constituants différents, notamment des métabolites, des acides gras à chaîne courte (AGCC), des fractions de cellules microbiennes, des protéines fonctionnelles, des polysaccharides extracellulaires, des lysats cellulaires, des dérivés de peptidoglycane et des structures de type pili.(41)

## 2. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

### 2.1 Principe de la TMF

#### 2.1.1 Théorie

La TMF consiste à l'administration des micro-organismes contenus dans les selles d'un donneur, jugé sain, pour rééquilibrer le microbiote intestinal d'un patient receveur. La plupart du temps, les selles sont transformées et introduites sous forme de

suspension. Plusieurs voies d'administration sont décrites dans la littérature :

- La coloscopie et la sigmoïdoscopie, qui sont des tests de dépistage qui utilisent un mince tube flexible muni d'une caméra à son extrémité pour examiner le côlon, mais qui diffèrent par les zones qu'ils peuvent voir. Une coloscopie examine tout le côlon, tandis qu'une sigmoïdoscopie ne couvre que la partie inférieure du côlon, également appelée rectum et côlon sigmoïde.

- Le lavement, durant laquelle un petit tube lubrifié est inséré à 7,5-10,0 cm dans le rectum et n'est pas retiré (sauf en cas d'absolue nécessité) avant la fin de l'intervention. On laisse le fluide s'écouler très lentement, avec des arrêts effectués à intervalles pour faciliter la rétention. Cette procédure est simple, moins invasive, et moins coûteuse que la précédente. Pour certaines indications, la procédure peut être répétée pour augmenter l'efficacité.(42)

- La voie entérale, via une sonde naso-gastrique, naso-jejunaire ou naso-duodénale. Cette voie d'administration est simple, rapide, et permet l'ensemencement de l'ensemble du tractus digestif. Cependant, elle présente certains inconvénients en théorie tels que l'intolérance gastrique ou des vomissements.

Il est également possible de réaliser une TMF en administrant des gélules à partir de selles congelées ou lyophilisées, qui permettent un traitement sur le long terme et une répétabilité de l'administration. Des discussions et recherches sont en cours concernant des filtrations à haute pression de suspensions fécales, ainsi que des lyophilisats de ces filtrats.

Certains facteurs peuvent influencer le résultat d'une TMF. Tout d'abord, il semblerait qu'une réponse immunitaire accrue au microbiote transplanté peut avoir lieu, et provenir d'une différence génétique sous-jacente entre le donneur et le receveur. Par exemple, une approche de dépistage immunitaire a récemment été étudiée dans une étude de cas de TMF pour la colite ulcéreuse. Pour éviter le rejet de la TMF par le système immunitaire, une biopsie rectale a été pratiquée sur un patient atteint de colite ulcéreuse afin d'isoler une population de cellules lymphoïdes. Ces cellules lymphoïdes ont été incubées avec différents échantillons de microbiote intestinal isolés de trois

donneurs de selles sains. Le microbiote donneur qui a entraîné la plus faible induction d'interleukines pro-inflammatoires a ensuite été sélectionné pour la TMF qui s'est avéré être un succès clinique pour le patient. Bien que le dépistage immunitaire ait dans ce cas, permis d'obtenir un résultat positif pour ce patient, le temps et les coûts associés à la mise en œuvre d'un tel dépistage limitent la possibilité de l'étendre à des populations de patients plus importantes.(43)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alimentation joue également un rôle important dans la formation du microbiome intestinal en développement, tant pendant la petite enfance qu'à l'âge adulte, et elle fournit aux microbes commensaux les substrats nécessaires à leur prolifération et à leur survie.

Comme attendu, les expositions aux antibiotiques sont également susceptibles d'influencer l'efficacité à long terme de la thérapie TMF, mais en modifiant la composition du microbiote intestinal. Cela s'applique également à d'autres médicaments tels que les traitements antidiabétiques. Par exemple, il a été démontré que la metformine modifie la composition et la diversité du microbiote intestinal chez les souris et les humains, avec une augmentation à la fois des souches bactériennes bénéfiques telles que *Akkermansia muciniphila* et des souches pro-inflammatoires connues comme *E. coli*. Il a également été démontré que les autres classes d'antidiabétiques ont un impact sur le microbiote.(44)

De plus, l'attention a été portée sur les conséquences néfastes de l'alcool dans l'estomac. La consommation aiguë et chronique d'alcool produit des effets nocifs par des mécanismes multiples et complexes liés au contact direct de l'éthanol ou de son métabolite, l'acétaldéhyde, ainsi que par les composants non alcoolisés des boissons alcoolisées. L'altération de la motilité gastrique et de la production d'acide gastrique, et des dommages directs aux muqueuses ont été observés. On peut supposer que la consommation aiguë ou chronique d'alcool modifie de manière significative le microenvironnement gastrique et affecte à son tour la composition du microbiote gastrique.(45)

**Table 3**  
Effects of alcohol on intestinal microbiome composition and associated disorders.

	Animal Models	Human Studies	Intestinal damage
Phyla (Genera) Depleted by Alcohol	<i>Firmicutes (Lactococci, Pediococci, Lactobacilli) [78,80], A muciniphila [84]</i>	<i>Bacteroidetes [88,91,92], Proteobacteria (Enterobacteriaceae) [91,92] Firmicutes (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae) [89,91], Verrucomicrobia (A muciniphila)</i>	Bacterial overgrowth, leaky gut, changes of mucus composition, bacterial translocation.
Phyla/genera increased by alcohol	<i>Verrucomicrobia, Bacteroidetes Actinobacteria [78,80,89,91]</i>	<i>Proteobacteria (Enterobacteriaceae) Bacteroides, Clostridium [88,89,91]</i>	
Genera associated with recovery of damage	<i>LGG [79,80], A muciniphila [85]</i>	<i>LGG [92]</i>	–

LGG = *Lactobacillus rhamnosus* GG, ASH = alcoholic steatohepatitis.

*Figure 11 : Effets de l'alcool sur le microbiote intestinal(45)*

Une revue de la littérature a été réalisée concernant l'impact du tabagisme sur le microbiome intestinal et toutes les études qui ont été publiées entre les années 2000 et 2016 ont été incluses. Des études observationnelles et interventionnelles suggèrent que la composition du microbiome intestinal est modifiée par le tabagisme. Dans ces études, les phyla de Proteobacteria et Bacteroidetes ont été augmentés, ainsi que les genres de Clostridium, Bacteroides et Prevotella. D'autre part, les phyla Actinobactéries et Firmicutes ainsi que les genres Bifidobactéries et Lactocoques ont été réduits. Le tabagisme a également réduit la diversité du microbiome intestinal. Les mécanismes qui ont été suggérés pour expliquer cet effet observé du tabagisme comprennent : l'augmentation du stress oxydatif, l'altération des jonctions serrées de l'intestin et de la composition de la mucine intestinale, et les modifications de l'équilibre acido-basique.(46)

### 2.1.2 Historique

Le concept de traitement médical par transplantation de selles n'est pas récent. En effet, des exemples ont été décrits au cours de l'histoire dont le plus ancien remonte au 4<sup>e</sup> siècle. Ge Hong, un médecin de médecine traditionnelle chinoise bien connu, a décrit l'utilisation de la suspension fécale humaine par voie orale pour les patients souffrant d'intoxication alimentaire ou de diarrhée grave.

Au 17<sup>e</sup> siècle, Li Shizhen, considéré comme le naturaliste, pharmacologue et médecin chinois le plus essentiel de son époque, traitait les maladies abdominales de ses patients avec la "soupe jaune" (ou "sirop doré") qui contenait des selles fraîches,

sèches ou fermentées. La "soupe jaune" était faite de matières fécales et d'eau, que la personne buvait. Les Chinois avaient développé une variété de produits dérivés des matières fécales pour les troubles gastro-intestinaux ainsi que pour les symptômes systémiques tels que la fièvre et la douleur. Les bédouins ont également recommandé les "excréments de chameau frais et chauds"; comme remède contre la dysenterie bactérienne.(47)

Entre le 16e et le 17e siècle, l'anatomiste et chirurgien italien Acquapendente a étendu ce concept à un autre qu'il a inventé, la "transfaunation"; qui consiste au transfert du contenu gastro-intestinal d'un animal sain à un animal malade, qui a depuis été largement appliqué dans le domaine de la médecine vétérinaire. Il est intéressant de noter que de nombreuses espèces animales pratiquent naturellement la coprophagie, ce qui entraîne une plus grande diversité de micro-organismes dans leurs intestins, leur permettant de digérer un plus grand nombre de sources alimentaires. Lentement, ces idées ont commencé à susciter l'intérêt des médecins européens du XVIIIe siècle. Christian Paullini, né en Allemagne, a été le premier à souligner le potentiel thérapeutique des excréments humains dans son ouvrage "Heilsame Dreck-Apotheke"; (littéralement : pharmacie de boue curative). La découverte fondamentale par Antoni van Leeuwenhoek que ses selles contenaient des microbes ainsi que les observations du zoologiste Eli Metchnikoff, ont établi les bases du domaine de l'étude des microbiotes.

Dès le début des années 1900, Metchnikoff, scientifique russe de l'Institut Pasteur à Paris, a associé la longévité des Bulgares ruraux à leur consommation de produits laitiers fermentés. Il a émis l'hypothèse que les bactéries lactiques présentes dans les produits laitiers fermentés ingérés par ces paysans vivant dans un climat rude et dans la pauvreté avaient un effet anti-vieillesse qui contribuait à ce qu'ils vivent largement plus longtemps que les Européens les plus riches. Il a nommé l'organisme *Lactobacillus bulgaricus*. Lors de ses recherches, Metchnikoff a émis l'hypothèse que le fait d'ensemencer l'intestin avec des bactéries saines en buvant des produits laitiers fermentés pourrait combattre les bactéries nocives et prolonger la vie. Il a été le premier scientifique à suggérer qu'il était possible de modifier le microbiote intestinal en remplaçant les mauvaises bactéries par de bonnes bactéries, et il a reçu le prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur l'immunité.

Peu de temps après, les bactéries intestinales ont été découvertes comme utiles pour se remettre d'une gastro-entérite infectieuse. Lorsque les soldats allemands de l'"Afrikakorps"; sont morts de dysenterie contractée localement au début des années 1940, les scientifiques nazis étaient déterminés à trouver une cause et un remède. L'observation des habitants de la région mieux-portants, qui consommaient des selles de chameau fraîches dès les premiers signes de maladie, les a amenés à analyser les selles et à isoler *Bacillus subtilis*. La culture et l'administration subséquentes de la bactérie ont permis de traiter la maladie chez de nombreuses personnes.(48)

Le premier usage de la TMF a eu lieu en 1958. Elle a été réalisée par Ben Eiseman et ses collègues, une équipe de chirurgiens du Colorado qui ont traité quatre personnes gravement malades souffrant de colite pseudomembraneuse fulminante (avant que le *C. difficile* ne soit reconnu comme la cause) en utilisant des lavements fécaux, ce qui leur a permis un rétablissement rapide.(49)

En mai 1988, l'équipe de Thomas Borody au Centre pour les maladies digestives de Sydney a traité un patient atteint de colite ulcéreuse pour la première à l'aide de la TMF, ce qui a entraîné une résolution complète de tous les signes et symptômes à long terme. En 1989, ils ont traité un total de 55 patients souffrant de constipation, de diarrhée, de douleurs abdominales, de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn avec la TMF.(50)

### 2.1.3 Risques et EI

Certains risques liés à la pratique de la TMF ont été identifiés, tels que la transplantation de pathobiontes et d'agents infectieux par inadvertance et l'induction de pathologies chroniques associées aux altérations du microbiote telles que l'obésité, le diabète, et les MICI par exemple. Il est également possible qu'il y ait une réaction entre le transplant et le microbiote déjà existant du receveur.

Peu d'effets indésirables ont été relevés. Ils sont pour la majorité mineurs et transitoires et consistent en des fièvres, des douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées et vomissements, une constipation, et également des flatulences et des ballonnements. Une méta-analyse des publications publiée en 2016 a recensé d'autres effets indésirables plus graves mais aussi plus rares. Par exemple, sur un

total de plus de 200 patients, 5 administrations par voie haute ont entraîné une rhinorrhée et une angine chez le patient receveur. D'autres sont plus sérieux et également plus rares tels qu'une infection locale et une septicémie, une pneumonie, une perforation liée à l'administration, et des saignements. (51) Les recherches et études menées ou en cours ne permettent pas d'avoir une vision suffisante des effets indésirables sur le long terme.

## 2.2 Statut réglementaire et encadrement

### 2.2.1 Gouvernements

Le domaine de la TMF ayant généré un intérêt remarquable dans le monde entier, sa réglementation a rapidement été indispensable. De ce fait, de nombreuses démarches ont vu le jour dans différents pays dont certaines seront évoquées ci-dessous.

#### Amerique du nord

##### **Etats-Unis**

La Food and Drug Administration est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis et est de ce fait l'organisme traitant les questions concernant la TMF. La FDA a approuvé que les selles destinées à la TMF sont un produit biologique et un médicament employé pour diagnostiquer, soulager, traiter ou prévenir une maladie, ou influencer la structure ou la fonction du corps. La pratique est encadrée par un document rédigé en 2013 et mis à jour en 2016 qui traite notamment du consentement, des cas où s'applique la réglementation et des modalités de screening. Les conditions pour l'autorisation de la TMF sont les suivantes :

- Le prestataire de soins de santé agréé qui traite le patient obtient le consentement adéquat du patient ou de son représentant légal pour l'utilisation des produits de TMF. Le consentement doit inclure, au minimum, une déclaration selon laquelle l'utilisation des produits de TMF pour traiter le *C. difficile* est expérimentale et une discussion des risques raisonnablement prévisibles.

- Le produit n'est pas obtenu à partir d'une banque de selles, en sachant qu'un établissement qui prépare des produits de TMF uniquement sous la direction de prestataires de soins de santé agréés dans le but de traiter leurs patients (par exemple, un laboratoire d'hôpital) n'est pas considéré comme une banque de selles selon ces directives.
- Le donneur de selles et les selles sont qualifiés par le dépistage et les tests effectués sous la direction du prestataire de soins de santé agréé dans le but de fournir le produit de TMF pour le traitement du patient. (52)

### **Canada**

Santé Canada, un des ministères du gouvernement canadien, considère que les matières fécales utilisées dans le TMF répondent à la définition d'un "médicament"; selon la Loi sur les aliments et drogues et par conséquent, réglemente le TMF comme un nouveau médicament biologique. L'étude d'un nouveau médicament biologique nécessite une évaluation bénéfice-risque axée sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans le cadre d'une demande d'essai clinique. Comme aucune entreprise ou individu n'a demandé d'autorisation de mise sur le marché pour les matériaux utilisés dans la TMF, la thérapie est considérée comme expérimentale, ce qui signifie qu'elle ne peut être menée que dans le cadre d'un essai clinique autorisé. Il est nécessaire de permettre un plus grand accès au TMF ; cependant, des garanties appropriées pour les patients doivent encore être maintenues.

Un document d'aide encadrant la TMF dans le traitement de l'infection à *C. difficile* ne répondant pas aux thérapies conventionnelles a été publié en 2015 et revisité en 2020. Cette politique provisoire permet aux professionnels de la santé de traiter les patients correspondant aux critères sans procéder à un essai clinique lorsque les conditions de ce document d'orientation sont respectées. Un praticien ici est une personne qui est autorisée par la législation d'une province à traiter des patients avec un médicament sur ordonnance et qui exerce sa profession dans cette même province.

Cette politique ne s'applique pas aux cas suivant :

- les produits de TMF proviennent d'une ou de plusieurs souches de micro-organismes en utilisant une culture in vitro ou un système d'expansion ;

- les produits contiennent un nouvel excipient (par exemple un cryoprotecteur) et à une concentration qui ne se trouve normalement pas dans la flore intestinale et pour laquelle il n'existe pas de données de sécurité pour soutenir son application
- la TMF est réalisée dans le cadre d'une étude clinique comparative. Dans les cas où les circonstances susmentionnées s'appliquent, une déclaration doit être soumise et autorisée par Santé Canada, avant réalisation de la TMF.

Les conditions de sélection et les tests exigés sont similaires à ceux mentionnés par les documents réglementaires des Etats-Unis et conformes aux recommandations scientifiques, avec une spécificité mentionnant les exigences en rapport avec l'épidémie de COVID19 qui a été ajoutée lors de la dernière mise à jour. La sélection des donneurs est effectuée avec des questions visant à identifier les donneurs qui peuvent être actuellement ou récemment infectés par le CoV-2 du SRAS. La sélection des donneurs doit inclure si le donneur a eu ou a actuellement des symptômes évocateurs d'une infection par le SRAS-CoV-2 depuis le 1er décembre 2019. La sélection des donneurs doit inclure les antécédents de voyage et les contacts avec les personnes infectées. Avant de commencer à utiliser la TMF pour traiter des patients, l'établissement est encouragé à soumettre une notification au Bureau des affaires réglementaires de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques qui fournira des informations de contact utiles pour communiquer rapidement avec tous les établissements si le besoin s'en fait sentir. (53)

## **Australie**

La Therapeutic Goods Administration (TGA) fait partie du Ministère de la santé du gouvernement australien et est responsable de la réglementation des produits thérapeutiques, notamment les médicaments sur ordonnance, les vaccins, les écrans solaires, les vitamines et les minéraux, les dispositifs médicaux, le sang et les produits sanguins. Presque tous les produits faisant l'objet d'allégations thérapeutiques doivent être inscrits dans le registre australien des produits thérapeutiques avant de pouvoir être fournis en Australie.

Tous les produits de TMF sont réglementés comme des produits biologiques qui sont classés selon leur niveau de risque. Cela comprend également les produits

transformés de manière significative qui sont dérivés des selles humaines.

-Classe 1 : le risque est faible, et le niveau de gouvernance externe et de surveillance clinique est satisfaisant. Cette classe concerne les produits de TMF peu manipulés provenant de donneurs sélectionnés de manière appropriée, qui sont fabriqués dans un hôpital et utilisés dans cet hôpital sous la responsabilité d'un médecin agréé qui supervise des soins cliniques pour le patient receveur.

Classe 2 : le risque est faible. Cette classe concerne les produits de TMF ayant subi une manipulation minimale et provenant de donneurs sélectionnés de manière appropriée, qui sont fabriqués dans un établissement qui n'est pas un hôpital ou fabriqués et utilisés dans différents hôpitaux ou cliniques. Les produits biologiques de classe 2 doivent être inscrits dans le registre australien des produits thérapeutiques et toutes les installations de fabrication et d'essai doivent disposer d'une licence de Bonnes Pratiques de Fabrication. La TGA prévoit également d'élaborer des documents de conseil concernant les modalités d'octroi d'une licence de BPF à une installation de TMF pour ces produits et les conditions requises pour qu'un dossier soit évalué.

Les classes 3 et 4 sont réservées aux produits présentant des risques d'altération de leurs caractéristiques biologiques.

En 2019, une consultation des acteurs de la TMF a eu lieu afin de mettre au point une réglementation nationale unique des produits de TMF. Un an plus tard, les Australian Regulatory Guidelines for Biologicals sont mises à jour avec des réglementations concernant la TMF. Ces directives nationales fournissent des informations sur la fourniture et l'utilisation de produits thérapeutiques à base de cellules et de tissus humains, et de cellules, tissus et organes d'animaux vivants et expliquent les exigences législatives décrites dans le cadre réglementaire pour les produits biologiques, y compris les normes biologiques spécifiques. Il est prévu que ces modifications soient mises en œuvre le 1er janvier 2020 avec une période de transition de 12 mois, c'est-à-dire à partir du 1er janvier 2021.(54)

## Europe

Au niveau de l'Europe, un avis juridique a été émis par la Commission européenne en décembre 2014. Il a été considéré que selon la directive européenne sur les tissus et les cellules (EUTCD), les selles sont une substance combinée, dans le sens où elles contiennent des cellules et un certain nombre d'autres composants. La Commission a estimé que la directive EUTCD ne couvre ces substances combinées que lorsque les tissus et cellules humains qu'elles contiennent sont le composant actif de la substance. La Commission a conclu que dans le cadre de la TMF, les cellules ne sont pas le composant actif de cette substance et ne sont donc pas destinées à des applications humaines comme l'entend la directive EUTCD. Pour parvenir à cette conclusion, la Commission a toutefois noté que l'article 168 du Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, qui organise le fonctionnement de l'Union et détermine les domaines, la délimitation et les modalités d'exercice de ses compétences, permet l'adoption de mesures fixant des normes élevées de qualité et de sécurité pour toutes les substances d'origine humaine. Il existe donc un mandat légal pour la future réglementation potentielle de la TMF.(55)

Dans le cadre d'une conférence de consensus européenne qui s'est tenue en 2017, 28 experts de 10 pays ont été choisis en fonction de leur expertise dans le domaine de la TMF et/ou du microbiote intestinal. Ils ont collaboré, dans le cadre de groupes de travail distincts et selon un processus fondé sur les preuves, pour fournir des déclarations sur les questions clés suivantes : indications de la TMF, sélection des donneurs, préparation des matières fécales, gestion clinique, administration des matières fécales et exigences de base pour la mise en place d'un centre de TMF. Un autre de leurs objectifs était d'encourager et de diffuser la procédure afin de promouvoir la poursuite de la recherche clinique dans ce domaine. Les déclarations élaborées par chaque groupe de travail ont été évaluées et votées par tous les membres, d'abord par la méthode de Delphes, qui est une technique d'expression ordonnée, puis lors d'une conférence de consensus en séance plénière.(56)

Il n'y a pas de consensus sur le statut réglementaire de la TMF. En Allemagne, Irlande ou au Royaume-Uni, les selles sont considérées comme un médicament biologique tandis qu'au Danemark, en Italie ou en Espagne la réglementation en cours est basée

sur celle des tissus. Des initiatives gouvernementales ont été mises en place dans certains états européens dont certaines seront présentées ci-dessous.

### **Autriche**

L'Autriche a le point de vue le plus libéral : l'Office fédéral pour la sécurité des soins de santé affirme que la TMF doit être considérée comme une intervention thérapeutique, ne s'appliquant explicitement pas à la définition d'un médicament telle que spécifiée dans la loi autrichienne sur les médicaments, et n'étant pas soumise à la loi sur les dispositifs médicaux ni à la loi autrichienne sur les transplantations. (57) Étant donné le manque de preuves suffisantes pour d'autres conditions que l'infection par *C. difficile*, la directive de consensus recommande l'utilisation de la TMF pour d'autres indications dans le cadre d'essais cliniques.

Le transfert de selles et de micro-organismes vivants avec celles-ci dans le cadre d'une TMF en Autriche n'est pas considéré comme l'administration d'un médicament, mais plutôt comme un traitement curatif. La TMF n'est donc pas soumise à la loi sur les médicaments, à la loi sur les produits médicaux ou à la loi sur la transplantation d'organes. C'est pourquoi la société scientifique responsable, la Société autrichienne de gastroentérologie et d'hépatologie, en coopération avec la Société autrichienne de maladies infectieuses et de médecine tropicale et l'Agence autrichienne pour la santé et la sécurité alimentaire a chargé un groupe de travail d'élaborer des recommandations pour l'application de cette méthode. Un représentant de la société autrichienne d'infectiologie et de médecine tropicale et le chef de la division de santé publique de l'Agence autrichienne pour la santé et la sécurité alimentaire ont également été nommés dans ce groupe de travail, car les indications et les effets de la TMF couvrent également ces domaines. En 2014, une directive de consensus basée sur les données issues de la littérature scientifique a été publiée suite à ce travail. Le contenu de ce document est similaire aux recommandations nationales des autres pays et précise notamment les indications concernées, les exigences pour le screening des donneurs, le traitement des selles et le suivi des patients après administrations.(58)

## Royaume-uni

Le rôle du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) est d'améliorer les « outcomes » des personnes qui utilisent les services de santé publique et d'aide sociale. Ils produisent des recommandations et des conseils fondés sur des données probantes à l'intention des praticiens de la santé et des services sociaux, et élaborent également des normes de qualité et des mesures de performance ainsi qu'une série de services d'information. Au Royaume-Uni, le microbiote fécal est défini comme un médicament dans le cadre du texte « The Human Regulations 2012 ». En tant que médicament réglementé par la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), la TMF peut être prescrite et préparée localement par un médecin pour un patient nommé en vertu d'une exemption de pharmacie. Toutefois, la production et la fourniture à un tiers, via une banque de selles, nécessitent une licence spéciale.(59) Le NICE a publié des directives complètes à l'intention du Service national de santé en Angleterre, au Pays de Galles, en Écosse et en Irlande du Nord sur la TMF pour une infection récurrente au *C. Difficile* en mars 2014. Cette directive contient des informations sur les indications et les traitements actuels, la procédure, l'efficacité, la sécurité, les commentaires du Comité, des informations complémentaires, ainsi que des outils et des informations pour le grand public.

En novembre 2019, la Food and Drug Administration américaine a conseillé que les donneurs de selles pour une TMF soient sélectionnés avec des questions portant spécifiquement sur les facteurs de risque de colonisation par des organismes multi-résistants et que les individus présentant un risque élevé de colonisation soient exclus en tant que donneurs. En outre, les selles des donneurs doivent être testées spécifiquement et ne doivent pas être utilisées si elles sont positives. Le NICE recherche actuellement l'avis d'experts professionnels sur l'opportunité de mettre à jour leurs recommandations et d'inclure ces nouveaux conseils.(60)

### 2.2.2 ANSM et initiatives françaises

Pour ce qui concerne la France, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Selon l'article L. 5111-1 du CSP, il est considéré comme un médicament et peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières définies dans le CSP (article

L. 5121-1), ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1).

Les articles L.5121-1, L.5311-1, L.5312-1 du CSP précisent les situations et conditions sous-entendues par ces termes. On entend d'une part par préparation magistrale au sens de l'article L.5121-1 1° du code de la santé publique: « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché (...),soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L.5125-1 ou à l'article L.5126-6 », et on entend d'autre part par préparation hospitalière « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique et cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5 en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée (...) par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé (...) ».(61)

### **Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST)**

A l'instar des autres pays, plusieurs démarches pour l'encadrement et la mise en place de la TMF ont vu le jour en France aux alentours de l'année 2014.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a engagé avec la communauté scientifique une réflexion collégiale et multidisciplinaire sur ce sujet émergent et ont confirmé le besoin de former un Comité scientifique spécialisé temporaire pour traiter cette thématique. Ces groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée, ne se réunissent qu'un nombre de fois limité et sur une période déterminée. L'encadrement de cette pratique par des recommandations nationales répond à un enjeu de santé publique permettant notamment de garantir la sécurité des patients concernés.

Dans cet objectif, le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Transplantation de microbiote fécal » a été mis en place par l'ANSM au mois d'octobre 2013, de base pour 6 mois et a travaillé étroitement avec le Groupe de Travail pour la Sécurité Virale (GTSV) déjà existant. Les membres ont été désignés en raison de

leurs compétences par le Directeur Général de l'ANSM pour 6 mois. Ils sont en majorité des professionnels de santé provenant de différents CHU et hôpitaux en France avec pour spécialité les maladies infectieuses, l'hépatogastro-entérologie et la pharmacovigilance. Suite à trois séances, les conclusions concernant l'encadrement des essais cliniques sont présentées sous forme de questions/réponses dans un rapport publié par l'ANSM en mars 2014 et concernent principalement la minimisation du risque associé à la TMF dans le cadre de la recherche biomédicale. Le document contient des informations sur le principe de la TMF, les situations où elle peut être administrée et le contexte réglementaire, ainsi que des critiques sur la sélection des donneurs, la préparation et la traçabilité à mettre en place.

La quatrième séance du CSST a eu lieu en janvier 2015 sous la forme d'une consultation des membres du comité et de personnes auditées. Les objectifs étaient de récolter les retours d'expérience d'essais cliniques en cours, de l'expérience en pratique courante afin de définir les changements à apporter à la note d'encadrement. Plusieurs difficultés ont été relevées pour les essais dont notamment le circuit de screening des donneurs, la méthodologie de dépistage qui n'était pas toujours faisable, le coût, le délai entre le screening et la TMF qui était très difficile à tenir, et pour finir la difficulté d'enregistrer les essais avec la TMF comme médicament dans Eudra-CT qui est une base de donnée européenne qui recense les essais cliniques depuis 2004. Les points d'évolution évoqués concernaient la rédaction d'un protocole de préparation avec des selles décongelées, la place du patient dans la stratégie thérapeutique, et la réflexion sur la traçabilité avec la proposition de tenir un registre des TMF réalisées en pratique courante à L'Assistance publique – Hôpitaux de Paris, l'établissement public de santé français qui exerce le rôle de centre hospitalier régional pour Paris et l'Île-de-France. Il a également été proposé d'augmenter le délai maximal entre le dépistage et le don de 7 jours à 14 jours ouvrables. Concernant la liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs et les méthodes utilisées, elles pourraient être révisées après prise d'avis du GTSV et de microbiologistes.(62)

Lors de son rassemblement de février 2015, le GTSV a traité les questions du comité et a pris la décision de ne pas changer la liste des agents infectieux pour le moment, et d'allonger le délai à 14 jours car les 7 jours étaient trop courts pour permettre

l'acheminement et les tests. Il a aussi et surtout été recommandé d'encourager fortement la congélation qui permet de tester les selles. Les experts ont aussi recommandé de favoriser des recherches permettant de prouver l'équivalence d'efficacité entre des selles fraîches et congelées dans plusieurs indications. (63)

Ces remarques ont mené à l'actualisation de la note d'encadrement publiée par l'ANSM en juin 2015. Outre la modification du délai entre les dépistages et le don, une mise à jour des agents à dépister a été effectuée avec notamment l'ajout d'une recherche dans le sang d'amibiase et, dans les selles, d'entérocoques résistants aux glycopeptides et de *Campylobacter* sp, ainsi que l'ajout du test de dépistage du cancer colorectal chez les donneurs de plus de 50 ans. Une autre actualisation de la note a eu lieu en novembre 2016. L'ANSM a ajouté à la liste des agents infectieux à rechercher dans les selles des donneurs, par examen parasitologique des selles, les microorganismes suivants : *Blastocystis hominis* et *Dientamoeba fragilis*. Bien que ces parasites soient considérés non pathogènes chez le sujet sain, il est préférable d'éviter leur transmission chez un patient candidat à une TMF.

Suite à l'utilisation thérapeutique de selles sur plusieurs années, une analyse des résultats des essais cliniques ainsi que des retours d'expériences a été réalisée par le Groupe de Travail pour la Sécurité Virale lors de leur séance de mai 2018. Les objectifs étaient de discuter des stratégies de dépistage des virus, d'identifier des éléments critiques dans le processus dans les cas des selles fraîches et congelées, et de définir dans quelle mesure la note d'encadrement serait amenée éventuellement à évoluer. Les avis majoritaires allaient dans le sens de la prise en compte de l'état immunitaire du patient dans l'analyse bénéfice risque d'un traitement par TMF. Entre autre, la question de la constitution de coprothèques pour analyses et d'un recueil des événements post-dons est aussi posée. En conclusion, il ressort des différentes interventions la décision de revoir l'ensemble de la liste de 2016 des virus et le types de marqueurs à rechercher dans le sang et dans les selles, en pesant les avantages et inconvénients de chacun et en prenant en compte la faisabilité pratique. Ceci pourrait aussi être mis en perspective au regard de l'état immunitaire des patients à traiter.(64) Dans le cadre de la mise à jour de la note d'encadrement sur les pratiques de TMF, les conclusions principales du GTSV ont été revues et les modalités de la mise à jour de la partie liée à la sécurité virale ont été proposées lors de la séance

suivante d'octobre 2018, puis validées lors de la séance de janvier 2019. Concernant les schémas de test des selles des donneurs, le délai entre deux séries de tests pour des donneurs quotidiens a été ramené de 14 à 7 jours. Dans le cas de dons congelés, la durée de la campagne de don devra clairement être définie. Il est décidé qu'un don par donneur serait testé tous les 7 jours et que tous les dons devraient être congelés et libérés en fin de campagne après l'obtention de tous les résultats négatifs (sang et selles). Les tests sérologiques pourraient être réalisés à minima à la fin de la campagne de collecte, au moment du dernier don de selles.(65)

Dans le contexte de l'épidémie de coronavirus SARS-COV2, étant donné que le virus peut être retrouvé dans les selles et que la réplication dans le tube digestif est avérée selon les publications scientifiques, une décision a été publiée le 16 mars 2020 sur le site de l'ANSM concernant la TMF. Cette publication fixe les conditions particulières de collecte des selles ainsi que de réalisation et d'utilisation des préparations de microbiote fécal. Considérant qu'en l'attente de l'évolution des connaissances scientifiques sur le risque de transmission ainsi que des données épidémiologiques, il ne peut être exclu un risque pour la santé de ces patients notamment au regard de l'absence de traitement à ce jour, les TMF doivent être soumises à des conditions particulières.

Les préparations peuvent être réalisées en vue de transplantations de microbiote fécal chez un patient identifié dont le pronostic vital est engagé et pour lequel il n'existe pas d'alternative thérapeutique et en utilisant en priorité les stocks préparés avec des dons collectés avant le 30 janvier 2020. Après épuisement de ces stocks, une administration pourra être réalisée pour ces patients à partir du don d'un donneur unique, sous réserve de réaliser une sélection clinique complémentaire par rapport à la sélection clinique habituellement prévue, à savoir : un examen clinique à la recherche d'une infection respiratoire fébrile, un questionnaire spécifique permettant de rechercher un séjour dans une zone à risque et/ou un contact avec un patient symptomatique, dans les 28 jours précédant le don et une recherche du génome viral SARS-CoV-2 par amplification génique sur un prélèvement naso-pharyngé et sur un échantillon des selles du le donneur.

Pour les patients auxquels a été administré du microbiote fécal issu de dons collectés à compter du 30 janvier 2020, correspondant à la date de début de circulation du coronavirus sur le territoire national, il est demandé aux prescripteurs de contacter les donneurs concernés afin de déterminer s'ils sont concernés par une suspicion d'infection ou une infection avérée à COVID-19 ou s'ils ont été en contact avec un cas avéré. Dans l'affirmative, le prescripteur en informe le receveur et prescrit toute mesure utile, le cas échéant. Les stocks issus de selles prélevées à compter du 30 janvier 2020 doivent être mis en quarantaine et ne peuvent être utilisés que dans les conditions de sécurisation mentionnées et la collecte de selles est suspendue, en dehors de la situation identifiée plus haut, à savoir la réalisation d'une TMF pour un patient identifié dont le pronostic vital est engagé et pour lequel il n'existe pas d'alternative thérapeutique.(66)

De plus, l'ANSM accompagne le développement de thérapeutiques innovantes, notamment les alternatives aux antibiotiques dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance. En 2015 et 2016, 2 projets de recherche concernant des méthodes de conservation du microbiote fécal par congélation et lyophilisation ont été financés.

### **Groupe français de transplantation fécale**

Le GFTF a été créé en octobre 2014, afin de regrouper les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) activement impliqués dans la pratique ou la recherche sur la TMF en France. Ses trois objectifs principaux sont d'harmoniser et sécuriser la TMF dans la pratique clinique pour les indications déjà reconnues (actuellement uniquement les infections récidivantes à *C. Difficile*), d'informer les professionnels de santé et le grand public sur la TMF, et de favoriser la recherche afin d'évaluer l'intérêt potentiel de la TMF dans d'autres pathologies.

Le GFTF est une association de type loi 1901 composée de trois commissions : la commission Formation / Education qui travaille sur la rédaction des recommandations, l'organisation d'évènements de formation et sur le site web, la commission Scientifique qui travaille sur l'aspect « recherche » et participe à l'élaboration des protocoles et la commission Finance et Valorisation, chargée de la gestion des comptes et des aspects financiers liés aux activités du GFTF. L'adhésion est ouverte à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) désirant être impliqués dans la pratique et/ou la recherche sur la TMF et permet d'être tenu informé des dernières

actualités du groupe via l'accès à l'espace membre du site internet et de pouvoir participer gratuitement à la journée scientifique annuelle du groupe. Durant ces journées, différents scientifiques interviennent et présentent des thématiques en lien avec le microbiote et la TMF. Les présentations des trois dernières journées annuelles sont publiées en ligne et accessibles au grand public. On y trouve également des informations sur la pratique de la TMF en France et les essais cliniques en cours.

### 3. Indications

#### 3.1 *C. Difficile*

La principale indication des soins de routine pour la TMF réside dans le traitement de l'infection à *C.difficile* récidivante.

##### 3.1.1 Éléments bactériologiques

Le *C. Difficile* est un bacille anaérobie Gram positif à spores, largement répandu dans le tractus intestinal des humains et des animaux et dans l'environnement. La transmission de cet agent pathogène se fait par voie fécale-orale. Lorsque l'équilibre des microorganismes intestinaux est perturbé, le *C. difficile* commence à dominer et à coloniser le gros intestin, ce qui pourrait être la première étape de l'infection.

*C. difficile* produit deux types de toxines importantes dans la pathogenèse de la maladie, A et B, qui sont toutes deux entérotoxiques et cytotoxiques. Cependant, traditionnellement, la toxine A est appelée "entérotoxine A" et la toxine B, "cytotoxine B". Les toxines sont transportées vers le cytoplasme cellulaire, où elles inactivent la famille des GTPases Rho. La protéine Rho participe à la polymérisation de l'actine, et stabilise donc le cytosquelette cellulaire. L'inactivation de la protéine Rho intensifie le processus inflammatoire. Une autre toxine, la CDT est connue dont les études cliniques confirment qu'elle aurait un rôle adjuvant dans la virulence de *C. difficile*. Dans les cas les plus graves, des microulcérations recouvertes de pseudomembranes (composées de cellules intestinales détruites, de neutrophiles et de fibrine) commencent à apparaître à la surface de la muqueuse intestinale.(67)

Il faut noter que la colonisation ne signifie pas nécessairement une infection symptomatique ; il est suggéré que seuls 25 à 30 % des patients colonisés

asymptomatiques développent une diarrhée. Les spores de *C. difficile* survivent dans l'environnement pendant plusieurs mois et sont résistantes à la chaleur, à l'acide et aux antibiotiques. Les toilettes, le mobilier des cliniques, les téléphones et les appareils médicaux (thermomètres, stéthoscopes) peuvent tous servir de réservoirs pour les spores de *C. difficile*. Les spores peuvent également être transférées aux patients par les mains du personnel de santé.(68)

Le tableau clinique de l'ICD est très hétérogène et va de l'état de porteur asymptomatique, diarrhée légère ou modérée, à la colite fulminante qui met la vie en danger. Bien que la période d'incubation ne soit pas précisément définie, et que certains rapports suggèrent 2 à 3 jours, des études plus récentes montrent que la période d'incubation pourrait même être supérieure à 3 jours et qu'elle dépend beaucoup de l'individu. La plupart des patients atteints d'ICD souffrent d'une légère diarrhée et se rétablissent spontanément après 5 à 10 jours d'arrêt de l'antibiothérapie. La diarrhée survient dans la plupart des cas pendant ou directement après le traitement par un antibiotique, bien que l'apparition de l'ICD puisse également survenir quelques semaines plus tard. Les caractéristiques cliniques, outre la diarrhée aqueuse, comprennent des douleurs abdominales, de la fièvre, des nausées et des vomissements, une faiblesse et une perte d'appétit. Dans la présentation clinique la plus sévère de l'ICD, les symptômes sont potentiellement mortels et comprennent une déshydratation importante, une distension abdominale, une hypoalbuminémie avec œdème périphérique et une insuffisance circulatoire. Parmi les autres complications graves de l'ICD, on peut citer le mégacôlon toxique, la perforation du côlon, la paralysie intestinale, l'insuffisance rénale, le syndrome de réponse inflammatoire systémique, la septicémie ou encore la mort.

Les rechutes des symptômes de l'ICD se produisent le plus souvent au cours de la première semaine suivant l'épisode initial, lorsque le traitement est terminé. Après un traitement efficace du premier épisode d'ICD, au moins un nouvel épisode récurrent survient chez 10 à 25 % des patients, et jusqu'à 65 % des patients qui ont déjà subi plus d'une ICD récurrente. Les cas récurrents d'ICD peuvent être dus à des rechutes d'infection avec la souche d'origine, ou à une réinfection avec différentes souches. Il est supposé que l'affaiblissement de la réponse immunitaire aux toxines du *C. difficile*, ainsi que la nouvelle exposition aux spores, contribuent aux récives.

Une infection réfractaire correspond à une infection qui ne répond pas au traitement par antibiotique, à savoir la persistance de la diarrhée avec un dépistage de toxine positive ou la diarrhée persistante avec un dépistage de toxine négatif en l'absence d'autres causes possibles de diarrhée (par exemple, MICI ou diarrhée non associée à un antibiotique).(69)

L'ICD a traditionnellement été considérée comme une complication de la thérapie par des antibiotiques, en particulier les antibiotiques à large spectre qui peuvent perturber la flore intestinale des patients hospitalisés. Plusieurs revues systématiques, avec ou sans méta-analyses, ont évalué le rôle de différents antibiotiques par classe ou par génération. La première méta-analyse visant à quantifier le risque, publiée en 1998, a révélé une association forte et statistiquement significative entre l'utilisation d'antibiotiques et l'ICD ; le risque d'ICD s'est avéré 6 fois plus élevé en moyenne par rapport aux personnes ne suivant pas de traitement antimicrobien. La clindamycine, les céphalosporines et les fluoroquinolones étaient et restent associées au plus grand risque d'ICD. La poursuite de l'utilisation d'antibiotiques à haut risque de la CDI pendant le suivi a également été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de ICDR.

Les troubles gastro-intestinaux liés à l'acidité, notamment l'ulcère gastro-duodéal et le reflux gastro-œsophagien, sont désormais principalement traités par les IPP et les antihistaminiques de type 2. Bien que les IPP soient généralement considérés comme ayant un bon profil de sécurité, les revues systématiques et les méta-analyses suggèrent le contraire, avec une association globale significative entre l'utilisation des IPP et les ICD dont les infections récidivantes. Une association statistiquement significative entre l'utilisation des antihistaminiques de type 2 et l'ICD a également été signalée dans des méta-analyses.(70)

Un âge supérieur à 65 ans augmente le risque d'ICD de 5 à 10 fois, par rapport aux patients de moins de 65 ans. Néanmoins, une proportion significative des ICD se produit dans une population plus jeune. L'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque important non seulement pour l'ICD lui-même, mais aussi pour les mauvais résultats cliniques, y compris la gravité et la mortalité.(69)

Une étude sur des données des patients a été menée pour évaluer la corrélation entre les ICD et l'immunodépression. Tous les patients hospitalisés consécutivement entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2018 en Israël et dont l'ICD a été confirmée en laboratoire ont été inclus dans l'étude. Les sujets ont été divisés en deux groupes : les patients immunodéprimés et les témoins. Les résultats ont indiqué une association positive entre l'immunodépression et les ICDR à 90 jours avec un risque plus de deux fois plus élevé. Ce résultat était cohérent au sein des différents sous-groupes (patients transplantés, conditions hématologiques, patients subissant une chimiothérapie pour des tumeurs solides mais pas pour les patients recevant des stéroïdes à forte dose, probablement en raison du faible nombre de patients dans ce sous-groupe). Suite à une analyse statistique robuste, il a été suggéré que la récurrence à 90 jours est associée aux conditions de l'ICD, à l'hémodialyse, aux hospitalisations récentes antérieures et à la thérapie par vancomycine pour le premier épisode de ICD qui augmente les risques.(71)

En ce qui concerne le diagnostic, l'ICD doit d'abord être envisagée en présence de symptômes de diarrhée ( $\geq 3$  selles molles pendant 24 h). Le diagnostic peut être basé sur la détection des toxines de *C. difficile* directement dans un échantillon de selles, des antigènes de *C. difficile* et des gènes codant pour la toxine. L'endoscopie est indiquée en cas de problèmes diagnostiques, à savoir une présentation typique de l'ICD avec des résultats négatifs aux tests de dépistage de *C. difficile*, une absence de réponse au traitement antibiotique standard ou lorsqu'un autre diagnostic est suspecté, et qu'une visualisation directe et/ou une biopsie de la muqueuse intestinale est nécessaire. L'imagerie abdominale (rayons X, ultrasons) chez les patients atteints d'ICD peut révéler des intestins distendus, souvent avec un épaississement de la paroi. Les résultats d'une endoscopie gastro-intestinale inférieure dans le cadre d'une infection à *C. difficile* comprennent un œdème de la paroi intestinale, un érythème, une friabilité et une inflammation. La présence de pseudomembranes sur la surface muqueuse enflammée est très révélatrice d'une infection à *C. difficile* et devrait inciter le laboratoire à confirmer le diagnostic si ce n'est déjà fait. Cependant, tous les patients atteints d'ICD n'ont pas de pseudomembranes, en particulier les patients présentant une infection légère ou partiellement traitée, et l'absence de pseudomembrane n'exclut pas une infection à *C. difficile* non plus. Les résultats de

laboratoire révèlent une leucocytose élevée, une protéine C élevée et, dans les cas les plus graves, une hypoalbuminémie ainsi qu'une lésion rénale aiguë.(69)

### 3.1.2 Traitements conventionnels et PEC des multi récidives

#### **Lignes de traitement habituelles**

En 2014, les lignes directrices de la Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses ont été publiées, dans lesquelles deux médicaments, le métronidazole et la vancomycine, constituaient les options de traitement des ICD. Le métronidazole était le médicament de première ligne pour les ICD non graves, tandis que la vancomycine était le médicament de choix pour les ICD graves. Depuis lors, les résultats de deux études d'efficacité identiques, de phase 3, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par des principes actifs et de conception parallèle, ont montré la supériorité de la vancomycine par rapport au métronidazole. La fidaxomicine est un médicament disponible depuis 2011. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide à spectre étroit, dirigé principalement contre les agents pathogènes à Gram positif. Il est très efficace contre *C. difficile*, sans influence significative sur la flore physiologique du côlon.(72) La fidaxomicine a une efficacité comparable à celle de la vancomycine et, dans certains groupes, une efficacité supérieure pour réduire la récurrence des ICD. La fidaxomicine est également associée à un pourcentage de récurrence plus faible que la vancomycine (20 % contre 36 %) chez les patients qui ont connu une récurrence moins de 4 semaines après le traitement de l'épisode précédent. Une autre méta-analyse publiée suggère que la fidaxomicine pourrait être considérée comme un traitement de première ligne pour les ICD.(69)

Pour la prise en charge des ICD, les recommandations européennes conseillent de prescrire la Vancomycine a raison de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours ou la Fidaxomicine a raison de 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours.

#### **Efficacité de la TMF dans le traitement des infections récidivantes à *C.Difficile***

Une première étude menée aux Etats-Unis en 2014 sur 27 patients avait pour objectif de comparer l'efficacité des options thérapeutiques pour traiter les ICD récurrentes. Il a été démontré que l'arrêt des antibiotiques associé à la TMF ont le taux le plus élevé de prévention avec une efficacité à 100%.(73)

En 2018, une méta-analyse comparant les traitements médicaux et la TMF a été publiée. Tous les essais médicaux remplissant les critères ont été sélectionnés et les résultats ont été analysés par méthode statistique. 7 essais avec un total de 543 patients ont été inclus. Trois études ont rapporté des données d'ICD récidivante avec une tendance à la réduction de la récurrence de *C. difficile* après la TMF par rapport aux traitements médicaux. En comparant une seule TMF aux traitements médicaux uniquement pour la résolution de la diarrhée, on a constaté une tendance à la résolution de la diarrhée chez un plus grand nombre de patients ayant reçu une TMF. Elle joue un rôle plus important dans la gestion de l'ICD récidivante, principalement en raison de l'intervalle post-administration prolongé sans maladie. La procédure est efficace chez 70 à 75 % des patients avec une seule administration et l'efficacité passe à 90 % avec plusieurs TMF.(74)

Une méta-analyse des résultats cliniques de la TMF réalisée par coloscopie, capsule, lavement et voie entérale pour le traitement des ICD récurrentes a été menée et publiée en février 2020. De janvier 2000 à janvier 2018, trois bases de données ont été consultées : PubMed, EMBASE et CINAHL. Le résultat primaire était le taux de guérison global; les résultats secondaires comprenaient les effets indésirables ainsi que des analyses de sous-groupes comparant la relation avec les donneurs, la préparation de l'échantillon et le plan de l'étude. Au total, 26 études (1309 patients) ont été incluses dans l'analyse. La TMF a été administrée par coloscopie dans 16 études (483 patients), par voie entérale dans cinq études (149 patients), par lavement dans quatre études (360 patients) et par gélules dans quatre études (301 patients). Les taux de guérison de la TMF étaient de 94,8% pour la coloscopie, 92,1% pour les gélules, 87,2% pour le lavement et 78,1% pour la voie entérale. Lors de l'analyse de sous-groupes de TMF par coloscopie, les méthodes de préparation des échantillons ont eu des taux de guérison comparables : frais 94,9% contre 94,5% pour les selles congelées. De même, les taux de guérison n'ont pas été affectés par la relation avec le donneur : 94,5 % pour un mélange de selles de donneurs non apparentés contre 95,7 % de taux de guérison avec des donneurs non apparentés. En conclusion, les taux de guérison des ICD avec une TMF réalisée par coloscopie sont supérieurs à celles réalisées par lavement et voie entérale, tandis que ceux de la TMF réalisée par coloscopie et gélules sont comparables.(75)

### 3.2 Autres

Etant donné les multiples fonctions et implications du microbiote en terme de santé, de nombreuses autres indications ont été associées à la TMF, avec plus ou moins de preuves cliniques étant donné l'implication du microbiote intestinal dans de nombreuses pathologies.

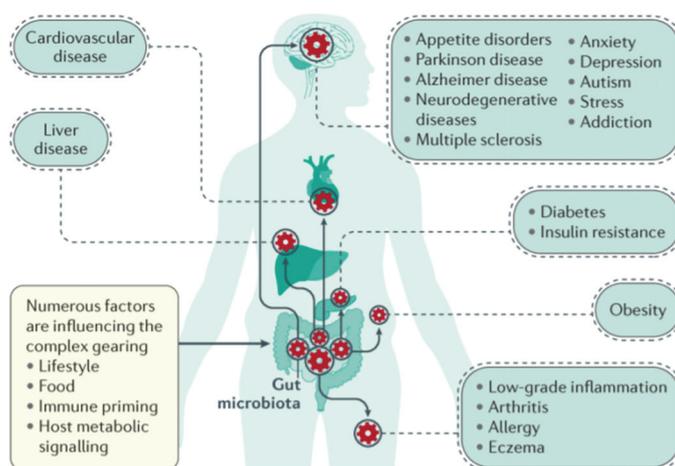


Figure n°6 : L'implication du microbiote intestinal dans plusieurs pathologies (53)

Figure 12 : Implication du microbiote intestinal dans plusieurs pathologies(76)

### Pathologies du tractus digestif

Les preuves du bénéfice de la TMF au-delà du traitement de l'ICD viennent des études sur des patients présentant des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les MICI sont des maladies inflammatoires chroniques du tractus gastro-intestinal, qui se caractérisent par une structure muqueuse perturbée, une composition microbienne intestinale altérée et des anomalies biochimiques systémiques. Les MICI ont deux formes cliniques principales, la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, qui se différencient par les différentes manifestations cliniques de l'inflammation et de la localisation intestinale.

### **Rectocolite hémorragique ou Colite Ulcéreuse**

Le type de dysbiose le plus souvent associé aux patients atteints de MICI est une diminution de la diversité des bactéries commensales, en particulier des Firmicutes et des Bactéroïdes, et une augmentation relative des espèces bactériennes appartenant aux Enterobacteriaceae. Des études ont montré l'association entre la colite ulcéreuse

et l'évolution des espèces bactériennes, notamment une augmentation de *Ruminococcus gnavus* et une diminution de *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus*, d'un membre du groupe Clostridium XIVa, ainsi que des genres Bacteriodes, Lactobacillus et Eubacterium. En particulier, la réduction quantitative de *Fecalibacterium prausnitzii*, notamment producteur de butyrate, entraîne une réduction des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui sont essentiels pour les colocytes et d'importants régulateurs immunitaires. Certaines bactéries telles que les membres des groupes IV, XIVa et XVIII de Clostridium, *Bacteroides (B.) fragilis* et *Lactobacillus reuteri* affectent la différenciation des sous-ensembles de cellules T et influencent ainsi l'apparition et le développement de l'inflammation. (77)

Une revue systématique récemment publiée a analysé 14 études de cohorte et 4 essais randomisés, dont 308 patients atteints de colite ulcéreuse traités par TMF. Dans ces méta-analyses d'essais randomisés, il a été rapporté que la TMF a traité efficacement la colite ulcéreuse avec un taux de rémission clinique de 28% (39/140) chez les patients traités par la TMF, contre 9% (13/137) chez les patients traités par le placebo. De plus, une réponse clinique a été obtenue chez 49% (69/140) des patients traités par la TMF contre 28% (38/137) des patients traités par le placebo. Dans les 14 études de cohorte, 24 % (39/168) des patients traités par la TMF ont présenté une rémission clinique.(78)

### **Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui est considérée comme résultant d'une interaction complexe entre une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux et une altération du microbiote intestinal. L'efficacité du TMF dans la maladie de Crohn reste incertaine en raison du manque de données. Une étude visait à évaluer la valeur du TMF dans le traitement de cibles cliniques connexes. L'essai enregistré a été réalisé entre octobre 2012 et décembre 2017. Les sept cibles thérapeutiques comprenaient les douleurs abdominales, la diarrhée, les saignements mélangés aux selles, la fièvre, la dépendance aux stéroïdes, la fistule entéro-cutanée et la fistule périanale active. 174 patients ont été inclus dans les analyses et la durée médiane du suivi était de 43 mois. 75,3 % (131/174) des patients ont obtenu une réponse clinique un mois après le TMF. Parmi eux, 9,2 % (12/131) des patients ont obtenu une rémission durable après une seule TMF, 75,6 % (99/131) des

patients ont bénéficié d'une deuxième TMF, tandis que 10,7 % (14/131) des patients ont changé de thérapie en raison d'une perte de réponse pendant le suivi.(79)

### **Syndrome de l'intestin irritable**

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie multifactorielle avec une pathogénie et des mécanismes physiopathologiques complexes. Les recherches actuelles suggèrent que la pathogenèse est liée à l'interaction entre l'axe cerveau-intestin, le système immunitaire et le microbiote intestinal.

La gravité des symptômes du SII est inversement corrélée à la richesse microbienne et aux marqueurs microbiens uniques. Par exemple, Bifidobacteria est inversement associé à la douleur, et Bifidobacteria et les lactobacilles sont inversement associés à la fréquence de défécation. En outre, les cyanobactéries sont associées à la satiété, au ballonnement et aux symptômes gastro-intestinaux, tandis que les protéobactéries sont associées à des seuils psychologiques et de douleur. Les espèces de Ruminococcus sont associées à la gravité des symptômes du SII. Les patients atteints du SII présentent principalement une diminution de la quantité, diversité et stabilité du microbiote intestinal et de l'abondance de Bifidobacteria et de lactobacilles, ainsi qu'une augmentation du nombre d'entérobactéries. On observe également une diminution de la résistance à la colonisation intestinale. La promotion de la diversité microbienne intestinale et le rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal sont particulièrement importants dans le traitement du SII.(80)

### **Maladie de la réaction du greffon contre l'hôte**

Le GvHD (Graft vs host disease) est une complication de la transplantation de moelle osseuse durant laquelle les cellules immunitaires du donneur reconnaissent le corps du receveur comme étranger et le rejettent. Cette complication est le résultat d'une toxicité et d'une activation immunitaire associées à une lésion des cellules souches, des cellules de Paneth et des cellules du gobelet dans la muqueuse intestinale. Cela entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale, une inflammation et une réduction de la muqueuse. En outre, l'exposition intensive aux antibiotiques chez ces patients peut provoquer des dommages gastro-intestinaux supplémentaires.

Bien que la diversité du microbiome intestinal ne diffère pas entre les patients qui ont

développé ou non une GVHD, les patients qui ont développé une GVHD avaient une plus grande abondance de Firmicutes et une plus faible abondance de Bacteroidetes. Bien que cette étude ne tienne pas suffisamment compte du régime alimentaire, les auteurs ont conclu qu'un traitement d'entretien à base de Bacteroidetes tout au long de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques pourrait prévenir la GVHD.(81) Une plus grande abondance d'*Eubacterium limosum* a réduit le risque de rechute ou de progression de la GVHD chez 541 patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches allogéniques et ayant été suivis pendant 2 ans, ce qui a permis de valider ces résultats non contrôlés.(82) Sur la base de ces observations, un certain nombre de petites expériences non contrôlées ont été réalisées et ont indiqué que la TMF est efficace pour les patients bénéficiant d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ce qui augmente la diversité microbienne. En 2018, deux cas de TMF ont été réalisés pour le traitement de la GVHD aiguë réfractaire aux stéroïdes du tractus gastro-intestinal. Dans une étude pilote portant sur 4 patients atteints de GVHD réfractaire aux stéroïdes ou dépendante des stéroïdes, des améliorations cliniques ont été observées chez tous les patients (3 rémissions complètes et 1 rémission partielle).

Dans la littérature, la TMF en parallèle d'une greffe de CSH a été utilisée comme stratégie préventive ou thérapeutique. Le premier a pour but de réduire la dysbiose et la croissance de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Dans le cadre d'une étude, des patients atteints de troubles sanguins (40% de neutropénies, 8% de GvHD chronique) ou colonisés par des bactéries résistantes aux antibiotiques ont reçu une TMF; 60% des patients ont observé une décolonisation complète des espèces résistantes après un mois. Une autre étude a montré la possibilité de pratiquer une TMF avant une greffe de CSH pour éradiquer de manière extensive les organismes résistants aux médicaments. Après ces deux rapports encourageants, 10 patients adultes colonisés par des bactéries multi-résistantes ont eu une TMF après (n = 6) ou avant (n = 4) une greffe. Trois patients ont eu besoin d'une deuxième transplantation du même donneur en raison de l'échec initial de la procédure.(83)

## **BHRE**

Les bactéries multi-résistantes sont des bactéries résistantes à au moins 3 classes majeures d'antibiotiques parmi les  $\beta$ -lactamines, les céphalosporines, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, les pénèmes et les aminoglycosides. Les bactéries

hautement résistantes sont des bactéries extensivement résistantes aux médicaments et sensibles à seulement 1 ou 2 classes d'antibiotiques. La résistance peut être la conséquence de mécanismes de défense des bactéries ou encore d'échanges génétiques entre espèces.

Après une recherche documentaire via Pubmed, 23 études ont été analysées avec une description de l'utilisation de la TMF dans le cadre d'une décolonisation intestinale. Au total, les données concernent 197 patients, dont 153 ont eu une TMF. Globalement, 66,7% (102/153) des patients ont été décolonisés après la transplantation. Cependant, de nombreux biais d'interprétation ont été relevés tels que des variations dans la définition de la colonisation et de fortes disparités dans les modalités d'administration. Deux disparités présentaient un intérêt particulier : la TMF répétée semble augmenter l'efficacité de la décolonisation et la décolonisation intestinale avec des antibiotiques avant la TMF a été proposée par certains auteurs, mais avec trop peu d'études pour tirer une conclusion. De plus, la plupart des études publiées manquaient de groupes témoins et de périodes de suivi à long terme. Dans l'ensemble, l'utilisation de la TMF est une perspective prometteuse pour la décolonisation intestinale, mais elle nécessite une plus grande standardisation.(84)

## **Syndromes métaboliques**

### **Obésité**

Le microbiote intestinal est impliqué dans l'homéostasie énergétique par son implication dans les processus de fermentation, la formation d'acides gras à chaîne courte, l'absorption des nutriments et le contrôle de l'oxydation dans le tissu musculaire. En outre, le microbiote module la libération du facteur adipeux induit par le jeûne, un inhibiteur de l'activité de la lipoprotéine lipase, ce qui entraîne le stockage ultérieur des triglycérides dans le tissu adipeux et le foie. Enfin, elle influence le développement de l'endotoxémie métabolique et de l'inflammation de bas niveau. La composition de la diversité bactérienne semble changer entre les sujets de morphologies différentes, avec notamment un ratio Firmicutes/Bacteroidetes différent chez les patients obèses ou présentant un diabète de type 2, qui est une pathologie en relation étroite avec l'obésité. Les recherches des voies impliquées dans la contribution du microbiote à l'obésité ou vice versa ont fait l'objet de nombreuses

études dont les résultats ne sont cependant pas concluants car une variabilité du ratio entre différentes populations saines a été observée.(85)

La justification de l'utilisation de la TMF pour induire une perte de poids provient de deux sources. Tout d'abord, il a été constaté que le microbiote intestinal des individus obèses augmentait le stockage d'énergie par rapport aux individus maigres ayant le même apport calorique, même si ces résultats ont été remis en question depuis. Deuxièmement, puisque la TMF de souris ou d'humains obèses vers des receveurs exempts de germes est capable de transférer partiellement la prise de poids, il est tentant de spéculer qu'en revanche, l'utilisation de la TMF de donneurs maigres vers des individus obèses en surpoids pourrait avoir un impact sur le poids des receveurs, offrant ainsi une approche innovante potentielle dans le contrôle du poids. Ce concept non éprouvé est actuellement débattu.

En ce qui concerne les humains, certains éléments de preuve s'accumulent, suggérant que la TMF pourrait induire une prise de poids dans des cas spécifiques.(86) En effet, la TMF d'un individu de poids normal (IMC=25) à un patient souffrant d'anorexie mentale a conduit le receveur à augmenter (donc à normaliser) et à stabiliser son poids pendant 36 semaines après la TMF.(87) De plus, il a été rapporté qu'une patiente de 32 ans souffrant d'une ICD a pris du poids et est devenue obèse après avoir reçu une TMF de sa fille en surpoids, bien qu'elle ait suivi un régime alimentaire strict et fait de l'activité physique.(88) Il est nécessaire de noter que la prise de poids dans ces exemples cités pourrait simplement refléter le fait que la TMF chez les patients mal nourris permet le rétablissement d'une situation saine et induit un stockage d'énergie chez les patients souffrant d'une condition de dénutrition précédemment chronique, qui pourrait donc être plus efficace que chez les sujets en surpoids. Néanmoins, les effets de la TMF provenant de donneurs maigres ont également été testés chez des patients en surpoids ou obèses en termes de modulation du poids, et aucun effet sur le poids n'a été observé. Ainsi, à ce jour, il n'y a pas de preuve significative que la TMF, même lorsqu'elle provient de donneurs maigres, est suffisante pour induire une perte de poids.(86)

## Diabète

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique courant lié à l'insulinorésistance, ou à la déficience de la sécrétion d'insuline, causé par une diminution de la sensibilité à l'insuline et la destruction de la structure et de la fonction des îlots de Langerhans. Le microbiote a été observé comme ayant une relation croissante avec le diabète au cours des dernières années. L'hypothèse que le déséquilibre du microbiote est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique et la réponse immunitaire inflammatoire dans le diabète a été émise. Une étude visant à déterminer si la TMF pouvait soulager les symptômes associés au diabète de type 2 a été menée. À cette fin, un modèle de souris diabétiques de type 2 a d'abord été établi par la consommation d'un régime riche en graisses combiné à de la streptozotocine (100 mg/kg), et la TMF a été utilisée pour reconstruire le microbiote intestinal des souris diabétiques. L'étude a révélé que l'insulinorésistance et les cellules des îlots pancréatiques  $\beta$ -cells étaient améliorées après le traitement de la TMF. Les marqueurs de l'inflammation dans le tissu pancréatique ont été détectés par ELISA et immunohistochimie, ce qui a indiqué que la réponse inflammatoire était diminuée. De plus, les résultats de la cytométrie de flux et du western blot ont révélé que la TMF a inhibé l'apoptose des cellules  $\beta$ . L'effet de la TMF sur l'hypoglycémie dans le diabète de type 2 a été abordé, en améliorant la résistance à l'insuline et en réparant les îlots de Langerhans altérés, offrant ainsi une stratégie de traitement potentielle. Le test de l'hémoglobine glyquée reflète généralement le contrôle de la glycémie du patient au cours des 8 à 10 dernières semaines et les résultats ELISA de l'HbA1c ont fourni des preuves supplémentaires de l'effet hypoglycémiant de la TMF. Ces résultats ont montré que la TMF avait un effet thérapeutique sur l'hyperglycémie.(89)

En 2012, une étude a évalué les effets de la TMF sur la sensibilité à l'insuline chez des sujets atteints d'un syndrome métabolique. Les patients atteints du syndrome métabolique ont été répartis au hasard dans des groupes qui ont reçu des infusions de microbiote allogène ou autologue. Il a été observé que les patients ayant reçu une infusion de microbiote provenant de donneurs maigres présentaient une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline et du microbiote intestinal producteur de butyrate (par exemple *Eubacterium hallii* ou *Roseburia intestinalis*). Le butyrate, en

tant qu'acide gras à chaîne courte, est connu pour être associé à l'obésité et à la sensation de douleur et joue un rôle important dans la fonction du côlon.(90)

## **Maladies cardiovasculaires**

### **Hypertension**

Une pression artérielle élevée est une caractéristique du syndrome métabolique, mais la littérature sur l'implication microbienne intestinale est encore modeste. Plusieurs découvertes intéressantes ont été faites qui suggèrent un influence plus directe que la simple augmentation de la charge athérosclérotique. Tout d'abord, une diminution de la diversité des microbiotes et une diminution du rapport Firmicutes/Bacteroidetes ont été constatées chez l'homme et dans 2 modèles de rats pour l'hypertension. Plus important encore, la pression artérielle de ces modèles de rats pourrait être corrigée en augmentant le ratio Firmicutes/Bacteroidetes avec des antibiotiques. Un mécanisme possible par lequel les altérations du microbiote intestinal peuvent induire une hypertension est celui des AGCC, car il a été récemment découvert que le récepteur olfactif 78 (Olf78) est exprimé dans le rein et sert de médiateur dans la production de rénine en réponse au propionate.

De plus, ce récepteur et le récepteur 41 couplé à la protéine G (GRP41) ont été trouvés dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Comme l'Olf78 a été trouvé dans des tissus connus pour être importants dans la régulation de la pression sanguine, l'hypothèse a été émise que les AGCC pourraient signaler via l'Olf78 de moduler la pression sanguine. En particulier, en raison de la localisation de l'Olf78 sur l'artériole afférente, le rôle potentiel de l'Olf78 dans la libération de rénine a été étudié. Etant donné qu'on en trouve également dans divers tissus (muscle squelettique, diaphragme, etc.), il a été vérifié si le propionate pouvait également avoir un effet aigu et systémique sur la pression artérielle. Il a été découvert qu'une perfusion intraveineuse de propionate entraînait une chute de la pression sanguine proportionnelle à la dose, qui se produisait en quelques secondes et se rétablissait en quelques minutes. Les données indiquent que le Gpr41 contribue aux effets hypotenseurs du propionate, alors que, en opposition, l'Olf78 antagonise les effets hypotenseurs du propionate. Bien qu'il reste beaucoup à comprendre, il est clair que la réponse de la pression artérielle au propionate est assez complexe et implique (au

minimum) à la fois l'Olf78 et le Gpr41 qui agissent en opposition l'un par rapport à l'autre.(91)

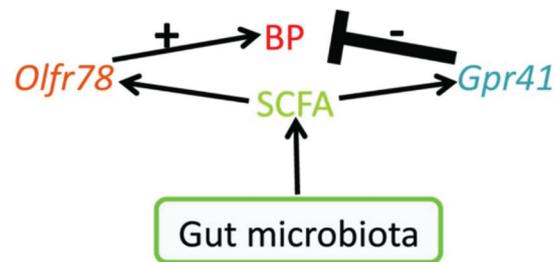


Figure 13 : Rôles des AGCC, Olf78, et Gpr41 dans la régulation de la pression artérielle(91)

### Atherosclérose

L'athérosclérose est le principal facteur de risque cardiovasculaire, qui se caractérise par l'accumulation de cholestérol et le recrutement de macrophages dans les parois des artères, contribuant ainsi à la formation de plaques d'athérosclérose.

Le lien entre le microbiote intestinal et l'athérosclérose a déjà été décrit en 1999, lorsqu'il a été constaté que les niveaux d'endotoxines, à la suite d'une translocation bactérienne, étaient indépendamment corrélés avec l'issue cardiovasculaire et l'athérosclérose carotidienne. Les facteurs de risque traditionnels expliquent environ la moitié de la charge athérosclérotique et la génétique en expliquerait 10 % supplémentaires. Le microbiote et ses nombreux produits métaboliques peuvent expliquer en grande partie le reste. Par exemple, l'ADN des espèces commensales orales Veillonella et Streptococcus a été trouvé dans des plaques d'individus atteints d'athérosclérose et leur abondance était corrélée à l'abondance de ces espèces dans la cavité buccale.

En ce qui concerne le microbiote intestinal, il a été découvert en 2012 que l'athérosclérose est associée à un métagénome intestinal différent.(92) Un des mécanisme d'induction de l'athérosclérose qui a été élucidé est la L-carnitine et la phosphatidylcholine (provenant de la viande rouge, du fromage et des œufs). Ces composants alimentaires sont tout d'abord convertis par le microbiote en triméthylamine, puis par le foie en triméthylamine N-oxide (TMAO).(93) Le TMAO peut accélérer l'athérosclérose en inhibant le transport inverse du cholestérol et en

l'accumulant dans les macrophages, ce qui entraîne la formation de plaques athérosclérotiques composées de noyaux nécrotiques, de régions calcifiées, de lipides modifiés accumulés, de cellules musculaires lisses enflammées, de cellules endothéliales, de leucocytes et de cellules spumeuses (à vacuoles) dans les vaisseaux sanguins. D'autres facteurs ont été identifiés. En effet, les AGCC sont suspectés d'avoir un rôle protecteur tandis que des résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de coronaropathie produisent moins d'acides biliaires que les personnes sans coronaropathie et qu'une production réduite d'acides biliaires pourrait entraîner une athérosclérose avancée.(94) Le microbiote peut également protéger son hôte de l'athérosclérose, comme cela a été récemment démontré lorsque *Akkermansia muciphila* a traité de l'athérosclérose induite par un régime alimentaire occidental et l'endotoxémie chez des souris dans le cadre d'une étude. (95)

## **Asthme**

L'asthme est l'une des maladies respiratoires chroniques les plus courantes dans le monde. Elle touche tous les âges mais commence souvent dès l'enfance. Il s'agit d'un trouble chronique inflammatoire des voies respiratoires inférieures qui se caractérise par une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et une toux, dont l'apparition, la fréquence et la gravité peuvent varier dans le temps. Les symptômes sont associés à une difficulté respiratoire avec une expiration prolongée due à la bronchoconstriction, à l'épaississement de la paroi des voies aériennes et à une production accrue de mucus.

Plusieurs études ont établi un lien entre une dysbiose du microbiome intestinal au début de la vie et un risque accru de développement de l'asthme plus tard dans la vie. Les enfants qui ont développé de l'asthme à l'âge scolaire présentaient une plus faible diversité microbienne intestinale jusqu'à l'âge d'un mois, par rapport aux enfants non asthmatiques. La colonisation par l'espèce *C. difficile* à l'âge de 1 mois a été associée à une respiration sifflante et à de l'asthme à l'âge de 6 à 7 ans. Cette dysbiose a été confirmée dans une autre étude du même groupe d'auteurs, montrant que des changements opposés dans l'abondance relative de *Lachnospira* et de *Clostridium neonatale* au cours des trois premiers mois de la vie étaient associés au développement de l'asthme à l'âge préscolaire. Il a été rapporté que la colonisation à

l'âge d'un mois par *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Haemophilus influenzae* est associée à un risque accru de développement ultérieur de l'asthme et à une réponse immunitaire accrue associée au Th2.

Il existe de plus en plus de preuves de l'existence d'un dialogue entre l'intestin et les poumons, appelé axe intestin-poumons, et son importance pour le maintien de l'homéostasie immunitaire a été soulignée. Les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence le microbiote pulmonaire et vice versa ne sont pas entièrement compris mais il semble que les maladies intestinales et respiratoires présentent des changements pathologiques qui se chevauchent et qu'un passage de l'inflammation intestinale à l'inflammation pulmonaire pourrait se produire. Ainsi, les perturbations de cet échange bidirectionnel sont liées à l'émergence accrue de maladies des voies respiratoires telles que l'asthme.(96)

Les cellules T régulatrices jouent un rôle crucial dans l'homéostasie immunitaire et en particulier dans l'allergie. Le blocage de l'induction périphérique des Treg entraîne une inflammation de type Th2 au niveau des muqueuses dans les systèmes modèles. La taille et les fonctions du pool de Treg sont à leur tour régulées par les AGCC produit dans l'intestin. Alors que le rôle lymphocytes NK dans la pathogenèse de l'asthme reste incertain chez l'homme, des études sur les animaux illustrent le potentiel du microbiote intestinal pour diriger la différenciation et le fonctionnement des populations immunitaires dans les poumons. Dans l'asthme, l'activation Th17 régule réciproquement l'inflammation Th2 chez les souris et les humains et est associée à un endotype distinct de l'asthme caractérisé par une inflammation neutrophile et une diminution de la réactivité aux stéroïdes. Il semble que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement précoce et le conditionnement de l'axe Th17.(97)

La TMF représente une thérapie possible pour améliorer les symptômes de l'asthme. Toutefois, les données disponibles dans ce domaine restent limitées et les travaux scientifiques pertinents viennent seulement de commencer.

## Pathologies inflammatoires systémiques

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune n'atteignant pas toujours uniquement les articulations, mais aussi parfois d'autres zones du corps. Elle entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui gonflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement.

Bien avant que l'étude du microbiome ne devienne techniquement possible, on a longtemps suggéré que les micro-organismes intestinaux étaient impliqués dans l'auto-immunité conduisant à des arthrites inflammatoires cliniques. Au début du 20<sup>e</sup> siècle, Carl Warden a suggéré dans son "hypothèse du facteur toxique" que des anaérobies gram-négatifs surabondants dans le canal intestinal produisaient une substance nocive qui, une fois absorbée, était responsable du développement de la PR. Des tentatives antérieures ont également impliqué des déclencheurs bactériens dans la pathogenèse de la PR.

Plusieurs études ont pointé du doigt la parodontite et le microbiote oral (par exemple, *P. gingivalis*) comme étant le facteur incitant par sa capacité à citrulliner les peptides par l'intermédiaire de l'enzyme peptidyl arginine déiminase. Une autre possibilité est que les voies aériennes distales sont le site réel de citrullination, qui entraîne une perte de charge des protéines-substrats ce qui a des conséquences majeures sur leur conformation, leur stabilité, leurs interactions et donc leurs fonctions, peut-être en conséquence de facteurs environnementaux (par exemple, le fait de fumer) et/ou de défis microbiens. Ces affirmations sont largement basées sur les travaux de Deane et al., qui ont décrit la présence de petites inflammations des voies respiratoires et d'anticorps peptidiques anti-citrullinés dans les crachats de patients atteints de la PR, et les données du groupe Klareskog qui a identifié des cibles immunologiques citrullinées communes dans les articulations et les poumons de patients atteints de PR.(98)

La cavité buccale n'est pas seulement l'endroit du corps humain qui a été colonisé par des bactéries. La majorité des micro-organismes présents dans notre corps sont hébergés dans l'intestin, ce qui affecte l'équilibre entre les réponses immunitaires pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Comme mentionné, le butyrate produit par les

bactéries intestinales pourrait expliquer les propriétés anti-inflammatoires par la différenciation des lymphocytes Treg. De plus, le polysaccharide A produit par *B. fragilis* se lie aux récepteurs à la surface des lymphocytes et des cellules dendritiques. Il favorise ainsi la maturation des lymphocytes CD4+ en lymphocytes Treg et la production de cytokines anti-inflammatoires telles que les IL-10. Rogier et al. ont signalé une diminution des Bacteroidaceae et une augmentation des Firmicutes et des Proteobacteria (c'est-à-dire Ruminococcaceae, Lachnospiraceae) et des Desulfovibrinocaceae pendant la phase d'amorçage immunitaire de l'arthrite dans le modèle de souris souffrant d'arthrite induite par le collagène. Les auteurs ont notamment suggéré qu'une altération du microbiote intestinal pendant la phase d'amorçage immunitaire pourrait induire une réponse inflammatoire dans les articulations. À l'inverse, l'administration d'antibiotiques a permis de réduire la gravité de l'arthrite chez les modèles de souris. Ce résultat est dû à une diminution de l'abondance des bactéries filamenteuses segmentées, un commensal qui influence l'immunité adaptative et le système immunitaire inné par une augmentation de la sécrétion d'IgA et un développement des lymphocytes Th17. Récemment, d'autres études ont démontré que le microbiote intestinal d'une PR nouvellement apparue était caractérisé par une augmentation de *P. copri* et une diminution du nombre de Bifidobactéries, du groupe Bacteroides-Porphyrromonas, du sous-groupe *B. fragilis* et de Eubacterium rectal-Clostridium coccoides.(99) Des échantillons de matières fécales provenant de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, riches en *P. copri*, ont été administrés à des souris sans germes. Ils ont provoqué le développement d'une arthrite sévère dépendante de Th17.(100)

### **Sclérose multiple**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique. Les changements pathologiques associés à la SEP comprennent la perte de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, l'infiltration de cellules inflammatoires dans les tissus périvasculaires, la destruction de la couche de myéline et les lésions axonales. Les caractéristiques cliniques peuvent être diverses et inclure, entre autres, la faiblesse des membres, la paresthésie, la fatigue, la vision floue et les déficits cognitifs. Son évolution est très variable, bien que de nombreux patients développent une incapacité neurologique irréversible progressive. L'impact du microbiote intestinal sur le développement de la sclérose en plaques a été mis en évidence dans plusieurs

études précliniques. Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'apparition et le développement du système immunitaire en cas de maladie auto-immune ; il peut réguler la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, limiter la pathogénicité des astrocytes, activer les microglies et exprimer les gènes de la myéline.

Chez l'homme, des séquençages du 16S ont montré une réduction de l'abondance de *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Butyricimonas* et *Collinsella*, avec enrichissement de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Methanobrevibacter* et *Akkermansia muciniphila*. Plusieurs taxons dont la quantité est réduite dans la sclérose en plaques produisent du butyrate, qui est impliqué dans la régulation à la hausse des Tregs (comme mentionné ci-dessus), le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et la modulation de l'activité de la microglie.(100)

Récemment, les études ont rapporté que le contenu fécal isolé des patients atteints de SEP transféré à des souris augmentait l'incidence ou la gravité de la maladie, ce qui prouve que les microbiotes dérivés de la SEP contiennent des facteurs qui régulent les réponses auto-immunes adaptatives et précipitent une maladie auto-immune de type SEP dans un modèle de souris transgénique. Ces résultats valident le principe consistant à cibler le microbiote comme stratégie thérapeutique dans la SEP. (101)

En 2011, Borody et al. ont rapporté que trois patients atteints de SEP avec une constipation sévère ont été traités par TMF, ce qui a réduit les symptômes neurologiques et normalisé la marche. Malheureusement, l'étude portait sur un petit échantillon et n'était pas contrôlée.(102) Jusqu'à présent, le TMF a été limité à des cas individuels, et les applications cliniques nécessitent des preuves scientifiques plus rigoureuses et une vérification expérimentale humaine sur de grands échantillons.

### **Autisme (GABA et IPA)**

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles neurobiologiques complexes qui entravent les interactions sociales et la communication et conduisent à des modèles de comportement, d'intérêts et d'activités restreints, répétitifs et stéréotypés.

Ces dernières années, de nombreuses recherches ont été menées soulignant l'importance de la dysbiose dans l'étiopathogénèse de pathologies telles que

l'autisme, la démence et les troubles de l'humeur. La preuve de l'altération de l'état inflammatoire, mise en évidence dans des troubles tels que la schizophrénie, le trouble dépressif majeur et le trouble bipolaire, rappelle fortement l'altération du microbiote et suggère fortement un rôle important de l'altération du système GI également dans les troubles neuropsychiatriques. Rhee et al ont souligné l'importance des connexions bidirectionnelles entre l'intestin et le cerveau qui se produisent à la fois dans les états sains et malades en focalisant l'attention sur les cellules entérochromaffines. Les signaux générés par la stimulation de ces voies par les stimuli intestinaux intraluminaux, qui circulent sur le système nerveux, modulent fortement l'activité cérébrale, notamment la perception de la douleur, la modulation de la réponse immunitaire, le contrôle des émotions et de nombreuses autres fonctions homéostatiques. Toutefois, cette influence n'est pas unidirectionnelle, mais constitue une communication continue : le SNC est capable de modifier la composition du microbiote et de modifier l'équilibre de la perméabilité intestinale, en modulant la motilité et la sécrétion par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), du système autonome et neuroendocrinien, avec un impact immédiat sur le microbiote intestinal.

Les changements dans le microbiome pourraient interférer avec le métabolisme du tryptophane pour modifier le comportement. Il a été démontré dans le cadre d'une étude qu'une grande quantité d'espèces du genre Clostridium (10 fois plus) caractérisait la composition qualitative des échantillons fécaux des enfants autistes. Ensuite, la composition du microbiote a été caractérisée, montrant un déséquilibre des phyla Bacteroidetes et Firmicutes, avec une quantité altérée de Bacteroidetes et autres commensales intestinales telles que Bifidobacterium, Lactobacillus, Sutterella, Prevotella, les genres Ruminococcus et la famille des Alcaligenaceae.(103) Cette théorie reste cependant controversée car une étude menée sur des fratries n'a pas montré de différences cliniquement significatives dans la caractérisation du microbiote intestinal entre les enfants atteints d'autisme et leurs frères et sœurs neurotypiques.(104)

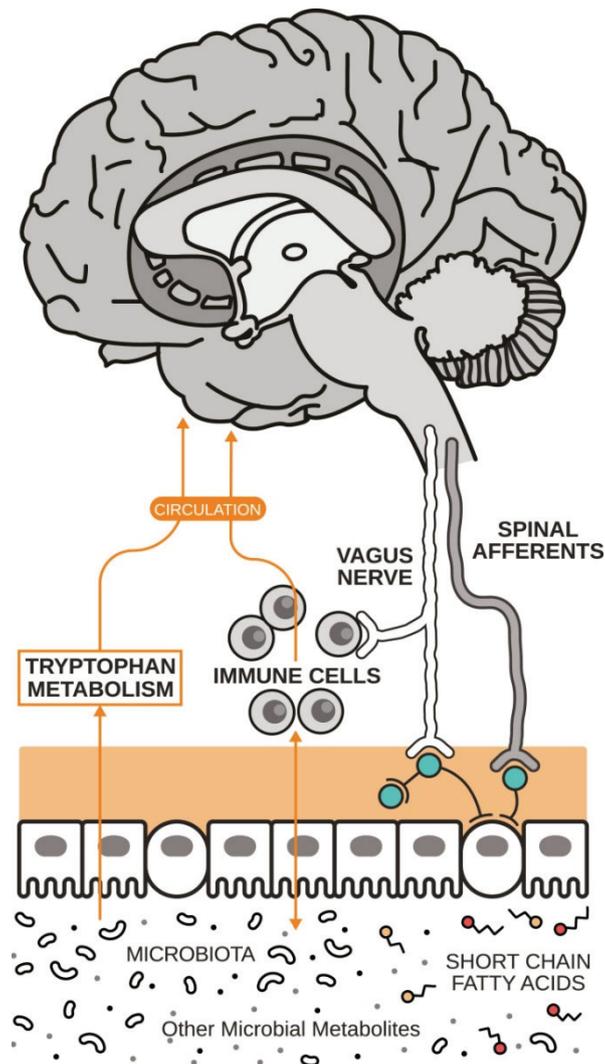


Figure 14 : Schéma de l'axe intestin-cerveau(105)

Dans le cadre d'une autre étude, la TMF a été évaluée dans la prise en charge des TSA de 18 enfants. Le processus comprenait un traitement antibiotique de deux semaines, un nettoyage des intestins, puis une TMF utilisant une dose initiale élevée suivie de doses d'entretien quotidiennes et plus faibles pendant sept à huit semaines. L'échelle d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux a révélé une réduction d'environ 80 % des symptômes gastro-intestinaux à la fin du traitement, y compris des améliorations significatives des symptômes de constipation, de diarrhée, d'indigestion et de douleurs abdominales. Les améliorations ont persisté 8 semaines après le traitement. De même, les évaluations cliniques ont montré que les symptômes des TSA comportementaux s'amélioraient de manière significative et restaient améliorés 8 semaines après la fin du traitement. Les analyses de séquençage des bactéries et des phages ont révélé une greffe partielle réussie de microbiote de donneur et des

changements bénéfiques dans l'environnement intestinal. Plus précisément, la diversité bactérienne globale et l'abondance de Bifidobacterium, Prevotella et Desulfovibrio, entre autres taxons, ont augmenté après le traitement, et ces changements ont persisté après l'arrêt du traitement (suivi pendant 8 semaines).(106)

### **Neuropathologies**

De nombreuses indications dans le cadre de neuropathologies sont également envisagées telles les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression majeure, les troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), troubles de l'alimentation, la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson. Des essais cliniques sont en cours pour les pathologies suivantes.

### **Schizophrénie et dépression majeure**

La dépression majeure est sous-diagnostiquée et sous-traitée dans la schizophrénie (SZ), malgré son impact important sur le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de SZ. Même lorsqu'ils sont traités, 44% des patients restent dépressifs majeurs sous antidépresseurs conventionnels. Une étude menée par l'Assistance Publique Hôpitaux De Marseille émet l'hypothèse que cela est dû au fait que la source de la dépression majeure repose en dehors du cerveau, dans le microbiote intestinal. Les associations entre les perturbations du microbiote sont maintenant bien démontrées dans les modèles de rongeurs par plus d'une soixantaine d'études et les données indirectes chez l'homme suggèrent que l'hypothèse du microbiote de la dépression majeure est la piste la plus prometteuse en psychiatrie. L'objectif principal de l'étude sera d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité de la TMF sur les symptômes dépressifs à 2 mois de suivi chez les patients présentant une schizophrénie avec dépression majeure résistante. Il s'agit d'un essai pilote, à un bras, prospectif, ouvert, de preuve de concept. Tous les patients recevront 30 gélules de microbiote après un lavage intestinal par 4 litres de solution de macrogol.

### **Troubles bipolaires et dépression**

Un institut de recherche à Toronto mène une étude dans l'objectif de déterminer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la TMF chez les adultes souffrant de dépression liée aux troubles bipolaires. Leur hypothèse principale est que la TMF de

donneurs sains à ces patients améliorera les syndromes de dépression en parallèle des traitements médicamenteux. Leurs hypothèses secondaires sont que la TMF est sûre, bien tolérée et qu'elle réduira l'anxiété. L'étude interventionnelle randomisée sur environ 60 patients est prévue en groupes parallèles, en aveugle. Les TMF seront administrées par coloscopie, et seront allogènes pour un groupe, et autologues pour les autres.

### **Anorexie mentale**

Une étude pilote ouverte est menée par l'Université de Caroline du Nord, Chapel Hill. Elle est menée sur des patients cherchant un traitement en milieu hospitalier pour une anorexie mentale sévère et durable. En plus du traitement standard en milieu hospitalier, les patients reçoivent une TMF par semaine pendant 4 semaines, avec des suivis à 8 semaines et 6 mois. Les patients recevront 30 ml de préparation de selles saines via une sonde nasogastrique. L'objectif primaire est de déterminer la sécurité, la faisabilité, la tolérance et l'acceptabilité de la TMF pour le traitement de l'anorexie mentale. Les objectifs secondaires sont les suivants : déterminer l'efficacité préliminaire telle qu'observée par le gain de poids et le maintien du poids au cours du suivi ; évaluer les changements positifs dans les paramètres psychologiques ; mesurer l'efficacité de la TMF sur le microbiote intestinal du receveur ; et déterminer la durée de cet effet par le biais d'un échantillonnage répété des selles associé à la métagénomique du gène de l'ARNr 16S et/ou de la métagénomique shotgun.

### **Parkinson**

Une étude est menée par l'Université Texas Health Science Center à Houston aux Etats-Unis. L'objectif est de caractériser le microbiome intestinal chez des sujets atteints de la maladie de Parkinson et de déterminer la sécurité et les tendances en matière d'amélioration de la diversité du microbiote intestinal après l'administration via TMF de selles lyophilisées. Un groupe sera traité par des gélules contenant des selles de donneurs sains tandis qu'un autre groupe recevra un placebo.

Une autre étude est menée par le Soroka University Medical Center en Israël. Cette étude pilote vise à explorer davantage l'utilisation potentielle de la TMF dans le traitement de la constipation et peut-être aussi des symptômes moteurs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP), et à mieux comprendre la relation

potentielle entre les communautés microbiennes intestinales et la maladie de Parkinson. Trois groupes sont composés : 15 patients atteints de la maladie de Parkinson qui recevront une TMF et seront suivis pendant six mois, 35 patients atteints de la maladie de Parkinson qui ne subiront pas de TMF et qui donneront un échantillon de selles, 50 parents de patients atteints de la maladie de Parkinson en bonne santé, qui vivent avec eux et ont un style de vie similaire, et qui donneront un échantillon de selles une seule fois.

## II. MISE EN ŒUVRE DE LA TMF AU SEIN D'UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ

Après avoir traité des informations sur le principe de la TMF, sa réglementation et ses indications, il est intéressant d'observer sa mise en œuvre concrète au sein d'un établissement de santé.

### 1. Expérience de l'hôpital de la Croix-Rousse

#### 1.1 Activité

##### 1.1.1 Etat des lieux

Les TMF sont réalisées à l'Hôpital de la Croix-Rousse depuis septembre 2015. Sur une période de 60 mois, 52 TMF ont été administrées à 48 patients âgés de 9 à 93 ans. Parmi ces patients, 26 étaient des femmes et 22 étaient des hommes et l'âge moyen est de 66 ans.

L'indication principale était la prise en charge des infections à *C. Difficile* récidivantes dont la moyenne du nombre de récurrences chez les patients traités est de 3. En dehors de cette indication, la TMF a été prescrite pour traiter des colites à norovirus, un mégacôlon toxique, des MICI indéterminées, des portages de BHRE et également la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Trois voies d'administration sont proposées au sein de l'hôpital : par coloscopie, lavement ou par voie entérale. Un patient a reçu une coloscopie et des lavements tandis que les autres ont reçu leur TMF via une seule voie d'administration. La majorité des TMF sont réalisées au sein des services d'hépatogastro-entérologie et des maladies infectieuses et tropicales.

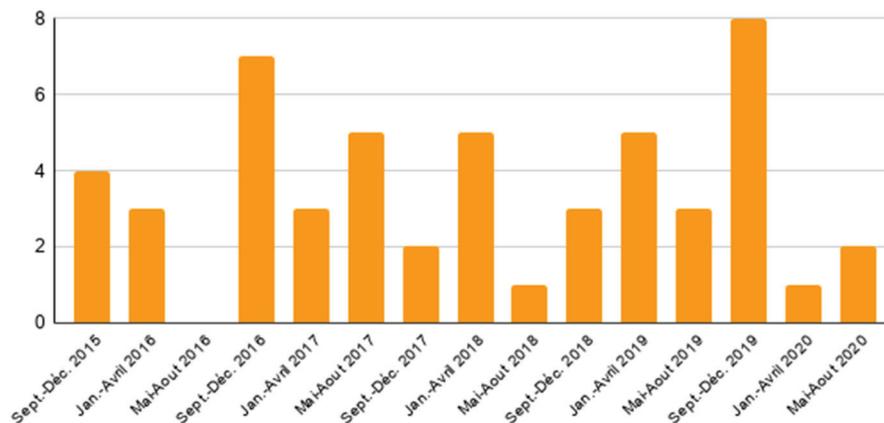


Figure 15: Nombre de TMF réalisées au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse sur 60 mois

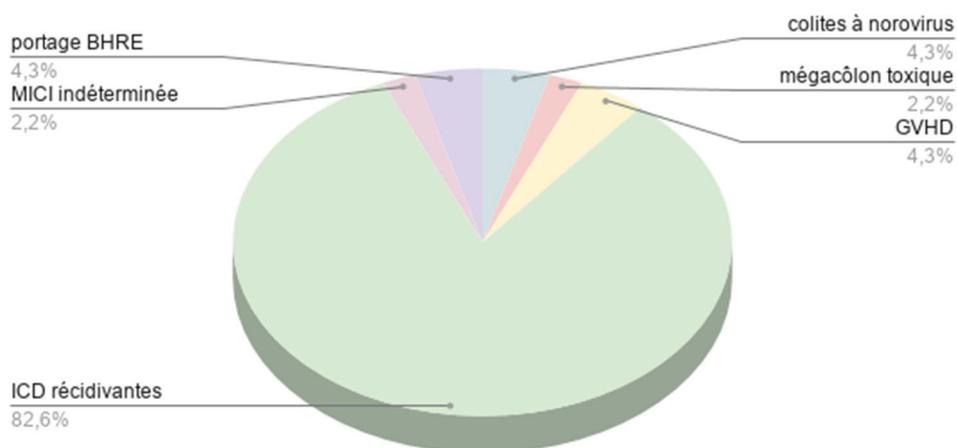


Figure 16: Répartition des indications de TMF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse

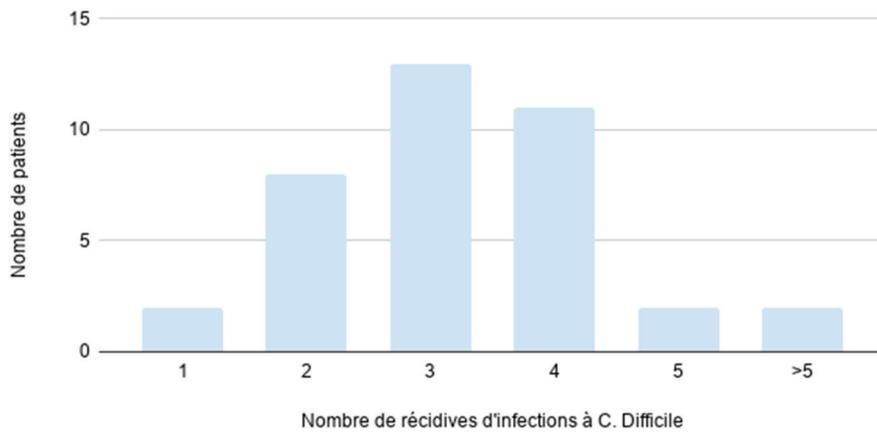


Figure 17: Nombre de récurrences d'infections à C. Difficile chez les patients avant administration de la TMF

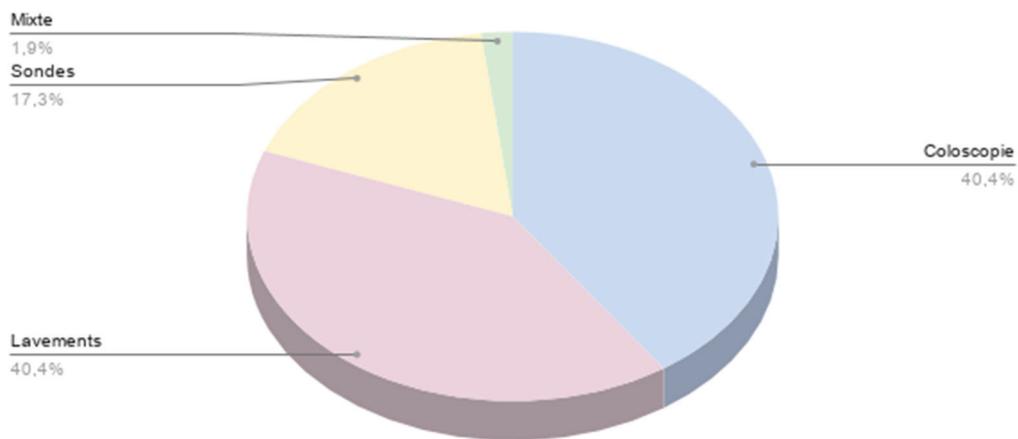


Figure 18: Voies d'administration des TMF au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse

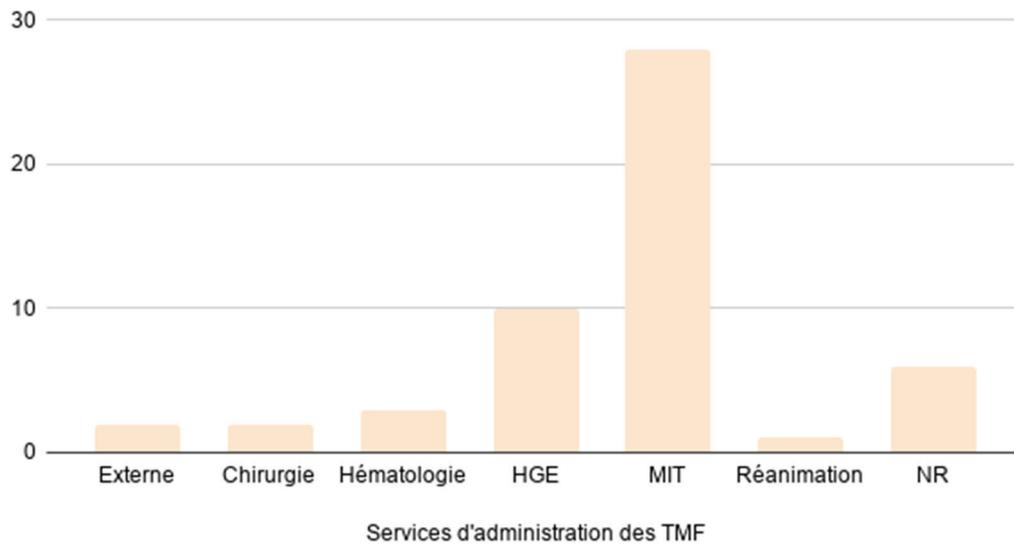


Figure 19: Services d'administration des TMF au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse

Pour 60% des TMF réalisées, les patients receveurs étaient apparentés à leurs donateurs.

Les âges de 35 donateurs vont de 24 à 64 ans, avec une moyenne à 45 ans. Parmi les patients receveurs, 25% étaient immunodéprimés.

En moyenne, entre 50 et 100g de selles ont été utilisés pour la préparation des suspensions fécales administrées, qui pour la plupart représentaient entre 200 et 300mL.

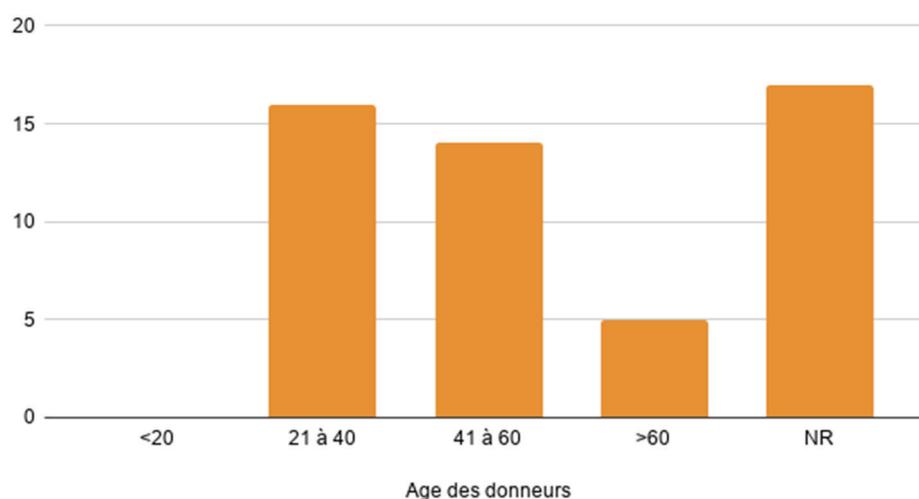


Figure 20: Âge des donateurs de selles

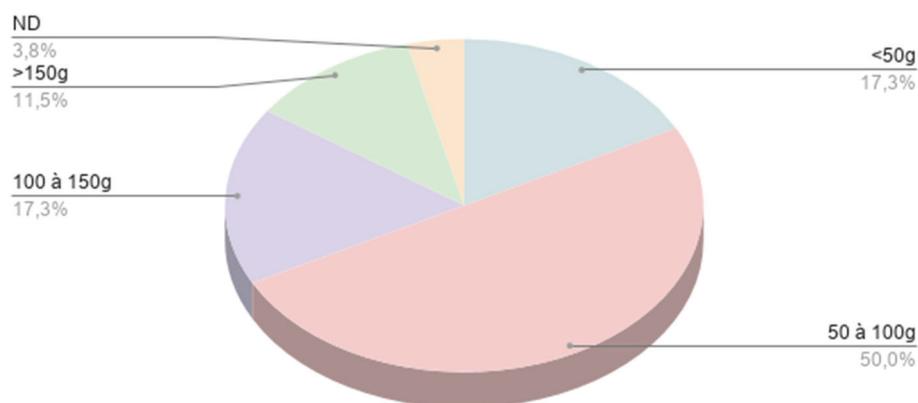


Figure 21: Quantité de selles administrées par TMF

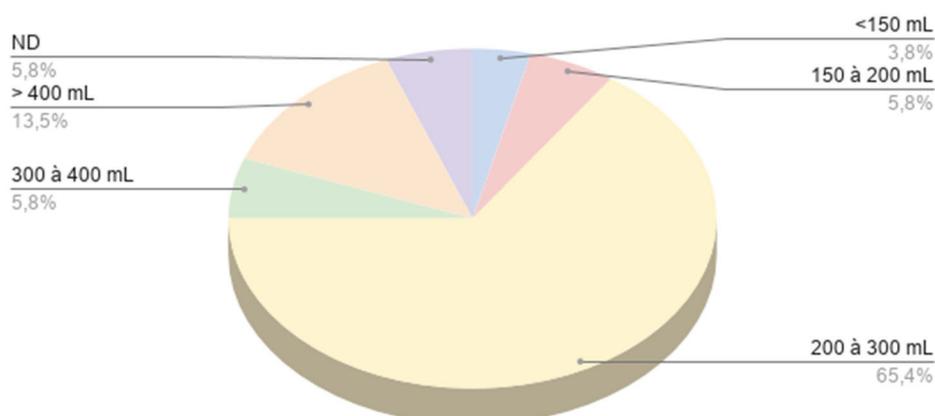


Figure 22: Volume de préparation administré par TMF

### 1.1.2 Résultats

Le critère d'efficacité principal d'une TMF est l'amélioration clinique dont la plus optimale est la disparition des symptômes. L'évolution de l'état des patients est (idéalement) suivie à 2, 6 et 12 mois lors de consultations médicales.

L'indication principale des TMF réalisées à l'Hôpital de la Croix-Rousse est l'infection à *C. Difficile* récidivante, pour laquelle des recommandations nationales ont été émises. Un total de 92% des patients traités pour cette indication avaient été traités

par fidaxomicine. Sur les 40 patients traités dans ce cadre, 28 ont été guéris et 5 n'ont pas observé de signes de rémission. De plus, 7 patients ont été perdus de vue.

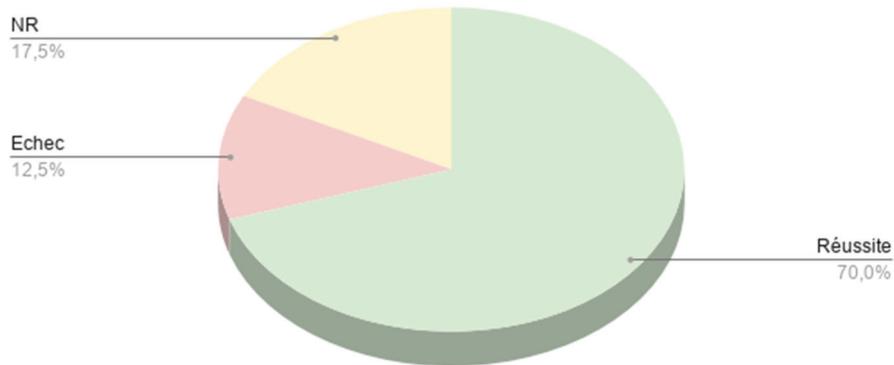


Figure 23: Résultats des TMF administrées pour ICDR à l'Hôpital de la Croix-Rousse

Pour ce qui concerne les patients traités pour toutes indications confondues, 32 au total ont été guéris. Pour 4 patients, il a été nécessaire réaliser une deuxième TMF afin d'observer cette guérison. Deux d'entre eux présentaient une ICD avec plus de 3 récurrences, un patient présentait une MICI indéterminée et le dernier présentait une GVHD.

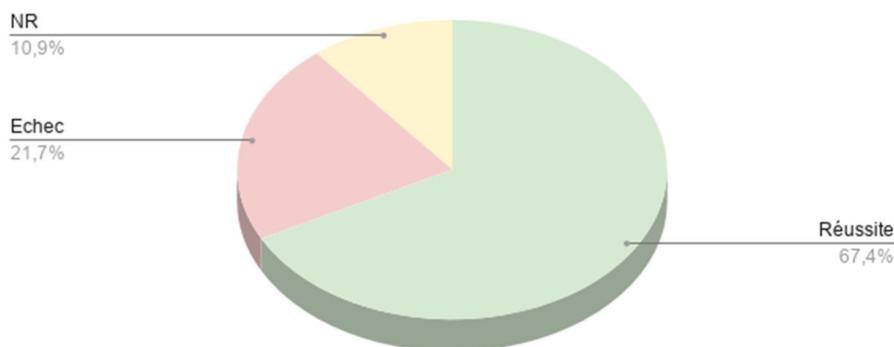


Figure 24: Résultats des traitements par TMF administrés à l'Hôpital de la Croix-Rousse, toutes indications confondues

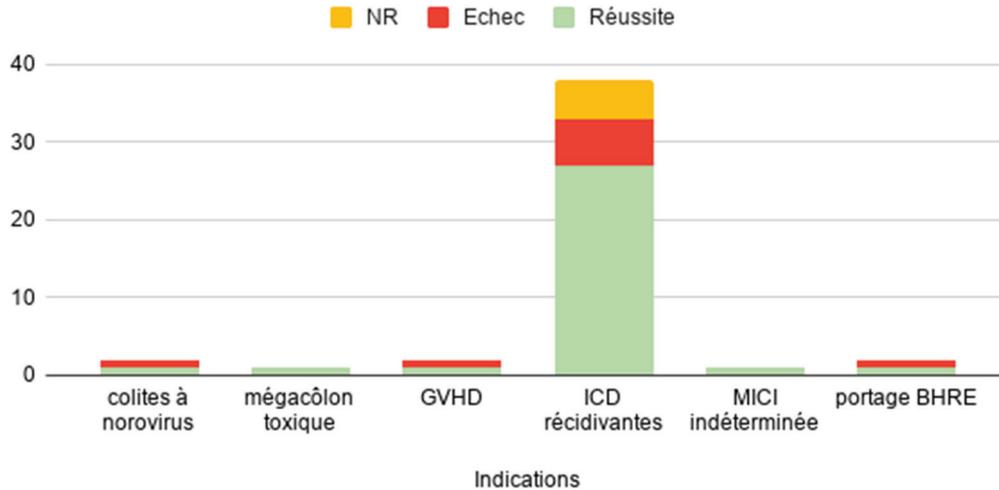


Figure 25: Résultats des TMF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse selon les indications

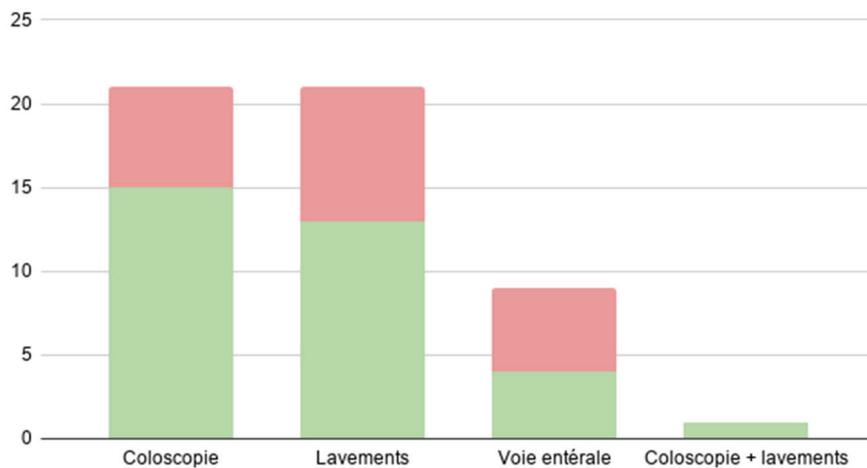


Figure 26: Taux de réussite des TMF administrées à l'Hôpital de la Croix-Rousse selon la voie d'administration

Des effets indésirables légers liés à la voie d'administration ont été reportés par 5 patients, tels que des ballonnements durant les premières 24h après la transplantation, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore des diarrhées durant la première semaine post-TMF.

Ces résultats sont proches des résultats obtenus dans le cadre de la première enquête de pratique de la TMF en France présentés en 2017 lors de la première journée du

Groupe Français de Transplantation Féciale. En 2015, 28 centres de soin ont déclaré avoir réalisé au moins une TMF. Pour cette étude rétrospective, les centres ayant réalisé une TMF pour une ICD récidivante avec un suivi du patient d'au moins 8 semaines ont été inclus. Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers patients. Le critère de réussite est l'absence de récurrence d'ICD dans les 8 semaines post-TMF. 133 TMF ont été incluses dont près de 40% ont été réalisées à l'APHP Saint Antoine.

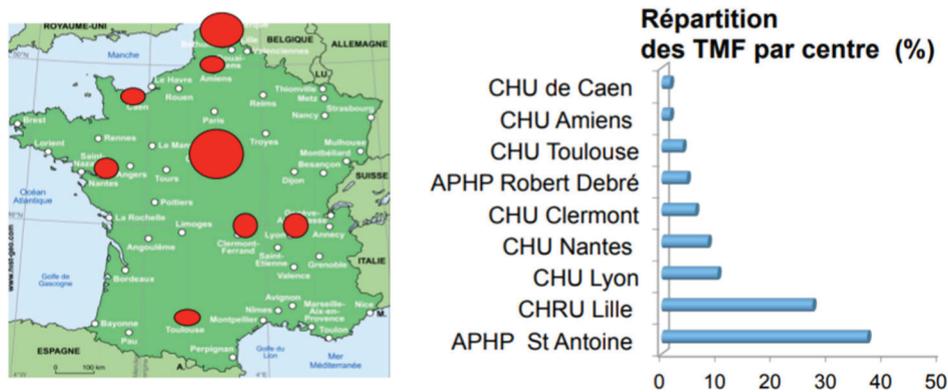


Figure 27: Répartition des TMF réalisées en France présentée lors de la première journée organisée par le GFTF en 2017

En moyenne, 90.5g de selles ont été administré dans les TMF incluses dans l'étude, contre 88.3g en moyenne à Croix-Rousse. Le taux de réussite à la première TMF à 8 semaines est de 87.9% tous centres confondus tandis qu'il est de 85% hors perdus de vue à l'Hôpital de la Croix-Rousse pour les ICDR.

## 1.2 La TMF en interne

### 1.2.1 Environnement actuel

Actuellement, l'activité est coordonnée par les médecins prescripteurs et le chef de la pharmacie du Groupement Hospitalier Nord (GHN) des Hospices Civils de Lyon (HCL). Lorsqu'un patient semble éligible pour recevoir une TMF, une ordonnance est rédigée par le médecin traitant suite à un échange avec le pharmacien pour s'accorder sur la faisabilité et les échéances. Un modèle à compléter existe et est disponible via

le système d'information interne. La structuration de l'activité sera davantage détaillée ci-dessous.

Il revient au prescripteur d'informer le patient receveur et le donneur sur le parcours et les modalités pratiques concernant la procédure lors des consultations médicales. Il doit également coordonner l'hospitalisation du patient et la disponibilité du matériel et des locaux. Suite à la réception du don apporté par le donneur à la pharmacie, la préparation est réalisée par le pharmacien le jour du don. Les données de fabrication et de traçabilité sont conservées au niveau de la pharmacie dans un dossier de lot auquel certaines données cliniques sont ajoutées (histoire de la maladie, comptes rendus des consultations).

**GROUPEMENT HOSPITALIER xxx**

**Hôpital xxx**

Adresse

N° FINESS :

Service de .....

Lyon, le .....

ORDONNANCE

TRANSPLANTION DE MICROBIOTE FECAL

Patient receveur :

Service :

Indication :

Voie d'administration envisagée : naso-duodénale / endoscopique / lavement

Conditionnement souhaité (entourer la ligne) :

... seringue(s) de 50 mL pour coloscopie

... seringues de nutrition entérale de 50 mL

1 poche de nutrition entérale de ...mL

1 poche à lavement de ... mL

Nom, Prénom et date de naissance du donneur

Nom du médecin

Signature

*Figure 28 : Ordonnance pour une TMF*

Identification du prescripteur	Identification du patient
--------------------------------	---------------------------

A ....., le .....

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)

---

**Faire pratiquer le bilan sanguin suivant :**

- NFP
- CRP
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie à jeun
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine
- Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène
- Sérologies : TPHA-VDRL, VIH, HTLV, CMV, et hépatites A, B, C et E
- Si consommation de gibier : sérologie *Trichinella*
- Si séjour en zone à risque : sérologie *Strongyloïdes stercoralis*
- Si séjour en zone à risque : sérologie amibiase

**Sur prélèvements de selles**

- Coproculture standard avec recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* + recherche de *Clostridium difficile*
- Examen parasitologique des selles sur 3 prélèvements différents :
  - o incluant les recherches spécifiques de *Cyclospora*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloïdes*, *Isospora* *Giardia intestinalis* et *microsporidies*.
  - o Si patient immunodéprimé : *Cryptosporidium sp*
  - o Si séjour en zone d'endémie : PCR *Entamoeba histolytica*
- Examen virologique des selles :
  - o norovirus
  - o rotavirus (ce dernier uniquement si le donneur est un enfant <8ans)
- Recherche de bactéries multi-résistantes par écouvillon sur échantillon de selles :
  - o entérobactéries productrices de beta-lactamase à spectre élargie,
  - o entérobactéries productrices de carbapénémase,
  - o entérocoques résistants aux glycopeptides.

---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (MALADIES INTERCURRENTES)

---

*Figure 29 : Ordonnance pour donneur de selles*

### 1.2.2 Comité interdisciplinaire interne

En juin 2015, une réunion a eu lieu à l'hôpital de la Croix-Rousse avec pour objectif la structuration d'un groupe multidisciplinaire investi dans la mise en place et le développement de la TMF aux HCL, en premier lieu pour l'indication d'ICD. Etaient présents des médecins des services de maladies infectieuses et tropicales, de bactériologie, d'hépto-gastro-entérologie ainsi que le chef de la pharmacie du GHN. Le document de référence était un article contenant des recommandations pour la pratique clinique courante de la TMF, rédigé par des professionnels de santé pour le GFTF et publié en avril 2015. Un tel comité permet aux professionnels impliqués d'être à jour concernant les avancées scientifiques, et d'apporter une vision d'ensemble du processus de fait de leurs activités et responsabilités.

Une réflexion a été menée afin de créer une filière de soins spécifique et organiser la trajectoire du patient recevant une TMF au sein du système. Les étapes de l'indication et la gestion du patient à la préparation et l'administration au sein des services ont été évoquées et précisées. Les questions et besoins matériels ont été évoqués afin que les tâches soient réparties pour l'avancement de la structuration du projet.

Aujourd'hui, le comité a pris le nom de Gly-TMF et a pour ambition de coordonner l'activité de la TMF, et de l'inscrire dans le cadre d'un centre de traitement spécialisé dont une partie des frais serait en partie amortis par la sous-traitance. Ce projet ferait de l'Hôpital de Croix-Rousse un centre de référence régional.

## 2. Perspectives d'évolution

Certaines problématiques restent à clarifier notamment concernant la gestion du processus du don de selle et de l'information du grand public. Il est également nécessaire de faire évoluer l'activité pharmaceutique tout en la structurant. Etant au cœur de l'actualité thérapeutique et de la recherche, la TMF intéresse de plus en plus le grand public. Des forums et communautés en ligne existent au sein desquels des usagers partagent des informations et conseils pour réaliser des transplantations à domicile. De plus, de nombreuses cliniques spécialisées dans la réalisation de TMF ont vu le jour dans le monde. En Turquie par exemple, il faut compter 800€ pour recevoir une TMF tandis qu'une clinique au Royaume-Uni propose un traitement de

10 jours à recevoir par voie postale pour 4000£. Une entreprise au Mexique propose un séjour de 16 semaines rythmé de TMF régulières afin de traiter des enfants présentant des troubles autistiques pour la somme de 12 500\$ hors frais de logement.

## 2.1 Information

Les découvertes récentes concernant le potentiel de la TMF, ainsi que l'évolution constante de cette pratique mettent en avant un réel besoin d'information facile d'accès pour les patients et donneurs ainsi que pour la communauté de manière plus générale. Une vulgarisation est inévitable afin de faciliter la compréhension ainsi que l'adhérence à ce traitement innovant.

### 2.1.1 Patients et leur entourage

La TMF étant un traitement non conventionnel, communiquer une information juste et loyale au patient receveur et à son entourage est indispensable. En effet, au vu des interactions en ligne ou des résultats d'une enquête menée dans mon entourage, la perception générale de la TMF est mixte et de nombreuses interrogations subsistent. Une partie des personnes recherchant des informations sur la procédure n'est pas au courant qu'elle est encadrée et peut être prescrite et réalisée par des professionnels de santé. D'autres la réalisent à domicile à partir de selles de membres de leurs familles après quelques recherches car ils ne sont pas en mesure de financer un traitement complet de leurs pathologies par des antibiotiques. Ces personnes sont en général néanmoins conscientes du besoin de réaliser des dépistages sur les selles issues d'un don et de l'existence de critères de sélection de donneurs. Il a également été question de docteurs en incapacité de réaliser les TMF au sein de leurs structures qui auraient prescrit les tests pour les donneurs de leurs patients afin qu'ils préparent et s'administrent les suspensions fécales à domicile après avoir reçu les résultats.(107)

En plus de tutoriels pour la préparation des suspensions, les forums comportent des pages d'information sur la TMF au sein desquelles sont présentés les facteurs influençant la composition du microbiote, les critères pour la détermination du donneur optimal en correspondant aux recommandations scientifiques, des questionnaires de sélection du donneur en fonction de sa condition et sa relation avec le receveur (adulte, enfant, père, mère...). Ces pages présentant également d'autres options de

traitement des dysbioses supportées par des articles scientifiques récents.(108) De plus, des vidéos détaillant les manipulations et le matériel nécessaire pour une préparation à domicile sont disponibles sur youtube, depuis 2013 pour certaines d'entre elles. Le principal facteur de réticence reste l'usage de selles fraîches et les craintes qui y sont associées en termes d'odeur et de sensation, mais également de sécurité et de réglementation.

Ces points de vue ainsi que les questions récurrentes nous ont amené à mener un travail au sein des HCL sur la communication des informations dans le cadre d'une prescription de TMF. Le document semblant le plus adéquat a été un dépliant à trois volets destiné aux patients receveurs, pouvant être donné par le médecin traitant lors de la consultation de prescription. Le document est disponible en deux versions : une pour une TMF dans le cadre d'une indication à *C. Difficile*, et une autre pour les autres indications. Il contient des informations sur la composition et la fonction du microbiote, une explication du concept de TMF et de son usage dans le cadre de *C. Difficile* le cas échéant, un résumé du processus de la préparation à l'administration ainsi que les effets indésirables généralement rencontrés. Le dépliant contient également des précisions sur le parcours des donneurs et le suivi après la réalisation de la TMF ainsi que des coordonnées permettant de contacter les différents services des HCL impliqués dans le parcours du patient. Ce document est pensé comme un outil de vulgarisation et support permettant aux patients de repartir avec les informations importantes pour eux et leur entourage.

## CONSEILS ET SUIVI

- UNE AUTRE TMF POURRA ÊTRE PROGRAMMÉE EN CAS DE RÉPONSE INSUFFISANTE.
- VOUS SEREZ SUIVI PAR VOTRE MÉDECIN 6 ET 12 MOIS APRÈS LA TRANSPLANTATION.
- MAINTENEZ UNE ALIMENTATION ÉQUILIBRÉE ET VARIÉE

POUR PLUS D'INFORMATIONS,  
CONTACTEZ-NOUS !

Pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse  
04 72 07 18 89

Service d'hépatologie et gastroentérologie  
04 26 73 28 88

Service des maladies infectieuses et tropicales  
04 72 07 11 07

[www.gtf.fr](http://www.gtf.fr)

## EN BREF ...

LA TMF EST UNE MÉTHODE  
CONTRÔLÉE ET SÉCURISÉE.

LA TMF PERMET DE RESTAURER  
UN MICROBIOTE SAIN.

LA TMF RÉTABLIT UN ÉQUILIBRE  
FAVORABLE À LA GUÉRISON.



## TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL

VOUS ALLEZ ÊTRE TRAITÉ POUR UNE  
INFECTION À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*



## MICROBIOTE INTESTINAL

Il correspond à l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, champignons non pathogènes, qui vivent dans l'intestin. Il joue un rôle dans la lutte contre les pathogènes, la maturation du système immunitaire, la digestion et le développement du tube digestif. Le *Clostridium difficile* est une bactérie dont les toxines attaquent la muqueuse de votre intestin et déséquilibrent votre microbiote intestinal.



## QU'EST-CE QUE LA TMF ?

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de l'hôte.

Une seule TMF suffit habituellement pour traiter la majorité des infections à *C. difficile* récidivantes.

## PRÉPARATION DE LA TMF

- Sélection du donneur
- Hospitalisation du receveur
- Récupération du don
- Préparation de la suspension fécale à la pharmacie de l'hôpital
- Préparation du receveur

## ADMINISTRATION DE LA TMF

### COLOSCOPIE

La coloscopie permet d'étudier la paroi interne du colon. La TMF est réalisée en même temps que cet examen.



### LAVEMENT

La solution est injectée dans le côlon en passant par le rectum.

### SONDE DE NUTRITION

Le mélange est administré par la sonde qui passe du nez jusqu'au début de l'intestin grêle.

## EFFETS INDESIRABLES

Touchant essentiellement la sphère digestive, ces effets peuvent se traduire par des cas de diarrhée, constipation, ballonnements voire de douleurs et crampes abdominales.

Ils apparaissent dans les heures suivant la transplantation et ne durent pas plus de 72h.

## LE DONNEUR

Celui-ci peut-être un proche ou un donneur anonyme. Il est soumis à un questionnaire rigoureux sur son état de santé, ses traitements et ses antécédents. En plus de ce questionnaire, un bilan biologique classique et un dépistage d'agents infectieux potentiels sont réalisés dans le sang et les selles. Ce n'est que sur la base de résultats satisfaisants qu'il pourra être sélectionné.

Figure 30 : Dépliant d'information à destination des patients traités pour ICD par TMF

## CONSEILS ET SUIVI

- UNE AUTRE TMF POURRA ÊTRE PROGRAMMÉE EN CAS DE REPONSE INSUFFISANTE.
- VOUS SEREZ SUIVI PAR VOTRE MEDECIN 6 ET 12 MOIS APRES LA TRANSPLANTATION.
- MAINTENEZ UNE ALIMENTATION EQUILIBREE ET VARIEE

POUR PLUS D'INFORMATIONS,  
CONTACTEZ-NOUS !

Pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse  
04 72 07 18 89

Service d'hépatologie et gastroentérologie  
04 26 73 28 88

Service des maladies infectieuses et tropicales  
04 72 07 11 07

[www.gtf.fr](http://www.gtf.fr)

## EN BREF ...

LA TMF EST UNE MÉTHODE  
CONTRÔLÉE ET SÉCURISÉE.

LA TMF PERMET DE RESTAURER  
UN MICROBIOTE SAIN.

LA TMF RÉTABLIT UN ÉQUILIBRE  
FAVORABLE A LA GUERISON.



## TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL

VOUS ALLEZ ÊTRE TRAITÉ POUR

.....



## MICROBIOTE INTESTINAL

Il correspond à l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, champignons non pathogènes, qui vivent dans l'intestin. Il joue un rôle dans la lutte contre les pathogènes, la maturation du système immunitaire, la digestion et le développement du tube digestif.

Votre maladie attaque la muqueuse de votre intestin et déséquilibre votre microbiote intestinal.

### QU'EST-CE QUE LA TMF ?

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de l'hôte.

Plusieurs TMF peuvent être nécessaires pour traiter efficacement votre maladie.



## PRÉPARATION DE LA TMF

- Sélection du donneur
- Hospitalisation du receveur
- Récupération du don
- Préparation de la suspension fécale à la pharmacie de l'hôpital
- Préparation du receveur

## ADMINISTRATION DE LA TMF

### COLOSCOPIE

La coloscopie permet d'étudier la paroi interne du colon. La TMF est réalisée en même temps que cet examen.



### LAVEMENT

La solution est injectée dans le colon en passant par le rectum.

### SONDE DE NUTRITION

Le mélange est administré par la sonde qui passe du nez jusqu'au début de l'intestin grêle.

## EFFETS INDESIRABLES

Touchant essentiellement la sphère digestive, ces effets peuvent se traduire par des cas de diarrhées, constipations, ballonnements voire de douleurs et crampes abdominales.

Ils apparaissent dans les heures suivant la transplantation et ne durent pas plus de 72h.

## LE DONNEUR

Celui-ci peut-être un proche ou un donneur anonyme. Il est soumis à un questionnaire rigoureux sur son état de santé, ses traitements et ses antécédents. En plus de ce questionnaire, un bilan biologique classique et un dépistage d'agents infectieux potentiels sont réalisés dans le sang et les selles. Ce n'est que sur la base de résultats satisfaisants qu'il pourra être sélectionné.

Figure 31: Dépliant d'information à destination des patients traités par TMF pour autres indications que l'ICD

### 2.1.2 A destination des donneurs

La première idée préconçue qui revient lorsque la TMF est évoquée est que les donneurs sont rémunérés. Or le don de selles s'apparente au don du sang dans le sens où il n'est pas rémunéré. Une des raisons à l'origine de cette incompréhension est l'étude menée en 2018 par l'hôpital Saint-Antoine de Paris sur le traitement de la rectocolite hémorragique par la TMF. Une indemnisation de 50€ était allouée aux donneurs sélectionnés pour l'étude. Cependant, la majorité des volontaires ne semblait pas avoir réalisé que l'indemnisation était un dédommagement suite à tous les dépistages et questionnaires et que le parcours est plus compliqué et composé de plus d'étapes qu'il n'y paraissait. L'étude a été rapidement clôturée car elle était devenue ingérable. De plus, il n'est pas rare d'observer des cas à l'international où les donneurs sont rémunérés, comme par exemple en Espagne où certains fournisseurs autonomes sélectionnent des donneurs réguliers présentant des résultats négatifs aux différents dépistages, les rémunèrent pour chacun de leurs dons et vendent des suspensions pour TMF réalisées à domicile. Un traitement pour une semaine de TMF peut coûter environ 750€ chez ce type de fournisseurs. A Boston aux Etats-unis, la première banque nationale de selles, Openbiome, rémunère ses donneurs à hauteur de 40\$ par don utilisable. Cette société a été créée par d'anciens patients ayant rencontré des difficultés par le passé à trouver de donneurs dans le cadre de leurs traitements. Ils ont de ce fait décidé de créer une banque pour résoudre ce problème et venir en aide à d'autres malades et ont déjà fourni plus de 12 000 préparations pour TMF et conclu des partenariats avec plus de 207 hôpitaux aux Etats-Unis. Ils proposent également un système qui permet aux donneurs de savoir combien de patients ils ont aidé. En mars 2020, la première banque de selles d'Australie, Biomebank, propose aux donneurs 25\$ par don.

En France, le don de selles n'est pas dédommagé. En 2015, l'Agence de la Biomédecine a publié le « Guide de prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain » à destination des équipes chargées de mettre en œuvre le don du vivant mais également à destination des équipes de direction des établissements de santé. Cependant, sont visés quatre types de don du vivant : les organes, les cellules souches hématopoïétiques, les gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) et les embryons. Le don de selles n'est pas mentionné.(109)

Une autre préconception récurrente concerne le don en lui-même. Nombreuses sont les personnes réticentes à l'idée de conserver leurs selles dans un petit récipient et de les transporter. La question de la praticité du matériel employé et de l'éventuelle manipulation est souvent évoquée. Pour répondre à ces interrogations et pallier à certains obstacles, nous avons élaboré un document d'information à destination des donneurs résumant les informations essentielles ainsi qu'un kit de don.

**La transplantation de microbiote fécal**

**Le microbiote, c'est quoi ?**

Il correspond à l'ensemble des micro-organismes qui vivent dans l'intestin et joue un rôle dans la lutte contre les pathogènes, la maturation du système immunitaire, la digestion et le développement du tube digestif.

Le *Clostridium Difficile* est une bactérie dont les toxines attaquent la muqueuse de l'intestin et déséquilibrent le microbiote.

**Vos selles sont un don !**

**La TME comme traitement**

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré par la bactérie.

Le don peut provenir d'un proche ou d'un donneur anonyme. Ce dernier sera soumis à un questionnaire détaillé ainsi que des bilans et dépistages sur le sang et les selles.

**Comment ça se passe ?**

**Etape 1**  
**Questionnaire de préselection**

Certains facteurs vous excluent de la liste de donneurs potentiels tels qu'une pathologie chronique connue, la prise d'antibiotiques dans les 3 derniers mois ou des voyages dans des zones à risques.

**Etape 2**  
**Examens biologiques**

Vous devrez réaliser un bilan sanguin standard, un dépistage sanguin infectieux ainsi qu'un examen bactériologique des selles en laboratoire d'analyses médicales maximum 21j avant le don.

**Etape 3**  
**Jour du don**

Un questionnaire permettant de retracer vos derniers jours devra être complété. Un kit vous sera fourni dans lequel vous rapporterez votre don à la pharmacie de l'hôpital.

**Le don de selles est indolore et facile.**

**CONTACTEZ-NOUS**

Pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse - 04 72 07 18 89  
Service d'hépatologie et gastroentérologie - 04 26 73 28 88  
Service des maladies infectieuses et tropicales - 04 72 07 11 07  
pff.fr

Figure 32: Recto et verso du document d'information à destination des donneurs

Le kit de don quant à lui contient une fiche d'information, des gants, des étiquettes pour une meilleure traçabilité, et un contenant. Le don est facilité par l'usage du Fecotainer®, un contenant solide, dépliable à fermeture hermétique qui peut tenir dans une enveloppe. Il ne nécessite pas de manipulation directe des selles et limite de ce fait les contaminations et l'éventuelle aversion évoquée à différentes reprises. Il peut contenir jusqu'à 700 mL.

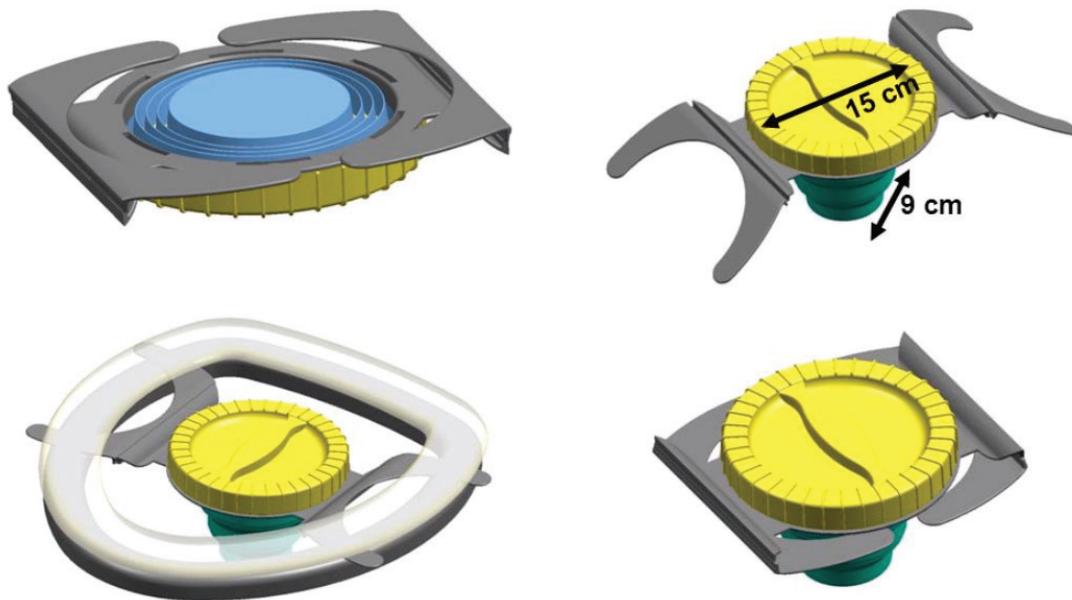


Figure 33 : Modélisation du Fecotainer®

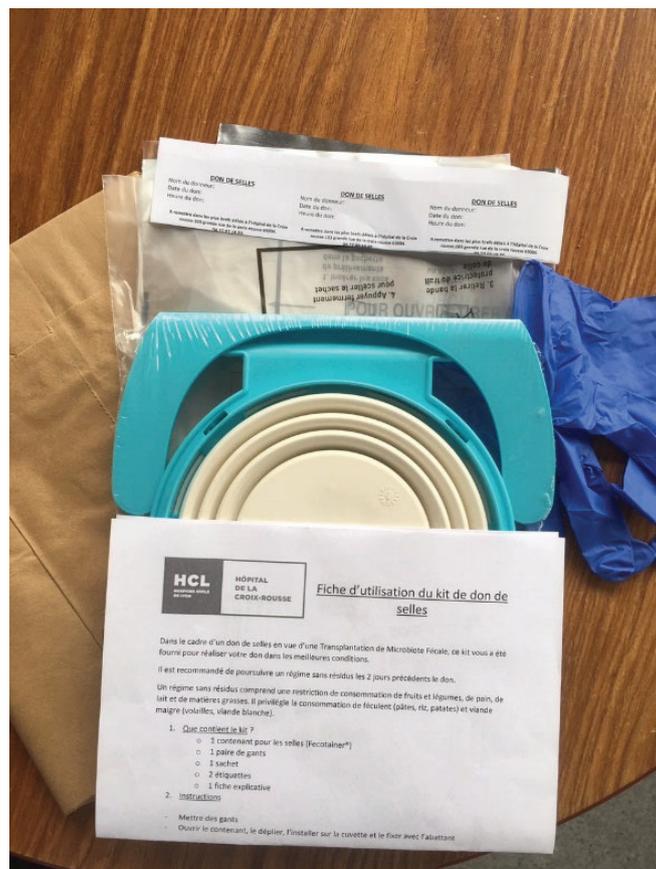


Figure 34: Contenu du kit de don de selles

<p style="text-align: center;"><b><u>DON DE SELLES</u></b></p> <p>Nom du donneur: Date du don: Heure du don:</p> <p style="text-align: center;">A remettre dans les plus brefs délais à l'hôpital de la Croix rousse.103 grande rue de la croix rousse 69004. 04.72.07.18.89</p>
--

*Figure 35: Etiquettes contenues dans le kit de don de selles*

De plus, il est arrivé auparavant qu'un patient se perde en apportant son don à l'hôpital. C'est pourquoi un plan de l'emplacement de la pharmacie au sein de l'hôpital de la Croix-Rousse se trouve au dos de la fiche afin d'éviter que cette situation ne se reproduise. Il est nécessaire d'optimiser la réalisation du don et son acheminement afin de respecter le délai de 6 heures entre l'émission du don et son administration ou sa congélation.

# Fiche d'utilisation du kit de don de selles

Dans le cadre d'un don de selles en vue d'une Transplantation de Microbiote Fécal, ce kit vous a été fourni pour que vous réalisiez votre don dans les meilleures conditions.

Il est recommandé de suivre un régime sans résidu les 2 jours précédant le don.

Un régime sans résidu comprend une restriction de consommation de fruits et légumes, de pain, de lait et de matières grasses. Il privilégie la consommation de féculents (pâtes, riz, pommes de terre) et viande maigre (volaille, viande blanche).

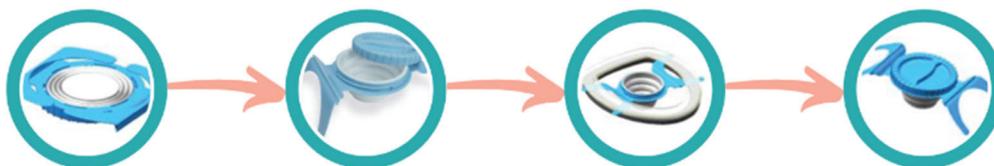
## Que contient le kit ?

- 1 récipient pour les selles
- 1 paire de gants
- 1 sachet
- 2 étiquettes
- 1 fiche explicative

## Instructions

- Se laver les mains et mettre des gants
- Ouvrir le contenant et vérifier qu'il est intact
- Tirer le petit récipient blanc vers le bas jusqu'à ce qu'il soit entièrement déplié, et déplier les anses
- Soulever la lunette des toilettes et placer le récipient en dessous, rabaisser ensuite la lunette des toilettes
- Faire votre don dans le récipient

*Attention, il ne doit pas contenir d'urines, uniquement des selles.*



- Revisser le couvercle sur le récipient dans le sens horaire
- Compléter et coller une étiquette sur le contenant
- Rabattre les anses du récipient et le placer dans le sachet fourni
- Coller l'autre étiquette complétée sur le sachet

**Veillez déposer votre don à la pharmacie de l'hôpital au plus vite.**

# Fiche d'utilisation du kit de don de selles

## Pharmacie centrale de la Croix rousse :

Hôpital de la Croix-Rousse  
103, Grande-Rue de la Croix-Rousse - Lyon 04  
Situation dans l'hôpital : bâtiment L  
Côté Boulevard des canuts

04 72 07 18 89

**A l'interphone, sonnez au secrétariat.**



Figure 36: Fiche d'utilisation du kit de don de selles

## 2.2 Amélioration du processus interne

### 2.2.1 Parcours informatisés

Afin d'optimiser la pratique, des parcours pour le patient receveur et le donneur ont été développés sur Easily®. Cette plateforme permet la prise en charge des patients dans le milieu hospitalier par une informatisation des dossiers. Initialement développée en 2012 par les équipes des HCL, elle a été conçue au plus près du terrain en collaboration avec des dizaines de professionnels de santé (médecins, infirmiers, aide-soignants, secrétaires...) appartenant à des établissements de toutes tailles. A partir de 2016, elle a été diffusée à d'autres hôpitaux. Cette interface propose des outils permettant de visualiser et ordonner les informations essentielles du patient, par exemple des résultats de laboratoire, les dossiers cliniques, dossiers de soins et prescriptions. L'interface permet également de gérer les courriers médicaux et les rendez-vous entre autres. En étant une plateforme partagée, elle permet un travail collaboratif via des portails dont le contenu est adapté en fonction du métier de l'utilisateur.

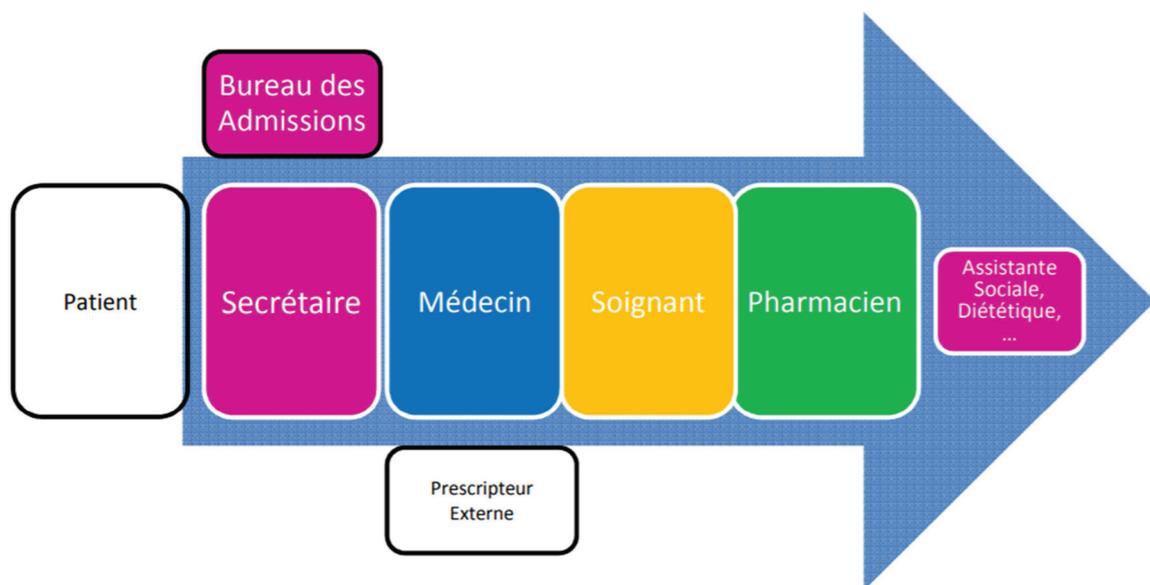


Figure 37: Schéma des portails métiers du système Easily®

Un parcours patient ou donneur est un parcours standardisé qui permet de protocoliser les étapes de la prise en charge, et d'éviter les ruptures et discontinuités. Il représente un moyen d'organiser les différents acteurs et de gérer la chronologie générale en respectant les délais nécessaires. Le parcours est accessible par tous les professionnels de santé impliqués et leur permet d'accéder aux informations en direct. Il est possible de planifier les actions à venir de chacun et les étapes à suivre, ainsi que de mettre des « rappels ». Dans le parcours du patient receveur, deux étapes sont paramétrées comme limitantes : la consultation de validation de l'indication et l'hospitalisation conventionnelle. Sans feu vert, le parcours ne peut pas continuer. Pour ce qui concerne le parcours du donneur, les étapes limitantes sont le remplissage du questionnaire de pré-sélection et l'accord du médecin traitant pour le don suite à l'analyse des bilans médicaux.

Différents documents nécessaires sont directement téléchargeables et imprimables depuis la plateforme. S'y trouvent notamment un modèle d'ordonnance pour les donneurs et receveurs, les documents d'information et un modèle de consentement pour les donneurs et patients receveurs pour indication d'ICDR et pour d'autres indications.

Le parcours Easily® permet également de garder les traces du processus dans les dossiers médicaux des receveurs et donneurs.(110)

Propriétés Construction Validations Statistiques Simulation

CONTENU DU PROTOCOLE INSÉRER Actes Protocole

1	🔍 Consultation de validation de l'indication 📅 J0	J 0
	Fiche information et consentement 2 étapes ▲	J 1
2	📄 TMF C.DIFFICILE.pdf J1	
	📄 consentement receveur.pdf J1	
3		J 2
4		J 3
5	🏥 Réservation hospitalisation conventi... J4 J21	J 4
	🏥 Hospitalisation Conventiennelle 📅 J5 J42	J 5
6	📄 Ordonnance J5 J42	
	📄 Modèle Ordonnance TMF HCL.docx J5	
	🔍 Préparation pharmaceutique J6 J43	J 6
	🏥 Administration traitement selon prescripti... J6 J49	
7	Voie entérale 2 étapes ▼	
	Lavement 2 étapes ▼	
	Coloscopie 2 étapes ▼	
8	📄 documents de sortie J7	J 7
9		J 8
10		J 9
11		J 10

Mois 1

Figure 38: Contenu du protocole retraçant le parcours du patient receveur sur la plateforme Easily®

Propriétés		Construction		Validations		Statistiques		Simulation		
CONTENU DU PROTOCOLE										
								INSÉRER	Actes	Protocole
1		Questionnaire pré selection.pdf	J0						J 0	
2		Consultation	J1 J10						J 1	
3		Tract donneur TMF .pdf	J2 J10						J 2	
4									J 3	
5									J 4	
6		Examen clinique	J5 J18						J 5	
7		ordonnance-donneur-tmf.pdf	J5 J18						J 6	
8		Accord médical pour le don suite aux bilans	J7 J18						J 7	
9		Kit de don	J8 J21						J 8	
10		Fiche d'utilisation du kit de don de selles ...	J8 J21						J 9	
11		Questionnaire pré don.pdf	J10 J26						J 10	
12		Don	J10 J26						J 11	
13									J 12	
14									J 13	
15									J 14	
16									J 15	
17									J 16	

Figure 39: Contenu du protocole retraçant le parcours du donneur sur la plateforme Easily®



## **Consentement éclairé pour sujet donneur de selles pour transplantation de microbiote fécal**

Je soussigné(e) ..... déclare avoir été informé(e) par le docteur ..... du service ..... du Groupement Hospitalier ..... des Hospices Civils de Lyon des modalités de recueil et de qualification des selles en vue d'une transplantation de microbiote fécal (TMF) et du traitement des données personnelles et médicales qui en sont issues.

### **Risques liés à la technique**

Le seul risque lié au don de selles est celui lié aux prélèvements sanguins.

### **Je comprends :**

1. qu'afin que mes selles puissent être utilisées pour traiter un patient, je devrais bénéficier de deux consultations médicales (consultation d'éligibilité et consultation avant le premier don), d'examens sérologiques (prise de sang) de dépistage de plusieurs maladies notamment infectieuses, d'examens de selles et de dépistages de l'infection à Covid-19 (test nasopharyngé à l'étape de qualification et le jour du dernier don) (liste ci-jointe)
2. Qu'un test PCR sur chaque don de selles sera effectué
3. Que tous les résultats me seront communiqués
4. que seuls les médecins en charge des TMF sélectionnent les patients qui vont bénéficier de la TMF
5. que des échantillons de selles de chaque don seront conservées pour 1/réitérer les tests de qualification en cas d'effet indésirable avéré chez un receveur et 2/ des recherches scientifiques sur le microbiote fécal et la TMF

En signant le présent document ci-dessous, je certifie être majeur et avoir compris le processus du don de selles pour TMF et je consens à me soumettre à tous les examens prévus dans ce cadre.

Je reconnais qu'il m'a été possible de poser toutes les questions sur ce sujet.

Dans le cadre de cette procédure, une analyse des données recueillies sera réalisée. Un traitement informatique des données nominatives sera effectué en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 "Informatique et Liberté" du 06 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 06 août 2004.

Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette procédure et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Signature du donneur : .....

A ..... le .....

Signature du médecin :

Je soussigné, Docteur .....reconnais avoir expliqué à M. .... l'organisation du don de selles qui lui était proposé. J'en ai expliqué les risques potentiels, les complications éventuelles et le patient m'a indiqué qu'il avait compris l'ensemble des informations que je lui avais communiquées.

Signature : .....

A ..... le .....

*Figure 40 : Consentement éclairé pour sujet donneur de selles pour transplantation de microbiote fécal*



## Consentement éclairé pour sujet receveur de transplantation de microbiote fécal

Je soussigné(e) ..... déclare avoir été informé(e) que je souffre d'une infection à *Clostridioïdes difficile* récidivante.

J'autorise les services compétents du Centre Hospitalier ..... à effectuer sur ma personne une transplantation de microbiote fécal (TMF), c'est-à-dire l'administration d'une préparation pharmaceutique à base de selles.

Je comprends :

1. que tout retard à cette TMF est de nature à compromettre mes chances de guérison,
2. qu'aucun praticien ne procédera à des soins qu'il considérerait comme outrepassant ses capacités et ses compétences,
3. que cette TMF consiste à m'administrer une préparation au moyen d'un lavement par voie rectale, d'une coloscopie ou d'une sonde naso-gastrique ou naso-duodénale,
4. que les médecins ne peuvent pas garantir la réussite absolue de cette tentative de traitement,
5. qu'il me sera demandé de revenir en consultation dans le Centre Hospitalier afin de vérifier à des temps réguliers que mon état de santé s'est amélioré ou non,

### Le donneur

On m'a informé :

- que ce donneur n'est pas porteur des signes cliniques et biologiques d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin au moment du don des selles,
- que cette préparation est constituée de selles sur lesquelles sont pratiquées des analyses biologiques permettant d'éliminer le risque de transmission :
  - o des virus suivants : VIH1, VIH2, HTLV1, HTLV2, hépatite A, hépatite B, hépatite C, hépatite E, CMV
  - o des bactéries suivantes : *Treponema pallidum*, *Clostridium difficile*, bactéries entéropathogènes, et en particulier *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, et *Salmonella*
  - o des parasites suivants : *Strongyloïdes stercoralis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora*,

*Isospora, Cryptosporidium, microsporidies, Giardia intestinalis.*

Je connais le donneur des selles qui feront l'objet de cette préparation et j'approuve ce choix.

Je ne connais pas le donneur de selles, mais je consens à ce que cette TMF soit effectuée avec un donneur anonyme dès lors que toutes les précautions à l'égard du risque de transmission de maladies infectieuses ont été prises.

### **Risques liés à la technique**

Cette procédure de TMF est réalisée au plan international depuis plusieurs années et, si actuellement elle est considérée comme incapable de transmettre certaines maladies, ce risque ne peut être totalement exclu, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse ou d'une autre maladie.

En ce sens, si les données scientifiques entourant les TMF, sont, dans l'état actuel de nos connaissances, parfaitement rassurantes, il n'est pas possible d'exclure un risque de complication infectieuse ou immunitaire.

En signant le présent document ci-dessous, je certifie être majeur et avoir compris le projet thérapeutique de TMF et je consens à ce qu'il soit effectué sur ma personne.

Je reconnais qu'il m'a été possible de poser toutes les questions sur ce sujet.

Dans le cadre de cette procédure, une analyse des données recueillies sera réalisée. Un traitement informatique des données nominatives sera effectué en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 "Informatique et Liberté" du 06 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 06 août 2004.

Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette procédure et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Signature du patient : .....

A ..... le .....

Signature du médecin :

Je soussigné, Docteur .....reconnais  
avoir expliqué à M. .... l'organisation du traitement  
qui lui était proposé et en particulier la TMF à laquelle nous envisageons de procéder. J'en ai  
expliqué les risque potentiels, les complications éventuelles y compris en cas d'absence de  
traitement et le patient m'a indiqué qu'il avait compris l'ensemble des informations que je lui  
avais communiquées.

Signature : .....

A ..... le .....

*Figure 41 : Consentement éclairé pour sujet receveur de TMF pour ICDR*

### 2.2.2 Protocoles

Nous avons rédigé des protocoles de préparation de suspensions fécales en accord avec les données issues de la littérature scientifique et selon les pratiques habituelles au sein de l'hôpital Croix-Rousse. Une telle démarche est un pas vers l'uniformisation des pratiques par le biais d'un document précis, simple et court. La formule contient les selles du donneur, du chlorure de sodium. Le matériel pour la préparation et le conditionnement est listé et suivi des protections nécessaires pour le préparateur, à savoir une charlotte, un masque, des lunettes, des surchaussures, une surblouse et deux paires de gants. S'en suivent des consignes pour la préparation du champ de travail et du matériel qui varie en fonction de la voie d'administration envisagée. Par exemple, il faudra prévoir une poche en cas de lavement, ou des seringues et des bouchons pour une coloscopie. Pour ce qui concerne la préparation de la suspension fécale, toutes les étapes du remplissage de l'ordonnancier au prélèvement pour l'échantillothèque sont expliquées. De manière similaire à la préparation du matériel, le conditionnement et l'étiquetage est détaillé pour les différentes voies d'administration. Pour finir, les opérations finales telles que le nettoyage des surfaces ou la livraison des préparations sont listées.

Une procédure de nettoyage a également été proposée. Un exemplaire est présent au niveau du préparatoire et dans le bureau du pharmacien titulaire, ainsi que sur le répertoire interne du service. L'objectif est d'assurer un nettoyage de la zone de travail du préparatoire permettant d'éviter les contaminations et ainsi assurer une qualité optimale aux préparations. Le document aborde le nettoyage avant et après préparation et détaille également le matériel employé.

	<b>PROTOCOLE DE PREPARATION D'UNE SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL POUR ADMINISTRATION EXTEMPORANEE</b>		Page <b>118</b> sur <b>187</b>
	Mode opératoire	Version n° 1- du 01/08/2020	DRF333
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN			

## SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL

---

### 1) Formule

**Référence** : Préparation Magistrale.

- La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM juin 2015.

Batista R et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr 2015.

NB : le délai entre le recueil des selles et l'administration doit être de moins de 6h si possible (24h max si conservation des selles à +4°C).

- 
- |                      |              |
|----------------------|--------------|
| - Selles de donneur  | 50 à 150g    |
| - NaCl 0,9% versable | 200 à 500 mL |
- Environ 50g de selles pour 200 mL
- 

### 2) Matériel

- Protections : sorbonne, charlotte, casaque, masque, lunettes, gants à UU
- 2 champs 35x45
- 1 paquet de compresses stériles 10x10 tissé
- Blender et bol à UU rincé au NaCl 0,9%
- NaCl 0,9% 500 ml versable
- Entonnoir plastique décontaminé à l'alcool 70° puis rincé au NaCl 0,9% stérile
- 5/6 seringues 50 mL embout luer excentré, bouchon luer et 1 prolongateur ou poche à lavement de 500 mL ou poche de nutrition entérale ou 5/9 seringues de nutrition entérale + bouchons + tubulure d'administration Cair
- 1 sac à déchets jaune + carton DASRI

- 2 pots stériles bouchon rouge + 2 cryotubes
- sac pour emballage final
- Fiche de fabrication, étiquettes, prescription
- Balance Sartorius (ED3202S-OCE)

### **3) Mode opératoire**

- Se laver les mains + friction SHA. Mettre les surchaussures, revêtir la tenue de protection
- Préparer l'espace de travail : Nettoyer/décontaminer la sorbonne (spray désinfectant) puis installer un champ stérile ; installer un champ stérile sur la paillasse
- Préparer le matériel : Tarer le bol du blender avec le couvercle et imprimer le ticket de pesée. Monter le blender et tester son fonctionnement. Déposer le matériel dans la sorbonne, mettre une compresse dans l'entonnoir en vue de la filtration. Vider 1 flacon de NaCl 0,9% dans un erlenmeyer et positionner l'entonnoir sur le flacon vide.
- Préparation de la suspension :  
Dans la sorbonne : prélever un échantillon du don et l'introduire dans 1 des cryotubes et mettre ce dernier dans un pot bouchon rouge. Etiqueter.  
  
Introduire les selles dans le Blender et peser le Blender. Noter la masse sur la fiche de fabrication  
  
Ajouter du NaCl 0,9% et homogénéiser pendant 1 à 2 minutes à raison de 1/4 à 1/6 p/v (suspension liquide-pâteuse type bouillie). La préparation pour endoscopie doit être plus fluide que celle pour lavement. Noter le volume total de NaCl 0,9% sur la fiche de fabrication  
  
Filtrer la suspension sur la gaze positionnée sur l'entonnoir au-dessus du flacon de NaCl 0,9% vide. Changer la compresse si besoin.  
  
Conserver un échantillon de pour l'échantillothèque dans un cryotube. Etiqueter.

- Conditionnement :

a/ si administration par poche de nutrition ou par lavement : transvaser la suspension dans le poche adaptée. Fermer précautionneusement. Déposer sur le champ stérile et étiqueter.

b/ si administration par coloscopie ou par seringue de nutrition : adapter une tubulure compatible avec la seringue et aspirer la suspension jusqu'à 50 mL. Déposer les seringues sur le champ stérile et étiqueter.

c/ Emballer dans un sac plastique zippé et apposer une étiquette

- Délivrance :

Joindre la fiche d'aide à l'administration et la fiche de suivi de l'administration et transporter la préparation rapidement dans le service ou les prévenir.

- Opérations finales :

Nettoyage et élimination des déchets : essuyer l'entonnoir avec une compresse, le laver sous le robinet et le laver au lave-instruments.

Jeter le bol du blender et tout matériel entré en contact avec les selles dans le sac jaune DASRI

Nettoyer la sorbonne avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses

Nettoyer la paillasse avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses

Jeter les compresses dans le sac jaune ainsi que les gants et la casaque, fermer le sac jaune et le carton DASRI et le déposer à l'extérieur de la pharmacie près des poubelles

Compléter le registre de l'échantillothèque et déposer les échantillons dans le congélateur - 80°C au sous-sol

Compléter le registre informatique des échantillons du congélateur

#### 4) Etiquetage de la préparation :

HCL- PUI Hôpital Croix Rousse – 69317 LYON  
cedex 04

**SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL**

**x ML**

Seringue poche x mL – Voie duodénale ou rectale  
ou entérale

Selles de donneur .....g

NaCl 0,9% ..... mL

Lot : N° Dispensation :

Utiliser avant le :

Conservation à 4°C

BIEN AGITER AVANT EMPLOI

**Ne pas dépasser la dose prescrite**

#### 5) Conservation - Péréemption

Péréemption : 6 heures à température ambiante calculée à compter de l'heure d'émission des selles

A +4°C : 24 heures

#### 6) Contrôles:

Caractères organoleptiques

#### 7) Indications – Posologie – Mode d'emploi :

Infections récidivantes à *C difficile*

MICI

Autres indications

---

---

*Figure 42 : Protocole de préparation de suspension de microbiote fécal pour administration extemporanée*

### 2.2.3 Documents d'accompagnement à l'administration

Des procédures d'aide à l'administration pour chaque voie sont jointes à la préparation avant la livraison au service afin de guider le personnel. La TMF n'étant pas un soin de routine, ces procédures assurent la bonne délivrance du traitement et l'uniformisation des pratiques. Elles ont été rédigées selon les informations de la littérature scientifique et les pratiques de l'hôpital. Le matériel tel que le contenu du chariot médical ou les seringues nécessaires à l'administration est précisé avant d'aborder les modalités de l'administration spécifiques à chaque méthode. Des conseils sur les gestes à réaliser après l'administration sont également ajoutés tels que par exemple l'automassage rotatif du ventre après un lavement ou le repos les jambes tendues et le suivi du patient pendant 2h.

	<b>Administration de Microbiote Fécral par sonde naso-duodénale (ou naso-gastrique)</b>		
	Mode opératoire	Version n° 1- du 30/10/2019	DRF321
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : Médecins HGE	
<b>Destinataire</b> : unité de soins			

### Objet et champ d'application

Cette procédure a pour objet de définir et de décrire les modalités d'administration d'une TMF par voie haute, via une sonde naso-duodénale ou naso-gastrique afin d'assurer la sécurité et l'efficacité maximale de cette administration.

### Contenu du document

#### Matériels

La préparation est conditionnée par la pharmacie dans des poches de nutrition ou dans des seringues de nutrition entérale avec adaptateur EnFit.

La poche ou les seringues sont ensuite connectées à la sonde de nutrition naso-duodénale ou naso-gastrique.



#### Administration

Un inhibiteur de la pompe à protons est administré la veille et 2-3h avant l'intervention.

L'intervention est réalisée à jeun.

La sonde doit être positionnée correctement dans le duodénum, un contrôle radiologique est recommandé.

Le patient est gardé en position assise pendant toute l'intervention et au moins 2 heures après pour éviter les reflux.

- Administration de la suspension par la sonde de nutrition naso-duodénale doucement, à un débit de 2 min pour 50 mL.
- Faire une pause de 30 min après l'administration des 100 premiers mL.
- Les patients sont autorisés à boire durant l'administration
- A la fin de l'administration, la sonde est rincée au sérum physiologique à raison de 50mL
- Elle est laissée en place pendant 30 min avant d'être retirée.
- Surveillance du patient pendant 2 heures.
- L'alimentation solide est à éviter pendant l'administration et les 2h suivantes

Suivi immédiat

Une fiche de suivi post-administration est complétée et adressée à la pharmacie au départ du patient.

### Définitions et abréviations

### Documents de références

### Documents Associés

Fiche de suivi de l'administration

**Auteurs :** Gilles LÉBOUCHER, Nicolas BENECH

**Contacts :** Gilles LÉBOUCHER, Pharmacien

**Date de 1<sup>ère</sup> version :** 30octobre 2019

**Mots clés :** TMF, voie entérale, sonde naso-duodénale, sonde naso-gastrique, *Clostridioides difficile*

*Figure 43: Procédure d'administration de microbiote fécal par sonde naso-duodénale ou naso-gastrique*

	<b>Administration de Microbiote Fécal par lavement</b>		
	Mode opératoire	Version n° 1- du 30/10/2019	DRF320
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : Médecins HGE	
<b>Destinataire</b> : unités de soins			

### Objet et champ d'application

Cette procédure a pour objet de définir et de décrire les modalités d'administration d'une TMF par voie basse, via un lavement afin d'assurer la sécurité et l'efficacité maximale de cette administration.

### Matériels

La préparation est conditionnée à la pharmacie dans une poche à lavement remplie à 350 mL munie d'une canule rectale lubrifiée.

Un chariot médical contenant des lingettes absorbantes, des gants et des serviettes peut être préparé pour faciliter l'administration.

Un pied à perfusion est utilisé pour suspendre la poche à lavement durant l'administration.

### Administration

Le patient est installé en position fœtale sur le côté gauche, de préférence dans un lit légèrement incliné vers la tête pour aider le lavement.

Il est possible d'utiliser un anesthésique local une heure avant l'intervention.

- Insertion de la canule
- Délivrance lente de la préparation en continu
- Si le patient se plaint d'une sensation d'urgence ou de plénitude, pause dans la délivrance, attendre quelques minutes que la sensation s'estompe.
- A la fin de l'administration de la poche, le patient doit idéalement garder la préparation 2 heures.
- Un Automassage rotatif du ventre pendant une trentaine de minutes suite à l'administration est proposé
- Faire tourner le patient de 45° : de la gauche, puis sur le dos, puis à droite toutes les demi-heures pour aider la préparation à remonter dans le colon
- Suivi pendant 2 heures

Suivi immédiat

Une fiche de suivi post-administration est complétée et adressée à la pharmacie au départ du patient.

## Définitions et abréviations

## Documents de références

## Documents Associés

Fiche de suivi de l'administration

**Auteurs :** Gilles LÉBOUCHER, Nicolas BENECH

**Contacts :** Gilles LÉBOUCHER, Pharmacien

**Date de 1<sup>ère</sup> version :** 30 octobre 2019

**Mots clés :** TMF, lavement, *Clostridioides difficile*

*Figure 44: Procédure d'administration de microbiote fécal par coloscopie*

	<b>Administration de Microbiote Fécal par coloscopie</b>		
	Mode opératoire	Version n° 1- du 30/10/2019	DRF319
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : Médecins HGE	
<b>Destinataire</b> : services d'HGE			

### Objet et champ d'application

Cette procédure a pour objet de définir et de décrire les modalités d'administration d'une TMF par voie basse, via une colonoscopie afin d'assurer la sécurité et l'efficacité maximale de cette administration.

### Contenu du document

#### Matériels

La préparation est conditionnée dans des seringues de 50 mL à embout Luer non luerlock et apportée au bloc endoscopie le jour de l'acte par la pharmacie.

En général, 5 à 6 seringues sont administrées.

#### Administration

Le patient est sous anesthésie générale.

Les insufflations de CO<sub>2</sub> sont privilégiées par rapport à l'air pour créer des conditions anaérobies favorables.

- Le coloscope est inséré jusqu'à la partie terminale de l'iléum
- Au cours du retrait du coloscope, les seringues sont administrées une à une dans le canal opérateur.
- Après la dernière seringue, nettoyage de la tubulure avec une solution de NaCl 0,9%
- Les instruments sont retirés et l'excès de gaz aspiré
- Le patient se repose les jambes tendues
- Suivi pendant 2 heures

#### Suivi immédiat

Une fiche de suivi post-administration est complétée et adressée à la pharmacie au départ du patient.



**Définitions**

**et**

**abréviations**

**Documents**

**de**

**références**

**Documents Associés**

Fiche de suivi de l'administration

**Auteurs** : Gilles LÉBOUCHER, Marielle GUILLET

**Contacts** : Gilles LÉBOUCHER, Pharmacien

**Date de 1<sup>ère</sup> version** : 30 octobre 2019

**Mots clés** : TMF, Coloscopie, *Clostridioides difficile*

*Figure 45: Procédure d'administration de microbiote fécal par coloscopie*

Une fiche à compléter après administration est également jointe aux suspensions avant la livraison au service. Elle permet de retracer les administrations et les effets indésirables immédiats. Ce document est à compléter par le service et à retourner au service de pharmacie par courrier interne afin qu'il soit joint au dossier de lot.

	<b>FICHE DE SUIVI D'UNE ADMINISTRATION D'UNE TMF</b>		DRF322
	Formulaire	Version n° 1- du 01/08/2020	Page <b>130</b> sur <b>187</b>
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN ; unités de soins			

Identité du receveur : .....

Date de l'administration : ..... Heure : .....

Voie d'administration : .....

Durée de l'administration : .....

Durée de rétention du lavement : .....

Effets indésirables immédiats observés :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Diarrhées     | <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales |
| <input type="checkbox"/> Constipations | <input type="checkbox"/> Crampes abdominales  |
| <input type="checkbox"/> Ballonnements | Autres : .....                                |

Surveillance du patient pendant 2h.

Merci de renvoyer cette fiche adressée au Dr Gilles Leboucher à la pharmacie par courrier interne ou par mail ([gilles.leboucher@chu-lyon.fr](mailto:gilles.leboucher@chu-lyon.fr)).

*Figure 46: Fiche de suivi d'administration d'une TMF en cours de rédaction*

### III. STRUCTURATION DE L'OFFRE DE TMF AU SEIN DE L'HÔPITAL DE LA CROIX-ROUSSE

La TMF étant une activité nouvelle, particulière et à risque, il est nécessaire de la structurer davantage au sein des HCL. De plus, conformément au décret sur les pharmacies à usage intérieur paru au Journal officiel le 21 mai 2019, une autorisation de l'Agence Régionale de Santé est indispensable pour la préparation et l'administration des suspensions fécales, la sous-traitance et l'ouverture d'une banque de selles. Le décret refond le régime d'autorisation des activités et liste celles comportant des risques particuliers dont l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans. Ainsi, les activités comportant des risques particuliers concernées sont notamment : les préparations stériles, les préparations magistrales produites à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ; la reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante ; la réalisation des préparations hospitalières, de médicaments radiopharmaceutiques et de médicaments expérimentaux (art. R. 5126-33). Les PUI exerçant ces activités à la date de publication du décret devront être titulaires d'une nouvelle autorisation au plus tard le 31 décembre 2021.(111)

J'ai mené un travail en plusieurs étapes afin de rédiger les dossiers de demande d'autorisation à destination de l'ARS. Dans un premier temps, j'ai segmenté les différentes activités en lien avec la TMF afin de les analyser grâce à la méthode du QQQQCP qui permet de visualiser une action ou une situation dans son ensemble de manière constructive et d'identifier les sources de problèmes. Le nom de la méthode vient de son acronyme :

- Q - Quoi : objet, action, phase, opération, risques...
- Q - Qui : acteurs, services concernés, responsables...
- O - Où : lieu, distance, poste de travail...
- Q - Quand : moment, planning, durée, fréquence, prévisibilité...
- C - Comment : matériel, équipement, moyens nécessaires, manières, modalités, procédures.
- P - Pourquoi : motivations, motifs, etc.

Avant la rédaction des dossiers, nous avons pensé et développé les différents outils présentés précédemment afin de résoudre les problèmes identifiés. Pour finir, les trois activités faisant l'objet d'une demande auprès de l'ARS (préparation de suspensions de microbiote fécal pour TMF, sous-traitance de préparation, ouverture d'une banque de selles) ont été décrites à partir du QQQQCP en prenant en compte les nouveaux outils de manière logique permettant leur évaluation.

## 1. Dossier de demande d'autorisation de réalisation d'une activité nouvelle : préparation de suspensions de microbiote fécal pour TMF

### 1.1 Information receveur

Le patient reçoit toutes les informations théoriques et pratiques concernant son parcours dans le cadre de la TMF au cours de sa consultation durant laquelle son médecin lui remet sa prescription.

Le dépliant d'information est proposé lors de cette étape et permet au patient de conserver un résumé des informations principales sous format papier ainsi que les informations des interlocuteurs à contacter en cas de questions ou d'urgence, ce dépliant contient un rappel sur le rôle du microbiote intestinal, le principe de la TMF, le processus de préparation de la suspension et son administration, les effets indésirables potentiels et les exigences pour les donneurs potentiels. Des conseils sont également communiqués au dos du document.

### 1.2 Sélection donneur

Le donneur peut être ciblé dans l'entourage du patient receveur ou ne pas être apparenté à lui. L'anonymat du donneur doit être assuré selon l'article L. 1211-5 du CSP. Ce dernier est également tenu de signer des documents de consentement et d'autorisation. Un support contenant les informations essentielles sur le principe de la TMF ainsi que le parcours et les critères d'exclusion du donneur est mis à disposition de toute personne considérant réaliser un don de selles.

Le profil idéal du donneur est le suivant :

- 18 – 65 ans
- Absence de pathologies chronique

- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de séjour à l'étranger (dans un pays à risque infectieux) dans les 3 mois précédents le don
- Absence d'hospitalisation à l'étranger (dans un pays à risque infectieux) dans les 12 mois précédents le don
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux

La sélection est constituée de plusieurs étapes. Premièrement, un questionnaire de présélection est complété par chaque donneur potentiel lors d'un entretien médical afin de confirmer l'absence de contre-indications et limiter la transmission d'agents pathogènes.

Informations	Critères d'exclusion au don	Critères de sélection avec appréciation individuelle
Comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don</li> <li>■ <b>Pathologie chronique connue</b></li> <li>■ <b>Antécédent de fièvre typhoïde</b></li> </ul>	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- MICI (lien de parenté)</li> <li>- maladies auto-immunes (lien de parenté)</li> <li>- cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)</li> </ul> Donneurs avec antécédents personnels d'hypertension artérielle ou hypercholestérolémie non compliquée
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un <b>traitement au long cours</b> <sup>1</sup> Prises d'antibiotiques dans les 3 mois <sup>1</sup>	Traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie non compliquée
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don</li> <li>■ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale</li> <li>■ <b>Hospitalisations à l'étranger</b> de plus de 24 h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)<sup>2</sup></li> </ul>	Consommation de gibier (doit faire rechercher une trichinose dans le bilan de dépistage)
Âge	Donneur mineur <sup>3</sup>	Donneur âgé (> 65 ans) <sup>4</sup>
Statut pondéral	Non limitant	Donneur avec IMC > 30 <sup>5</sup>

Figure 47: Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)

A l'issue de l'analyse des informations recensées dans le questionnaire de sélection, ainsi qu'au cours de l'entretien qui s'ensuit, il appartient aux cliniciens de prendre la décision de la sélection ou non sélection des candidats pour effectuer le screening biologique pour le don.

A l'occasion de l'entretien de sélection, il est important de sensibiliser le donneur potentiel sur le fait de limiter toutes contaminations éventuelles jusqu'au jour du don,

en lui fournissant des recommandations dans ce sens (alimentation, voyages, comportements à risques).

Deuxièmement, le donneur doit subir un examen clinique réalisé par un médecin. Ce dernier comporte un examen de la marge anale à la recherche de lésions attribuables au Virus HPV (*Human Papilloma Virus*) ou au virus HSV (*Herpes Simplex Virus*). Ensuite, les dépistages (sanguin et fécal) sont réalisés (selon les tableaux 2 et 3).

	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 <sup>1</sup>
Virus <sup>1</sup>	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) <sup>3</sup>	Norovirus <sup>2</sup> Rotavirus <sup>2</sup> (uniquement si le donneur est un enfant < 8 ans)
Parasites	<i>Strongyloides stercoralis</i> <sup>4</sup> <i>Ambiase</i> <sup>4</sup> <i>Trichinella sp.</i> <sup>5</sup>	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium sp.</i> (Si patient immunodéprimé) <sup>5</sup> <i>Cyclospora sp.</i> <sup>6</sup> <i>Entamoeba histolytica</i> <sup>6,7</sup> <i>Giardia intestinalis</i> <sup>6</sup> <i>Isospora sp.</i> <sup>6</sup> <i>Microsporidies</i> <sup>6</sup>

Figure 48: Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

Bactéries	Méthode recommandée (sur selle) <sup>1</sup>
Bactéries productrices de carbapénémases	
Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	Culture sur deux milieux spécifiques différents (ou méthode moléculaire validée)
<i>Campylobacter sp.</i>	Culture sur milieu spécifique
<i>C. difficile</i>	Culture sur milieu spécifique permettant la germination des spores (ou méthode moléculaire validée)
<i>Salmonella sp.</i>	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
<i>Shigella sp.</i>	Culture sur milieu spécifique
<i>Yersinia sp.</i>	Culture sur milieu CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin)

Figure 49: Méthodes de dépistage des bactéries dans les selles de donneurs sains

Le bilan standard à effectuer chez le donneur présélectionné est le suivant :

- Glycémie à jeun
- Créatinine
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, PAL, bilirubine)
- C-réactive Protéine
- Numération Formule Sanguine
- TP, TCA

Un dépistage de cancer colorectal doit également être réalisé chez le donneur par un test de recherche de sang occulte dans les selles. Selon les résultats du screening biologique et selon l'appréciation de l'investigateur ayant conduit cet entretien, il sera sélectionné définitivement ou non pour le don. Il est important de noter que des ajustements ont été apportés dans le cadre de la pandémie notamment au planning de dépistage : des tests PCR Covid19 devront être réalisés par les donneurs avant le don, et des tests seront réalisés toutes les semaines sur les dons récoltés.

### 1.3 Programmation

La TMF doit être programmée suffisamment en avance afin de permettre aux équipes de soin, au donneur et à la pharmacie de coordonner leurs activités. En effet, un délai de 6 heures entre le don et l'administration de selles fraîches doit être respecté.

### 1.4 Hospitalisation et Préparation du receveur

La TMF doit être réalisée dans un délai de 21 jours suivant le bilan de dépistage sanguin et fécal du donneur. La séquence thérapeutique comporte trois étapes : une antibiothérapie par vancomycine per os, une préparation colique et l'administration de la suspension fécale elle-même.

En accord avec les recommandations européennes, une antibiothérapie par vancomycine per os est recommandée pendant une durée minimum de 4 jours avant la TMF, à la posologie de 125 à 500 mg 4 fois par jour. Un délai de 24 à 72 heures entre la fin de l'antibiothérapie et la TMF est possible mais pas obligatoire.

Il est recommandé de réaliser la préparation colique lors de l'hospitalisation du patient receveur, la veille de la TMF par l'administration, par une solution de préparation colique à base de macrogol (PEG) 3350 ou 4000 associé à des électrolytes.

## 1.5 Recueil et Réception du don

Le jour de la transplantation, juste avant le don, le donneur doit répondre à un questionnaire dans le but de s'assurer de l'absence d'évènement intercurrent entre le bilan clinico-biologique initial et la TMF qui pourrait être susceptible de représenter une contre-indication au don.

Critères de non-sélection	Sélection sur la base d'une appréciation individuelle
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Épisode de diarrhée (&gt; 3 selles molles à liquide/j) chez le donneur</li><li>■ Situations à risque de contamination : Voyage en zone intertropicale Contact avec du sang humain (piqûre, plaie, projection, piercing*, tatouage*, etc.) Comportement sexuel à risque Présence de lésions anales attribuables à HPV ou au virus <i>Herpes simplex</i></li></ul>	<p>Recherche des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Consultation médicale (motif)</li><li>■ Maladie contractée (laquelle, date et durée)</li><li>■ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)</li><li>■ Voyage à l'étranger</li><li>■ Épisode de diarrhée (&gt; 3 selles molles à liquide /j) parmi les membres de l'entourage (notamment enfant en bas âge) dans les 4 semaines précédant le don.</li></ul>

*Figure 50: Questionnaire de sélection/événements depuis la visite de présélection*

Un kit de don contenant un récipient hermétique (Fecotainer®), des gants, un sac hermétique, des étiquettes et une fiche d'instructions est remis au donneur qui effectuera son don à domicile ou au sein de la PUI. Les selles sont émises dans un récipient disposant d'un couvercle hermétique à large ouverture, à usage unique. L'échantillon destiné à la transplantation ne doit pas contenir d'urine et doit être apporté dans les plus brefs délais.

Le kit contenant le don est ensuite immédiatement apporté au rez-de-chaussée de la PUI de l'hôpital de la Croix-Rousse. Le responsable de l'activité est appelé à descendre récupérer le don afin de commencer la préparation de la suspension de microbiote. Le donneur reçoit alors un deuxième récipient afin d'apporter son prochain don.

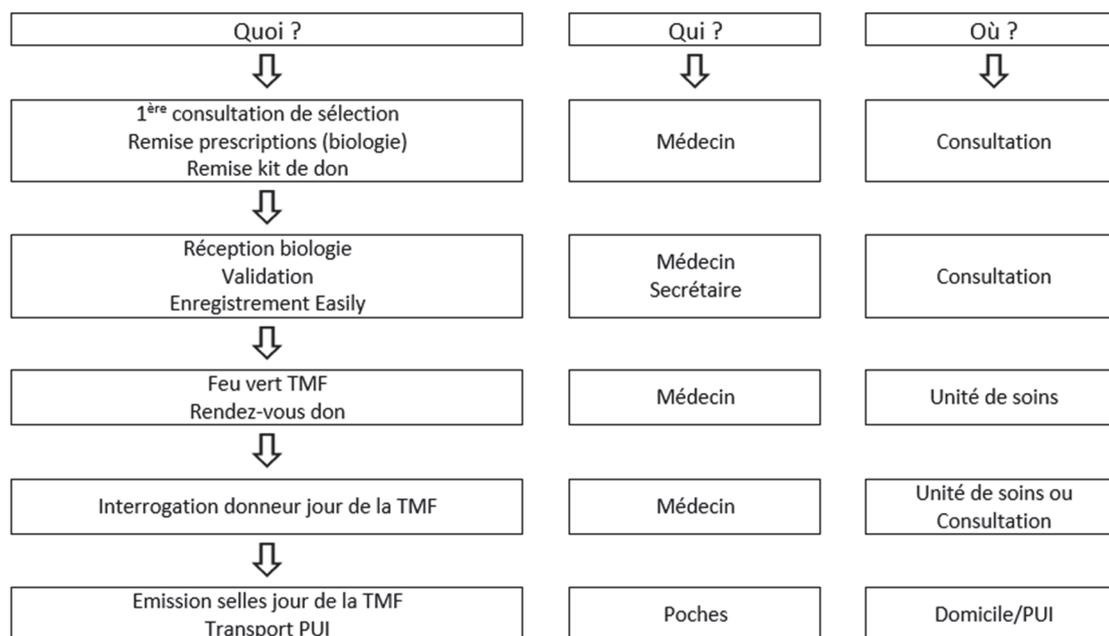


Figure 51: Schématisation du parcours du donneur et des acteurs impliqués

## 1.6 Préparation magistrale

La préparation est réalisée au sein du préparatoire de la PUI dans un poste de travail dédié. Il s'agit d'une sorbonne, ce qui permet d'éviter les risques de contamination croisée et de garantir la protection des personnes. La protection des opérateurs est également assurée par le port d'une casaque, d'une charlotte, d'un masque de protection à usage unique, de lunettes de protection et de gants à usage unique. Concernant les conditions de préparation, toutes les étapes sont réalisées à température ambiante. Aucune étude ne montrant un avantage à réaliser la manipulation en anaérobiose, celle-ci est réalisée en aérobiose.(112) Des procédures de nettoyage des locaux et du matériel sont documentées, garantissant la préparation de toute contamination éventuelle. Un protocole détaillé a été rédigé afin de servir de support de formation et d'évaluation des pratiques, tout en favorisant l'uniformisation des pratiques.

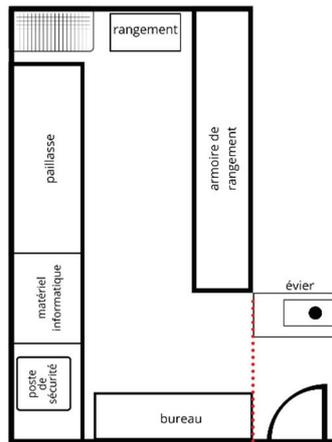


Figure 52: Schéma du préparatoire

Les selles sont diluées dans une solution stérile versable de NaCl à 0,9%, afin de respecter l'isotonie de la préparation. Le don peut être réfrigéré pour minimiser les difficultés organoleptiques. La quantité de selles utilisée varie entre 50 et 150g. L'homogénéisation est réalisée à l'aide d'un mélangeur ou d'un mixeur dont les éléments en contact avec les selles sont lavables ou à usage unique. L'objectif de la dilution est d'obtenir une suspension avec une consistance de type « bouillie liquide » d'un volume compris entre 200 et 500 mL. La préparation est filtrée au moyen de compresses de gaze hydrophile stérile posées sur un entonnoir afin d'éliminer les grosses particules telles que les débris alimentaires non digérés qui pourraient obstruer les systèmes d'administration.

Le conditionnement varie selon la voie d'administration utilisée.

Pour des administrations à l'aide de sondes naso-duodénales ou par coloscopie, le conditionnement est réalisé dans des seringues de 50 à 60 mL (3 à 10 seringues). Ces seringues seront raccordées à la sonde ou au canal opérateur du coloscope. Le conditionnement dans des poches de nutrition entérale peut également être utilisé lors d'une administration par voie naso-duodénale. Ces dernières seront opaques de préférence dans le but d'accroître l'acceptabilité par le patient. Pour des administrations par lavement, le conditionnement est réalisé dans une poche à lavement à usage unique (de 500 mL) disposant d'une tubulure lubrifiée.

La préparation est étiquetée comme une préparation magistrale avec une contre-étiquette indiquant la voie d'administration, le numéro de lot de la préparation et le

numéro d'ordonnancier de dispensation. Un suremballage en polyéthylène est utilisé pour faciliter le transport. Les déchets générés au cours de la préparation sont jetés dans un contenant dédié aux déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés (DASRI) puis suivent le circuit conventionnel des DASRI.

HCL-PUI Hôpital Croix Rouse – 69317 LYON cedex 04

SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL

« Conditionnement » 50mL-« Voie d'admin »

Nom du patient :

Selles donneur : « Poids de selles »g

NaCl 0.9% : « Volume\_NaCl » mL

Lot : N° Dispensation :

Utiliser avant le :

Conservation +4°C, à l'abri de la lumière.

BIEN AGITER AVANT EMPLOI

*Figure 53 : Modèle d'étiquetage de préparation pour TMF*

## 1.7 Système qualité et traçabilité

Les matières premières étant de composition, de volume et de densité variable, et comme nous ne disposons pas à ce jour au sein du service de paramètres physico-chimiques ou microbiologiques standardisés permettant leur qualification ainsi que celle de la préparation, seule une exécution scrupuleuse du protocole de fabrication permet de garantir la reproductibilité et la qualité des préparations. Des contrôles finaux pourront, néanmoins, être pratiqués sur les caractéristiques pharmaco techniques de la préparation (aspect organoleptique, volume, viscosité) dans l'attente de la définition de critères de qualités normalisés comme la densité ou l'Osmolalité.

Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation, pour une administration, deux prélèvements issus du donneur sont conservés à -80°C. D'une part, une fécalothèque qui correspond à 1 à 2 g de selles telles que émises au moment du don, dans un tube de polypropylène. D'autre part, une échantillothèque, constituée de 1 à 5 ml de la préparation magistrale dans un tube en polypropylène.

**TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL  
ECHANTILLON DE LA PREPARATION**

Donneur : «nom\_donneur» née le  
«date\_de\_naissance\_donneur»  
Date de préparation : «date\_de\_preparation»  
N° Lot : «N\_lot»  
Conservation à -80°C pendant au moins 2 ans

*Figure 54: Modèle d'étiquetage d'échantillon de préparation pour TMF*

Pour chaque préparation, un dossier de lot est constitué, contenant divers éléments. Premièrement, des éléments biologiques attestant de la validation des prélèvements de selles et de sang.

Deuxièmement, les éléments déclaratifs des différents acteurs de la transplantation, à savoir le premier questionnaire de présélection, le deuxième questionnaire le jour du don ainsi que le consentement éclairé du receveur et celui du donneur.

Dernièrement, le dossier de lot contient plusieurs données pharmaceutiques et scientifiques, notamment à propos de l'origine des selles (identification du donneur, date et heure du don) ainsi que toutes les données techniques de la préparation (dossier de fabrication, fiche de contrôle).

Les échantillons doivent être conservés dans des conditions de stabilité optimale, à -80°C, pendant une durée de 3 ans minimum (temps requis de surveillance d'effets indésirables éventuels) pour les échantillons administrés et au minimum 5 ans pour les échantillons de selles (temps de satisfaire des études complémentaires épidémiologiques et de microbiote). Un recueil des événements cliniquement pertinents survenant dans les 2 semaines après le don est fortement recommandé pour le donneur ainsi que le receveur. De plus, la création d'un registre national est également recommandée, afin d'enregistrer l'efficacité de la procédure et les événements cliniques survenus à court et à long terme aussi bien chez le donneur que chez le receveur.

### **Conservation à distance du don**

Des publications ont montré qu'il était possible d'utiliser du matériel de transplantation fécale conservé à -80°C avec une efficacité similaire à celle retrouvée pour des transplantations utilisant du matériel frais. De ce fait, il est nécessaire de remplacer le NaCl 0,9% par un mélange de NaCl 0,9% et de glycérine officinale (90/10 v/v) utilisé comme cryoprotecteur. Le conditionnement de la préparation se fait dans des flacons stériles de polycarbonate garantissant une étanchéité pendant la congélation à -80°C. La congélation de la suspension fécale présente un avantage logistique évident puisqu'elle permet de disposer d'un pool de préparations réalisées à l'avance. Cela permet de réduire significativement les délais pour les transferts et les transplantations.

D'après la littérature, la conservation de la préparation congelée ne doit pas être supérieure à 6 mois (néanmoins, une équipe a décrit une conservation allant jusqu'à 2 ans). La décongélation peut être réalisée sur un lit de glace, ce qui nécessite 2 à 4 heures, ou au réfrigérateur pendant 12h.

Des auteurs ont proposé une décongélation au bain marie à 37°C, avec une conservation dans la glace jusqu'à la réalisation de la transplantation. Tous les délais entre la décongélation et la transplantation devront être notifiés dans le dossier de délivrance.

### **1.8 Administration**

Trois voies d'administration sont possibles.

#### **- Lavement**

La préparation fécale (jusqu'à 500 mL) doit être placée dans une poche à lavement à usage unique et est dispensée par la PUI.

La canule pré-lubrifiée est introduite le plus loin possible selon la tolérance du patient. L'administration est ensuite réalisée de manière habituelle pour un lavement, par un(e) Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat. Il doit être demandé au patient de garder ce lavement le plus longtemps possible (au minimum 2 h). Pour faciliter les choses, le patient doit rester allongé après l'administration.

- **Coloscopie**

La préparation fécale (de l'ordre de 300 mL) est dispensée par la PUI. Elle est disposée dans des seringues de 50-60 mL avec embout adaptable sur un canal opérateur de coloscope. La coloscopie doit être réalisée par un médecin avec une faible insufflation. La totalité de la préparation fécale doit être administrée idéalement en amont de l'angle gauche. Le retrait du coloscope doit être fait en évitant de ré-aspirer la flore du donneur.

- **Sonde naso-duodénale**

La procédure doit être réalisée le matin, à jeun, chez un patient ayant reçu un traitement par inhibiteurs de la pompe à proton (20 mg d'ésoméprazole ou 40 mg d'oméprazole) la veille et 2 à 3 heures avant la transplantation. La veille de la TMF également, la sonde doit être placée au minimum dans le duodénum, si possible dans le jéjunum proximal au-delà de l'angle de Treitz sous contrôle radiologique. Un contrôle radiologique de la bonne position de la sonde doit être obtenu le jour de la transplantation.

La préparation fécale (de l'ordre 250 à 500 mL) est dispensée par la PUI. Elle est contenue dans des seringues de 50-60 mL (ou dans une poche de nutrition entérale) avec embout adaptable à la sonde nasoduodénale. La préparation doit l'être administrée progressivement au rythme de 2 minutes pour 50 mL. S'il est prévu d'utiliser un volume supérieur à 250 mL, une pause de 10-15 minutes est recommandée après l'administration des premiers 250 mL et avant de terminer l'administration.

Les patients seront autorisés à boire pendant la procédure afin d'être mis à l'aise. Après l'administration de la préparation fécale, la sonde sera rincée à l'eau du robinet puis laissée en place pendant 30 minutes avant d'être retirée. Les patients seront alors surveillés pendant 2 heures.

La voie naso-duodénale n'est pas recommandée chez les patients à risque de vomissement ou de régurgitation devant le risque théorique d'inhalation.

Les procédures d'aide à l'administration sont jointes à la préparation en fonction de la voie prévue avant la livraison au service afin de guider le personnel.

### 1.9 Suivi du patient

Suite à la TMF, le receveur aura une visite de contrôle le lendemain, puis à 6 mois et 12 mois. Ces visites pourront prendre la forme d'entretiens téléphonique et évalueront l'efficacité et la tolérance de la procédure, ainsi que la pharmacovigilance.

Un suivi des patients sous forme de registre est mené afin d'apprécier le suivi des patients ayant bénéficié d'une TMF.

Les données de chaque patient seront recueillies via leurs dossiers médicaux informatisés, accessibles via leur dossier Easily® d'une part et via les fiches de préparation d'autre part.

Ces données sont :

- Caractéristiques des patients (différents facteurs de risques ont été retenus pour les ICD : immunodépression, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, traitement au long cours par des IPP)
- Caractéristiques des ICD avant TMF
- Effets secondaires grave en lien avec la TMF ou la procédure
- Suivi des patients dans les 8 semaines post TMF.

## 2. Sous-traitance

La PUI de l'Hôpital de la Croix-Rousse étant régulièrement amenée à réaliser des préparations de suspensions fécales, le processus en est maîtrisé. L'objectif du projet de sous-traitance est de préparer des suspensions de microbiote fécal à partir de dons de selles de donneurs afin de les livrer aux établissements bénéficiaires pour administration à leurs patients pour lesquels la TMF est prescrite. Cet établissement bénéficiaire sera qualifié par la suite de « donneur d'ordre ». La structure interne concernée par la sous-traitance est la pharmacie à usage intérieur de l'Hôpital de la Croix-Rousse, qui sera nommée "établissement prestataire".

Les référentiels pour la mise en place de cette activité sont les articles L. 5126-2 et L. 5126-3, R. 5126-9, R5126-10 et R. 5126-20 du Code de la Santé Publique, les Bonnes Pratiques de Préparation, la 10<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne de 2019, les Recommandations de Bonnes pratiques appliquées au transport des produits de santé, les décrets n° 2012-1201 du 29 octobre 2012, entré en vigueur le 1er avril 2013, fixant les règles d'étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières, ainsi que des articles scientifiques et recommandations européennes.

Pour mettre en place une telle activité, la rédaction d'une convention de sous-traitance est indispensable. Ce document a pour objet de définir les modalités techniques, administratives et financières concernant la réalisation de préparations magistrales par la pharmacie à usage intérieur du GHN et la livraison à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement donneur d'ordre de ces mêmes préparations. Une convention est conclue pour une durée correspondant à celle donnée dans l'autorisation accordée par le Directeur de l'Agence Régionale de Santé qui ne saurait excéder 5 ans et renouvelable dans les conditions prévues pour son attribution initiale. Elle peut être dénoncée à tout moment par l'une ou l'autre des parties, par lettre recommandée, assortie d'un préavis de 3 mois. En cas d'inexécution par l'une ou l'autre des parties de ses obligations, elle pourra être résiliée dans un délai de trente jours suivant la mise en demeure, adressée par l'une des parties au moyen d'une lettre recommandée avec accusé de réception, restée sans effet. Cette convention contient en annexe tous les documents pouvant être utiles au donneur d'ordre dont notamment les tarifs de la préparation et livraison de la TMF, une fiche de déclaration

de non-conformité, une déclaration du transporteur mandaté par le prestataire, et un exemplaire de bon de commande.

La sélection et le screening des donneurs sont similaires à ceux mis en place pour une TMF au sein des HCL. Les dons sont récoltés par le biais du kit remis aux donneurs. Les dons peuvent être ponctuels (don dirigé) ou itératifs. Chaque donneur peut réaliser jusqu'à 6 dons durant la période de validité des tests biologiques qui est de 3 semaines. La traçabilité est assurée par des étiquettes pré-imprimées incluses dans le kit et contenant les informations suivantes : nom du donneur, date et heure du don, adresse et numéro de téléphone de la pharmacie de l'hôpital Croix-Rousse. La date et l'heure devront être annotées par le donneur sur le récipient et sur le sac à l'issue de son don.

Le traitement des dons est réalisé en accord avec les recommandations nationales, d'une manière similaire à celle évoquée ci-dessus.

Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation, une échantillothèque regroupe d'une part, un aliquot des selles brutes émises par le donneur, et d'autre part, un échantillon représentatif de la préparation finale avant la congélation. Les échantillons seront conservés à -80°C, pendant une durée de 3 ans minimum (temps requis de surveillance d'effets indésirables éventuels) pour les échantillons des suspensions administrées et au minimum 5 ans pour les échantillons de selles (temps de satisfaire des études complémentaires épidémiologiques et de microbiote).

## 2.1 Obligations de l'établissement prestataire

La pharmacie à usage intérieur du GHN procède à la fabrication de préparations magistrales ou hospitalières dans le respect du système d'assurance qualité mis en place au sein de la PUI et des référentiels pharmaceutiques en vigueur. Suite à une demande d'une PUI, la mise en œuvre d'une préparation n'est entreprise qu'après étude de faisabilité (réglementaire, scientifique, technique) réalisée par un pharmacien de la PUI du GHN. S'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse, il en refusera la réalisation (BPP 1-1, 3-1, 3-2, 3-4). Les procédures spécifiques de la pharmacie du GHN relatives aux opérations pharmaceutiques réalisées (fabrication, conditionnement, étiquetage, contrôle, libération, conservation,

emballage) sont tenues à la disposition de la PUI de l'établissement donneur d'ordre et sont réputées approuvées par lui à la date de signature de la convention, sauf avis contraire formellement exprimé.

Le prestataire s'engage à transmettre à l'établissement bénéficiaire les documents relatifs à la fabrication, une facturation trimestrielle détaillée, toutes informations utiles en terme de conservation et bon usage des préparations, ou concernant la qualité du produit. Le délai de mise à disposition d'une préparation inclut les opérations de préparation à proprement parler, de contrôle le cas échéant et de libération pharmaceutique. Pour chaque demande, une date de mise à disposition est convenue entre les contractants. Le délai est le plus court possible avec concertation entre les pharmaciens des 2 PUI concernées.

Les HCL ne sauraient être tenus responsables d'un défaut de livraison lié à un manquement du prestataire choisi pour le transport.

## 2.2 Obligations de l'établissement donneur d'ordre

Dans le cas de préparations magistrales, le pharmacien de la PUI bénéficiaire est responsable de l'analyse pharmaceutique de la prescription dans ce contexte.

Le choix du transporteur et l'adéquation de celui-ci aux exigences de température de conservation des préparations durant le transport sont du ressort de l'établissement donneur d'ordre, avec température dirigée pour toutes les préparations réfrigérées ou congelées. En cas de changement de transporteur, il appartiendra à l'établissement donneur d'ordre d'en informer la PUI du prestataire. En cas de préparations réfrigérées ou congelées, les préparations sont conditionnées en boîte isotherme avec packs réfrigérants fournis par transporteur désigné par le donneur d'ordre, afin d'éviter toute rupture de la chaîne du froid. L'identité du transporteur prévu et ses coordonnées devront être transmises à la PUI du prestataire à la date de signature de la convention en complétant l'annexe prévue à cet effet. En cas de changement de transporteur, il appartiendra à l'établissement donneur d'ordre d'en informer la PUI du prestataire.

	<b>FICHE DE RENSEIGNEMENT TRANSPORTEUR</b>		DRF339
	Formulaire	Version n° 1- du 01/08/2020	Page <b>147</b> sur <b>187</b>
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN ; PUI établissement donneur d'ordre			

<b>PHARMACIE</b>  <b>Groupement Hospitalier Nord</b>  UF Pharmacotechnie	<u>TRANSPORTEUR MANDATE PAR LE DONNEUR D'ORDRE</u>	
--	--	--

**DOCUMENT A COMPLETER ET À JOINDRE A LA CONVENTION**

<b>DATE :</b>	
<b>PRESTATAIRE :</b>	
<b>Nom d'un référent :</b>	
<b>COORDONNÉES :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tel :</b> <b>Fax :</b> <b>Email :</b>	

*En cas de changement de transporteur, la PUI du donneur d'ordre doit en informer la PUI de l'établissement prestataire.*

*Figure 55 : Document de déclaration du transporteur mandaté*

La PUI de l'établissement donneur d'ordre est responsable du Circuit pharmaceutique des préparations à compter du départ du colis de la pharmacie prestataire et intègre la détention, conditions de stockage, dispensation, devenir de ces préparations dans son établissement, et l'élimination des déchets. La vérification de la conformité des préparations à réception relève de la responsabilité du pharmacien gérant de la PUI de l'établissement donneur d'ordre (copie du dossier de lot validé, vérification du nombre d'unités approvisionnées par rapport au nombre demandé et vérification des conditions de transport de la préparation).

Le pharmacien donneur d'ordre s'assure préalablement à la commande du besoin du patient de recourir à cette préparation notamment au regard d'une analyse bénéfico-risque et de l'absence d'alternative thérapeutique disponible sous la forme d'une spécialité pharmaceutique. Il informe de surcroît le sous-traitant de tout élément de nature à impacter la fabrication : intolérance ou allergie connue du patient, etc.

L'établissement donneur d'ordre formalise une demande d'approvisionnement à adresser à la Pharmacie de l'établissement prestataire suite à une demande préalable téléphonique par le biais d'un bon de commande. Après accord sur les quantités disponibles ou la faisabilité de la réception de don et la préparation, ce bon précise la dénomination de la préparation, les quantités demandées, les date et heure prévisionnelles de mise à disposition des préparations au transporteur, le nom et la signature d'un pharmacien ainsi que les coordonnées d'une personne de contact. La demande devra être accompagnée d'une copie de la prescription initiale du médecin prescripteur et de toute pièce nécessaire pour valider la faisabilité de la préparation demandée.

En cas de réception non conforme ou de suspicion de non-conformité, un pharmacien de l'établissement donneur d'ordre contacte un pharmacien de la PUI de l'établissement prestataire dès qu'il a connaissance de la non-conformité. Toute non-conformité, qu'elle soit majeure ou mineure, doit être tracée. La conduite à tenir est décidée par les 2 parties au vu de l'anomalie.

	<b>BON DE COMMANDE DE SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL</b>		DRF336
	Formulaire	Version n° 1- du 01/08/2020	Page <b>149</b> sur <b>187</b>
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN ; PUI de l'établissement donneur d'ordre			

**A envoyer à la PUI Groupement Hospitalier Nord**

Service Pharmaceutique – Hôpital de la Croix Rouse – 103 grande rue de la Croix Rouse – 69004 LYON

Tel : 04 72 07 18 89 Fax : **04 72 07 18 94**

**Mail** : [hcr.nutrition-parenterale@chu-lyon.fr](mailto:hcr.nutrition-parenterale@chu-lyon.fr) ou [gilles.leboucher@chu-lyon.fr](mailto:gilles.leboucher@chu-lyon.fr) ou [thomas.briot@chu-lyon.fr](mailto:thomas.briot@chu-lyon.fr)

Coordonnées
Nom, Prénom
Fonction
Adresse de facturation
Email
Adresse de livraison (si différente de l'adresse de facturation)

Date et heure de mise à disposition du transporteur souhaitée :

Transporteur mandaté :

Désignation	Quantité	Prix unitaire	Montant

Donneur apparenté ?

Oui\*

Non

*\*Le don de selles devra être apporté à la PUI du GHN des HCL le jour de la préparation.*

Identité du patient receveur :

Fait à :

Signature

Le :

*Figure 56 : Bon de commande de suspensions fécales pour TMF*

	<b>FICHE DE NON CONFORMITE</b>		Page <b>150</b> sur <b>187</b>
	Formulaire	Version n° 1- du 01/08/2020	DRF338
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN ; PUI établissement donneur d'ordre			

DENOMINATION DE LA PREPARATION	Numéro de lot	Date de libération du lot	Date du transport de la préparation et heure d'arrivée	ETABLISSEMENT DECLARANT (Etablissement prestataire ou Etablissement donneur d'ordre)

**Domaine de non-conformité**

- Défaut de fabrication
- Qualité des matières premières ou du matériel
- Conditions de transport
- Conditions de conservation sur l'établissement prestataire
- Conditions de conservation sur l'établissement donneur d'ordre
- Autre

**Description de la non-conformité**

- Retrait de lot

**Mesures correctives prises**

Date	Nom du pharmacien	Signature

*Figure 57 : Fiche de déclaration d'une non-conformité des préparations*

La gestion des déchets suite à l'administration est à la charge de l'établissement donneur d'ordre.

En cas d'événements relevant de la pharmacovigilance ou de la matériovigilance, la PUI de l'établissement donneur d'ordre est tenu de les notifier et de les faire remonter à la PUI de l'établissement prestataire.

### 2.3 Dispositions financières

Les préparations délivrées par la PUI de l'établissement prestataire sont facturées conformément aux tarifs figurant en annexe de la convention de sous-traitance. Afin de tenir compte de l'évolution des coûts, des modifications de processus de production et/ou de contrôle, les HCL sont susceptibles de réviser leurs tarifs une fois par an. Les nouvelles conditions tarifaires feront l'objet d'une proposition d'avenant modifiant l'annexe et mentionnant sa date d'application. En sus de ce prix, l'établissement donneur d'ordre prend en charge le transport des préparations.

Les sommes dues au titre de la présente convention feront l'objet d'une facturation avec émission d'un titre de recettes par l'établissement prestataire.

Toute anomalie liée à la fabrication, aux matières premières ou aux matériels est à la charge de la PUI du GHN et la préparation concernée ne fera pas l'objet d'une facturation.

Toute anomalie liée au transport ou aux conditions de conservation des préparations sur l'établissement donneur d'ordre restera à la charge de cet établissement, et les préparations concernées seront intégralement facturées.

L'établissement donneur d'ordre s'engage à régler la somme due dans les 50 jours qui suivent la réception du titre de recettes.

### 2.4 Circuit des préparations

L'ordre de préparation est déclenché par un pharmacien de l'établissement donneur d'ordre. La préparation est réalisée par un pharmacien de l'établissement prestataire. Un contrôle est réalisé par le pharmacien responsable de la PUI de l'établissement prestataire. La 1<sup>ère</sup> libération des préparations est réalisée par un pharmacien de la

PUI de l'établissement prestataire. Le transport à destination du donneur d'ordre est assuré par une société extérieure mandatée par l'établissement prestataire. La réception et les contrôles sont réalisés à la PUI par un pharmacien de l'établissement donneur d'ordre. Un accusé de réception est transmis à la PUI de l'établissement prestataire par le pharmacien de l'établissement donneur d'ordre. Une 2<sup>ème</sup> libération des préparations est réalisée par un pharmacien de l'établissement donneur d'ordre. La dispensation des préparations à l'unité de soins est réalisée par la pharmacie de l'établissement donneur d'ordre. L'administration des préparations est enregistrée par les infirmières de l'établissement donneur d'ordre.

## Sous traitance

# Circuit des préparations

- **Ordre de préparation** déclenché par un pharmacien de l'établissement donneur d'ordre (DO)
- **Préparation** par un pharmacien de l'établissement prestataire dès réception du bon de commande
- **Contrôle** par le pharmacien responsable de la PUI de l'établissement prestataire
- **Première libération** des préparations par un pharmacien de la PUI de l'établissement prestataire
- **Transport** à destination de l'établissement donneur d'ordre par une société extérieure mandatée par le DO
- **Réception et contrôles** à la PUI par un pharmacien du DO
- **Accusé de réception** transmis à la PUI de l'établissement prestataire par le pharmacien du DO
- **Deuxième libération** des préparations par un pharmacien du DO
- **Dispensation** des préparations à l'unité de soins par la pharmacie du DO

Figure 58: Schéma du circuit des préparations en cas de sous-traitance

### 2.5 Moyens mis en œuvre

Le local dédié à ces préparations est le préparatoire au sein de la PUI du GHN, situé dans le bâtiment L de l'hôpital de la Croix-rousse. Le préparatoire de 27,18 m<sup>2</sup> est composé d'un espace de 2 m<sup>2</sup> permettant d'enfiler des surchaussures. L'accès est limité aux seules personnes formées et habilitées (en formation initiale ou continue).

Le nettoyage des sols est assuré par une société prestataire, le nettoyage des paillasses est effectué par le PPH.

Le préparatoire est équipée d'une sorbonne à recirculation d'air munie d'un préfiltre et d'un filtre spécifique à solvants. Elle est équipée d'un boîtier Filtralarme contenant un compteur horaire et un contrôleur de flux d'air. L'enceinte est munie d'un dispositif de ventilation afin de maintenir la vitesse de l'air à une valeur comprise entre 0,4 m/s et 0,6 m/s.

Cette sorbonne bénéficie d'un contrôle annuel par une société prestataire titulaire d'un marché HCL.

Le cas échéant, les préparations sont portées à -80° dans le congélateur de la PUI. La température du congélateur est surveillée en permanence via le système Sirius qui équipe l'ensemble de la PUI. Le matériel utilisé est soit à usage unique (blender, compresseurs, seringues), soit lavé et désinfecté. La préparation, le contrôle et le conditionnement sont réalisées par une équipe constituée d'un Pharmacien praticien hospitalier, un pharmacien assistant et le PPH affecté au préparatoire.

La formation est assurée par le praticien hospitalier.

Les préparations sont transportées dans un conditionnement adapté permettant de maintenir leur état de congélation et l'intégrité des suspensions. Le respect de la chaîne du froid, le cas échéant, est également contrôlé à l'issue de la livraison à l'établissement donneur d'ordre. Des fiches sont à remplir et transmettre à l'issue de la livraison.

## 2.6 Modalités pratiques

La PUI du GHN est responsable de l'achat et de l'approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement nécessaires à la réalisation des préparations.

Lorsque le don est ciblé, le donneur en personne amène son don directement à la PUI du GHN. Ce don est acheminé jusqu'au préparatoire par un membre du personnel de la PUI du GHN pour être traité immédiatement. En cas d'absence de non-conformité, les préparations sont étiquetées et préparées à l'envoi.

Les données renseignées par les étiquettes sont les suivantes : nom du patient, poids des selles, volume de NaCl, numéro de lot, numéro de dispensation, date limite d'utilisation, conditions de conservation, conditionnement, voie d'administration. L'emballage secondaire des préparations est composé d'un sac transparent étiqueté également. Les colis sont contrôlés à réception par l'établissement donneur d'ordre. Les contrôles assurent l'intégrité des colis, la température.

Les préparations sont stockées à -80°C dans un congélateur de la PUI. La température interne est suivie et enregistrée en temps réel par un logiciel.

Chaque préparation est conditionnée et accompagnée d'un document de liaison (fiche d'acheminement) renseignée au départ par la PUI de l'établissement prestataire et à l'arrivée par la PUI de l'établissement donneur d'ordre. Les colis sont contrôlés à réception par l'établissement donneur d'ordre. Les contrôles assurent l'intégrité des colis et le respect de la chaîne du froid. Un document à retourner à l'établissement prestataire sert d'accusé de réception et permet d'assurer la traçabilité de la livraison.

	<b>BORDEREAU DE LIVRAISON / ACCUSE DE RECEPTION</b>		DRF337
	<b>SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL</b>		
Formulaire	Version n° 1- du 01/08/2020		Page <b>156</b> sur <b>187</b>
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN ; PUI de l'établissement donneur d'ordre			

**A renvoyer par fax dès réception des traitements à la PUI Groupement Hospitalier Nord**  
 Service Pharmaceutique – Hôpital de la Croix Rouse – 103 grande rue de la Croix Rouse – 69004 LYON  
 Tel : 04 72 07 18 89 Fax : **04 72 07 18 94**

**APPROVISIONNEMENT**

Date et heure de l'envoi :

*Cachet PUI GHN*

Produit	Nombre de kits de traitement	Numéro des kits	Date de péremption	Centre destinataire (Nom, adresse, contact, téléphone)
Suspension de microbiote fécal				

**NOMS ET SIGNATURES**

**RECEPTION**

*A réception du colis, merci de vérifier l'intégralité et la conformité de l'envoi. Toute non-conformité devra être signalée par le biais d'une fiche de non-conformité de préparation.*

**DESTINATAIRE :**

Date et heure de réception : .....

État du colis : .....

Réceptionné par : .....

Fonction : .....

Signature :

*Cachet PUI du centre donneur d'ordre*

*Figure 59 : Bordereau de livraison et accusé de réception*

## 2.7 Assurance qualité et documentation

Les documents de préparation sont conservés par l'établissement prestataire pendant 10 ans, conformément aux recommandations de l'article 5125-45 du CSP. Lors des étapes de préparations qui suivent un protocole détaillé et standardisé, une fiche de fabrication, l'ordonnancier de la PUI et des étiquettes permettant le suivi et l'identification des préparations sont remplis.

Un registre du congélateur de la PUI est tenu à jour et comprend les entrées et les sorties de préparations. Il existe une table de correspondance pour lier les préparations au patient, permettant de sécuriser les données et de respecter le Règlement Général de Protection des Données (RGPD). Les préparations sont ensuite décongelées selon un protocole de décongélation et reconditionnées.

L'accusé de réception signé par la PUI de l'établissement donneur d'ordre est retourné à la PUI de l'établissement prestataire.

L'établissement prestataire donne l'autorisation à l'établissement donneur d'ordre d'auditer la PUI ou sont réalisées les préparations. Les conditions de cet audit sont validées par les deux acteurs au préalable.

### 3. Banque de selles

Le projet porte sur l'ouverture d'une banque de selles au sein de la PUI de l'Hôpital de la Croix-Rousse. L'objectif premier est de collecter, traiter puis conserver des selles de donneurs sains afin de les administrer à des patients pour lesquels la TMF est prescrite par un médecin des HCL ou d'un autre établissement de santé dans le cadre d'une convention.

Les suspensions de microbiote fécal sont dispensées sur ordonnance rédigée par les membres de l'équipe de soin des services demandeurs, majoritairement les services d'hépatogastrologie et de maladies infectieuses. Les patients ne sont jamais en possession directe de la préparation. Les fiches d'aide à l'administration selon les différentes voies sont jointes aux préparations conditionnées afin de guider le personnel infirmier pendant la pratique. Les patients concernés sont en majorité traités par TMF pour des infections récidivantes à *C. Difficile*. L'administration peut être étendue à d'autres indications thérapeutiques sur avis des médecins traitants.

La TMF peut être réalisée à partir des selles d'un donneur en lien ou non avec le receveur qui pourra fournir des selles plusieurs jours consécutifs. Dans le premier cas, si le don est important et après l'accord du donneur, la banque permettra de conserver une partie de la préparation pour une autre TMF. Dans le deuxième cas, chaque don sera traité puis conservé pour permettre la réalisation de TMF à distance chez des receveurs sans lien avec le donneur.

L'objectif est de satisfaire prioritairement la demande des médecins du GHN dans le cadre d'une centralisation de cette prise en charge sur le GHN pour les HCL et secondairement la demande de médecins d'établissement de la région lyonnaise.

La mise en place d'un tel projet permettra de réduire le temps d'attente et les risques logistiques tout en assurant un niveau de sécurité et de traçabilité plus satisfaisant et de standardiser le processus de prise en charge des patients nécessitant une TMF.

En fonction des recommandations actuelles et à venir, les produits conservés seront les selles du donneur et/ou les selles transformées. Les échantillons de selles utilisées

pour les préparations et les échantillons de chaque préparation seront également conservés dans cette banque.

### 3.1 Sélection donneurs et récolte des dons

Les donneurs sont informés par un document des risques potentiels et des bénéfices de la réalisation du don qui est entièrement volontaire. Les contraintes pour les donneurs sont assez importantes : consultations médicales, bilan sanguin et coprologique étendu, plusieurs PCR Covid naso-pharyngées, 4 à 6 dons sont souhaités.

Une fiche de consentement est également signée et conservée pour une durée minimale de 10 ans. Le recrutement est prévu en continu afin d'assurer la disponibilité de dons pour répondre à toutes les demandes sans délai. Le profil idéal du donneur et les dépistages préalables ont été décrits précédemment. Il appartient aux cliniciens de prendre la décision de la sélection ou non sélection des candidats avant d'effectuer le screening biologique pour le don.

Le kit de don est remis au donneur qui effectuera son don à domicile ou au sein de la PUI. Les selles sont émises dans le récipient disposant d'un couvercle hermétique à large ouverture, à usage unique. L'échantillon destiné à la transplantation ne doit pas contenir d'urine et doit être apporté dans les plus brefs délais. Chaque donneur peut réaliser jusqu'à 6 dons durant la période de validité des tests qui est de 3 semaines. La traçabilité est assurée par des étiquettes pré-imprimées incluses dans le kit contenant des informations dont notamment la date et l'heure qui devront y être annotées par le donneur à l'issue de son don.

Le traitement des dons est réalisé en accord avec les recommandations nationales. La préparation est réalisée selon le protocole mentionné ci-dessus.

### 3.2 Conservation des dons et échantillons

Le conditionnement de la préparation se fait dans des flacons stériles de polycarbonate à usage unique garantissant une étanchéité pendant la congélation. Le congélateur de la PUI peut contenir environ 200 dons conditionnés dans des tubes de 125 mL ainsi que leurs échantillons à une température de -80°C. Ils seront conservés

pour une durée de 12 mois, conformément au consensus international concernant les banques de selles.(113)

La température à l'intérieur du congélateur fait l'objet d'une surveillance par sonde numérique basse température connectée à un logiciel via un modem placé au sous-sol. Les points de mesure sont espacés de 15 minutes. Les seuils d'alarme sont fixés à  $<-85^{\circ}\text{C}$  et  $> -75^{\circ}\text{C}$ . L'atteinte des seuils d'alarme est notifiée par mail aux pharmaciens ainsi que par alarme téléphonique sur le poste des internes. La calibration des sondes de mesure est annuelle et gérée par les pharmaciens du secteur essais cliniques. Un protocole concernant le fonctionnement et l'entretien du congélateur est mis à disposition, ainsi qu'un formulaire d'enregistrement de l'entretien.

Les étapes de la décongélation au conditionnement sont explicitées dans le protocole qui est légèrement différent du protocole de préparation des suspensions administrées immédiatement après conditionnement. Un protocole de décongélation est également rédigé et disponible. Le conditionnement final de la suspension est adapté au cas par cas selon la voie d'administration prescrite par le médecin.

	<b>PROTOCOLE DE PREPARATION D'UNE SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL POUR CONGELATION</b>		Page <b>161</b> sur <b>187</b>
	Mode opératoire	Version n° 1- du 01/08/2020	<b>DRF334</b>
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN			

## SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL CONGELEE

### 1) Formul

**Référence** : Préparation Magistrale.

- La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM juin 2015.

Batista R et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr 2015.

NB : le délai entre le recueil des selles et la congélation doit être de moins de 6h (24h max si conservation des selles à +4°C).

---

- Selles de donneur	50 à 150g
- NaCl 0,9% versable	200 à 500 mL
- Glycérol	20 à 50 mL (10% v/v)

Environ 50g de selles pour 200 mL

---

### 2) Matériel

- Protections : sorbonne, charlotte, casaque, masque, lunettes, gants à UU
- 2 champs 35x45
- 1 paquet de compresses stériles 10x10 tissé
- Blender et bol à UU rincé au NaCl 0,9%
- NaCl 0,9% 500 ml versable
- Glycerol
- Entonnoir plastique décontaminé à l'alcool 70° puis rincé au NaCl 0,9% stérile
- flacons Pharmatainer de 125 mL
- 1 sac à déchets jaune + carton DASRI
- 2 pots stériles bouchon rouge + 2 cryotubes
- sac pour emballage final
- Fiche de fabrication, étiquettes, prescription

- Balance Sartorius (ED3202S-OCE)

### **3) Mode opératoire**

- Se laver les mains + friction SHA. Mettre les surchaussures, revêtir la tenue de protection

- Préparer l'espace de travail : Nettoyer/décontaminer la sorbonne (spray désinfectant) puis installer un champ stérile ; installer un champ stérile sur la paillasse

- Préparer le matériel : Tarer le bol du blender avec le couvercle et imprimer le ticket de pesée. Monter le blender et tester son fonctionnement. Déposer le matériel dans la sorbonne, mettre une compresse dans l'entonnoir en vue de la filtration. Vider 1 flacon de NaCl 0,9% dans un erlenmeyer et positionner l'entonnoir sur le flacon vide.

- Préparation de la suspension :

Dans la sorbonne : prélever un échantillon du don et l'introduire dans 1 des cryotubes et mettre ce dernier dans un pot bouchon rouge. Etiqueter.

Introduire les selles dans le Blender et peser le Blender. Noter la masse sur la fiche de fabrication

Ajouter du NaCl 0,9% et homogénéiser pendant 1 à 2 minutes à raison de 1/4 à 1/6 p/v (suspension liquide-pâteuse type bouillie). La préparation pour endoscopie doit être plus fluide que celle pour lavement. Noter le volume total de NaCl 0,9% sur la fiche de fabrication

Filtrer la suspension sur la gaze positionnée sur l'entonnoir au-dessus du flacon de NaCl 0,9% vide. Changer la compresse si besoin.

Ajouter le glycérol (10%), noter le volume et homogénéiser, si besoin sur l'agitateur

Conserver un échantillon de pour l'échantillothèque dans un cryotube. Etiqueter.

- Conditionnement :

a/ Remplir les flacons de Pharmatainer et étiqueter.

b/ Emballer dans un sac plastique zippé et apposer une étiquette

- Opérations finales :

Compléter le registre des préparations, la fiche de fabrication et les étiquettes

Nettoyage et élimination des déchets : essuyer l'entonnoir avec une compresse, le laver sous le robinet et le laver au lave-instruments.

Jeter le bol du blender et tout matériel entré en contact avec les selles dans le sac jaune DASRI.

Nettoyer la sorbonne avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses  
Nettoyer la paillasse avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses

Jeter les compresses dans le sac jaune ainsi que les gants et la casaque, fermer le sac jaune et le carton DASRI et le déposer à l'extérieur de la pharmacie près des poubelles

Compléter le registre de l'échantillothèque et déposer les échantillons dans le congélateur - 80°C au sous-sol

Compléter le registre informatique des échantillons du congélateur et le registre des dons.

#### 4) Etiquetage de la préparation :

HCL- PUI Hôpital Croix Rouse – 69317  
LYON cedex 04

**SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL**  
**x ML**

Seringue poche x mL – Voie duodénale ou rectale ou entérale

Selles de donneur .....g

NaCl 0,9% ..... mL

Glycérol .....  
mL

Lot :

Utiliser avant le :

Conservation à -80°C, à l'abri de la lumière

BIEN AGITER AVANT EMPLOI

**Ne pas dépasser la dose prescrite**

#### 5) Conservation - Péréemption

A -80°C : 1 an

#### 6) Contrôles:

Caractères organoleptiques

#### 7) Indications – Posologie – Mode d'emploi :

Infections récidivantes à *C difficile*

MICI

Autres indications

*Figure 60 : Protocole de préparation d'une suspension fécale pour congélation*

	<b>PROTOCOLE DE PREPARATION D'UNE SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL A PARTIR D'UNE PREPARATION CONGELEE</b>		Page 164 sur 187
	Mode opératoire	Version n° 1- du 01/08/2020	DRF335
<b>Emetteur</b> : PUI du GHN		<b>Validation</b> : PUI du GHN	
<b>Destinataire</b> : PUI du GHN			

## SUSPENSION DE MICROBIOTE FECAL CONGELEE

---

### 1) Formule

**Référence** : Préparation Magistrale.

- La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM juin 2015.

Batista R et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr 2015.

NB : le délai entre la décongélation et l'administration doit être de moins de 6h (24h max si conservation des selles à +4°C).

---

- Suspension congelée qsp prescription

---

### 2) Matériel

- Protections : sorbonne, charlotte, casaque, masque, lunettes, gants à UU
- 2 champs 35x45
- 1 paquet de compresses stériles 10x10 tissé
- 5/6 seringues 50 mL embout luer excentré, bouchon luer et 1 prolongateur ou poche à lavement de 500 mL ou poche de nutrition entérale ou 5/9 seringues de nutrition entérale + bouchons + tubulure d'administration Cair
- 1 sac à déchets jaune + carton DASRI
- 1 pot stérile bouchon rouge + 1 cryotube
- sac pour emballage final
- Fiche de fabrication, étiquettes, prescription

### 3) Mode opératoire

- Se laver les mains + friction SHA. Mettre les surchaussures, revêtir la tenue de protection

- Décongélation :

Selon la prescription, sortir du congélateur le nombre de flacons nécessaires pour la préparation

Mettre de l'eau versable dans le bain-marie et le mettre en fonctionnement à 37°C

Plonger les flacons et les laisser décongeler (30 à 45 minutes)

Noter l'heure sur la fiche de fabrication

- Préparer l'espace de travail : Nettoyer/décontaminer la sorbonne (spray désinfectant) puis installer un champ stérile ; installer un champ stérile sur la paillasse

- Préparation de la suspension :

Dans la sorbonne : prélever un échantillon de la préparation décongelée et l'introduire dans 1 des cryotubes et mettre ce dernier dans un pot bouchon rouge. Etiqueter.

- Conditionnement :

a/ si administration par poche de nutrition ou par lavement : transvaser la suspension dans le poche adaptée. Fermer précautionneusement. Déposer sur le champ stérile et étiqueter.

b/ si administration par coloscopie ou par seringue de nutrition : adapter une tubulure compatible avec la seringue et aspirer la suspension jusqu'à 50 mL. Déposer les seringues sur le champ stérile et étiqueter.

c/ Emballer dans un sac plastique zippé et apposer une étiquette

- Opérations finales :

Compléter le registre des préparations, la fiche de fabrication et les étiquettes

Nettoyage et élimination des déchets :

Nettoyer la sorbonne avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses

Nettoyer la paillasse avec un détergent-désinfectant de surface en spray et des compresses

Jeter les compresses dans le sac jaune ainsi que les gants et la casaque, fermer le sac

jaune et le carton DASRI et le déposer à l'extérieur de la pharmacie près des poubelles

Compléter le registre de l'échantillothèque et déposer les échantillons dans le congélateur - 80°C au sous-sol

Compléter le registre informatique des échantillons du congélateur et le registre de sortie des préparations.



Les étiquettes des dons contiennent les informations suivantes : le numéro d'identification des dons, le numéro de lot, la date du don et la date de péremption. Le numéro d'identification des dons permet de retrouver par une table de correspondance dans fichier Excel protégé, les informations relatives au donneur. Un registre du congélateur est tenu afin d'assurer la traçabilité et le respect des préconisations de conservation et contient les informations suivantes : numéro chronologique du don, date, numéro de lot, quantité de Pharmatainer, quantité de lacon, date de péremption.

Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation, une échantillothèque regroupe d'une part, une aliquote des selles brutes émises par le donneur, et d'autre part, un échantillon représentatif de la préparation finale avant la congélation.

### 3.3 Registres et traçabilité

Pour chaque préparation, un dossier de lot est constitué.

Il contient :

- les comptes rendus biologiques de selles et de sang du donneur,
- les fiches de consentement éclairé du donneur et du receveur,
- le suivi du don (date et heure du don)
- les données techniques de la préparation (dossier de fabrication, fiche de contrôle).
- premier questionnaire de présélection,
- le deuxième questionnaire le jour du don
- durées de conservation des docs

Des visites de suivi du patient sont programmées par leur médecin traitant 6 et 12 mois après l'administration, elles peuvent prendre la forme d'entretiens téléphonique. Le système qualité est défini et joint en annexe du dossier soumis.

Ces trois dossiers ont été soumis à l'ARS, accompagnés d'annexes telles que des fichiers de registres et fiches d'entretien du congélateur, les modèles de consentement, d'ordonnance et de tracts pour les donneurs et receveur. Des vidéos ont également été jointes aux dossiers afin d'illustrer les gestes décrits.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le microbiote intestinal présente des différences interindividuelles et varie également au cours de l'existence selon différents facteurs. Il possède par le biais de sa composition des fonctions indispensables au bon fonctionnement de l'organisme dont notamment des fonctions protectrices, immunologiques, métaboliques et nutritionnelles. Une dysbiose peut de ce fait avoir des conséquences néfastes pour l'individu, ce qui explique l'utilisation de méthodes de manipulation du microbiote à but thérapeutique. La transplantation de microbiote fécal s'inscrit dans ce domaine et consiste en l'administration de micro-organismes d'un donneur sain à un patient receveur. La principale indication de la TMF réside dans le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile* récidivante. Cependant, la TMF a été explorée ou suspectée comme solution thérapeutique pour de nombreuses pathologies du tractus digestif, métaboliques, cardiovasculaires ou encore inflammatoires et neurologiques.

Les connaissances autour du microbiote intestinal et de son rôle dans les pathologies ainsi que ses fonctions sont encore limitées et font l'objet d'une multitude de recherches. Les données sont cependant nombreuses sur l'intérêt de la TMF mais un manque de recul sur le long terme peut être noté. Une perspective d'évolution pour le microbiote et la TMF dans son ensemble est la conduction de davantage d'essais cliniques de méthodologie robuste afin d'obtenir davantage d'informations fiables concernant de nombreuses indications à explorer. Ces résultats permettraient d'inclure les transplantations de microbiote fécal dans des schémas thérapeutiques optimaux et adaptés.

Au sein de l'Hôpital de Croix-Rousse, l'activité est pratiquée depuis 2016. Les préparations sont réalisées au sein de la PUI et les voies d'administration sont les suivantes : coloscopie, lavement, ou voie entérale via une sonde. Un travail au sujet des formes d'administration de la TMF est mené afin de développer des formes galéniques innovantes dont notamment des gélules à double enveloppe gastro-résistantes. Les enjeux sont divers et concernent notamment l'amélioration de l'adhérence par les patients, la réduction des gestes invasifs, ou encore une augmentation de la robustesse des essais cliniques en aveugle. Dans l'ensemble, les résultats des études réalisées dans le monde et des TMF administrées localement au

sein de l'Hôpital de Croix-Rousse sont positifs et confirment le caractère prometteur de la pratique ainsi que la nécessité de la développer davantage à l'échelle régionale.

La TMF étant une activité encore relativement innovante, il est nécessaire de la cadrer et d'en maîtriser la mise en place dans les établissements hospitaliers afin d'harmoniser la pratique et les parcours des donneurs de selles et des receveurs à l'échelle nationale. Des documents et outils ont été développés au sein de l'Hôpital de Croix-Rousse et présentés dans ces travaux. Il serait pertinent de les évaluer après une certaine période d'usage afin de les optimiser et de les rendre utiles au plus grand nombre. La TMF est vouée à évoluer au sein des HCL notamment par le biais du groupe de travail Gly-TMF qui a pour projet de mettre en place une unité clinique dédiée à la TMF qui permettrait de prendre en charge les patients dans un cadre plus précis. Ce travail a permis de formaliser un dossier en vue d'une demande d'autorisation de préparation de microbiote fécal et de sous-traitance auprès de l'Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes. Cette demande a été examinée en juin 2021 et nous sommes en attente de la réponse. Le travail a par ailleurs été intégré à un projet de mise en place d'une activité innovante de traitement des patients par TMF au sein de l'hôpital de la Croix-Rousse, qui sera porté à la validation de la Gouvernance des Hospices Civils de Lyon à l'automne 2021. Un tel projet ferait de l'Hôpital de Croix-Rousse un centre de référence régional de la pratique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *WJG*. 2015;21(29):8787.
2. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. sept 2014;38(5):996-1047.
3. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2012;9(6):312-22.
4. biomnis : biologie médicale spécialisée. PCR et séquençage du gène ARN 16S : applications en Bactériologie. 2015.
5. Aguiar-Pulido V, Huang W, Suarez-Ulloa V, Cickovski T, Mathee K, Narasimhan G. Metagenomics, Metatranscriptomics, and Metabolomics Approaches for Microbiome Analysis: Supplementary Issue: Bioinformatics Methods and Applications for Big Metagenomics Data. *Evolutionary Bioinformatics*. janv 2016;12s1:EBO.S36436.
6. Kleiner M. Metaproteomics: Much More than Measuring Gene Expression in Microbial Communities. *mSystems*. 21 mai 2019;4(3):e00115-19, /msystems/4/3/msys.00115-19.atom.
7. Org E, Mehrabian M, Lulis AJ. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: Central role of the gut microbiota. *Atherosclerosis*. août 2015;241(2):387-99.
8. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. déc 2015;30(6):734-46.
9. Aleman FDD, Valenzano DR. Microbiome evolution during host aging. Leong JM, éditeur. *PLoS Pathog*. 25 juill 2019;15(7):e1007727.
10. Salazar N, Arboleña S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet [Internet]*. 21 nov 2014 [cité 24 juin 2020];5.

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2014.00406/abstract>

11. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol.* 23 juin 2017;8:1162.
12. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2016;63:217-27.
13. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 1 oct 2014;124(10):4212-8.
14. Johansson MEV, Larsson JMH, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 mars 2011;108 Suppl 1:4659-65.
15. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol.* avr 2007;19(2):70-83.
16. López-Boado YS, Wilson CL, Hooper LV, Gordon JI, Hultgren SJ, Parks WC. Bacterial Exposure Induces and Activates Matrilysin in Mucosal Epithelial Cells. *Journal of Cell Biology.* 20 mars 2000;148(6):1305-15.
17. Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol.* mai 2000;66(5):2001-5.
18. Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol.* mai 2009;7(5):367-74.
19. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 19 mars 2010;140(6):805-20.

20. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*. 25 août 2006;313(5790):1126-30.
21. Lebeer et al. *Nature Reviews*. 2010;
22. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2 août 2013;341(6145):569-73.
23. Akira S. Toll-like Receptor Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. oct 2003;278(40):38105-8.
24. Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 23 juill 2010;33(1):71-83.
25. Ladjemi MZ, Lecocq M, Weynand B, Bowen H, Gould HJ, Van Snick J, et al. Increased IgA production by B-cells in COPD *via* lung epithelial interleukin-6 and TACI pathways. *Eur Respir J*. avr 2015;45(4):980-93.
26. Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex Carbohydrate Utilization by the Healthy Human Microbiome. Appanna VD, éditeur. *PLoS ONE*. 13 juin 2012;7(6):e28742.
27. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 14 juill 2012;3(4):289-306.
28. Hatch M. Gut microbiota and oxalate homeostasis. *Ann Transl Med*. janv 2017;5:36-36.
29. Ghazalpour A, Cespedes I, Bennett BJ, Allayee H. Expanding role of gut microbiota in lipid metabolism: Current Opinion in Lipidology. avr 2016;27(2):141-7.
30. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2 févr 2001;291(5505):881-4.

31. Portune KJ, Beaumont M, Davila A-M, Tomé D, Blachier F, Sanz Y. Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin. *Trends in Food Science & Technology*. nov 2016;57:213-32.
32. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. août 2018;1693:128-33.
33. De Angelis M, Bottacini F, Fosso B, Kelleher P, Calasso M, Di Cagno R, et al. *Lactobacillus rossiae*, a Vitamin B12 Producer, Represents a Metabolically Versatile Species within the Genus *Lactobacillus*. de Crécy-Lagard V, éditeur. *PLoS ONE*. 29 sept 2014;9(9):e107232.
34. Fukiya S, Arata M, Kawashima H, Yoshida D, Kaneko M, Minamida K, et al. Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by *Bacteroides intestinalis* AM-1 isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett*. avr 2009;293(2):263-70.
35. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*. 14 juin 2019;364(6445):eaau6323.
36. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 19 juill 2013;341(6143):295-8.
37. Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest*. 1 oct 2014;124(10):4173-81.
38. Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome*. 22 2018;6(1):92.
39. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. août 2017;74(16):2959-77.
40. Paulina Markowiak, Katarzyna Śliżewska. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 15 sept 2017;9(9):1021.

41. Wegh, Geerlings, Knol, Roeselers, Belzer. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *IJMS*. 20 sept 2019;20(19):4673.
42. Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2014;33(8):1425-8.
43. Ponce-Alonso M, Garcia-Fernandez S, Aguilera L, Rodriguez-de-Santiago E, Foruny JR, Roy G, et al. P782 A new compatibility test for donor selection for faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 févr 2017;11(suppl\_1):S480-1.
44. Sophie Montandon, François Jornayvaz. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes*. 30 sept 2017;8(10):250.
45. Capurso G, Lahner E. The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. oct 2017;31(5):579-88.
46. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol*. juill 2018;200(5):677-84.
47. Stripling J, Rodriguez M. Current Evidence in Delivery and Therapeutic Uses of Fecal Microbiota Transplantation in Human Diseases—*Clostridium difficile* Disease and Beyond. *The American Journal of the Medical Sciences*. nov 2018;356(5):424-32.
48. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 4 mai 2017;8(3):253-67.
49. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. nov 1958;44(5):854-9.

50. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Curr Gastroenterol Rep.* août 2013;15(8):337.
51. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. Grivennikov S, éditeur. *PLoS ONE.* 16 août 2016;11(8):e0161174.
52. Federal Register. Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation To Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies; Draft Guidance for Industry. [Internet]. *FederalRegister.gov.* 2016 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/03/01/2016-04372/enforcement-policy-regarding-investigational-new-drug-requirements-for-use-of-fecal-microbiota-for>
53. Government of Canada. Guidance Document: Fecal Microbiota Therapy Used in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Conventional Therapies [Internet]. 2020 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/regulation-fecal-microbiota-therapy-treatment-difficile-infections.html>
54. Therapeutic Goods Administration, Australian Government. TGA regulation of faecal microbiota transplant (FMT) products in Australia [Internet]. 2019 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/tga-regulation-faecal-microbiota-transplant-fmt-products-australia>
55. Journal officiel de l'Union européenne. Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (version consolidée). 2012 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=FR>

56. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. avr 2017;66(4):569-80.
57. Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation—the Austrian approach. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2014;20(11):1106-11.
58. Kump P, Krause R, Steininger C, Gröchenig H, Moschen A, Madl C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol*. 4 déc 2014;52(12):1485-92.
59. McCune VL, Quraishi MN, Manzoor S, Moran CE, Banavathi K, Steed H, et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *EClinicalMedicine*. mars 2020;20:100301.
60. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection [Internet]. 2019 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/Guidance/IPG485>
61. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques [Internet]. 2016 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2>
62. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CSST «Transplantation de microbiote fécal – retour d’expérience sur les recommandations de l’ANSM» N° 4 - Compte rendu de séance [Internet]. 2015 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur:

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/452cd9d8942bfe4c8105705744a06f8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/452cd9d8942bfe4c8105705744a06f8.pdf)

63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GT 19 SECURITE VIRALE – N° 2015-01 - Compte rendu de séance [Internet]. 2015 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/76637/972551/version/1/file/Cr\\_GTSV2015-13+\\_fev\\_2015.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/76637/972551/version/1/file/Cr_GTSV2015-13+_fev_2015.pdf)
64. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GT 11 SECURITE VIRALE – N° 2018-02 - Compte rendu de séance [Internet]. 2018 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/content/download/151871/1996417/version/1/file/CR\\_GT\\_Securite-Virale\\_GT112018023\\_31-05-2018.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/151871/1996417/version/1/file/CR_GT_Securite-Virale_GT112018023_31-05-2018.pdf)
65. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GT 11 SECURITE VIRALE – N° 2019-01 - Compte rendu de séance [Internet]. 2019 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4676f32e1a8447109407e691843f3885.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4676f32e1a8447109407e691843f3885.pdf)
66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Décision du 16/03/2020 - fixant des conditions particulières de collecte des selles, de réalisation et d'utilisation des préparations magistrales et hospitalières de microbiote fécal dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 (coronavirus SARS-COV2) [Internet]. 2020 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-16-03-2020-fixant-des-conditions-particulieres-de-collecte-des-selles-de-realisation-et-d-utilisation-des-preparations-magistrales-et-hospitalieres-de-microbiote-fecal-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-COVID-19-coronavirus-SARS-COV2>
67. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in Clostridium difficile infection. FEMS Microbiol Rev. 01 2017;41(6):723-50.

68. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends in Microbiology. juill 2014;22(7):406-16.
69. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. juill 2019;38(7):1211-21.
70. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for Clostridium difficile infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. Journal of Global Health. juin 2017;7(1):010417.
71. Avni T, Babitch T, Ben-Zvi H, Hijazi R, Ayada G, Atamna A, et al. Clostridioides difficile infection in immunocompromised hospitalized patients is associated with a high recurrence rate. International Journal of Infectious Diseases. janv 2020;90:237-42.
72. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. Clinical Infectious Diseases. 1 août 2012;55(suppl 2):S132-42.
73. Dutta SK, Girotra M, Garg S, Dutta A, von Rosenvinge EC, Maddox C, et al. Efficacy of Combined Jejunal and Colonic Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. sept 2014;12(9):1572-6.
74. Khan MY, Dirweesh A, Khurshid T, Siddiqui WJ. Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. nov 2018;30(11):1309-17.
75. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis

Sci [Internet]. 12 mars 2020 [cité 29 juin 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06185-7>

76. Cani PD. Gut microbiota — at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2017;14(6):321-2.
77. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 13 août 2019;8(3):126.
78. Chen H, Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li Y, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates active ulcerative colitis. *Exp Ther Med [Internet]*. 11 févr 2020 [cité 4 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8512>
79. Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? *Microb Biotechnol*. mai 2020;13(3):760-9.
80. Wang Y, Zheng F, Liu S, Luo H. Research Progress in Fecal Microbiota Transplantation as Treatment for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*. 1 déc 2019;2019:1-8.
81. Doki N, Suyama M, Sasajima S, Ota J, Igarashi A, Mimura I, et al. Clinical impact of pre-transplant gut microbial diversity on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. sept 2017;96(9):1517-23.
82. D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. sept 2019;157(3):624-36.
83. Zama D, Bossù G, Leardini D, Muratore E, Biagi E, Prete A, et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplantation. *Therapeutic Advances in Hematology*. janv 2020;11:204062071989696.
84. Amrane S, Lagier J-C. Fecal microbiota transplantation for antibiotic resistant bacteria decolonization. *Human Microbiome Journal*. juin 2020;16:100071.

85. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 19 mai 2020;12(5):1474.
86. Aron-Wisnewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Curr Diab Rep*. août 2019;19(8):51.
87. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychother Psychosom*. 2019;88(1):58-60.
88. Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. 4 févr 2015;2(1):ofv004-ofv004.
89. Wang H, Lu Y, Yan Y, Tian S, Zheng D, Leng D, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Front Cell Infect Microbiol*. 17 janv 2020;9:455.
90. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *HJ [Internet]*. 26 déc 2017 [cité 30 juin 2020];13(3). Disponible sur: <http://www.hormones.gr/8700/article/gut-microbiota-and-obesity:-implications%E2%80%A6.html>
91. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. mars 2014;5(2):202-7.
92. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 15 mars 2011;108(Supplement\_1):4592-8.
93. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 25 avr 2013;368(17):1575-84.

94. Charach G, Rabinovich A, Argov O, Weintraub M, Rabinovich P. The Role of Bile Acid Excretion in Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012;2012:1-3.
95. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe Mice. *Circulation*. 14 juin 2016;133(24):2434-46.
96. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol*. févr 2020;42(1):75-93.
97. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clinic Rev Allerg Immunol*. déc 2019;57(3):350-63.
98. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases: MICROBIOME IN RHEUMATIC DISEASES. *Arthritis & Rheumatology*. janv 2016;68(1):35-45.
99. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. janv 2019;195(1):74-85.
100. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. 08 2018;360:j5145.
101. Chu F, Shi M, Lang Y, Shen D, Jin T, Zhu J, et al. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:1-17.
102. Borody T, Leis S, Campbell J, Torres M, Nowak A. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS): 942. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2011;106. Disponible sur: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/10002/Fecal\\_Microbiota\\_Transplantation\\_\\_FMT\\_\\_in\\_Multiple.942.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/10002/Fecal_Microbiota_Transplantation__FMT__in_Multiple.942.aspx)
103. Mangiola F. Gut microbiota in autism and mood disorders. *WJG*. 2016;22(1):361.

104. Gondalia SV, Palombo EA, Knowles SR, Cox SB, Meyer D, Austin DW. Molecular Characterisation of Gastrointestinal Microbiota of Children With Autism (With and Without Gastrointestinal Dysfunction) and Their Neurotypical Siblings: GI microbiota of children with autism. *Autism Res.* déc 2012;5(6):419-27.
105. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 1 janv 2019;22(1):37-52.
106. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* déc 2017;5(1):10.
107. Reddit. Human Microbiome, FMT [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.reddit.com/r/HumanMicrobiome/search?q=fmt&restrict\\_sr=1](https://www.reddit.com/r/HumanMicrobiome/search?q=fmt&restrict_sr=1)
108. MaximilianKohler. Human Microbiome [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://github.com/MaximilianKohler/HumanMicrobiome/wiki>
109. Agence de la Biomédecine. Guide de prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain. 2015.
110. GIE Hopsis. Easily GHT, le DPI convergent au service du projet médical partagé [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://hopsis.org/presentation/>
111. Légifrance. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=5C6FEC2AD2D77D8E19752D009093C3CC.tplgfr31s\\_2?cidTexte=JORFTEXT000038496476&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038496092](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=5C6FEC2AD2D77D8E19752D009093C3CC.tplgfr31s_2?cidTexte=JORFTEXT000038496476&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038496092)
112. Sokol H, Galperine T, Kapel N, et al. Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à Clostridium difficile récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. 2015;

113. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. déc 2019;68(12):2111-21.

## *Serment des Pharmaciens*

*Au moment d'être reçu*

*Docteur en Pharmacie,*



*L'Apothicaire*

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**SAIDOU Nadjima**

**Transplantation de microbiote fécal (TMF) : optimisation de l'activité au sein d'un CHU et démarches réglementaires**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2022, 186 p.

**RESUME**

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à l'administration des micro-organismes contenus dans les selles d'un donneur, jugé sain, pour rééquilibrer le microbiote intestinal d'un patient receveur. Elle est administrée au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse depuis septembre 2015.

L'objectif de ce travail est d'optimiser l'activité au sein du CHU et de préparer les dossiers de demande afin d'obtenir une autorisation de l'Agence Régionale de Santé pour chacune des activités.

Dans un premier temps, nous avons défini les termes de microbiote et de TMF, ainsi que le statut réglementaire et les indications de ce traitement.

Dans un deuxième temps, nous avons détaillé la mise en œuvre au sein du CHU, ainsi que les mesures développées afin de l'optimiser. Dans le cadre de ce travail, nous avons mis à jour ou créé des documents d'information internes, tels que les protocoles de préparation ou des procédures d'administration, et d'information externe, tels que des prospectus à destination des patients receveurs et des donneurs.

Dans un troisième temps, grâce aux informations récoltées et les outils développés, nous avons rédigé trois dossiers de demande d'autorisation à destination de l'ARS : réalisation d'une activité nouvelle, sous-traitance, et gestion d'une banque de selles.

**MOTS CLES**

Transplantation de microbiote fécal  
Réglementaire  
Croix-Rousse  
Autorisation

**JURY**

M. TOD Michel, PU-PH  
M. LÉBOUCHER Gilles, Praticien Hospitalier  
Mme. AZZOUZ-MAACHE Samira, MCU-HDR

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 6 janvier 2022

**CONTACT**

Mail du directeur de thèse ou du tuteur pédagogique (si le directeur de thèse n'est pas personnel de l'ISPB)

michel.tod@chu-lyon.fr