

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 octobre 2020  
Par Mlle DUCOURANT ELODIE**

---

**REGLEMENTATION ET EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE LA  
TRANSPLANTATION FECALE DANS LES MICI**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme PERROY Anne-Catherine, Avocate, Pharmacien, MCU

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr BERTIN Benjamin, MCU

**Assesseur(s) :** Mme ALMUDEVER Monique, Responsable qualité et vigilances  
Mme JANET-DAUBISSE Agathe, Spécialiste Senior affaires réglementaires



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

M.	OSTYN	Gaël	Anglais
----	-------	------	---------

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Sommaire

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>25</b>
<b>1. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN .....</b>	<b>26</b>
a) Généralités.....	26
b) Définitions.....	27
c) Mécanismes d'action .....	27
d) Epidémiologie.....	28
e) Les causes.....	34
f) Localisation et typologie.....	37
g) La clinique .....	39
h) Le diagnostic.....	40
i) Le suivi et les complications .....	43
j) Les traitements médicamenteux actuels.....	43
k) Les autres traitements.....	48
l) Recommandations et place dans la stratégie thérapeutique des traitements dans la maladie de Crohn.....	49
m) Recommandations et place dans la stratégie thérapeutique des traitements de la rectocolite hémorragique .....	51
<b>2. LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE.....</b>	<b>54</b>
2.1. LE MICROBIOTE INTESTINAL .....	54
a) Définition .....	54
b) Composition.....	54
c) Rôle et Fonction.....	56
2.2. LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL (TMF) .....	57
a) Définition .....	57
b) Mécanisme de la transplantation fécale.....	58
c) Les étapes logistiques.....	59
d) La procédure de préparation du microbiote fécal.....	59
e) Les voies d'administration.....	61
f) Les effets indésirables .....	63
g) Utilisation actuelle .....	63
2.3. LA TMF DANS LES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE.....	63
a) Le Clostridium difficile .....	63
b) L'utilisation de la TMF dans les rICD .....	64
2.4. LA TMF DANS LES MICI.....	67
a) Généralités.....	67
b) Méthodologie de la revue systématique et des méta-analyses .....	68
c) Efficacité de la TMF dans les MICI.....	70
d) Sécurité de la TMF dans les MICI .....	75
<b>3. LA REGLEMENTATION DE LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL DANS LE MONDE .....</b>	<b>80</b>
3.1. LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) DES ETATS-UNIS .....	80
a) Statut réglementaire.....	80
b) Les <i>Guidelines</i> .....	81
c) Actualités.....	84
3.2. HEALTH CANADA.....	86
a) Statut réglementaire.....	86
b) La <i>Guideline</i> .....	87
3.3. L'EUROPE .....	89
a) Statut réglementaire européen.....	89
b) Le « <i>European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice</i> » .....	90
c) Des prises de positions nationales.....	95
3.4. LA THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION (TGA) AUSTRALIENNE.....	99
3.5. UN EXEMPLE ASIATIQUE : LA CHINE.....	100
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>103</b>

<b>ANNEXES .....</b>	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>117</b>

# Remerciements

## A mon Directeur et conseiller de thèse

**Mr Benjamin BERTIN**, que je souhaite particulièrement remercier pour m'avoir proposé ce sujet et pour avoir accepté de superviser ma thèse.

Merci pour votre sympathie, votre disponibilité et votre réactivité.

Merci pour vos nombreux encouragements, votre patience ainsi que pour tous vos conseils depuis mon arrivée à la faculté et tout au long de ce projet de thèse.

## A la Présidente du jury

**Mme Anne-Catherine PERROY**, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail, j'adresse toute ma reconnaissance.

Merci pour vos années d'enseignements passionnantes, votre temps, votre soutien et vos conseils qui ont contribué en grande partie à mon choix d'orientation professionnelle. Merci d'être un si grand modèle d'inspiration professionnelle.

## Aux assesseurs

**Mme Monique ALMUDEVER et Mme Agathe JANET-DAUBISSE**, que je remercie pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monique, merci de m'avoir accueillie à bras ouvert il y a trois ans déjà. Merci pour tous ces moments si instructifs, pour ton soutien dans les moments de faiblesses, pour tes encouragements quotidiens mais surtout merci pour ta joie de vivre !  
Ce fut un si grand bonheur de travailler à tes côtés, tu me manques.

Agathe, je tiens tout particulièrement à te remercier pour ces deux ans passés à tes côtés. Merci d'avoir toujours pris le temps pour partager ton expérience professionnelle mais aussi personnelle avec moi, tu m'as beaucoup appris.  
Enfin merci d'être toujours si attentionnée et bienveillante à mon égard.

## A mes relecteurs

Ces amis qui ont eu la patience de lire, commenter et donner leurs avis constructifs sur cette thèse un grand merci à Marion et Vianney.

## A ma famille

Un immense merci à toute ma famille et tout particulièrement mes parents sans qui ces années d'études n'auraient pas été possibles, merci pour votre amour indéfectible.

Merci à toi maman de toujours prendre soin de moi, merci pour ton soutien sans faille, ton amour et ton énorme patience au quotidien.

Papa, merci de m'avoir donné le goût des sciences, d'avoir toujours pris le temps pour mes milliards de questions et surtout pour toutes tes petites attentions et témoignages d'amour au quotidien.

A toi mon frère qui me supporte, merci pour ton énorme gentillesse.

Enfin un grand merci à mes tantes Marie-Josée, Lise-Marie et Nicole pour votre soutien depuis toujours.

A cette famille toujours prête à partager de l'amour, je vous aime.

### Aux liens du cœur

Je souhaite tout d'abord vous témoigner ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez apporté depuis toutes ces années. Sachez que le temps passé à vos côtés est toujours source de bonheur et que vous ne cessez de m'élever.

Il m'est difficile de citer ici tout le monde mais je souhaitais vous remercier pour votre soutien, pour tous nos moments de joies, de peines et surtout pour toutes nos victoires que nous avons fêtées et continuerons de fêter ensemble.

Sans vous cela n'aurait jamais été pareil alors des mercis tout particuliers à mon cercle de cœur.

Merci à toi Ariana, Fanny, Zalfata et Marie-Clémence, de magnifiques rencontres et de grandes amitiés.

A toi ma sœur Ina et à nos vingt-six ans de bonheur !

Et enfin merci à toi Anaïs pour ta positivité et ton soutien à toute épreuve, tu m'as tant manqué.

### La dédicace

Le mot de la fin est pour toi Mamie à qui je dédie cette thèse. Ton amour et tes encouragements n'ont cessé de me pousser à me dépasser. Merci de m'avoir inculqué l'importance de l'éducation. Même si tu n'es plus là aujourd'hui j'espère avoir tenue ma promesse et t'avoir rendue fière.

## Liste des abréviations et Glossaire

Ac : Anticorps ou immunoglobulines, sont des complexes protéiques impliqués dans l'immunité

ACCESS : *Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study Group* (Brunei, Chine, Hong Kong, Inde, Indonésie, Macao, Malaisie, Philippines, Singapour, Sri Lanka, Taiwan, Thaïlande)

AFA : Créée en 1982, l'AFA Crohn RCH France est l'unique association nationale reconnue d'utilité publique, dédiée au soutien et à l'accompagnement des personnes atteintes de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (RCH), ainsi que de leurs proches

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT : Alanine AminoTransférases est une enzyme appartenant aux transaminases. Elle est utilisée en biologie afin d'évaluer la fonction hépatique

ALB : Albumine (Sérum Albumine) protéine du sang. L'analyse sanguine ALB est utilisée afin d'évaluer l'état nutritionnel du patient sur le plan hépatique ou rénal.

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché (MA en anglais pour *Marketing Application*)

ASCA : *Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies* ou Anticorps Anti-*Saccharomyces Cerevisiae*. Il s'agit d'un marqueur utilisé pour le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Il est négatif dans la rectocolite hémorragique et positif dans la maladie de Crohn

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu (I, II, III, IV ou V). Il permet la fixation du prix des médicaments en fonction du niveau de progrès thérapeutique dans lequel a été classé le médicament allant de I : Majeure à V : Inexistante

AZT : azathioprine

BGTD ou DPBTG : *Biologics and Genetic Therapies Directorate* (BGTD) ou Direction des Produits Biologiques et des Thérapies Génétiques (DPBTG) de Santé Canada

Beta-HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope est une hormone produite en tout début de grossesse

CARD15 : *Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15* est également appelée NOD2 « *nucleotide-binding oligomerization domain 2* ». C'est une protéine qui, une fois activée, aide à la protection contre les pathogènes (bactéries, virus)

CBER : *Center for Biologics Evaluation and Research* : Centre de Recherche et d'Évaluation des produits biologiques

CD : *Crohn Disease* ou Maladie de Crohn

CFR : *Code of Federal Regulation*

CMV : CytoMégaloVirus

CRE : *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* ou entérobactérie résistant aux carbapénèmes

CRP : *C-Reactive Protein* ou Protéine C-Réactive, est un marqueur de l'inflammation aiguë

CSP : Code de la Santé Publique

CSP (pathologie) : Cholangite Sclérosante Primitive

DEC : Demande d'Essai Clinique

ECR : Essais Comparatifs Randomisés

EI : Effets Indésirables

EPEC : *enteropathogenic Escherichia coli* ou *E.Coli* entéropathogène

EPP : Electrophorèse des protéides sériques

EPS : Examen Parasitologique des Selles

ESBL :  *$\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae* ou entérobactérie produisant des  $\beta$ -lactamase

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FAN : Facteur Antinucléaire aussi appelé Anticorps Antinucléaires (ANA). Ils sont associés à de nombreuses maladies auto-immunes

FDA : *Food and Drug Administration*, il s'agit de l'Autorité de Santé Américaine

FMT : *Faecal Microbiota Transplantation* ou TMF en français pour Transplantation du microbiote fécal

FR : Facteurs Rhumatoïdes, marqueur biologique de diagnostic et de pronostic de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

GVH : *Graft-Versus-Host* ou maladie du greffon contre l'hôte

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : *Human Leukocyte Antigen* ou Antigènes des Leucocytes Humains

HTLV-1 et HTLV-2 : Virus humains des leucémies et des lymphomes à cellules T de type 1 et 2

IBD : *Inflammatory Bowel Disease* ou Maladie Inflammatoire de l'Intestin (MICI)

ICD : Infection à *Clostridium Difficile*

IL-12 : Interleukine-12 : cytokine impliquée dans les processus inflammatoires (pro-inflammatoires)

IL-23 : Interleukine-23 : cytokine impliquée dans les processus inflammatoires pro-inflammatoires)

IL-23R : Récepteur de Interleukine-23

Indicateur  $I^2$  : est une alternative au test. Il mesure la proportion d'hétérogénéité dans les études qui ne peut pas être expliquée par le hasard seul mais en tenant compte du nombre d'études analysées. Les valeurs de  $I^2$  égales à 25%, 50%, et 75% représentent respectivement une hétérogénéité basse, modérée et forte.

IND : *Investigational New Drug program* de la FDA ; est une demande effectuée par les sociétés pharmaceutiques afin d'obtenir l'autorisation d'effectuer un essai clinique sur l'homme ainsi que l'autorisation d'expédier le médicament expérimental à travers les différents États (généralement à des chercheurs cliniques) avant le dépôt d'une demande d'AMM. L'IND est un document complet qui détaille les données précliniques, des informations sur la chimie et la fabrication du produit et les protocoles cliniques.

IV : IntraVeineuse, mode d'administration des médicaments

JAK2 : Janus kinase 2 est une protéine de type tyrosine kinase impliquée dans plusieurs voies de signalisation cellulaire responsables principalement de la survie et de la prolifération cellulaire

MC : Maladie de Crohn

MDRO : *Multi-drug resistant organisms* ou Organismes Multirésistants dont font notamment partis ESBL, ERC et SARM

Méta-analyse : est une analyse qui compile et synthétise les résultats de différentes études en recherche médicale. Elle est la partie quantitative de la revue systématique, et est considérée avec elle comme l'investigation scientifique dont les résultats sont les plus fiables.

Méta-analyse cumulative : une méta-analyse cumulative est une séquence de méta-analyses effectuées sur des sous-ensembles d'études, en commençant par une seule étude et en ajoutant les autres études une à une. Une méta-analyse cumulative montre comment l'estimation globale change au fur et à mesure que chaque étude est ajoutée au *pool* (poche d'étude).

Méta-analyse par paire : est une méthode de comparaison analogique binaire, c'est-à-dire, qui compare des éléments deux à deux.

MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* est l'autorité de Santé du Royaume-Uni

MICI : Maladies Chroniques Inflammatoires de l'Intestin ou IBD en anglais

MO : Micro-Organismes

Modèles quasi-expérimentaux : les méthodes quasi expérimentales permettent de tester les hypothèses causales. Que la méthode soit expérimentale (ex : les essais randomisés contrôlés (ECR)) ou quasi-expérimentale, le programme est considéré comme une « intervention » qui consiste à évaluer au moyen d'un ensemble d'indicateurs prédéfinis la capacité d'un « traitement » à remplir ses objectifs.

Néanmoins, par définition, les méthodes quasi-expérimentales n'ont pas recours à la randomisation (= de manière aléatoire).

6-MP : 6-mercaptopurine

NFS : Numération de Formule Sanguine ou examen hématologique qui permet une analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang que sont les hématies, les leucocytes et les thrombocytes

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* fournit des orientations et des conseils nationaux pour améliorer la santé et les soins sociaux au Royaume-Uni

NIH : *National Institutes of Health* ou Institutions gouvernementales américaines s'occupant de la recherche médicale et biomédicale

NOD2 : *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*, également appelé CARD15 « *Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15* » est une protéine qui une fois activée aide à la protection contre les pathogènes (bactéries, virus)

pANCA : *Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibody* ou anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles, marqueur biologique qui permet un diagnostic différentiel entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Il est positif dans la rectocolite hémorragique et négatif dans la maladie de Crohn.

PHS : *Public Health Service Act* est une loi fédérale des Etats-Unis qui établit le gouvernement chargé de prévenir l'introduction, la transmission et la propagation de maladies transmissibles des pays étrangers aux États-Unis

Préparations magistrales : préparations réalisées pour un patient déterminé selon une prescription médicale et en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (pharmacie hospitalière, [etc]).

Préparations hospitalières : préparations préparées à l'avance et en petites séries, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé. Elles sont destinées à être dispensées à un ou plusieurs patients, sur prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur est une pharmacie hospitalière

p-value : elle représente la probabilité de faire une erreur de type 1, ou de rejeter l'hypothèse nulle si elle est vraie. Suivant le risque seuil (en pourcentage) défini, si la p-valeur y est inférieure, l'hypothèse est acceptée ou alors rejetée. La valeur du risque seuil est souvent définie à 5%.

RCH : Rectocolite Hémorragique

rICD : Infections récurrentes à *Clostridium Difficile*

RR : Risque Relatif d'un événement, est le rapport entre la probabilité de l'évènement chez les exposés et la probabilité de l'évènement chez les non exposés. Ex : la probabilité de décès est de  $30/100 = 0.3$  chez les personnes exposés à un risque X et de  $10/100 = 0.1$  chez les non exposés au risque X. Le RR est donc égal à  $0.3/0.1 = 3$ . La probabilité de décès chez les patients exposés au risque X est 3 fois plus importante que chez les patients non exposés au risque X.

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline

SC : Sous-Cutanée (voie d'administration)

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SMR : Service Médical Rendu permet de fixer le taux de remboursement du médicament en fonction de l'intérêt clinique apporté. Il existe 4 niveaux de SMR allant d'un niveau important (65 %) à insuffisant (non remboursé)

SOP : *Standard Operating Procedure* ou Procédure Opératoire Standardisée

STEC : *Shigatoxin-producing Escherichia coli* : *E.Coli* producteur de shigatoxines

SUMMAC : étude « **Sur l'Utilisation dans les MICI des Médecines dites Associées ou Complémentaires** »

TGO : *Therapeutic Goods Orders*

TNF $\alpha$  : Facteur de Nécrose Tumorale alpha, du groupe des cytokines de la réaction inflammatoire (CRI), produites par les macrophages ou des cellules apparentées, et agissant comme des messagers hormonaux autocrines ou paracrines.

TPMT : Thiopurine S-méthyltransférase est une enzyme qui assure le catabolisme des thiopurines (azathioprine (AZT), 6-mercaptopurine (6-MP), thioguanine) qui inhibent le système immunitaire et qui sont utilisées dans le traitement de certaines pathologies malignes hématologiques, maladies auto-immunes (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde) et après, les transplantations d'organe.

TPO : Thyroperoxydase aussi appelée peroxydase thyroïdienne est une oxydoréductase qui catalyse la première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine, un acide aminé protéinogène.

TRAK : Anti-récepteur de la TSH

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone encore appelée thyroïdostimuline est une hormone sécrétée par l'hypophyse pour stimuler la thyroïde et sécréter les hormones thyroïdiennes, T3 et T4, indispensables à de nombreuses fonctions de l'organisme

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine. Il est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA)

VO : Voie Orale (mode d'administration des médicaments)

VRE : *vancomycin-resistant enterococci* ou *enterococci* résistant à la vancomycine

VS : Vitesse de Sédimentation, marqueur de l'inflammation

## Liste des figures

- [Figure A](#) : Incidence de la maladie de Crohn, de 1990 à 2016
- [Figure B](#) : Incidence de la Rectocolite hémorragique, de 1990 à 2016
- [Figure C](#) : Prévalence de la maladie de Crohn, de 1990 à 2016
- [Figure D](#) : Prévalence de la Rectocolite hémorragique, de 1990 à 2016
- [Figure E](#) : Carte des MICI en France

## Liste des schémas

- [Schéma 1](#) : Tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote
- [Schéma 2](#) : La TMF en 3 étapes essentielles
- [Schéma 3](#) : Mécanismes potentiels de la transplantation de microbiote fécal
- [Schéma 4](#) : Les étapes logistiques
- [Schéma 5](#) : Etapes minimales générales pour la préparation de matières fécales fraîches
- [Schéma 6](#) : Etapes minimales générales pour la préparation de matières fécales congelées
- [Schéma 7](#) : TMF séquence thérapeutique
- [Schéma 8](#) : Résultats de l'étude de 2013 sur la TMF
- [Schéma 9](#) : Diagramme des éléments de *reporting* qui ont été privilégiés pour les examens systématiques et les méta-analyses (PRISMA)

## Liste des infographies

- [Infographie 1](#) : AFA\_Epidémiologie\_2020
- [Infographie 2](#) : MICI : Maladies de Crohn et RH\_2020

## Liste des tableaux

- Tableau 1 : Expressions cytokiniques associées aux MICI
- Tableau 2 : Typologies des lésions de la MC et de la RCH
- Tableau 3 : Résultats des réponses et rémissions cliniques
- Tableau 4 : TMF et effets indésirables
- Tableau 5 : Exemples d'approches réglementaires

## Liste des annexes

- Annexe 1 : Proposition d'algorithme pour le traitement de la maladie de Crohn basée sur l'approche *treat-to-target*
- Annexe 2 : Proposition d'algorithme pour le traitement des formes légères à modérée de la rectocolite hémorragique
- Annexe 3 : Proposition d'algorithme pour le traitement des formes modérée à sévère de la rectocolite hémorragique
- Annexe 4 : Liste des études sélectionnées et incluses pour la méta-analyse
- Annexe 5 : Tests sanguins et fécaux à effectuer pour les donneurs de selles
- Annexe 6 : 1<sup>e</sup> entretien : Critères d'exclusions pour la sélection du donneur
- Annexe 7 : *Check List* des événements récents potentiellement à risque
- Annexe 8 : *Check List* des tests sanguins et fécaux à effectuer chez le donneur pour les maladies potentiellement transmissibles
- Annexe 9 : Tableau définissant le niveau de qualité de preuves scientifiques
- Annexe 10 : Tableaux définissant le niveau de recommandations des experts
- Annexe 11 : Tableaux résumés des recommandations du Consensus Européen

## Introduction générale

Les « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) » ou « *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* » en anglais, regroupent deux maladies spécifiques du tube digestif : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.(1)

Le terme colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique fut introduit dans le langage médical par Sir Samuel Wilks en 1875 tandis que la maladie de Crohn fut quant à elle décrite par le Dr Crohn, en 1932. (2)(3)

Bien que la pathogenèse exacte des MICI reste inconnue à ce jour, il semblerait que celles-ci soient causées par une réponse immunitaire dérégulée contre les éléments du microbiote intestinal chez des individus génétiquement prédisposés.(4)

Ainsi, aux symptômes digestifs et extra-digestifs souvent handicapants auxquels doivent faire face les patients, s'ajoutent parfois certaines complications nécessitant le recours à la chirurgie.(5)

Aujourd'hui encore ces maladies qui restent taboues, sont parfois très invalidantes pour les patients sur le plan professionnel et/ou familial, notamment à cause d'une qualité de vie qui se retrouve dégradée.

C'est pourquoi, même si les traitements actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées, d'autres solutions doivent être explorées.(6)

Le but de cette thèse sera donc d'aborder, sur la théorie qu'une dysbiose intestinale serait impliquée dans l'inflammation au cours des MICI, le cadre réglementaire et l'efficacité d'une thérapie de grand intérêt : la transplantation fécale.

# 1. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

## a) Généralités

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (également appelée entérocolite granulomateuse) et la rectocolite hémorragique (RCH) (aussi appelée colite ulcéreuse), deux maladies idiopathiques qui se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif. (7)

Ces affections qui semblent liées à une perturbation du système immunitaire avec des gènes de prédisposition, pourraient être favorisées par des facteurs environnementaux.(1)

En effet, le microbiote intestinal semble jouer un rôle important, mais encore mal connu, dans l'inflammation caractéristique des MICI. Une des hypothèses avancées est qu'un déséquilibre dans la composition de la flore intestinale apparaîtrait, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. Ce déséquilibre, jouerait lui-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, engendrant ainsi un cercle inflammatoire vicieux.(6)

Les MICI entraînent des troubles de type douleurs abdominales, des diarrhées pouvant être hémorragiques, des rectorragies, des vomissements, des pertes de poids, de la fièvre et de la fatigue.

A ce tableau clinique complexe, s'ajoutent parfois de graves complications telles que des occlusions intestinales, des fissures, des fistules, des abcès, des perforations, une cancérisation ou encore l'apparition de manifestations extra-digestives (douleurs articulaires, manifestations cutanées, oculaires [etc]) entraînant parfois, des prises en charges très lourdes (chirurgicales et/ou médicamenteuses).(1)(5)(8)(9)

Les MICI sont caractérisées par des **périodes de poussées** souvent fébriles entrecoupées de périodes dites de **rémission**. La durée et l'intensité des poussées sont variables.(1)(8)

Une **poussée** est cliniquement définie par la présence de signes inflammatoires (bilan sanguin ou autres examens) et/ou apparition de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs.

La **rémission** est caractérisée par une absence d'inflammation et une cicatrisation de la muqueuse intestinale. Les périodes de rémission peuvent s'étaler sur plusieurs années si la maladie est contrôlée correctement par les traitements.(8)

## **b) Définitions**

**La maladie de Crohn** : est une maladie inflammatoire chronique du tractus gastro-intestinal, dont les symptômes évoluent de manière récurrente et rémittente.

Elle résulterait d'une interaction complexe entre facteurs de prédisposition génétique, facteurs environnementaux (ex : le tabagisme, l'alimentation, [etc]) et dysbiose du microbiote intestinal ; ce qui entrainerait une dérégulation des réponses immunitaires innées et adaptatives.(10)(11)

**La rectocolite hémorragique** : ou colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique idiopathique, évoluant par poussées, qui affecte le côlon et le rectum et qui touche le plus souvent les adultes jeunes (30 à 40 ans) entraînant malheureusement un handicap. Elle se caractérise par une inflammation récurrente et rémittente des muqueuses, qui commence dans le rectum et s'étend aux segments proximaux du côlon. Sa gravité est fonction de l'extension des lésions et l'existence d'ulcérations profondes.

Elle est considérée comme un des modèles de pathologie psychosomatique.

En effet, bien qu'actuellement l'évocation d'une cause auto-immune prévale, on reconnaît aussi bien dans son déclenchement que dans ses poussées une place importante voire déterminante des événements de la vie (rupture, séparation, deuil, [etc]).(12)(13)

## **c) Mécanismes d'action**

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies idiopathiques dont les mécanismes d'action sont mal connus. Néanmoins, il est avéré qu'une dérégulation du microbiote intestinal aussi appelé dysbiose, serait à l'origine de l'inflammation caractéristique de cette maladie.

En effet, à l'état sain, l'activité coordonnée des cellules immunitaires innées et adaptatives permet de maintenir une homéostasie dans la muqueuse intestinale et donc un état stable.

A l'état pathologique, on observe au cours de ces maladies :

- Un défaut de fonctionnement de la barrière intestinale
- Un défaut du système immunitaire inné
- Un défaut du système immunitaire adaptatif
- Un « *homing* » des cellules immunes à travers la muqueuse intestinale

Cytokine	Crohn's disease	Ulcerative colitis
<b>Innate immune response</b>		
IL-1 $\beta$	↑	↑
TNF	↑↑	↑
IL-6	↑	↑
IL-8 <sup>a</sup>	↑	↑
IL-12	↑	N
IL-18	↑	↑
IL-23	↑	N
IL-27	↑	N
<b>T-cell response</b>		
IFN- $\gamma$	↑	N
IL-5	N	↑
IL-13	N	↑
IL-17	↑	N
IL-21	↑	N

<sup>a</sup>Representative of a large number of chemokines.  
Abbreviations: arrow indicates increase; IL, interleukin; N, normal.

Bien que dans la littérature existante, la pathogenèse de la rectocolite hémorragique est souvent décrite comme parallèle à celle de la maladie de Crohn, il existe des différences importantes au sein des mécanismes d'action et des molécules impliquées dans ces inflammations. (10)(13)

Pour exemple, le tableau ci-contre, présente les différences d'expressions cytokiniques associées à chaque type de MICI.

**Tableau 1 : Expressions cytokiniques associées aux MICI(14)**

#### d) Epidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin font parties des maladies mondiales du XXI<sup>e</sup> siècle. Il est donc important de s'intéresser à l'évolution et à la répartition de ces maladies dans le monde.

En épidémiologie, afin d'évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une maladie, deux indicateurs sont fréquemment utilisés : l'incidence et la prévalence.

Ils permettent de mesurer la part de la population atteinte par la maladie à un moment donné.

Pour rappel, la prévalence d'une maladie représente le nombre de cas de malades enregistrés pour une population déterminée. Elle englobe aussi bien les nouveaux cas et les anciens cas. On parle alors de taux de prévalence de la maladie qui représente le nombre de personnes souffrant d'une maladie particulière à un moment donné, par population exposée au risque de cette maladie. Il est exprimé pour 1000 personnes.(15)

L'incidence d'une maladie quant à elle représente le nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population. Elle se distingue donc de la prévalence, qui désigne la proportion de personnes malades à un moment donné. Le taux d'incidence exprime ainsi le nombre d'individus ayant contracté une maladie pour 1000 personnes exposées au risque de cette maladie. Elle se calcule en général pour une année.(16)

## **Epidémiologie dans le Monde de 1990 à 2016**

Dans le monde, la répartition des MICI est inégale, la fréquence plus importante dans l'hémisphère nord comparée à l'hémisphère sud, suggère que des facteurs ethniques et/ou géographiques (ensoleillement, industrialisation, agents infectieux...) influent sur la fréquence et la répartition de ces maladies.

La population blanche de souche européenne semble y être prédisposée avec une incidence supérieure chez les juifs ashkénazes, suggérant une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques.(17)

A ce jour, le nombre de personnes atteintes de la rectocolite hémorragique est plus important que ceux atteints de la maladie de Crohn. Cependant, au cours du XXe siècle, des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de la maladie de Crohn rattrapait dans de nombreuses régions du monde occidental, celle de la rectocolite hémorragique. (18)

En 2017, une étude publiée dans le Lancet a permis d'obtenir des cartes choroplèthes des MICI dans le monde pour les trois dernières décennies. La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn ont été analysées séparément au travers des 147 études retenues pour analyse.(18)

- *Incidence des MICI*

L'examen des 119 études portant sur l'incidence des MICI dans le monde révèle que celle-ci augmente régulièrement dans les régions nouvellement industrialisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud. A contrario, l'incidence semble devenue stable et affiche même des tendances à la baisse dans certaines parties de l'Amérique du Nord et de l'Europe.(2)(18)

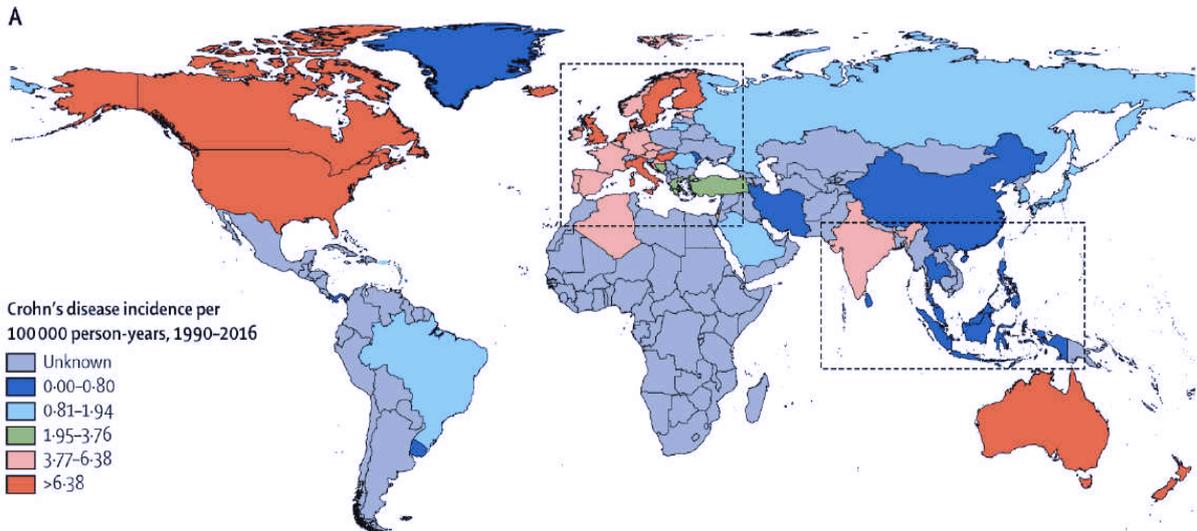


Figure A : Incidence de la maladie de Crohn, de 1990 à 2016(18)

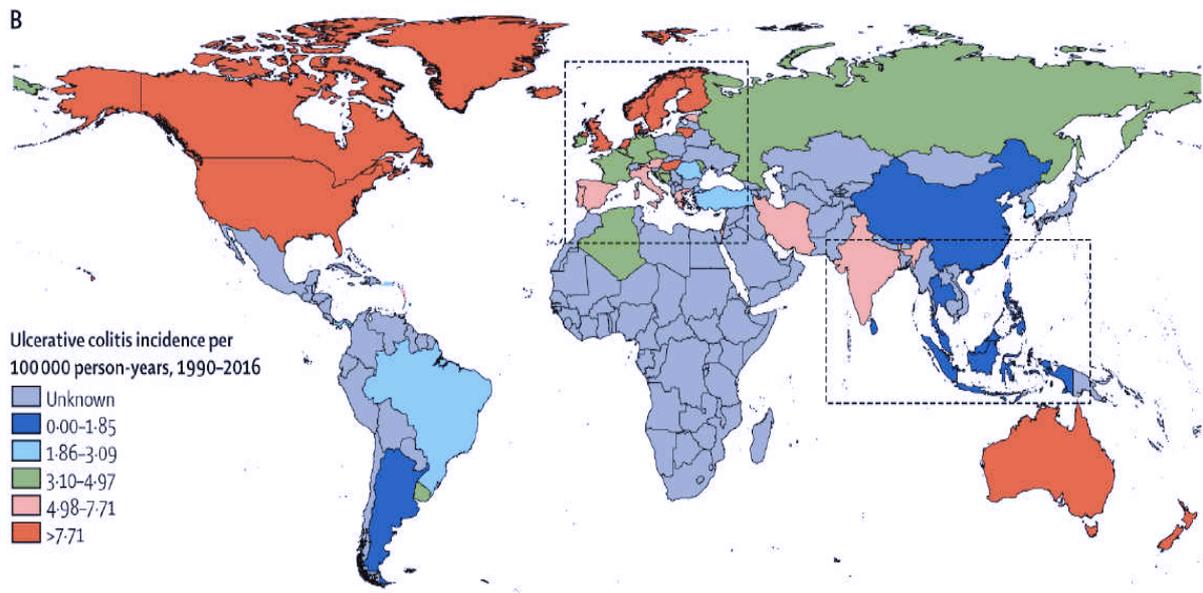


Figure B : Incidence de la Rectocolite hémorragique, de 1990 à 2016(18)

- *Prévalence des MICI*

Pourtant, malgré ces tendances à la baisse de l'incidence dans certaines régions, selon 69 autres études de prévalence également incluses dans cette revue, la prévalence des MICI continue d'augmenter dans le monde.(2)(18)

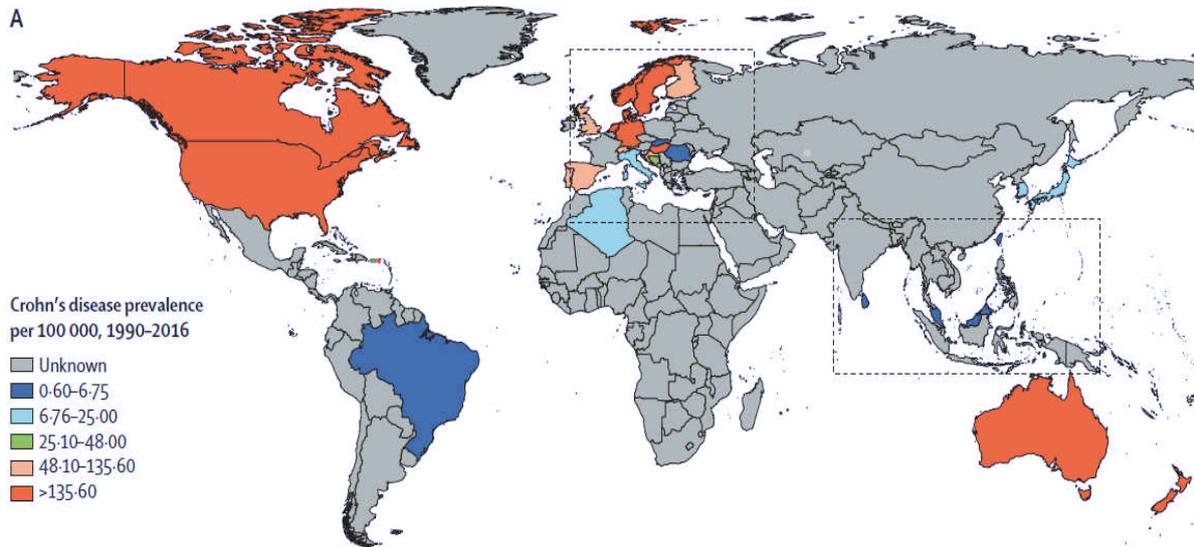


Figure C : Prévalence de la maladie de Crohn, de 1990 à 2016(18)

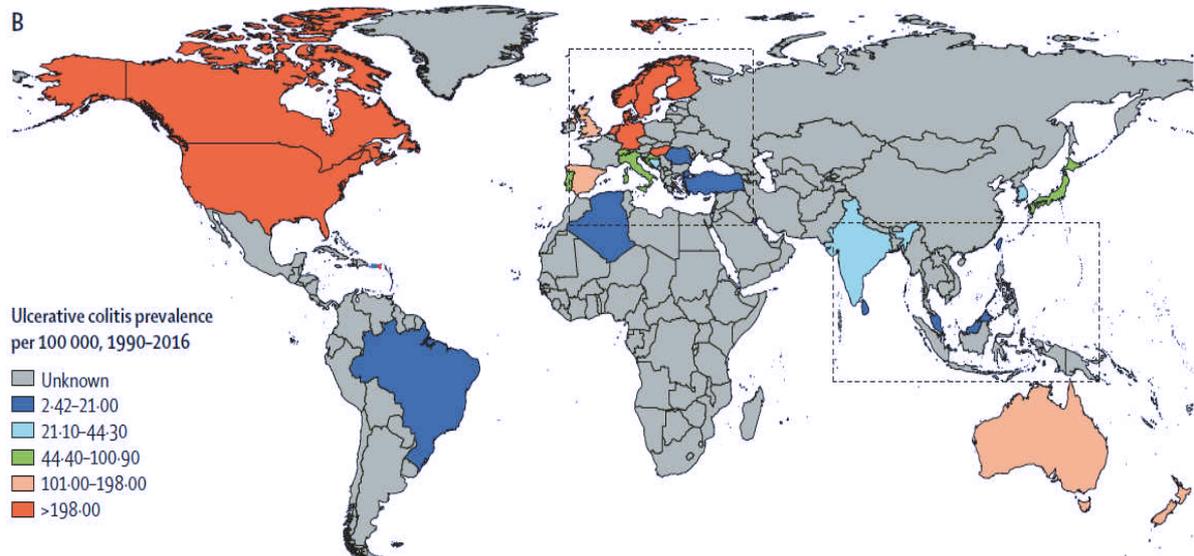


Figure D : Prévalence de la Rectocolite hémorragique, de 1990 à 2016(18)

- *Gradient*

Lors de l'étude de ces maladies, les chercheurs se sont aperçus qu'une répartition inégale des cas, appelé gradient est observée en fonction des pays.

En effet, les résultats de plusieurs études ont montré un gradient nord-sud de l'incidence des MICI en Europe, tandis qu'au Canada, une comparaison nationale a montré un gradient est-ouest.(18)

Pour l'Asie, d'après la cohorte ACCESS qui a analysé 12 pays de la zone asiatique et l'Australie, on retrouve également un gradient nord-sud pour la rectocolite hémorragique (données non publiées pour le Crohn).

De plus, un gradient sud-nord et gradient ouest-est ont été observés en Chine pour la maladie de Crohn, avec une incidence plus élevée dans les régions du sud et de l'ouest de la Chine. L'émergence des MICI semble avoir suivi l'industrialisation et l'occidentalisation de la société.(18)

- *Âge*

La maladie de Crohn est souvent découverte entre 15 et 30 ans. (19)

L'âge moyen de la découverte de la rectocolite hémorragique se situe entre 15 et 30 ans, avec un nouveau pic de diagnostic autour de 60 ans. (20)

Même si les MICI sont des maladies dites du sujet jeune, elles peuvent se révéler à tout âge. (19)(20)

- *Sexe*

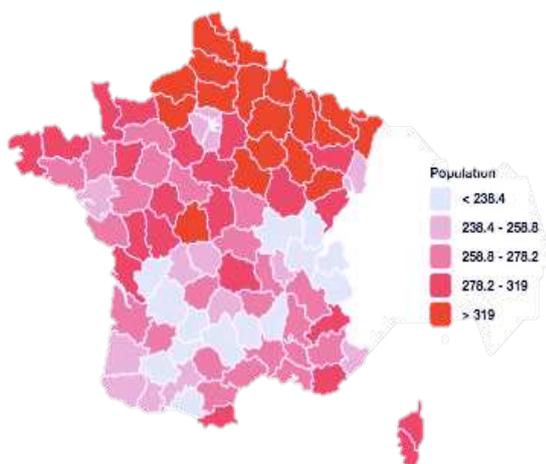
La maladie de Crohn affecte les 2 sexes mais est légèrement plus fréquente chez la femme tandis que la RCH touche aussi bien les hommes que les femmes. (19)(20)

### **Zoom sur la France**

En France, la prévalence moyenne est de 200 000 malades soit 25 nouveaux cas diagnostiqués chaque jour en France.

Il existe un registre créé en 1988 appelé EPIMAD. C'est le premier système français d'enregistrement des nouveaux cas de MICI dans la région Nord-Ouest de la France. Entre 1988 et 2008, selon le registre EPIMAD, l'incidence de la MC a augmenté de 30% alors que celle de la RCH est restée stable.

Les travaux du registre EPIMAD ont permis de montrer une augmentation de la maladie de Crohn de + 70% des 10-19 ans entre 1998 et 2008 ; tendance aussi observée dans la rectocolite hémorragique.(5)



Contrairement à l'Europe, la France compte plus de patients atteints de la maladie de Crohn que ceux atteints de rectocolite hémorragique (ALD 2017 : 149 pour 100 000 la maladie de Crohn et 120 pour 100 000 pour la RCH).(21)

**Figure E : Carte des MICI en France(5)**

- *Gradient*

On observe un gradient Nord-Sud.(22)

- *Âge*

Les MICI touchent plus volontiers les sujets jeunes, entre 20 et 30 ans pour la MC, 15 à 35 ans pour la RCH, mais l'on note un pic d'incidence également entre 50 et 60 ans. Chez l'adulte jeune, la MC est plus étendue que chez les sujets de plus de 60 ans au diagnostic.(23)

- *Sexe*

En France, les MICI touchent plus de femmes (56%) que d'hommes (44%). La MC prédomine chez les femmes de façon claire notamment à l'âge jeune entre 20 et 40 ans ; la RCH est plus fréquente chez l'homme d'âge mûr, après 30 ans.(23)

### En conclusion



Infographie 1 : AFA\_Epidémiologie\_2020

En conclusion, au cours du XX<sup>e</sup> siècle, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient principalement des maladies des pays occidentalisés d'Amérique du Nord, d'Europe et Océanie. Cependant, au tournant du XXI<sup>e</sup> siècle, un changement substantiel dans l'épidémiologie des MICI a été observé avec l'accélération de l'incidence dans les pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Amérique du Sud et d'Afrique, secondaire à l'occidentalisation des cultures et des sociétés dans ces régions.(2)(18)

Le fardeau de ces MICI devenues mondiales, est de plus en plus important et soulève des questions essentielles quant aux solutions qui pourront être apportées sur le plan de la recherche mais également face aux défis que devront relever les systèmes de soins face à ces maladies très coûteuses.(18)

## e) Les causes

Plusieurs facteurs de risque sont mis en avant dans les MICI, notamment des facteurs génétiques et environnementaux.

Le fait que la prévalence de ces maladies augmente très rapidement dans les pays en voie d'industrialisation laisse suspecter un rôle de l'environnement, et en particulier de la pollution dans leur survenue. Certaines études suggèrent une implication de microparticules ou encore, de métaux lourds comme l'aluminium.

L'alimentation pourrait également être en cause. Toutefois, aucun aliment, groupe d'aliments ou façon de cuisiner n'a pour le moment été associé aux MICI.

Le tabagisme est par contre un facteur de risque avéré de la maladie de Crohn alors que paradoxalement, il protège de la rectocolite hémorragique.(8)

Si la ou les causes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et actuelles, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des différents mécanismes de survenue de ces maladies, en particulier dans le domaine de la génétique.

L'hypothèse physiopathologique actuelle plaide en faveur d'une prédisposition génétique à développer une « suractivation » de la réaction immunitaire intestinale, responsable des lésions inflammatoires et des altérations anatomiques.(23)

### *Les facteurs génétiques(23)*

L'impact des facteurs génétiques repose sur différents paramètres qui ne sont malheureusement à ce jour pas clairement identifiés.

On parle donc de gènes de susceptibilité qui entraînent un risque accru de développer une maladie ; ce n'est donc pas systématique.

En effet, au fil des ans des formes dites familiales ont pu s'observer. En cas d'antécédents familiaux de MICI, le risque de développer une maladie de Crohn est de 8 à 12% plus élevé alors que pour la rectocolite hémorragique, il est de 6%. (10)

De plus, il a été mis en évidence des gènes dits de prédisposition génétique. Par exemple, dans la maladie de Crohn, le gène CARD15/NOD2 code une protéine qui est à l'origine de l'activation et de l'emballement de la réponse inflammatoire.

En 2013, plus de 200 gènes de susceptibilité des MICI ont été découverts, dont beaucoup sont communs à d'autres affections inflammatoires. Parmi eux, 37 gènes sont spécifiques de la maladie de Crohn et 23 de la rectocolite hémorragique. Ces gènes de susceptibilité ne représentent qu'un faible pourcentage de la charge de morbidité (environ 30%).(10)

Enfin, même si un certain nombre de facteurs génétiques semblerait impliqué dans le développement des MICI, le génotypage ne se justifie pas actuellement en pratique clinique car le risque pour la descendance d'un patient atteint de MICI se situe entre 1 et 3%.

### *Les facteurs environnementaux(23)*

#### ⇒ *Le tabac*

Le tabac a un rôle ambivalent car il aggrave la maladie de Crohn et protège de la RCH :

- La RCH : le risque de développer une RCH est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs. L'arrêt du tabac aggrave la maladie et sa reprise l'améliore. De manière générale, la RCH est moins sévère chez les fumeurs (fréquence des poussées et nécessité de prise de corticoïdes diminuées, lésions moins étendues, recours à la chirurgie repoussé). L'effet « bénéfique » du tabagisme serait dû à la nicotine qui a des propriétés anti-inflammatoires. Cependant, ni les essais de patchs, ni les prescriptions de lavement à base de nicotine n'ont été concluants.
- La MC : le risque de développer une MC est 2 fois plus élevé chez les fumeurs. L'arrêt du tabac réduit l'expression clinique de la maladie et le risque de rechute. L'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère chez les fumeurs (fréquence des poussées, complication, intervention chirurgicale et nécessité de prise de corticoïdes et d'immunosuppresseurs augmentés). À l'inverse de la rectocolite hémorragique, le sevrage tabagique est donc nécessaire et bénéfique.

#### ⇒ *L'appendicectomie*

Plus hypothétique, l'appendicectomie semblerait avoir un effet protecteur vis-à-vis de la RCH (diminution du risque de 70%), si elle est réalisée avant l'âge de 20 ans. A l'inverse, elle aurait un effet délétère sur la maladie de Crohn.

#### ⇒ *L'alimentation*

Le rôle de l'alimentation est soutenu par la fréquence plus élevée des MICI en Europe et en Amérique du Nord où la « malbouffe », la consommation de sucres raffinés type saccharose (sucre, boissons sucrées, sucrerie, [etc]), d'additifs alimentaires est plus importante que la consommation de fibres ; en corolaire avec une modification du microbiote et une altération de la couche de mucus protectrice.

### ⇒ *Le psychisme*

Le stress est le plus souvent un facteur associé. Son rôle déclenchant n'a pas été clairement démontré bien qu'une étude française récente ait montré une fréquence non négligeable d'apparition d'événements de vie (ex : deuil) dans les semaines ayant précédé l'apparition des MICI.

### ⇒ *Les médicaments*

La consommation d'aspirine et d'anti-inflammatoires peut révéler une MICI ou déclencher une poussée. Il existe également des études qui ont montré que la consommation d'antibiotiques chez les jeunes impacte le système immunitaire et constitue un facteur de risque dans le développement des MICI.

### ⇒ *Les agents infectieux*

De nombreux agents infectieux, dont le virus de la rougeole, ont été incriminés, sans arguments convaincants. Dans les pays en développement, les infections par les parasites digestifs de type helminthes semblent avoir un rôle protecteur par l'induction d'un système immuno-régulateur.

### ⇒ *Flore intestinale*

Les constituants microbiens de la flore intestinale sont à l'évidence impliqués même s'ils ne constituent pas à proprement parler un facteur de risque ; cette flore intestinale est indispensable au développement des MICI. Pour exemple, des tests ont été effectués sur des souris stériles (*germs free*) chez lesquelles on a tenté de déclencher une MICI ; on en est incapable. Ceci laisse suggérer que ces réactions inflammatoires disproportionnées observées dans les MICI sont dirigées contre les éléments de cette flore intestinale. Les personnes atteintes de MICI font un rejet de leur flore intestinale contrairement aux personnes saines qui la tolèrent.

En plus de l'inflammation, un des phénomènes majeurs observé dans les MICI est la dysbiose. En effet, on observe des genres bactériens qui disparaissent et d'autres qui réapparaissent et qui peuvent être impliqués dans cette inflammation caractéristique des MICI.

### ⇒ *L'amélioration des conditions d'hygiène*

La théorie de l'hygiène, avec l'amélioration du niveau de vie dans les pays industrialisés pourrait, en réduisant l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance induire une fragilité immunitaire chez l'adulte et favoriser la survenue de maladies allergiques et auto-immunes telles les MICI.

### ⇒ *La pollution atmosphérique*

Il est difficile de tester cette hypothèse expérimentalement mais il y aurait des risques que ce nous respirons et ingérons aient un impact sur le développement des MICI.

### ⇒ *L'ensoleillement et la vitamine D*

Les départements bénéficiant d'un taux faible d'ensoleillement sont ceux où l'incidence de la maladie de Crohn est la plus élevée, suggérant un rôle possible de la vitamine D. En effet, plusieurs études ont montré que les patients atteints de MICI avaient, au moment du diagnostic, des taux sériques abaissés de vitamine D.

Une supplémentation en vitamine D pourrait être proposée aux patients atteints afin de diminuer le risque de poussée, voire aux patients les plus à risque de les développer afin de diminuer le risque d'apparition de la maladie.

**En conclusion**, les MICI sont dues à plusieurs facteurs de risques génétiques et environnementaux, pas toujours clairement identifiés et parfois supposés.

Ces facteurs de risques, qui joueraient un rôle plus ou moins important dans la perméabilité intestinale, entraîneraient le passage de molécules étrangères à l'intérieur de la paroi, créant ainsi une dysbiose. Ils seraient également impliqués dans la « suractivation » non contrôlée du système immunitaire, responsable des phénomènes inflammatoires.

Ainsi, une meilleure compréhension de ces différents paramètres immunitaires, environnementaux et génétiques permettrait de favoriser la prise en charge des patients et un meilleur usage des thérapeutiques disponibles.

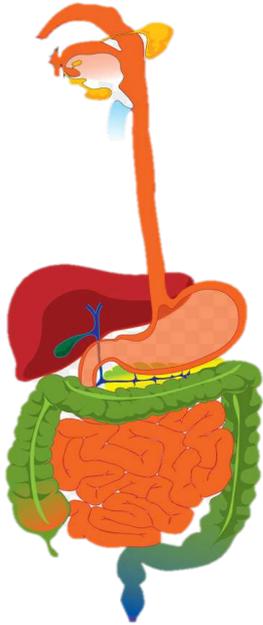
Bien que faisant parties du même groupe de maladie (les MICI), la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, s'expriment et évoluent de manière différente.

En revanche, les explorations conduisant au diagnostic et leur surveillance sont les mêmes.

Ainsi, intéresserons-nous premièrement à la localisation et à la typologie de ces maladies puis à leur diagnostic et surveillance.

### **f) Localisation et typologie**

Il existe une différence essentielle entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn qui est la localisation des lésions inflammatoires.



En effet, dans la **maladie de Crohn**, l'inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus. Cependant, elle est plus souvent située au niveau de l'intestin. La maladie peut affecter simultanément ou successivement un ou plusieurs segments du tube digestif.

Chez 1 à 4% des patients, la maladie de Crohn touche l'œsophage, l'estomac et/ou le duodénum.

Chez 2 à 5% des patients nouvellement diagnostiqués, une maladie péri-anale est souvent associée à une MC recto-anale concomitante. (8)(24)

Ses localisations les plus fréquentes (90% des patients) sont : (19)(24)

- au niveau du côlon, on parle alors de colite (19% des patients)
- au niveau de la partie terminale de l'intestin grêle appelé iléon, on parle donc d'iléite (29% des patients)
- au niveau des 2 segments à la fois de l'iléon et du côlon, on parle ainsi d'iléo-colite (50% des patients)

Dans la **rectocolite hémorragique**, elle est localisée au niveau du rectum et du côlon. Les autres segments du tube digestif comme l'intestin grêle ne sont jamais concernés par cette inflammation. On distingue 3 types de RCH en fonction de l'étendue des lésions au niveau du côlon : (20)(24)

- la RCH distales (60% des patients) qui touche le rectum ou le rectum et le côlon sigmoïde. On parle respectivement de rectite et de rectosigmoïdite
- la RCH pancolique (15% des patients) qui atteint le rectum et la totalité du colon
- la forme intermédiaire de RCH (25% des patients) entre les formes pancolique et distale.

De manière générale, l'étendue de la maladie est assez constante.

En plus des différences de localisation, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont caractérisées par des différences typologiques majeures permettant en outre, d'effectuer un diagnostic différentiel (cf tableau ci-dessous).

	<b>Maladie de Crohn</b>	<b>RCH</b>
<i>Présence de lésions inflammatoires de l'œsophage à l'iléon terminal</i>	Des lésions inflammatoires nettes <sup>1</sup> (surtout ulcérées et/ou comportant des granulomes), sont spécifiques de maladie de Crohn (sauf iléite terminale modérée sur quelques cm)	Iléite terminale modérée sur quelques cm, dite iléite de reflux, seule possible
<i>Lésions ano-périnéales</i>	Ulcérations canalaies anales, pseudomarisques ulcérées, fissures multiples, abcès/fistules complexes, quasi-spécifiques de maladie de Crohn	Fissures postérieures et abcès/fistules simples seules admises
<i>Topographie et distribution des lésions coliques</i>	Lésions typiquement : – segmentaires et multifocales – discontinues, c'est-à-dire ménageant des plages muqueuses macroscopiques ou microscopiques saines	Lésions typiquement homogènes et continues depuis le haut du canal anal jusqu'à la limite d'amont des lésions, souvent abrupte Possible foyer lésionnel péri-appendiculaire en cas de RCH gauche
<i>Type des lésions macroscopiques</i>	Ulcérations aphtoïdes plutôt observées au cours de la maladie de Crohn Rails longitudinaux évocateurs de maladie de Crohn	Aspect inflammatoire continu de la muqueuse, parsemé d'ulcérations de profondeur variée en cas d'atteinte plus sévère
<i>Type des lésions microscopiques</i>	Mucosécrétion en général conservée, au moins en certains endroits des territoires lésés Fissures en zigzag évocatrices de maladie de Crohn Granulomes épithélioïdes complets <sup>2</sup> (sauf granulomes à corps étrangers) spécifiques de maladie de Crohn	Forte déplétion en mucus Diminution de la densité des cryptes Surface muqueuse villoseuse

<sup>1</sup> Sauf lésions attribuables à une autre cause (exemple : gastrites et ulcérations gastro-duodénales compliquant une infection à *Helicobacter pylori*).

<sup>2</sup> En un point quelconque du tube digestif (y compris en territoire macroscopiquement sain et dans la région ano-périnéale).

**Tableau 2 : Typologies des lésions de la MC et de la RCH(25)**

### g) La clinique(24)(26)

Dans la majorité des cas, le tableau clinique des MICI regroupe les signes présentés ci-dessous et sont fonctions du type de MICI. Les signes digestifs et généraux sont les plus fréquents. Les signes extradiigestifs apparaissent souvent quant à eux en cas de progression de la maladie et s'apparente pour certains à de graves complications des MICI.

<b>Signes cliniques</b>	<b>Maladie de Crohn</b>	<b>Rectocolite hémorragique</b>
<b>Signes digestifs</b>	Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale), nausées, vomissements	Douleurs rectales avec ou sans diarrhée, rectorragie, syndrome dysentérique, ténésme, épreintes
	Parfois syndrome abdominal aigu, notamment tableau d'appendicite aiguë	
	Diarrhée, avec ou sans rectorragie, syndrome dysentérique	
	Signes ano-périnéaux: douleurs, écoulement, [etc]	

Signes cliniques	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Signes généraux	Fatigue, amaigrissement, anorexie	En cas de forte poussée, des douleurs abdominales et des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement) peuvent être observés
	Fièvre	
	Pâleur, dyspnée (anémie)	Chez l'enfant et l'adolescent : une cassure des courbes staturo-pondérales et/ou un retard pubertaire sont parfois notés
	Chez l'enfant et l'adolescent: cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire	

Signes cliniques	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Signes extradiigestifs	<b>Rhumatologiques</b> : rhumatismes articulaires périphériques, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacro-iliite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique	
	<b>Dermatologiques</b> : aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum	
	<b>Oculaires</b> : uvéite antérieure, plus rarement épisclérite	
	<b>Hépto-biliaires</b> : stéatose, rares cholangites sclérosantes	
	<b>Hématologiques</b> : anémie, le plus souvent par carences (parfois associées, fer, folates, vitamine B12) ou inflammatoire, accompagnée d'une thrombocytose.	

Enfin, en raison de leur complexité, ces maladies nécessitent d'effectuer un ensemble de tests afin d'établir un diagnostic final basé sur le tableau clinique du patient et sur différents bilans diagnostiques.

#### h) Le diagnostic

Dans la majorité des cas, les MICI surviennent à l'âge adulte entre 20 et 35 ans. Cependant dans 15 à 20% des cas, elles apparaissent dans l'enfance. (1)(8)(9)

Le diagnostic initial des MICI repose sur différents arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. (1)(9)(24)

Il y a 2 étapes essentielles pour le diagnostic d'une MICI :

1. Effectuer un diagnostic différentiel pour éliminer les colites infectieuses, ischémiques, médicamenteuses, autres maladies inflammatoires
2. Différencier une RCH d'une maladie de Crohn(24)

Dans la majorité des cas, le diagnostic est établi en période de poussée, lors de manifestations cliniques ou systémiques.(9)(26)

L'ensemble des examens présentés ci-dessous ne constituent pas une liste exhaustive des examens à effectuer mais a pour but de donner un aperçu des examens couramment réalisés.

### **Bilan endoscopique(24)(26)**

Le bilan endoscopique permet de visualiser et d'analyser (biopsies) les différentes lésions macro et microscopiques (**cf tableau 2 p.38**) de la MC ou de la RCH.

L'examen indispensable pratiqué est l'iléo-coloscopie avec biopsies des zones malades et saines qui permet d'évaluer l'intensité d'une poussée et l'étendue des lésions. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées est utilisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.

### **Bilan radiologique(24)(26)**

Grâce à l'imagerie, par exemple, le scanner abdomino-pelvien sans et avec injection (pour un syndrome abdominal aigu) ou encore l'entéro-IRM sans et avec injection de gadolinium et opacification digestive (exploration des atteintes du grêle) on peut obtenir des informations plus précises sur la spécificité des lésions (étendues, aiguës, stables, [etc]). D'autres examens d'imagerie peuvent être utilisés comme l'échographie ou encore la vidéo-capsule.

## Bilan biologique(26)

Bilans Biologiques	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<b>Bilan inflammatoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bilan sanguin</b> : recherche d'une anémie               <ul style="list-style-type: none"> <li>- par carence martiale pure ou</li> <li>- par carence martiale associée à une composante inflammatoire: NFS (anémie mixte, thrombocytose), VS, CRP, Fibrinogène, EPP (hyper-<math>\alpha</math>2).</li> </ul> </li> <li>• <b>Bilan nutritionnel</b> : état nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments. Albuminémie, vitamine B12, folates sériques (EPP (ALB, pALB), Ca/P/Mg, vitamines B9, B12, ADEK, hémostase, ferritinémie +/- récepteurs solubles de la transferrine</li> </ul> <p><b>En cas de recherche de complication:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bilan infectieux</b> : coproculture, EPS, sérologies</li> <li>• <b>Bilan hépatique</b> : (CSP), ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante</li> <li>• <b>Bilan rénal</b> : créatininémie, à la recherche d'une néphropathie</li> </ul>	
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Béta-HCG.</li> <li>• Activité et génotype de la TPMT (AZT ou 6-MP).</li> <li>• Bilan pré-anti-TNF<math>\alpha</math>.</li> <li>• Sérologies VIH après accord du patient.</li> </ul>	
<b>Bilan immunologique (ASCA et ANCA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCA (Crohn 50%, RCH 5%)</li> <li>• ANCA (Crohn 20%, RCH 70%)</li> <li>• FAN, FR, TSH, TPO, TRAK, HLAB27</li> </ul>	

L'ensemble de ces explorations permet de calculer le niveau d'activité de la maladie et participe avec le tableau clinique à l'élaboration d'un score de gravité, utile à l'adaptation du traitement.

## **i) Le suivi et les complications(24)(26)**

### *⇒ Le suivi(24)*

Chaque patient est un cas particulier, ce pourquoi il est difficile de codifier un suivi médical standard. Le choix et le rythme des explorations sont fonction du tableau clinique, des rechutes, de l'évolution de la maladie et de son ancienneté.

Au cours des premières années de la maladie, les visites sont nécessairement rapprochées, environ tous les 3 mois si la maladie est active puis tous les 6 mois en rémission.

### *⇒ Les complications(19)(20)(24)(26)*

De manière générale dans la maladie de Crohn, il existe 3 formes principales de complications (sténosantes, perforatives ou fistulisantes et inflammatoires).

Dans la rectocolite hémorragique, la majorité des complications sont des sténoses ; les autres complications représentent 5% des cas.

La liste ci-dessous représente à titre d'exemple, la multitude de complications qui peuvent survenir dans les MICI :

- aiguës telles que le syndrome occlusif (sténose inflammatoire ou cicatricielle), les abcès/plastrons/péritonites, l'appendicite aiguë, les hémorragies digestives, les colectasies, les thromboses veineuses et artérielles, [etc]
- chroniques telles que les fistules (entéro-entérales/cutanées/viscérales), des atteintes extra-digestives, des anémies inflammatoires et/ou carencielles, des manifestations ano-périnéales (fissures/abcès), de la dénutrition/syndrome de malabsorption, des obstructions intestinales, des cholangiocarcinomes [etc]

Enfin, à long terme, il existe un risque de cancers digestifs un peu plus élevé que dans la population générale.

## **j) Les traitements médicamenteux actuels**

Les MICI, maladies chroniques restent malheureusement à ce jour **incurables**.

Bien qu'il n'y ait pas de remèdes miracles aux MICI, leurs symptômes et leur impact sur la vie d'un patient peuvent être minimisés par une prise en charge médicale appropriée.(9) Ainsi, le but des traitements mis en place n'est donc pas de guérir les malades mais de contrôler la maladie. Certains traitements dits de crises, sont utilisés lors des poussées afin de supprimer l'inflammation et de cicatrifier les lésions tandis que d'autres dits traitements de fond permettent de prévenir l'apparition d'autres lésions et d'allonger les périodes de rémission.(8)

Il existe à ce jour, cinq catégories de médicaments standards utilisés dans les MICI : les aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les antibiotiques. (27)

- Les aminosalicylés (27)

Chef de file : la sulfasalazine, peu utilisée à cause des effets indésirables (EI) de type intolérance digestive et réaction allergique. Le risque d'EI associés à ce médicament a conduit à rechercher des dérivés aussi efficaces et mieux tolérés.

Dérivés « 5-ASA » : principalement la mésalazine et de l'olsalazine (aussi efficaces et mieux tolérés que la sulfasalazine).

Utilisation : sous formes de comprimés, de granulés, de lavements ou de suppositoires. Ils sont utilisés essentiellement dans la RCH, et leur utilisation est limitée dans la maladie de Crohn (indications trop anciennes)

Sécurité : leur utilisation au long cours n'a pas présenté de risque particulier

Tolérance : généralement bonne.

Surveillance du traitement : simple avec un bilan biologique tous les 6 mois.

Fiche de traitement patients par aminosalicylés : <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-medicamenteux/aminosalicyles/>

- La corticothérapie : La cortisone et les corticoïdes(27)

Passage quasiment obligatoire pour tous les patients, le traitement est habituellement débuté à doses élevées, puis les posologies sont progressivement diminuées. Dans le cas où un traitement prolongé est nécessaire, une dose minimale efficace sera déterminée. La tendance actuelle est de faire des traitements d'attaque courts. Il n'y a plus d'indication de corticothérapie au long cours compte tenu des effets secondaires (modifications physiques, dépression ou agitation, insomnies, aggravation ou l'apparition d'un diabète ou d'une hypertension [etc]).

Il existe différentes formes de corticoïdes ; les plus employés sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone qui sont prescrits selon les besoins (en IV, VO, lavement ou mousse rectale).

Tolérance : modérée avec des effets indésirables gênants (prise de poids, bouffissure du visage, élévation de la tension artérielle, intolérance aux sucres, troubles de l'humeur, troubles endocriniens et osseux) qui peuvent être minimisés grâce à l'application de conseils diététiques simples (ex : diminution de l'apport en sucre)

Surveillance du traitement : régulière qui permet de dépister tôt un éventuel effet indésirable et de le corriger.

Fiches de traitements patients par corticothérapie : <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/corticoides-mici/>

- Les immunosuppresseurs (IS)(27)

Les médicaments immunosuppresseurs (diminuent les réactions du système immunitaire) et antimétaboliques (empêchent la multiplication cellulaire) sont de plus en plus utilisés dans les MICI. Il s'agit principalement des thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) et du méthotrexate.

Utilisation : traitement d'entretien de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique

Sécurité : contre-indication à la vaccination avec des vaccins vivants atténués (varicelle, oreillons, rougeole, rubéole, tuberculose, fièvre jaune).

Efficacité : quelques mois pour une pleine efficacité.

Surveillance du traitement : régulière de certains paramètres sanguins (numération globulaire, bilan hépatique)

- *Cas de la ciclosporine(27)*

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine. Elle agit en bloquant la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Utilisation : dans les poussées sévères de la rectocolite hémorragique, en cas de résistance ou de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

Efficacité : bien établie dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80% des cas à 3 mois.

- *Cas des anti-JAK(27)(28)*

Les anti-JAK (forme orale) font partis des nouvelles classes thérapeutiques.

L'inhibition de la voie de signalisation JAK- STAT permet de bloquer la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF $\alpha$ , de bloquer d'autres voies de l'inflammation et de réguler l'immunité innée et adaptative.

Maintenant commercialisés dans la rectocolite hémorragique (RCH) seuls ou en association avec des corticoïdes ou des 5-amino-salicylés, ces médicaments ont une efficacité thérapeutique proche des biothérapies et plus rapide que celle des

immunosuppresseurs classiques. Cette classe de médicament comprend le tofacitinib qui est un anti-JAK sélectif, administré par voie orale.

Fiches de traitements patients par immunosuppresseurs : <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/traitements-immunosuppresseurs-mici/>

- Les biothérapies

Produits dérivés des substances présentes dans l'organisme vivant, ils ont révolutionné la prise en charge des MICI en permettant d'obtenir des rémissions chez des patients sévères.

Il existe aujourd'hui plusieurs classes thérapeutiques : **anti-TNF** (infliximab, adalimumab, golimumab et le certolizumab (pas d'AMM en Europe dans ces indications)), **anti-intégrine** (vedolizumab) et **anti-interleukine** (ustékinumab).

- *Les anti TNF*

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux produits par biotechnologie. Ils neutralisent de façon spécifique le TNF $\alpha$ , une protéine produite en excès dans la maladie de Crohn et la RCH. Le TNF $\alpha$  est un élément clé du processus inflammatoire. Il est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections.

L'infliximab : un anticorps monoclonal chimérique (mi-humain à 75%, mi-souris à 25%) dirigé contre le TNF $\alpha$ . Il est administré par perfusion courte et reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. La plupart des EI sont des infections (rarement sévères ; précautions vis-à-vis de la tuberculose) et les réactions d'hypersensibilité. La combothérapie (association d'immunosuppresseurs + infliximab) est souvent utilisée afin de réduire les réactions d'hypersensibilité dues à une immunisation contre ces Ac chimériques.

L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux humanisés à 100%. Ils sont administrés par voie sous-cutanée et restent présents dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruits. Ils ont les mêmes effets secondaires que l'infliximab en dehors des phénomènes d'immunisation.

Tous les anti-TNF n'ont pas d'AMM dans la maladie de Crohn. La place des anti-TNF dans la stratégie thérapeutique des MICI est souvent en seconde ligne en échec des immunosuppresseurs classiques et/ou de la corticothérapie, mais dans certaines circonstances de maladies graves ou compliquées, ils peuvent être utilisés en première ligne.

### - *Les anti-intégrines*

Le **vedolizumab** agit en bloquant l'intégrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  qui est une molécule permettant l'acheminement des lymphocytes au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Au cours d'une MICI, le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé à 100%, de type IgG1, qui neutralise de façon spécifique l'intégrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  humaine. Après une injection de vedolizumab, le produit reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

### - *Les Anti-Interleukines*

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal bivalent (produit par la « technique de l'ADN recombinant ») qui bloque les cytokines IL-12 et IL-23 impliquées dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine de la maladie de Crohn. Il réduit ainsi, l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie.

Avant de débiter une biothérapie, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique afin de rechercher l'absence de contre-indication et, de vérifier son calendrier vaccinal, car certains vaccins seront contre indiqués durant le traitement ou d'autres recommandés. Pendant le traitement, il est important d'avoir une surveillance régulière clinique et biologique.

#### o Les antibiotiques

Utilisation : traitement d'appoint des MICI. Le métronidazole et la ciprofloxacine sont deux antibiotiques qui occupent une place particulière dans la prise en charge des localisations ano-rectales de la maladie de Crohn. Le métronidazole est également le traitement de base de la pochite (inflammation du réservoir iléal après résection chirurgicale colique complète).

Tolérance : bonne même si le métronidazole est parfois responsable d'un certain inconfort (goût métallique dans la bouche, intolérance digestive) ; exceptionnellement de troubles neurologiques (qui disparaissent à l'arrêt du traitement) et la ciprofloxacine d'inconvénients dont le plus connu est la rupture de tendons (notamment le tendon d'Achille)

Fiches de traitements patients par biothérapies : <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>

En résumé, la majorité des patients sont traités avec des médicaments anti-inflammatoires ou des immunosuppresseurs. Parfois, l'utilisation d'antibiotiques ou

de thérapies biologiques est requise. Lorsque la maladie ne répond plus aux médicaments, une ou plusieurs interventions chirurgicales peuvent s'avérer nécessaires. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse (ou RCH), tout le côlon doit parfois être retiré, auquel cas la maladie est dite «guérie».

Dans la maladie de Crohn, seules les parties touchées de l'intestin sont enlevées. Malheureusement, il arrive que la maladie réapparaisse sur le site de la chirurgie.(9)

### **k) Les autres traitements**

Il existe un certain nombre de traitements médicamenteux sur le marché. Cependant, dans certains cas, ils ne sont pas toujours suffisants et peuvent ou doivent être complétés par des traitements alternatifs.

**Les traitements chirurgicaux** peuvent s'ajouter à la prise en charge des patients :

- soit en cas de complications ou de récives ; la chirurgie représente alors une alternative thérapeutique. Ex : dans la MC peuvent être réalisées des colectomies, résections ou encore des plasties
- soit dans un cadre curatif après évolution importante de la maladie. Ex : dans la RCH, en cas d'évolution importante, des colectomies subtotaux, totale ou coloprotectomie peuvent être réalisées.

**Les traitements complémentaires** ont été étudiés dans le cadre de l'étude SUMMAC, publiée en 2012. Les traitements ou médecines complémentaires (MCOM) qui seraient utilisées sont :

- la naturopathie dans 15.2%
- les thérapies physiques et/ou de relaxation dans 25.1%
- les médecines traditionnelles ou l'homéopathie dans 19.6%
- l'utilisation de produits diététiques dans 30.7% et
- la méditation ou approche spirituelle dans 9.1% des cas

Cette large enquête a montré que les patients consommant des MCOM rapportent une amélioration de leur qualité de vie et de leurs symptômes. Néanmoins, leur observance au traitement semble diminuée. Ainsi, si cette médecine allopathique souhaite être utilisée ou proposée aux patients, il paraît utile d'aborder cette question parallèlement de celle de l'observance au cours des consultations.

**Les traitements non médicamenteux** dont l'arsenal ne cesse d'évoluer comme :

- la neurostimulation vaginale, qui aurait des propriétés anti-inflammatoires et qui présente des résultats encourageants
- l'aphérèse leucocytaire dite GMA (*Granulocytes/Monocytes Apheresis*) dont le but est de supprimer la fraction pathologique du sang : les granulocytes, monocytes et macrophages responsables de l'activation inadaptée du système immunitaire et du syndrome inflammatoire. Cette technique fait l'objet

de nombreuses études dans le monde et présente des résultats également encourageants dans la MC et la RCH

- la TMF ou transplantation de microbiote fécal dont le but serait de rétablir la dysbiose intestinale observée dans les MICI. Elle est présentée dans le chapitre suivant.

## I) Recommandations et place dans la stratégie thérapeutique des traitements dans la maladie de Crohn

### ⇒ *Les traitements utilisés dans la maladie de Crohn*

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn, selon la conférence du consensus européen (ECCO), est d'obtenir la rémission clinique.

La prise en charge fait appel aux aminosalicylés, tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate. L'emploi d'anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab) dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en œuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  voire ajout d'immunosuppresseurs
- changement pour un deuxième anti-TNF $\alpha$
- reprise possible du 1<sup>e</sup> anti-TNF $\alpha$  administré en cas d'échec d'un 2<sup>e</sup> anti-TNF $\alpha$
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF $\alpha$ .

Le vedolizumab, anticorps monoclonal qui cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine et l'ustékinumab, anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 disposent d'une AMM dans la maladie de Crohn et doivent être uniquement utilisés après échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ .

La chirurgie peut être nécessaire en dernier recours chez certains patients.(29)

Un exemple d'algorithme de traitement de la maladie de Crohn basé, sur l'approche du *treat-to-target* est présenté en **annexe 1**.(10)

### ⇒ *Les recommandations HAS*

La maladie de Crohn fait partie des ALD ou Affections de Longue Durée, c'est-à-dire des affections nécessitant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse pour lesquelles la participation des assurés peut être

limitée ou supprimée pour les actes et prestations nécessités par le traitement (cf Art. L.160-14 3° du CSP).

Il existe un guide HAS pour la maladie de Crohn qui contient tous les actes et prestations affection de longue durée : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_crohn_web.pdf).

Ce guide reprend les types de professionnels de santé (spécialités) auxquels les patients pourront être confrontés, les actes et prestations remboursés ou non avec une partie biologie et actes techniques qui reprend les différents types d'examens qui peuvent être réalisés et à quel moment ; les traitements pharmacologiques ou autres traitements (ex : ETP, les dispositifs médicaux, [etc]) en précisant dans quelles situations ils sont utilisés.(30)

### ⇒ *Place dans la stratégie thérapeutique des traitements*

La prise en charge d'un patient atteint de MICI fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie, sa localisation, à l'activité de la maladie, sa sévérité, la réponse aux thérapies, la présence ou non de complication(s) et au patient lui-même.(31) Les stratégies thérapeutiques étant multiples et la maladie complexe, les traitements utilisés doivent être adaptés au cas particulier de chaque individu.

En novembre 2019, l'ECCO ou « *European Crohn's and Colitis Organisation* » a publié la mise à jour 2020 de leurs guides de recommandations qui portent sur la définition, le diagnostic, les traitements et les stratégies de prise en charge de la maladie de Crohn.

Ils s'intitulent respectivement « *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease : Medical Treatment* », guide de recommandations sur les traitements médicamenteux et « *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease : Surgical Treatment* », guide de recommandations sur les traitements chirurgicaux.(32)(33)

En France, la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments est définie par plusieurs éléments tels que l'indication, le besoin médical déjà couvert ou non, l'ASMR, le SMR, la population cible, les comparateurs cliniquement pertinents et les analyses disponibles (études cliniques, pharmacocinétique, épidémiologie, recommandations internationale, [etc]).(29)

Dans la maladie de Crohn, le besoin médical est actuellement couvert :

- en 1ère ligne de traitement par les traitements dits « conventionnels » que sont les aminosalicylés (4-ASA et 5-ASA), les corticoïdes et les immunosuppresseurs (dont azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate).
- en 2ème ligne de traitement par les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab) dans les formes modérées à sévères en échec aux traitements conventionnels
- en 3ème ligne de traitement par le vedolizumab IV et l'ustekinumab (anti-

IL12/IL23) IV et SC.

- en dernier recours par la chirurgie qui peut être nécessaire chez certains patients mais, qui ne guérit pas la maladie. (29)

### **m) Recommandations et place dans la stratégie thérapeutique des traitements de la rectocolite hémorragique**

#### **⇒ *Les traitements***

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO de 2017 et le guide ALD et de parcours de soins édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5-aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate).

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels ou chez les patients intolérants ou avec une contre-indication aux traitements conventionnels, on utilise des anti-TNF $\alpha$  :

- infliximab et ses biosimilaires (en IV toutes les 8 semaines)
- adalimumab et ses biosimilaires, (en SC toutes les 2 semaines)
- golimumab (en SC toutes les 4 semaines)

Ils représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie qui est malheureusement nécessaire chez environ 25 à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

En l'absence de réponse, de perte de réponse (échappement) ou d'intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$  chez certains patients ; en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options suivantes peuvent être envisagées :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$
- recours à un autre anti-TNF $\alpha$  (trois anti-TNF $\alpha$  sont disponibles dans le traitement de la RCH)
- recours au vedolizumab et au tofacitinib en dernière ligne.

Chez les patients en échec des traitements conventionnels on utilise également le vedolizumab (anti-intégrine, par voie IV).

Lorsque les patients sont en échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ , il existe trois options de traitements : le vedolizumab, le tofacitinib (anti-JAK, par VO) et l'ustekinumab (anti-IL12/IL23, par voie SC ou IV).

Attention : la prudence est recommandée lors de l'utilisation de tofacitinib chez les patients ayant des facteurs de risques connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie (recommandation ANSM de février 2020). De même, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique avec un facteur de risque de thrombose sauf, en l'absence d'alternative.

Les formes graves de RCH relèvent d'une prise en charge spécifique en raison du pronostic vital engagé. Après échec du traitement par corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables. (29)

Deux exemples d'algorithme de traitement de la rectocolite hémorragique basés sur la sévérité de la maladie : de léger à modéré et de modéré à sévère sont présentés en **annexe 2 et annexe 3.(13)**

#### ⇒ *Les recommandations HAS*

La rectocolite hémorragique fait partie des ALD ou Affections de Longue Durée, c'est-à-dire des affections nécessitant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse pour lesquelles la participation des assurés peut être limitée ou supprimée pour les actes et prestations nécessités par le traitement (cf Art. L.160-14 3° du CSP).

Il existe un guide HAS pour la rectocolite hémorragique qui contient tous les actes et prestations affection de longue durée : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap\\_rch\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_rch_web.pdf).

Ce guide reprend les types de professionnels de santé (spécialités) auxquels les patients pourront être confrontés, les actes et prestations remboursés ou non avec une partie biologie et actes techniques qui reprend, les différents types d'examens qui peuvent être réalisés et à quel moment ; les traitements pharmacologiques ou autres traitements (ex : ETP, les dispositifs médicaux, [etc]) en précisant dans quelles situations ils sont utilisés.(34)

#### ⇒ *Place dans la stratégie thérapeutique des traitements*

La prise en charge d'un patient atteint de MICI fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie, sa localisation, à l'activité de la maladie, sa sévérité, la réponse aux thérapies, la présence ou non de complication(s) et au patient lui-même.(31) Les stratégies thérapeutiques étant multiples et la maladie

complexe, les traitements utilisés doivent être adaptés au cas particulier de chaque individu.

En 2015 et en 2017, l'ECCO ou « *European Crohn's and Colitis Organisation* » a publié trois guides de recommandations qui portent, sur la définition, le diagnostic, les manifestations extra-digestives, la grossesse, la surveillance des cancers, les traitements, les stratégies de prise en charge et la chirurgie de la rectocolite hémorragique.

Ils s'intitulent respectivement :

- « *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders* » (février 2017)
- « *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2 : Current Management* » (janvier 2017)
- « *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease : Surgical Treatment* » (2015)

Le besoin médical dans la RCH est actuellement couvert :

- en 1ère ligne de traitement par les traitements dits « conventionnels » que sont les aminosalicylés (4-ASA et 5-ASA), les corticoïdes par voie systémique ou locale et les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate.
- en 2ème ligne de traitement par les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab et golimumab) et le vedolizumab IV (anti-intégrine)
- en 3ème ligne de traitement, par le vedolizumab IV, le tofacitinib (anti-JAK par voie orale) dans les formes modérées à sévères en échec des traitements conventionnels, le besoin médical est actuellement couvert.
- L'ustekinumab (anti-IL12/IL23) IV et SC a obtenu récemment une extension d'indication dans la RCH en 2ème et en 3ème ligne de traitement.
- en dernier recours par la chirurgie qui peut être nécessaire chez certains patients après échec des traitements médicamenteux.(29)

Souvenez-vous, plus haut nous abordions dans les autres traitements possibles des MICI, un traitement qui suscite un intérêt croissant au fil des années : la transplantation de microbiote fécal. Dans le prochain chapitre, nous commencerons par définir ce qu'est le microbiote fécal pour ensuite parler de cette nouvelle thérapie qu'est la TMF. Nous nous intéresserons à son utilisation actuelle et analyserons l'impact qu'elle pourrait avoir chez les patients atteints de MICI.

## 2. La Transplantation de Microbiote

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de micro-organismes dont la composition n'est aujourd'hui, qu'en partie connue.

A la naissance, l'intestin est stérile puis, il se colonise dès les premiers jours de vie jusqu'à évoluer vers un microbiote individuel unique, diversifié et complexe.

Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré. Il présente des modifications de sa composition (en micro-organismes) et une perte de diversité, ce qui entraîne une altération de ses fonctions ; on parle de « dysbiose du microbiote intestinal ». (35)(36)

Le microbiote intestinal étant un acteur clé pour le maintien de notre santé, une altération ou dysbiose de celui-ci, pourrait être à l'origine et/ou serait impliqué dans le développement de certaines maladies tels que les MICI.

En tant que nouvelle cible thérapeutique suscitant un vif intérêt auprès de la communauté scientifique, nous nous intéresserons à travers ce chapitre au traitement « de demain » : la transplantation de microbiote fécal.

### 2.1. *Le microbiote intestinal*

#### a) Définition

La flore ou microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes (MO) symbiotiques ; principalement des bactéries mais aussi des champignons, protozoaires, archées ou virus, qui colonisent notre tube digestif. Le terme microbiote provient du grec ancien μικρός (mikros, « petit ») et βίωτος, (bíotos, « vie »). L'environnement dans lequel vit le microbiote représente un écosystème spécifique que l'on nomme microbiome.

Ainsi, le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui regroupe l'ensemble des êtres unicellulaires qui colonisent la totalité du tractus digestif, de la cavité orale jusqu'à l'anus.(37)(35)(36)(38)

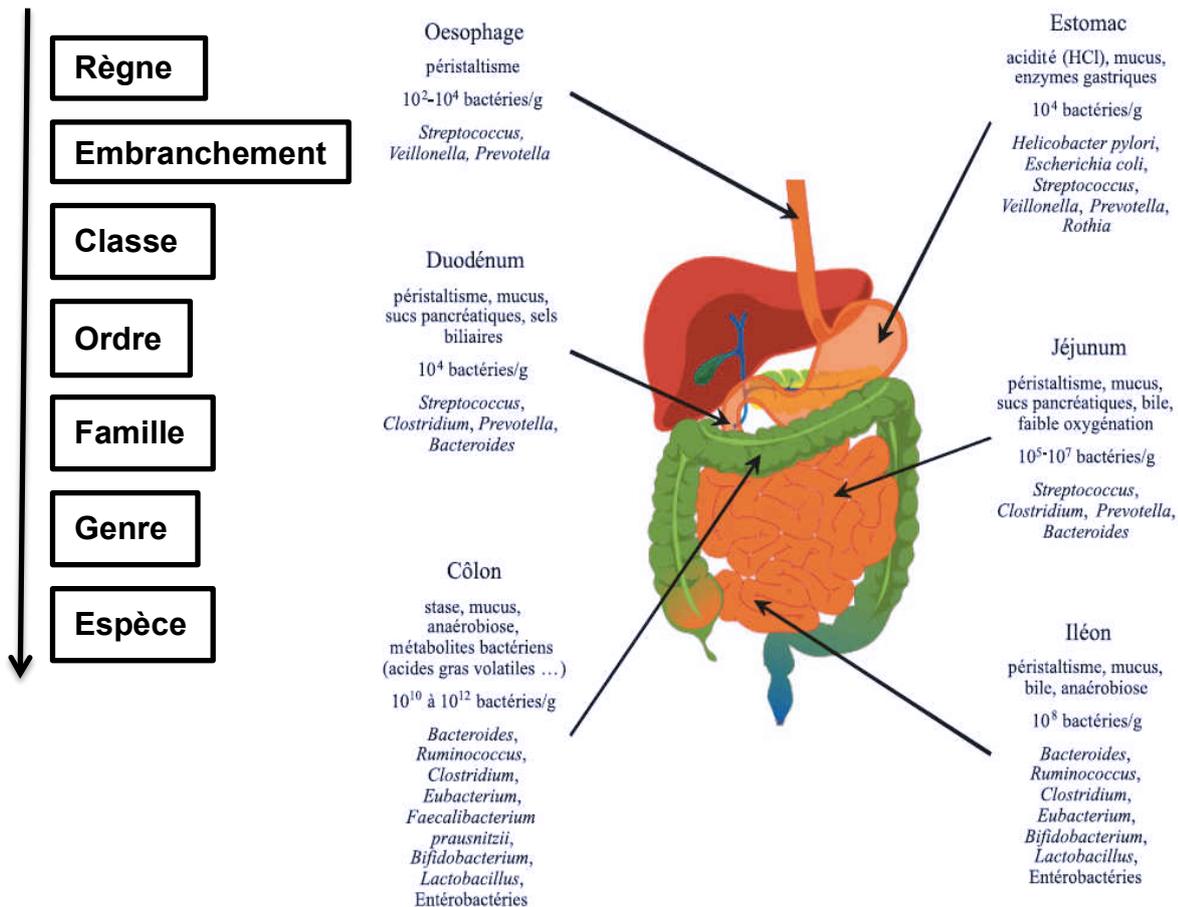
#### b) Composition

Un être humain héberge  $10^{14}$  bactéries dans son tractus digestif soit dix fois plus que de cellules eucaryotes. Sa diversité microbienne est estimée à l'heure actuelle à environ  $10^3$  espèces bactériennes et représentant un génome bactérien d'environ

$10^8$  gènes soit 100 à 150 fois le génome humain. Le poids de l'ensemble des MO du tube digestif représente entre 1 et 5 kg.

L'ensemble des micro-organismes qui compose le microbiote intestinal humain a une composition incomplètement définie. En effet, seuls environ 30% des micro-organismes qui le composent sont caractérisés et plus de 70% des bactéries ne sont pas cultivables par les méthodes classiques.(37)(35)(36)

Il existe 7 niveaux de classification (taxons) des êtres vivants :



**Schéma 1 : Tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote (35)**

Nous savons aujourd'hui que les  $10^{14}$  bactéries du microbiote intestinal, sont réparties de façon universelle en 4 grands groupes phylogénétiques (familles) appelés, les *phyla* bactériens :

- *firmicutes*
- *bacteroidetes*
- *actinobacteria*
- *proteobacteria*

Les *firmicutes* et les *bacteroidetes* constituent les deux *phyla* dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60-75% et 30-40%.(39)

De même qu'il existe, 6 genres bactériens prédominants au sein du microbiote fécal :

- le genre *Eubacterium* (*Firmicutes*)
- le genre *Clostridium* (*Firmicutes*)
- le genre *Lactobacillus* (*Firmicutes*)
- le genre *Enterococcus* (*Firmicutes*)
- le genre *Bacteroides* (*Bacteroidetes*)
- le genre *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*)

Ces six groupes rassemblent environ 90% des espèces présentes chez tous les individus. Il existe également un septième groupe qui est le *Ruminococcus* (*Firmicutes*) et en de plus faibles proportions (2%), le genre *Streptococcus* (*Firmicutes*). (37)

De plus, chaque personne possède des bactéries relativement proches en termes d'espèces, mais la composition exacte de son microbiote (espèces, proportions) est pour une large part (environ  $\frac{2}{3}$  des espèces) spécifique de l'hôte. (35)

Des données récentes montrent que les individus seraient répartis en trois groupes ou « entérotypes » selon la signature bactérienne, caractérisée par un genre prépondérant (35):

- bactéries du groupe *Bacteroides*
- bactéries *Prevotella*
- bactéries *Clostridiales*

Le microbiote intestinal humain est donc un écosystème très diversifié, complexe et spécifique de chaque individu.

### **c) Rôle et Fonction**

Le microbiote intestinal représente une biomasse importante possédant de grandes capacités fonctionnelles dont l'hôte bénéficie largement.

Les grandes fonctions qu'exerce le microbiote pour la physiologie humaine sont :

- des fonctions métaboliques, avec notamment le métabolisme des xenobiotiques (carcinogènes, [etc])
- la synthèse de vitamines (biotine, folate, vitamine K, [etc])
- la fermentation des résidus alimentaires non digestibles et le mucus
- la production d'énergie pour l'hôte (acides gras à chaînes courtes)
- le maintien de la barrière intestinale avec le renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales
- l'induction de sécrétion d'Immunoglobulines A dans la lumière intestinale

- l'induction de la production de peptides antimicrobiens par les cellules de l'hôte
- des fonctions immunitaires avec le développement et la maturation du système immunitaire muqueux et général et,
- des fonctions de protection contre les pathogènes en entrant en compétition avec eux (nutriments, récepteurs) ou en produisant des facteurs antimicrobiens (bactériocines, [etc]).(36)

En conclusion, le microbiote intestinal de chaque individu est donc unique et possède un répertoire microbiologique et génétique qui lui est propre.

## 2.2. La Transplantation de Microbiote Fécal (TMF)

### a) Définition

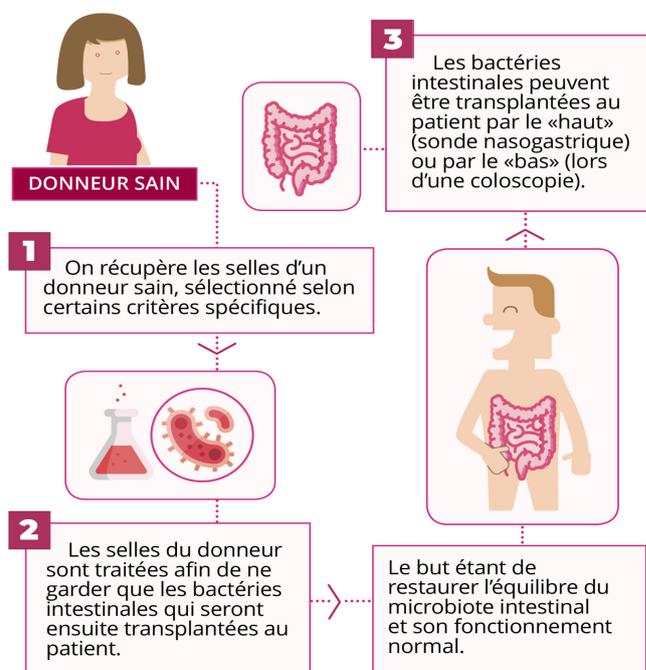


Schéma 2 : La TMF en 3 étapes essentielles(40)

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un donneur sain à un patient receveur atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'exercer des effets thérapeutiques. En fonction de la technique utilisée, la TMF s'effectue par voie haute ou basse du tractus gastro-intestinal. (35)(36)

Il existe 3 étapes essentielles (40):

- la sélection du donneur
- la préparation du transplant
- l'administration au receveur

## b) Mécanisme de la transplantation fécale (41)

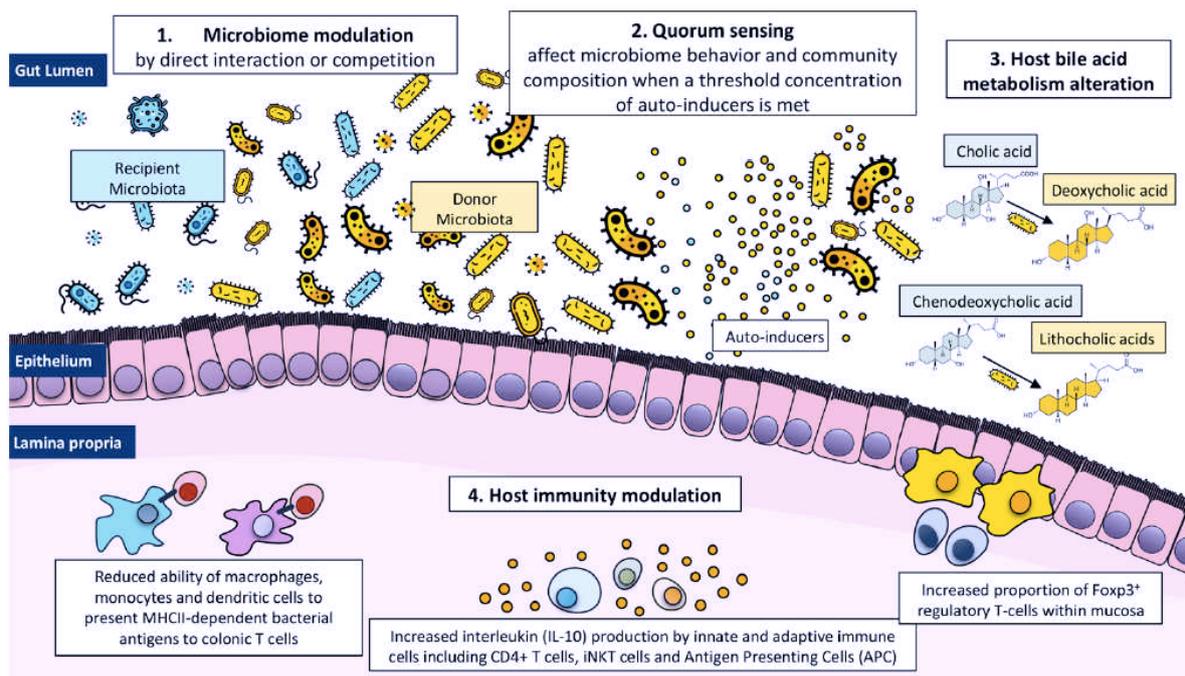


Schéma 3 : Mécanismes potentiels de la transplantation de microbiote fécal (41)

Les mécanismes d'action de la transplantation de microbiote fécal ne sont pas clairement identifiés. Cependant, les 4 principales hypothèses émises énoncent (41):

1. une interaction directe ou une compétition entre le microbiote intestinal du donneur et celui du receveur pour atteindre l'homéostasie
2. une action sur le *quorum sensing* qui affecte le comportement du microbiome et la composition de la communauté bactérienne (lorsqu'une concentration seuil d'auto-inducteurs est atteinte)

Pour information, la détection de quorum est un processus de communication cellule-cellule qui :

- permet aux bactéries de partager des informations sur la densité cellulaire et d'ajuster l'expression des gènes en conséquence
- implique la production, la détection et la réponse à des molécules de signalisation extracellulaires appelées auto-inducteurs (AI). Ces AI s'accumulent dans l'environnement lorsque la population bactérienne augmente ce qui entraîne une communication bactérienne et permet aux bactéries de réajuster leur nombre et de modifier de manière collective l'expression des gènes(42)

3. un effet du microbiote du donneur sur la modulation du métabolisme notamment des acides biliaires et de la composition physiologique du microbiote de l'hôte

- une action immunomodulatrice du microbiote du donneur sur l'immunité de l'hôte, en permettant de rétablir l'immunité des muqueuses ainsi que l'immunité systémique de l'hôte(41)

### c) Les étapes logistiques

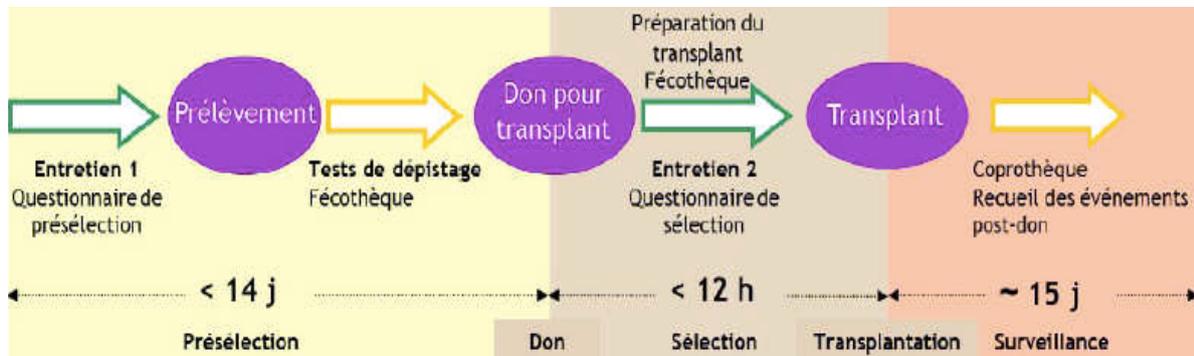


Schéma 4 : Les étapes logistiques (35)

La logistique nécessaire à la réalisation d'une TMF est complexe et implique de nombreux acteurs. Les principales étapes sont (35) :

- La validation de l'indication de la TMF qui sera abordée au prochain chapitre
- La sélection du/des donneur(s). En effet, il existe en fonction de chaque pays ou région du monde, des recommandations qui ont établis une liste de critères auxquels doivent correspondre les donneurs. Les recommandations européennes sont détaillées dans le chapitre 3 sur la réglementation
- La préparation des selles du donneur que nous détaillerons au point suivant
- Le choix du mode de transplantation (oral, rectal) et du contexte d'administration qui dépend de la pathologie soignée (lors de poussées ou en entretien lors de rémissions)
- La préparation colique qui est fonction du type de selles utilisées (fraîches ou congelées ou encapsulées)
- L'administration par voies digestives haute ou basse

### d) La procédure de préparation du microbiote fécal

Le microbiote fécal est considéré en France comme un médicament et sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé.(35)

A l'heure actuelle, les protocoles utilisés, rapportés dans les différentes études sont comparables, même si aucune étude de comparaison n'a été effectuée à ce jour.(43)  
Une fois que le donneur est identifié et sélectionné, il pourra effectuer un don de selle pendant 21 jours suivant la consultation avec le médecin prescripteur. (40)  
Lors du recueil des selles, il est important de vérifier que les selles soient moulées et que l'examen macroscopiques soit normal (absence d'urine, de sang,[ect]).(35)  
Si toutes les analyses biologiques du donneur sont disponibles et négatives, des préparations de microbiote fécal frais peuvent être réalisées. Si les dépistages ne sont pas encore disponibles, la seule option est de congeler les matières fécales pour une utilisation ultérieure si le bilan des tests est négatif.(40)

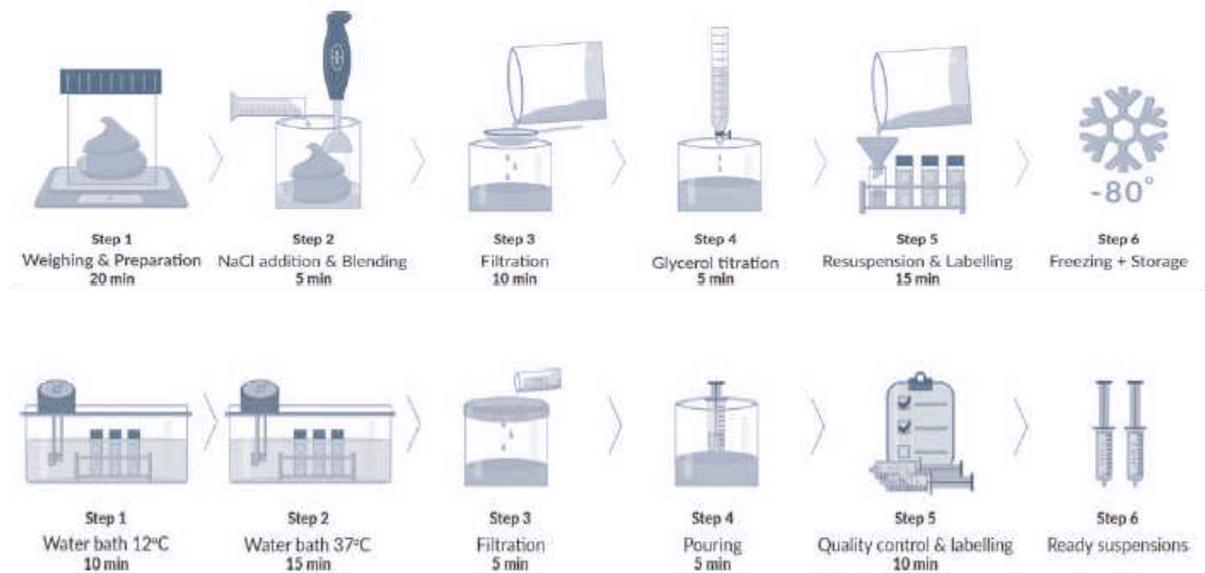
Le consensus européen « *European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice* » publié en 2017 détaille les principales étapes de fabrication des matières fécales fraîches et congelées.

Etapes de fabrication de microbiote fécal frais : (40)(43)

- ▶ Fresh stool should be used within 6 hours after defecation
- ▶ To protect anaerobic bacteria, the storage and preparation should be as brief as possible
- ▶ Until further processing, the stool sample can be stored at ambient temperature (20°C–30°C)
- ▶ Anaerobic storage and processing should be applied if possible
- ▶ A minimum amount of 30 g of faeces should be used
- ▶ Faecal material should be suspended in saline using a blender or manual effort and sieved in order to avoid the clogging of infusion syringes and tubes
- ▶ A dedicated space, disinfected using measures that are effective against sporulating bacteria, should be used
- ▶ Protective gloves and facial masks should be used during preparation

Schéma 5 :Etapes minimales générales pour la préparation de matières fécales fraîches (43)

## Etapes de fabrication de microbiote fécal congelé : (40)(43)



- ▶ At least 30 g of donor faeces and 150 mL of saline solution should be used
- ▶ Before freezing, glycerol should be added up to a final concentration of 10%
- ▶ The final suspension should be clearly labelled and traceable, and stored at -80°C
- ▶ On the day of faecal infusion, faecal suspension should be thawed in a warm (37°C) water bath and infused within 6 hours from thawing
- ▶ After thawing, saline solution can be added to obtain a desired suspension volume
- ▶ Repetitive thawing and freezing should be avoided

Schéma 6 :Etapes minimales générales pour la préparation de matières fécales congelées(43)(44)

Pour rappel, la préparation de microbiote fécal, que ce soit congelé ou frais, doit absolument s'effectuer dans des conditions strictes d'hygiène afin de garantir la qualité du don et la sécurité du personnel manipulant.(45)

### e) Les voies d'administration

L'administration au patient receveur doit s'effectuer sous contrôle médical et après signature d'un consentement éclairé dans le cadre d'une hospitalisation.(40)

Il existe 3 méthodes d'administration principales pour ces préparations coliques.(45)

⇒ *Administrations par voie basse*

#### 1) Le lavement

La préparation de microbiote fécal est injectée par voie basse à l'aide d'une pompe à lavement ou d'une canule insérée dans l'anus. Le patient est placé en position couchée afin de minimiser l'envie de déféquer. En effet pour constater une efficacité,

la solution doit rester au moins 30 minutes dans l'intestin. Cette procédure peut être répétées jusqu'à 3 fois. Un des avantages de cette voie d'administration est qu'elle est facile à mettre en place, rapidement disponible et ne nécessite pas l'utilisation de dispositifs coûteux. (40)(43)(45)

## 2) La coloscopie

Elle s'effectue par voie basse et consiste en l'introduction d'un coloscope par l'anus. Elle permet de déposer la suspension de matières fécales dans le côlon droit (préférentiellement). En cas de colite grave la suspension peut être déposée dans le colon gauche. L'avantage de cette solution d'administration est qu'un volume important de solution fécale peut être déposé (jusqu'à 500 mL contenant jusqu'à 100g de fèces). (40)(43)(45)

⇒ *Administrations par voie haute*

## 3) La voie gastrique

La TMF peut également être réalisée par voie haute via une sonde nasoduodénale ou nasogastrique (voie haute) ; introduite par le nez et conduite jusqu'à l'estomac ou au duodénum. La suspension peut également être délivrée via un gastroscopie ou par gastrostomie. Le patient doit rester en position semi-allongée (45°) pendant 4 heures après l'administration afin d'éviter le risque d'asphyxie. (40)(43)(45)

## 4) La voie orale

La dernière nouveauté développée est l'administration orale de capsules congelées. Elle consiste à faire ingérer au patient 2 fois 15 gélules gastro-résistantes à 24 heures d'intervalle. (40)(43)(45)

Attention, ce type d'administration est cependant toujours à l'étude. Même si cette approche semble bien fonctionner et pourrait élargir la disponibilité de la TMF (facilement disponible, patients moins réfractaires), il est nécessaire d'effectuer des essais comparatifs afin de confirmer les résultats comme le suggère les recommandations de 2017 du consensus européens.(43)

Il est essentiel de rappeler qu'un suivi médical doit être mis en place pour le receveur sur le court terme (au cours et post-TMF) et à long terme tout comme pour le donneur.

En effet, les informations collectées via la surveillance à court et long terme permettront en outre d'améliorer les pratiques et d'analyser l'efficacité et la sécurité à court, moyen et long termes.

## **f) Les effets indésirables**

Etant donnée son utilisation assez récente, nous ne connaissons pas encore les effets à long terme de la TMF. Actuellement, les effets indésirables communément observés suite à une TMF sont des effets indésirables digestifs (diarrhées, constipations, ballonnement, douleurs abdominales), des nausées et exceptionnellement de la fièvre. Ces effets peuvent être directement imputés à la TMF. Ils apparaissent dans les heures suivant la transplantation et ne durent jamais plus de 48 heures. (46)(47)

Il existe des effets indésirables qui sont indirectement imputables à la TMF par exemple liés à la voie d'administration par coloscopie ou par voie nasogastrique.(46)

## **g) Utilisation actuelle**

En l'état actuel des connaissances, la seule indication reconnue et autorisée de la TMF par un certain nombre d'autorité (européenne, américaine, australienne, [etc]) est celle des infections récurrentes à *Clostridium difficile*.(35)(43)

L'utilisation de la TMF pour d'autres indications doit être effectuée dans le cadre d'essais cliniques. Ces conditions sont détaillées dans le chapitre 3 sur la réglementation de la TMF.

## **2.3. La TMF dans les infections à *Clostridium difficile***

### **a) Le *Clostridium difficile***

Les infections récurrentes à *Clostridium difficile* sont les seules indications validées par beaucoup de pays à l'international (cf chapitre 3).

Avant de vous présenter son utilisation dans cette indication, il est important de préciser ce que l'on entend par infections récurrentes à *Clostridium difficile*.

*Qu'est-ce que le *Clostridium difficile* ?*

La bactérie *C. difficile* est une des nombreuses bactéries présentes dans les matières fécales.(48)

*Comment apparaît une infection à *Clostridium difficile* ?*

Ce type d'infection apparaît suite à une antibiothérapie.

En effet, les antibiotiques sont utilisés dans les infections bactériennes et ont pour but de détruire la ou les bactérie(s) responsable(s) d'une infection. Dans la majorité des cas, ils ne ciblent pas spécifiquement une bactérie mais un groupe de bactéries. Ainsi, lors d'une antibiothérapie, les bonnes bactéries « protectrices » de l'intestin sont tuées, ce qui permet aux bactéries plus résistantes comme *C.difficile* de se multiplier.

Rappelons que *C.difficile* est naturellement présent dans les selles mais, cette bactérie qui produit des toxines ne cause pas de « dégâts » à l'organisme à l'état d'homéostasie. Dans le cas où sa prolifération s'intensifie comme cela peut être le cas après une antibiothérapie, l'augmentation de ses toxines peut endommager l'intestin et provoquer une diarrhée.

Dans la plupart des cas cette infection est bénigne mais il arrive que certaines personnes à risque comme les personnes âgées, en mauvais état de santé, ou polymédicamentées aient un risque accru de développer cette pathologie.

Dans le cas où l'infection persiste, elle doit être prise en charge et traitée par antibiothérapie. Malheureusement, certains cas graves conduisent à une intervention chirurgicale voire même jusqu'à la mort.

La bactérie *C. difficile* entraîne la majorité des infections nosocomiales et est la principale cause de diarrhée infectieuse dans les hôpitaux et les foyers de soins de longue durée. (48)

*Qu'est-ce qu'une infection récurrente à Clostridium difficile ?*

Une infection récurrente à *Clostridium difficile* se définit par une récurrence d'infections à *C. difficile* et est définie par la réapparition des symptômes associés à la présence de *C. difficile* et de ses toxines dans les selles dans les 8 semaines suivant la fin d'un traitement bien conduit et, sans nouvelle prise d'antibiotique déclenchante.

## **b) L'utilisation de la TMF dans les rICD**

L'histoire retrace les premières utilisations de la TMF au IV<sup>e</sup> siècle dans la médecine chinoise pour le traitement des empoisonnements alimentaires et des infections intestinales avec diarrhées (décrit par Ge Hong). (49)

En 1958, quatre patients atteints de colites pseudomembraneuses induites par antibiotiques ont vu leur état s'améliorer après administration de lavements à base de matières fécales (alors que le pathogène responsable, le *Clostridium difficile*, n'était pas encore identifié).(50)

En 1983 a été publié le 1<sup>e</sup> cas « validé » d'infection récidivante à *Clostridium difficile* traitée efficacement par TMF. Dans les 30 années qui suivirent, plusieurs centaines de cas similaires rapportant l'efficacité de la TMF dans les infections récidivantes à *C. difficile* ont été rapportés dans la littérature.(45)

Ce n'est qu'en 2013 que furent publiés les résultats du premier essai randomisé contrôlé, réalisé par des chercheurs à Amsterdam entre 2008 et 2010.(51)(52)

Résumé de l'étude(45)(51) :

- 3 bras dans l'étude
  - Vancomycine 2g/jour pendant 4-5 jours puis lavage par préparation colique (PEG) puis TMF par voie naso-duodénale et mise en place d'un suivi

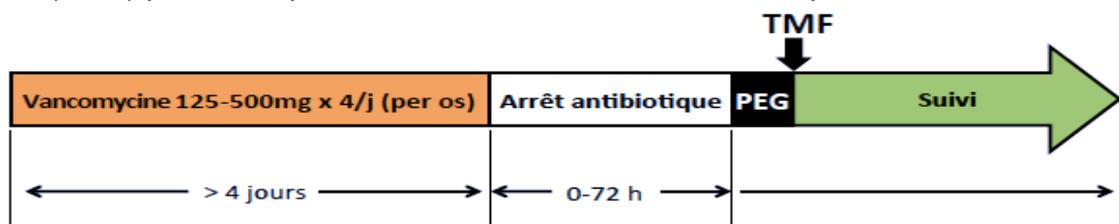


Schéma 7 : TMF séquence thérapeutique(45)

- Vancomycine 2g/jour pendant 14 jours et mise en place d'un suivi
  - Vancomycine + lavage par préparation colique et mise en place d'un suivi
- Critère primaire

Guérison sans rechute dans les 10 semaines suivant le début de la thérapie. Pour les patients chez qui une 2<sup>e</sup> TMF est nécessaire, le suivi est étendu à 10 semaines post seconde TMF.

- Critère secondaire

Guérison sans rechute au bout de 5 semaines.

La guérison a été définie comme l'absence de diarrhée (ou de diarrhée persistante qui pourrait être expliquée par d'autres causes), avec trois tests de selles consécutifs négatifs pour la toxine produite par *C.difficile*.

La rechute a été définie comme une diarrhée avec un test de selles positif pour la toxine *C. difficile*.

○ Résultats

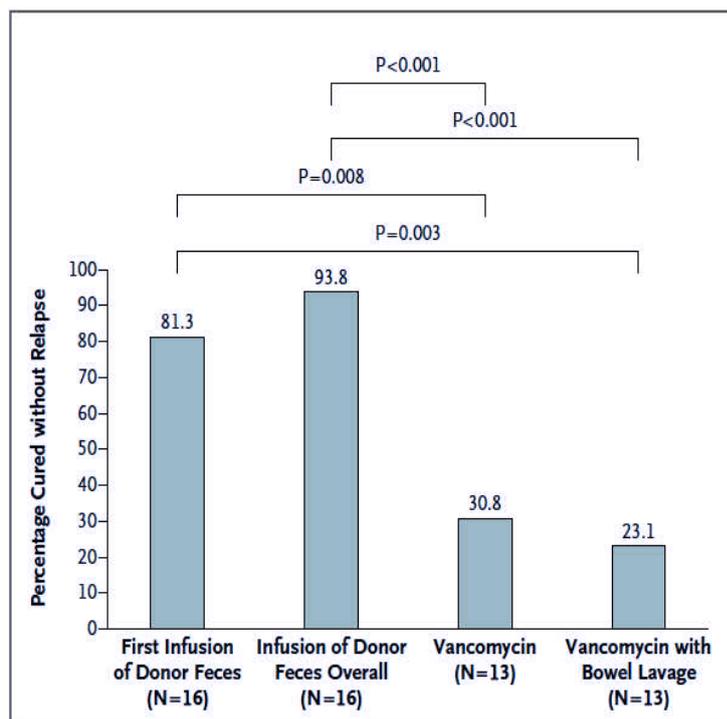


Schéma 8 : Résultats de l'étude de 2013

Lors de l'analyse intermédiaire, l'étude a été interrompue en raison du taux important de succès. En effet, sur les 16 patients du groupe ayant reçu la TMF d'un seul donneur, 13 patients ont guéri (81,3%) dès la première TMF.

Les trois autres ont reçu une seconde TMF (plusieurs donneurs) et, deux d'entre eux ont guéri portant ainsi le taux de réussite à 93,4% contrairement aux groupes Vancomycine et vancomycine + Lavage qui ont respectivement obtenu des taux de succès de 30,8 et 23,1%.

Aucune différence significative n'a été observée concernant les effets secondaires entre les 3 groupes étudiés, exceptée pour les diarrhées minimales et des douleurs abdominales qui ont été observées dans le groupe TMF le jour de l'administration.(45)(51)

Après cette étude, les recommandations nord-américaines et européennes publiées en 2014, ont intégré la TMF dans la prise en charge des infections récidivantes à *C. difficile*.(45)

Depuis cette étude, un certain nombre d'autres études sur l'utilisation de la TMF dans *C.difficile* ont été effectuées. Une revue et méta-analyse « *Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection* » publiée en 2017 a analysé trente-sept études. Sept essais contrôlés randomisés (de 2013 à 2016) et 30 séries de cas (de 2003 à 2016) ont été inclus.

Les résultats de cette méta-analyse ont montré :

- que la transplantation de microbiote fécal est plus efficace que l'utilisation de la vancomycine
- que la transplantation de microbiote fécal a entraîné une résolution clinique globale (analyse de toutes les études) de 92% (IC 95% : [89% - 94%])
- qu'il existe une différence significative entre l'administration de la TMF par voie basse et par voie haute digestives, respectivement 95% (IC 95 % : [92% - 97%]) et 88% (IC 95% : [82% - 94%]) (P=0,02)

- qu'aucune différence n'a été constatée entre l'administration de microbiote fécal frais ou congelé ; respectivement 92% (IC 95% : [89% - 95%]) versus 93% (IC 95% : [87% - 97%]) (P=0,84)
- qu'après échec de la 1<sup>e</sup> TMF, l'administration consécutive de TMF a un effet incrémentiel en terme de résultats de traitement
- que les événements indésirables rapportés : digestifs (éructions, crampes abdominales, flatulences excessives, constipations diarrhées ou selle irrégulières) ; des nausées, des vomissements, de la fièvre passagère et des infections urinaires étaient peu fréquents, transitoires et de faible gravité
- qu'il existe une variabilité dans les procédures de préparation des receveurs ainsi qu'au niveau des volumes de microbiote fécal transférés et ce malgré une sélection cohérente des donneurs

En conclusion, cette méta-analyse a permis de montrer l'efficacité du traitement des infections récurrentes et réfractaires à *Clostridium difficile* par transplantation de microbiote fécal et ce, indépendamment de la voie d'administration et de la préparation.(53)

## **2.4. La TMF dans les MICI**

### **a) Généralités**

Un grand nombre de preuves de l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal dans le traitement des infections récurrentes à *Clostridium difficile* (CDI) ont été établies.

Avec les avancées importantes de ces dernières années sur la compréhension du rôle du microbiote intestinal dans de nombreuses pathologies, la TMF est devenue une stratégie séduisante dans beaucoup de cas (GVH, SII, autisme, éradication du portage de bactéries multi-résistantes, [etc]) et, en particulier lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.(36)

Ainsi, la TMF, actuellement considérée comme un traitement expérimental dans d'autres pathologies que celle du traitement des rCDI, est de plus en plus étudiée dans les pathologies comme les MICI.

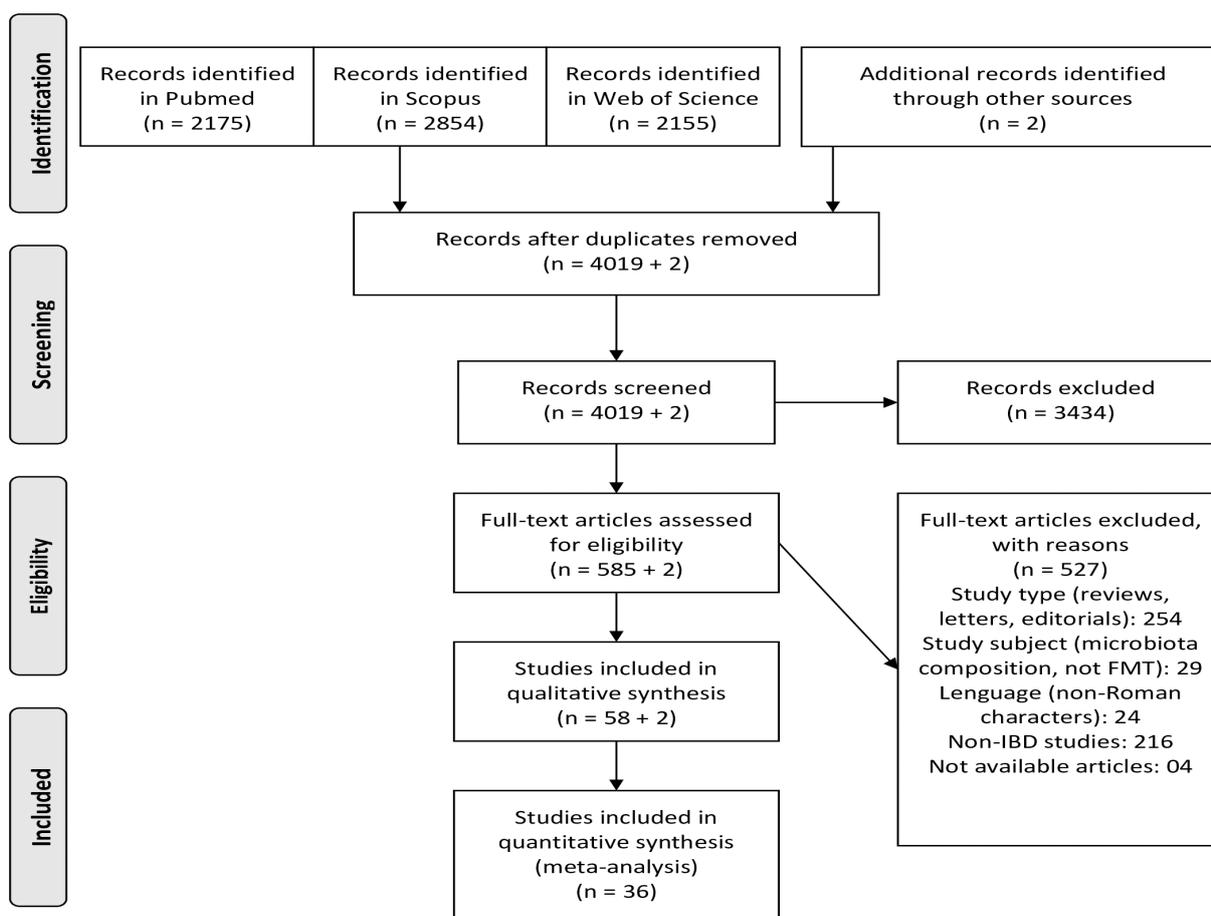
A travers ce chapitre, nous discuterons de l'efficacité et de la sécurité de la TMF chez les patients atteints de MICI.

Pour ce faire, nous présenterons dans ces paragraphes l'article de recherche de *Caldeira LdF et al.* publié en 2020 qui s'intitule « *Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis* ».

Le but de cette revue, grâce aux méta-analyses, est de synthétiser et d'analyser les données publiées sur l'efficacité et la sécurité de la TMF chez les patients atteints de MICI et ainsi, d'obtenir des résultats plus fiables.(47)

## b) Méthodologie de la revue systématique et des méta-analyses(38)

La stratégie de recherche et les critères d'inclusion sont présentés dans le diagramme ci-dessous. Les termes méta-analyse, méta-analyse cumulative, méta-analyse par paire, modèles quasi-expérimentaux, le RR, la p value et l'indicateur I<sup>2</sup>, importants pour la compréhension de cette étude, sont définis dans le glossaire en début de document.



**Schéma 9 : Diagramme des éléments de reporting qui ont été privilégiés pour les examens systématiques et les méta-analyses (PRISMA)(47)**

En résumé, ont été inclus :

- des études interventionnelles et
- des études observationnelles

Elles évaluaient l'efficacité ou la sécurité de la TMF, sans distinction d'âge et de sexe chez les patients atteints de MICI (MC, RCH et pochite).

Les études incluses (liste complète en **annexe 4**) comportaient un ou des comparateur(s) de traitements ou étaient sans comparateur et, devaient analyser : la réponse clinique, la rémission clinique ou les événements indésirables.

Ont été exclus les articles :

- de revues, les lettres, les éditoriaux
- les études dont l'indication de la TMF n'était pas une MICI
- les études écrites en d'autres caractères que ceux de l'alphabet romain
- les études qui n'abordaient pas les résultats d'intérêts (rémission clinique, la réponse clinique, les événements indésirables) et la population cible (MICI)

Les recherches ont été effectuées dans PubMed, Scopus et Web of Science, sans restriction temporelle. La dernière mise à jour a été effectuée en avril 2020.

La qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés (ECR) et des études quasi-expérimentales a été évaluée respectivement à l'aide des outils Cochrane et à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa (NOS).

Le critère principal d'évaluation est la rémission clinique.

Les critères secondaires sont la réponse clinique et le taux de tous les événements indésirables confondus.

Pour les études avec comparateur(s), une méta-analyse par paire a été effectuée. Les résultats ont été exprimés sous forme de risque relatif (RR) avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Les p-valeurs inférieures à 0,05 ont été considérées comme indiquant une différence statistiquement significative entre les groupes.

Les critères principaux et secondaires ont été évalués en fonction des sous-groupes suivants :

- type de selles (fraîches ou congelées)
- type de donneurs (apparentés/connaissance ou universel)
- type de MICI (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)

Enfin, pour évaluer et confirmer : la fiabilité des différentes études sélectionnées, la nécessité ou non d'analyser des études supplémentaires, l'exactitude des résultats obtenus ainsi que l'effet des études individuelles sur l'hétérogénéité des données, des analyses complémentaires ont été effectuées (indicateur  $I^2$ , méta-analyse cumulative, diagramme en entonnoir, [etc]).

### c) Efficacité de la TMF dans les MICI(47)

Les résultats présentés ci-après se basent sur 36 études (27 études quasi-expérimentales et 9 ECR) sélectionnées pour analyse.

Nous parlerons premièrement des méta-analyses par paires qui rappelons-le, sont effectuées pour des études comparatives puis, nous nous intéresserons plus particulièrement aux méta-analyses de prévalence effectuées en fonction des sous-groupes définis ci-dessus.

#### Méta-analyses par paire

Deux méta-analyses par paires ont été effectuées afin d'évaluer la rémission et la réponse clinique des patients. Seules six des neuf ECR inclus ont présenté des données utilisables.

L'évaluation a été effectuée chez 355 patients dont les résultats sont présentés ci-après :

- rémission clinique : RR = 1,70 [IC 95% 1,12 ; 2,56] ;  $I^2 = 45\%$
- réponse clinique : RR = 1,68 [IC 95% 1.04, 2.72] ;  $I^2 = 55\%$ .

En résumé, en utilisant la transplantation de microbiote fécal, on observe 1,7 fois plus de réponse et rémission clinique chez les patients qu'avec utilisation d'un placebo ; les différences observées sont statistiquement significatives.

Pour information, le pourcentage d'hétérogénéité élevé ( $I^2 > 50\%$ ), constaté pour la réponse clinique est dû à une étude qui après avoir été retirée a renforcé les résultats en faveur de la TMF avec un RR = 2.13 [IC 95% 1.45, 3.12] et un  $I^2 = 0\%$ . En ce qui concerne le  $I^2$  de la rémission clinique aucune étude n'a été identifiée comme étant responsable de l'hétérogénéité.

#### Méta-analyses de proportions

Trois critères ont été évalués dans ces méta-analyses de prévalence : la rémission clinique, la réponse clinique et la fréquence de survenue d'événements indésirables, en fonction des sous-groupes (type de selles, de donneurs et de MICI).

- *Méta-analyses de proportions « globales »*

⇒ *Analyse de la rémission clinique « globale »*

Au cours de cette analyse, 33 études ont évalué la prévalence (taux) de rémission clinique :

- le résultat des 24 études quasi-expérimentales est de 32,3% [IC 95% 23.1-43.1]
- le résultat des 9 ECR est de 46,0% [IC 95% 31.4-61.4]

Le taux de rémission globale était de 37,0% [IC 95% 28,8-45,9], sans différence significative entre ces deux plans d'étude ( $p = 0,144$ ).

⇒ *Analyse de la réponse clinique « globale »*

Au total, 33 études ont analysé le taux de réponse clinique :

- le résultat des 26 études quasi-expérimentales est de 53,5% [IC 95% 43.1-63.5]
- le résultat des 7 ECR est de 54,4% [IC 95% 42.6-65.7]

La réponse clinique globale était de 53,8% [IC 95% 46,0-61,5].

En résumé, les analyses (réponse et rémission clinique globales) qui ont évalué l'utilisation de la TMF sont en accord avec les analyses effectuées par type d'études (quasi-expérimentales et essais cliniques randomisés), et ont conclu à un taux de rémission clinique de 37% et un taux de réponse clinique de 53,8% chez les patients atteints de MICI.

○ *Méta-analyses de proportions en fonction des sous-groupes*

*L'utilisation de la TMF dans les MICI semble fonctionner et entraîner une réponse et rémission clinique significative. Néanmoins, ces résultats sont-ils influencés par le type de selle, de donneurs ou de MICI ?*

Intéressons-nous maintenant aux méta-analyses qui ont évalué les critères primaires et secondaires par sous-groupes : fonction du type de selles utilisées, du type de donneurs et du type de MICI.

Le tableau ci-dessous compile et détaille le nombre d'études et les résultats d'efficacité (rémission et réponse clinique) liés à l'utilisation de la TMF en fonction des sous-groupes prédéfinis.

Subgroup/Outcome	Number of Studies (N)	Clinical remission		Number of Studies (N)	Clinical response	
		Event rate (95% CI)	p-value		Event rate (95% CI)	p-value
<b>Type of stool</b>			0.036*			0.042*
Fresh	21	29.1% (20.3–39.9)		21	52.1% (41.4–62.7)	
Frozen	6	44.2% (33.9–55.0)		7	52.8% (41.6–63.8)	
Fresh or frozen	3	57.2% (25.9–83.6)		2	56.6% (26.1–82.8)	
Capsules	2	66.5% (42.7%–84.2%)		2	94.9% (71.3%–99.3%)	
Not reported	2	-		1	-	
<b>Donor type</b>			0.029*			0.197
Relative/acquaintances	9	24.8% (11.5–45.4)		8	37.1% (21.5–56.0)	
Universal	16	45.1% (33.3–57.6)		16	59.7% (47.5–70.8)	
Not specified‡	7	36.4% (21.0–55.2)		7	58.9% (43.9–72.4)	
Not reported	2	-		2	-	
<b>IBD subtype</b>			0.152			0.515
Ulcerative colitis	22	35.0% (26.0–45.2)		22	54.6% (44.0–64.8)	
Crohn's disease	10	47.6% (30.9–64.9)		7	57.9% (41.8–72.5)	
Chronic pouchitis	2	7.4% (1.0–38.2)		3	21.8% (3.7–66.8)	
Any IBD	3	41.0% (2.7–94.7)		3	58.1% (15.0–91.5)	

IBD, inflammatory bowel disease.

\*Statistically significant.

‡ Not specified includes relative, acquaintance and universal donors.

**Tableau 3 : Résultats des réponses et rémissions cliniques (47)**

### ⇒ Rémission clinique

Les résultats seront présentés comme suit :

#### Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de selles (34 études utilisées) :

- Matières fécales fraîches : taux de 29,1% de rémission clinique
- Matières fécales congelées : taux de 44,2% de rémission clinique
- Matières fécales mixte (fraîches et congelés) : taux de 57,2% de rémission clinique
- Matières fécales sous formes de capsules : taux de 66,5% de rémission clinique

Pour cette méta-analyse, seuls deux articles n'ont pas été utilisés car le type de selles n'était pas rapporté. Une différence statistiquement significative a été observée entre les différents groupes ainsi qu'en comparant uniquement les études qui ont rapporté l'utilisation de matières fécales fraîches, congelées et encapsulées de manière séparée (p = 0,010).

**La transplantation de microbiote fécal semble induire un taux de rémission clinique plus élevé quand le microbiote fécal utilisé provient de matières fécales congelées ou qu'il est mis sous forme de capsules.**

Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de donneurs (34 études utilisées) :

- Donneurs apparentés/connaissances : taux de 24,8% de rémission clinique
- Donneurs universels : taux de 45,1% de rémission clinique
- Donneurs dont la source est non spécifiée (incluant apparentés, connaissances et universels) : taux de 36,4% de rémission clinique

Deux études ne mentionnent pas la source des matières fécales.

Bien qu'une différence significative ( $p = 0,029$ ) ait été observée entre les sous-groupes de donneurs, aucune différence significative ( $p = 0,089$ ) n'a été constatée en considérant uniquement les sous-groupes de donneurs parents et de donneurs universels.

**Le taux de rémission clinique ne semble donc pas plus important chez les patients transplantés avec du microbiote fécal provenant de donneurs universels que de membres apparentés/connaissances.**

Utilisation de la TMF : sous-analyse par type de MICI (37 études utilisées) :

- Patients atteints de la maladie de Crohn : taux de 47,6% de rémission clinique
- Patients atteints de la rectocolite hémorragique : taux de 35,0% de rémission clinique
- Patients atteints de Pochite chronique : taux de 7,4% de rémission clinique
- Patients atteints de MC/RCH/Pochite chronique : taux de 41,0% de rémission clinique

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'analyse des sous-groupes de type de MICI ( $p = 0,152$ ), ni en considérant uniquement les études qui ont évalué séparément les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ( $p < 0,214$ ).

**L'utilisation de la TMF semble entraîner une rémission clinique aussi importante dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique.**

## ⇒ Réponse clinique

### Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de selles (33 études utilisées) :

- Matières fécales fraîches : taux de 52,1% de réponse clinique
- Matières fécales congelées : taux de 52,8% de réponse clinique
- Matières fécales mixtes (fraîches et congelés) : taux de 56,6% de réponse clinique
- Matières fécales sous formes de capsules : taux de 94,9% de réponse clinique

Une étude n'a pas rapporté le type de selles et une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de type de selles ( $p = 0,042$ ).

**La transplantation de microbiote fécal semble induire un taux de réponse clinique plus élevé quand le microbiote fécal utilisé provient de matières fécales mixtes ou congelées ou qu'il est mis sous forme de capsules.**

### Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de donneurs (33 études utilisées) :

- Donneurs apparentés/connaissances : taux de 37,1% de réponse clinique
- Donneurs universels : taux de 59,7% de réponse clinique
- Donneurs dont la source est non spécifiée (incluant apparentés, connaissances et universels) : taux de 58,9% de réponse clinique

Deux études n'ont pas indiqué le type de donneur et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les types de groupes de donneurs pour cette analyse ( $p = 0,197$ ).

**Le taux de réponse clinique ne semble pas plus important chez les patients transplantés avec du microbiote fécal provenant de donneurs universels ou de donneurs apparentés/connaissances.**

### Utilisation de la TMF : sous-analyse par type de MICI (35 études utilisées) :

- Patients atteints de la maladie de Crohn : taux de 57,9% de réponse clinique
- Patients atteints de la rectocolite hémorragique : taux de 54,6% de réponse clinique
- Patients atteints de Pochite chronique : taux de 21,8% de réponse clinique
- Patients atteints de MC/RCH/Pochite chronique : taux de 58,1% de réponse clinique

Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de MICI ( $p = 0,515$ ).

**L'utilisation de la TMF semble entrainer une réponse clinique aussi importante dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique.**

En conclusion, les méta-analyses effectuées, nous permettent à ce stade de montrer que la transplantation de microbiote fécal semblerait être un traitement utile et efficace dans les MICI que ce soit dans la maladie de Crohn ou dans la rectocolite hémorragique. Il semblerait néanmoins qu'une utilisation de selles congelées ou mises en capsules provenant de donneurs universels soit plus efficace qu'une utilisation de selles fraîches provenant d'un donneur apparenté ou de connaissances.

#### **d) Sécurité de la TMF dans les MICI(47)**

La première partie de cette analyse a présenté des résultats positifs en termes d'efficacité d'utilisation de la TMF dans les MICI. Dans cette deuxième partie, nous analyserons les résultats obtenus sur la sécurité de la TMF.

*Entraine-t-elle des effets indésirables ? Si tel est le cas, leur pourcentage et leur impact sont-ils importants ?*

○ *Méta-analyses de proportions globales*

⇒ *Analyse de la fréquence « globale » des événements indésirables*

L'analyse de la fréquence globale de survenue des événements indésirables a été étudiée sur 20 études :

- le résultat de 16 études quasi-expérimentales est de 26,9% [IC 95% 16.5-40.6]
- le résultat de 4 ECR est de 48,2% [IC 95% 15.4-82.6]

La fréquence globale de survenue de ces événements indésirables était de 29,2% [IC 95% 18,8-42,5]. Ainsi, presque 30% des patients recevant une TMF présenteraient principalement des effets indésirables légers de type diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences et fièvre qui, dans la majorité des cas se sont arrêtés dans les 24 heures suivant la transplantation.

○ *Méta-analyses de proportions en fonction des sous-groupes*

*La survenue de ces effets indésirables est-elle influencée par le type de selles, de donneurs ou de MICI ?*

Subgroup/Outcome	Studies (N)	Adverse events	
		Event rate (95% CI)	p-value
<b>Type of stool</b>			0.033*
Fresh	13	30.2% (15.9–49.7)	
Frozen	3	43.2% (9.6–84.5)	
Fresh or frozen	1	14.4% (9.5–21.3)	
Capsules	2	22.6% (4.0%–67.3%)	
Not reported	1	-	
<b>Donor type</b>			0.222
Relative/acquaintances	4	48.0% (21.1–76.0)	
Universal	9	26.5% (12.1–48.6)	
Not specified‡	5	22.9% (6.7–55.0)	
Not reported	2	-	
<b>IBD subtype</b>			0.047*
Ulcerative colitis	11	36.9% (21.5–55.6)	
Crohn's disease	3	5.8% (1.2–23.5)	
Chronic pouchitis	2	29.9% (10.1–61.7)	
Any IBD	5	44.3% (25.9–64.3)	

IBD, inflammatory bowel disease.

\*Statistically significant.

‡ Not specified includes relative, acquaintance and universal donors.

#### **Tableau 4 : TMF et effets indésirables (47)**

#### Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de selles (20 études utilisées) :

- Matières fécales fraîches : taux de 30,2% d'effets indésirables
- Matières fécales congelées : taux de 43,2% d'effets indésirables
- Matières fécales mixtes (fraîches et congelés) : taux de 14,4% d'effets indésirables
- Matières fécales sous formes de capsules : taux de 22,6% d'effets indésirables

Une différence statistiquement significative entre les groupes de type de selles a été observée ( $p = 0,033$ ).

**La TMF semble induire un taux d'effets indésirables plus important lorsque des matières fécales congelées sont utilisées.**

#### Utilisation de la TMF : sous-analyse par groupe de donneurs (20 études utilisées) :

- Donneurs apparentés/connaissances : taux de 48,0% d'effets indésirables
- Donneurs universels : taux de 26,5% d'effets indésirables
- Donneurs dont la source est non spécifiée (incluant apparentés, connaissances et universels) : taux de 22,9% d'effets indésirables

Deux études n'ont pas indiqué le type de donneur et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de types de donneurs ( $p = 0,222$ ).

**La survenue des effets indésirables ne semble pas influencée par le type de donneurs de microbiote.**

Utilisation de la TMF : sous-analyse par type de MICI (21 études utilisées) :

- Patients atteints de la maladie de Crohn : taux de 5,8% d'effets indésirables
- Patients atteints de la rectocolite hémorragique : taux de 36,9% d'effets indésirables
- Patients atteints de Pochite chronique : taux de 29,9% d'effets indésirables
- Patients atteints de MC/RCH/Pochite chronique : taux de 44,3% d'effets indésirables

Une différence statistiquement significative a été observée entre les sous-groupes de type MICI ( $p = 0,047$ ).

**Un taux d'effets indésirables plus élevé serait observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ainsi que chez les patients atteints de pochite chronique par rapport aux patients atteints de la maladie de Crohn.**

Pour information, la pochite correspond à un processus inflammatoire non spécifique se développant au sein du réservoir iléal, et représente la complication la plus fréquente, à long terme, d'un type d'intervention qu'est la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA). Cette chirurgie est souvent l'intervention de choix chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), ou de polypose adénomateuse familiale (PAF).(54)

Enfin, afin de déterminer si d'autres essais cliniques sont nécessaires pour fournir des preuves plus solides sur les effets de la TMF chez les patients atteints de MICI, une méta-analyse cumulative a été effectuée pour le résultat principal (rémission clinique).

#### ○ *Méta-analyse cumulative*

Les études incluses dans la méta-analyse cumulative ont été publiées entre 2013 et 2020. Les articles faisant état de l'utilisation de gélules ont été exclus de cette analyse car ils ont montré des fréquences de rémission clinique nettement plus élevées. La méta-analyse cumulative montre que la proportion de rémission clinique a augmenté au fil des ans et ne s'est pas encore stabilisée.

Malgré la nécessité de devoir effectuer davantage d'études pour évaluer l'efficacité de la TMF et, après avoir effectué des tests de vérification (graphique en entonnoir, test d'Egger), aucun biais de publication n'a été détecté dans l'analyse ce qui témoigne de l'exhaustivité et de la robustesse des résultats obtenus.

- *Anciennes et actuelles revues et méta-analyses (2012 à 2020) : point de comparaison*

### **2012 :**

La revue systématique de Anderson *et al.* a évalué la TMF chez les patients atteints de MICI, sans aucun calcul méta-analytique ni inclusion d'ECR et a conclu à une efficacité et une sécurité potentielle de la TMF utilisée dans les MICI ; malgré un faible niveau de preuves disponibles. (47)(55)

### **2017 :**

Narula *et al.* ont publié une revue systématique avec méta-analyse portant sur l'utilisation de la TMF dans la rectocolite hémorragique. Des ECR de grande qualité ont été réunis pour évaluer la rémission clinique et la rémission ou la réponse endoscopique.

Les résultats ont démontré une rémission clinique plus élevée combinée à une rémission endoscopique dans le groupe TMF versus placebo, sans différence significative entre TMF et le placebo pour les effets indésirables graves.(47)(56)

De plus, si l'on compare les résultats présentés dans ce chapitre à ceux de Paramsothy *et al.* de 2017 « *Efficacité et Sécurité de la TMF chez les patients atteints de MICI* », on se rend compte, que les résultats sont comparables. En effet, les taux de rémission clinique et de réponse clinique dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique sont sensiblement proches.(47)(57)

### **2020 :**

L'étude de Zhou *et al.* a évalué l'efficacité et la sécurité des agents biologiques, du tofacitinib et de la TMF dans la rectocolite hémorragique via une revue systématique et une méta-analyse d'ECR.

Les résultats de l'étude ont montré :

- que tous les traitements évalués étaient plus efficaces que les placebos, sans différence statistique de l'efficacité entre agents biologiques, tofacitinib et TMF
- qu'à l'exception de l'infliximab, aucun traitement n'a augmenté la fréquence des effets indésirables par rapport aux placebos

En conclusion, cette étude met en lumière le fait qu'une utilisation de la TMF et du tofacitinib sont des alternatives prometteuses pour la prise en charge de la RCH.(47)(58)

Une autre étude, celle de Dang *et al.* (revue systématique avec méta-analyse) a analysé des ECR comparant la TMF et un traitement par probiotiques mixtes aux placebos dans la RCH. Les résultats ont montré une supériorité de la TMF et des probiotiques mixtes par rapport au placebo et ce, sans risque accru d'effets indésirables. Néanmoins, aucune différence statistique n'a été observée entre la TMF et les probiotiques en termes d'efficacité clinique.(47)(59)

## **En conclusion**

La présentation de cette revue systématique a démontré des effets positifs statistiquement significatif de la TMF versus placebo, pour une prise en charge des patients atteints de MICI.

De plus, grâce à l'analyse de plusieurs études quasi-expérimentales de haute qualité, non randomisées, il a été mis en évidence que la TMF semble être une alternative sûre (des taux de rémission et de réponse cliniques prometteurs).

Il a également été constaté que l'utilisation de matières fécales congelées provenant de donneurs universels peut être associée à de meilleurs résultats d'efficacité chez les patients atteints de MICI, en particulier ceux atteints de la maladie de Crohn.

La méta-analyse cumulative effectuée a mis en évidence une augmentation de la proportion de rémission clinique au cours des années évaluées. D'après la revue, cette augmentation serait probablement due aux améliorations apportées aux protocoles de TMF (critères plus stricts de sélection, de tri des donneurs, [etc]).

Il serait cependant utile de comparer l'efficacité de la TMF versus les traitements disponibles et non uniquement les placebos. Cela permettrait de comparer ces derniers entre eux et de pouvoir établir une stratégie thérapeutique robuste.

Ainsi, même si les résultats présentés dans les revues méta-analytiques semblent très encourageants, l'utilisation de la TMF chez les patients atteints de MICI nécessite d'être encore étudiée et il convient de rester prudent.

En effet, à ce jour, il existe encore trop peu d'études comparatives évaluant la TMF chez les patients atteints de MICI ce qui pourrait expliquer :

- que la proportion de rémission clinique n'a pas encore atteint la stabilité, d'après les résultats de la méta-analyse cumulative
- la position prudente des consensus et autorités qui même s'ils reconnaissent les résultats encourageants de la TMF, limitent son

utilisation aux ICD et, réservent son utilisation dans d'autres indications aux milieux de la recherche

Rappelons également que toutes les études analysées ont bien souvent des effectifs de patients assez faibles ce qui peut entraîner un biais des résultats observés.

A ce stade, il apparaît alors nécessaire d'effectuer des essais cliniques supplémentaires afin de potentiellement accroître les preuves de l'utilité de la TMF dans le traitement des MICI.

### **3. La réglementation de la Transplantation de Microbiote Fécal dans le monde**

Ces dernières années, la transplantation fécale suscite un vif intérêt dans la communauté scientifique. En effet, son étude nous permettrait de mieux comprendre le rôle du microbiote intestinal chez les personnes en bonne santé et chez celles en état pathologique. Le but étant ainsi d'apporter des solutions durables chez les patients souffrant parfois de lourdes pathologies telles que les MICI.

A ce jour, il n'existe pas de position commune internationale concernant la réglementation sur la transplantation de microbiote fécal. En l'état actuel des choses, on retrouve donc un éventail de statuts réglementaires allant de l'inexistant à strictement réglementé.(60)

De manière générale la seule indication validée et reconnue par les autorités au niveau de nombreux pays est l'utilisation de la TMF dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile*, ne répondant pas aux thérapies standards.

#### **3.1. La Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis**

##### **a) Statut réglementaire**

La Transplantation de Microbiote Fécal ou TMF répond à la définition du médicament au sens de l'article 201(g) du *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (21 U.S.C. 321(g)) selon laquelle elle « est destiné(e) à être utilisée dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies chez l'Homme ou est destiné(e) à affecter une structure ou toute fonction du corps humain».(61)

La TMF répond également à la définition d'un produit biologique, tel que défini à l'article 351(i) de la loi PHS (42 U.S.C. 262(i)) qui les définit comme étant « un virus, un sérum thérapeutique, une toxine, une antitoxine, un vaccin, du sang, un composant sanguin ou un dérivé, un produit allergène, une protéine ou un produit analogue, ou une arsphénamine ou un dérivé d'arsphénamine (ou tout autre produit

organique trivalent composé d'arsenic), applicable à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie ou d'un état des êtres humains ». (61)

En tant que produit biologique, la TMF administrée pour traiter une infection à *C.difficile* est donc soumise aux conditions d'autorisation énoncées à l'article 351 de la loi PHS (42 U.S.C. 262) qui exigent diverses licences. Il est toutefois exempté de ces exigences de licences lorsqu'il est administré conformément à une demande IND et en conformité avec les règlements IND énoncés dans le 21 CFR Part 312. (Voir 42 U.S.C. 262(a)(3)).(61)

## **b) Les Guidelines**

Le microbiome fécal prélevé sur des individus sains a fait l'objet de nombreuses études en vue de son utilisation actuelle dans le traitement de l'infection à *C.difficile*.(61)

### Les prémisses d'un consensus

Toutefois, en vue d'établir le profil d'efficacité et de sécurité de la TMF, l'Agence de Santé Américaine (FDA) ainsi que ses instituts nationaux de santé (NIH) ont monté en **mai 2013** un groupe de travail commun sur l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal (TMF) dans le cadre des infections à *Clostridium difficile*.

Au cours de ce workshop, les scientifiques ont émis des inquiétudes quant à l'application de la réglementation sur les *Investigational New Drugs* (IND) à la Transplantation de Microbiote Fécal (TMF). Selon eux, les exigences réglementaires sur les IND rendraient la TMF non disponible. Ils ont donc suggéré une approche réglementaire pouvant garantir l'accès et la disponibilité du produit de TMF.

**A la suite de ce workshop** et, en réponse aux inquiétudes émises par la communauté scientifique, la FDA a publié une *Guideline* ou **document de recommandations à implémentation immédiate**, spécifique à l'utilisation de la TMF dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récurrentes, ne répondant pas aux thérapies standards. (62)

Cette *guidance* n'a pas de caractère obligatoire sauf si elle décrit certaines exigences réglementaires ou légales. Elle a pour but de décrire la réflexion actuelle de la FDA sur le sujet et de donner des recommandations. (63)

Afin de répondre aux craintes énoncées, la FDA annonça qu'elle « entendait exercer un pouvoir discrétionnaire à titre provisoire en attendant que l'agence élabore un règlement approprié sur l'étude et l'utilisation de la TMF dans le cadre des *Investigational New Drugs* (IND) ».

Ce pouvoir de décision reposait alors sur 2 conditions principales préalables :

- 1) que le médecin traitant le patient obtienne le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal à propos de l'utilisation des produits de TMF.
- 2) que le consentement inclut, au minimum, une déclaration faisant état que l'utilisation des produits de la TMF (pour le *C.difficile*) est expérimental et que soient évoqués les risques potentiels, raisonnablement prévisibles de la TMF.(63)

Depuis la publication de ces recommandations en 2013, deux autres *drafts* sur la politique d'application des exigences relatives à la TMF ont été publiés en 2014 puis 2016, annulant et remplaçant le précédent en cas d'implémentation.

### Une ébauche de recommandations plus détaillées

Dans le registre fédéral du 26 février 2014, la FDA a annoncé une mise à jour du projet de *Guidance* de 2013. Un **draft, publié en mars 2014** a informé les membres de la communauté médicale et scientifique ainsi que les autres personnes concernées, que la FDA exercerait toujours un pouvoir discrétionnaire concernant les exigences IND applicables à l'utilisation de la TMF (dans le traitement des infections à *C.difficile* ne répondant pas aux thérapies standards) à condition :

- 1) que le médecin traitant le patient obtienne le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal à propos de l'utilisation des produits de TMF. (condition inchangée par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)
- 2) que le produit de la TMF soit obtenu d'un donneur connu du patient ou du professionnel de santé traitant le patient (nouvelle condition par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)
- 3) que le donneur et ses selles soient contrôlés et testés, sous la responsabilité du prestataire de santé agréé, afin de fournir un produit contenant du microbiote fécal de qualité pour traiter son patient. (nouvelle condition par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)(61)

Pour la première fois, dans ce projet de *Guideline*, fut introduit des requis sur l'origine du donneur, sa fiabilité et la qualité des selles utilisées.

Ce *draft* a fait l'objet de commentaires. La FDA en a reçu de nombreux positifs notamment, sur l'accès des patients à la TMF pour traiter le *C. difficile* et sur l'accès au produit de la TMF à partir de banques de selles. Cependant, d'autres s'opposent à la disposition selon laquelle le donneur doit être connu du patient ou du professionnel de santé qui le traite.

De plus, pour la FDA, centraliser la fabrication (préparation) de microbiote dans des banques de selles représente des problèmes de sécurité provenant du nombre limité de donneurs dont les selles serviraient à plusieurs patients. Ainsi, parmi les préoccupations de sécurité on compte la transmission d'agents infectieux et d'autres risques potentiels non identifiés liés à des changements du microbiome.

Par conséquent, la FDA n'a pas manifesté son intention à ce jour d'étendre son pouvoir discrétionnaire en matière d'application des exigences IND applicables aux banques de selles distribuant des produits de TMF.(61)

## Des recommandations toujours en cours d'élaboration

Le projet publié de mars 2014 n'a jamais été implémenté et a été remplacé par le **draft** « *Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies* » de 2016.

Dans ce document, la FDA informe les membres de la communauté médicale et scientifique et les autres personnes concernées qu'ils ont toujours l'intention d'exercer un pouvoir discrétionnaire dans les mêmes conditions que précédemment. Ces conditions étant toujours limitées au cadre du traitement des infections à *Clostridium difficile* ne répondant pas aux thérapies standards et, concerne les exigences relatives aux requis IND applicables à l'utilisation de microbiote fécal dans le cas des transplantations (TMF).

Ce pouvoir discrétionnaire s'étend toujours à certaines conditions citées ci-après :

- 1) que le médecin traitant le patient obtienne le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal à propos de l'utilisation des produits de TMF. (condition inchangée par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013 et au *draft* de 2014)
- 2) que le consentement inclut, au minimum, une déclaration faisant état que l'utilisation des produits de la TMF (pour le *C.difficile*) est expérimental ainsi qu'une discussion sur les risques potentiels, raisonnablement prévisibles de la TMF (condition inchangée par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)
- 3) que le produit de TMF ne soit pas obtenu d'une banque de selles (condition modifiée par rapport au *draft* de *Guideline* de 2014 et ajouté par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)
- 4) que le donneur et ses selles soient contrôlés et testés, sous la responsabilité d'un prestataire de santé agréé, afin de fournir un produit de TMF de qualité pour traiter son patient (condition inchangé par rapport au *draft* de *Guideline* de 2014 et nouvelle par rapport à la *Guideline* en vigueur de 2013)

Une banque de selles est définie comme un établissement qui collecte, prépare et stocke le produit de TMF, pour le distribuer à d'autres établissements, prestataires de soins de santé ou, autres entités en vue d'une utilisation dans le cadre d'une thérapie pour des patients ou dans le cadre d'une recherche clinique.

Un établissement qui collecte ou prépare des produits utilisés pour une TMF et ce, uniquement sous la direction de prestataires de santé agréés dont le but est de traiter leurs patients (ex : un laboratoire d'hôpital, une PUI) n'est pas considéré comme une banque de selles au sens des présentes lignes directrices de ce *draft*.

La FDA n'a donc pas l'intention d'étendre son pouvoir discrétionnaire pour l'application des exigences IND aux banques de selles qui distribuent des produits de TMF.

En effet, ces distributions sont soumises aux exigences selon lesquelles un sponsor, généralement la banque de selles, doit avoir un IND en vigueur avant de distribuer tout produit de TMF aux investigateurs, pour administration aux sujets, conformément au plan d'investigation en vertu de la loi sur le Service de Santé Publique (PHS) (42 USC 262 (a) (3)) et au 21 CFR Part 312.

Toutefois, comme décrit dans ce projet de recommandations, un sponsor IND peut demander une dérogation à la réglementation IND applicables aux investigateurs, pour les prestataires de santé agréés recevant un produit de TMF pour traiter les patients atteints de *C.difficile* ne répondant pas aux thérapies standards (cf 21 CFR 312.10).(61)

A ce jour, le *draft* publié en 2016 intitulé « *Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies* » n'est pas encore implémenté. Il a fait l'objet de commentaires et est toujours en cours de revue par la FDA. Une fois finalisé il remplacera la guidance de 2013 toujours effective.(62)

En d'autres termes, même si aucun règlement n'est publié à ce jour, la *Guideline* actuelle de 2013 et les *drafts* de 2014 et 2016 ont permis de montrer la réflexion et le cheminement de la FDA dont le but premier est de pouvoir garantir au mieux et de manière sécurisée l'accès à ce traitement.

### **c) Actualités**

De manière générale, les considérations générales de la FDA pour le dépistage des donneurs de selles, sont :

- que pour toutes indications confondues, les sponsors des études cliniques portant sur la sécurité et de l'efficacité de TMF devront enrôler des donneurs sains.
- que la détermination de l'état de santé du donneur comprendra généralement des questionnaires de santé, des analyses sanguines et des analyses sur les matières fécales prélevées (**cf annexe 5**)(62)

Toutefois, en juin 2019, la FDA a émis une alerte de sécurité à destination des professionnels de santé et des patients, suite au décès par infection à organismes multirésistants d'un patient immunodéprimé ayant bénéficié d'une TMF expérimentale.(64)

Dans cette annonce, la FDA fait état de nouvelles exigences à mettre en place pour tous les détenteurs de nouveaux médicaments expérimentaux (IND), pour la sélection des donneurs et ce au plus tard le 15 juillet 2019. (64)

Ces recommandations précisent notamment aux patients devant subir une TMF pour une infection à *C.difficile*, qu'ils doivent s'informer et comprendre les risques associés à ce type de transplantation. Pour les autres parties, la FDA a adressé une communication spécifique aux détenteurs d'IND (demande d'ajout de questionnaire et recherche de bactéries MDRO (à minima ESBL, VRE, CRE et SARM) et exclusion des personnes à risque (ex : professionnels de santé)).

Les échantillons de selles déjà récoltés ont dû eux, être mis en quarantaine jusqu'au retour de résultats négatifs pour les MDRO. (64)

En mars 2020, une deuxième alerte de sécurité est parue par la FDA afin d'informer les prestataires de santé et les patients du risque potentiel d'infections graves ou mortelles lié à l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal (TMF). Cette fois, les pathogènes mis en cause sont EPEC et STEC, deux bactéries appartenant à la famille de *E.coli*.

Suite à cette deuxième alerte, la FDA a renforcé ses recommandations similaires à celles établies en juillet 2019 qui s'étendent maintenant à l'analyse d'autres pathogènes. Autre point important, ces recommandations sont étendues à toute utilisation de TMF ; que ce soit dans le cadre d'une demande de nouveau médicament expérimental (IND) déposée auprès de la FDA ou dans le cadre de la politique discrétionnaire de la FDA.

Dans tous les cas, depuis l'établissement des *guidelines* en 2013, la FDA encourage les professionnels de santé et les patients à signaler tout événement indésirable ou effets secondaires liés à l'utilisation de ces produits au programme *MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting* de la FDA.(65)(66)

**En conclusion**, la TMF a actuellement le statut de médicament et est soumise aux requis habituels de demande d'autorisation de pratiquer des essais cliniques (IND), en vue de justifier les indications pour une éventuelle demande d'AMM. La seule exception faite par les autorités américaines concerne les patients atteints d'infection à *C.difficile* ne répondant pas aux thérapies standards (sous réserve que les conditions énoncées par la *guideline* de 2013 ainsi que les recommandations additionnelles de 2019 et 2020 soient respectées).

Au vu des problèmes de sécurité qui sont apparus, il devient urgent pour les autorités d'instaurer un cadre bien défini pour l'utilisation de la TMF notamment sur le long terme, pour permettre la recherche et le développement de son utilisation dans d'autres indications telles que les MICI.

### **3.2. Health Canada**

#### **a) Statut réglementaire**

L'approche de l'autorité de santé canadienne est prudente et similaire à son voisin américain. (67)

L'autorité de santé canadienne appelée « Santé Canada » définit un médicament (ou un agent thérapeutique) comme une « substance (ou un mélange de substances) ayant des propriétés diagnostiques, préventives ou thérapeutiques ».

Un médicament « biologique » est « fabriqué dans ou par des systèmes biologiques ou des systèmes vivants et diffère des médicaments thérapeutiques (fabriqués par des procédés synthétiques/chimiques) », il a donc des exigences réglementaires différentes et plus strictes notamment dû à sa complexité (fabrication, contrôle qualité).(68)

Aujourd'hui encore, Santé Canada considère la TMF comme un "nouveau médicament biologique" et ce quelle que soit son indication. Elle est donc soumise à la même réglementation que celle des produits pharmaceutiques biologiques qui correspond à la réglementation conventionnelle sur les produits pharmaceutiques, plus certaines exigences spécifiques empruntées à la réglementation sur les cellules, les organes et les tissus (ex : sélection des donneurs, étiquetage des lots).(67)(68)

Pour ce type de médicaments, les demandes d'autorisation relèvent de la Direction des Produits Biologiques et des Thérapies Géniques (DPBTG) de Santé Canada qui évalue le rapport bénéfice/risque du produit. Cette évaluation s'effectue dans le cadre d'une demande d'essai clinique (DEC) et porte sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit.(68)

## **b) La Guideline(69)**

En mars 2015, Santé Canada publie un guide intitulé « *Fecal Microbiota Therapy Used in the Treatment of Clostridium difficile Infection Not Responsive to Conventional Therapies* » qui a subi plusieurs mises à jour en 2015, 2016 et 2019 y ajoutant les requis sur les tests de dépistage des donneurs et enfin, en mars 2020 suite à la situation sanitaire actuelle (COVID-19).

Ce projet de recommandation donne une interprétation provisoire des exigences réglementaires relatives à la TMF uniquement dans le cadre des infections à *C.difficile* récurrentes ne répondant pas aux thérapies standards ; seule indication validée par Santé Canada comme pouvant être utilisée hors des dispositions réglementaires applicable aux médicaments biologiques.

Le champ d'application de cette politique concerne les exigences en matière d'essais cliniques et est limitée à la TMF classique (fraîche ou congelée) utilisée dans le traitement des patients atteints d'ICD ne répondant pas aux thérapies conventionnelles.

Cette politique provisoire ne s'applique pas aux TMF suivantes :

- TMF produite à partir d'une seule ou de plusieurs souches de micro-organismes en utilisant une culture in vitro ou un système d'expansion
- TMF contenant un nouvel excipient (ex : 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 suffisantes de son application
- TMF utilisée dans une étude clinique comparative

Dans les cas où les circonstances ci-dessus s'appliquent, une demande d'essai clinique (DEC) doit être soumise et autorisée par Santé Canada, avant toute utilisation de la TMF.

Cette politique provisoire ou plutôt dérogatoire, car toujours en place à ce jour est néanmoins couverte par les conditions qui sont les suivantes :

- 1) Que le professionnel de santé obtienne le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal agissant en son nom pour utilisation de la TMF
- 2) Que les matières fécales utilisées pour préparer la TMF soient obtenues à partir d'un seul donneur, connu soit du patient, soit d'un professionnel de santé traitant le patient. Par conséquent, les fèces regroupées provenant de plusieurs donneurs ne doivent pas être utilisés pour préparer le TMF.

- 3) Les matières fécales d'un donneur qui risque de transmettre une maladie infectieuse et/ou un agent pathogène nocif au receveur ne sont pas utilisées pour préparer une TMF.
- 4) La sélection des donneurs est effectuée à l'aide de questions visant à identifier les donneurs qui peuvent être actuellement ou récemment infectés par le SARS-CoV-2. La sélection des donneurs doit inclure si oui ou non le donneur a eu ou a des symptômes suggérant une infection par le SARS-CoV-2 depuis le 1er décembre 2019. La sélection des donneurs doit inclure les antécédents de voyage et les contacts avec des personnes infectées.
- 5) Les donneurs doivent faire l'objet d'une sélection approfondie de toutes les maladies transmissibles qui sont pertinentes. D'autres considérations peuvent être prises en compte pour les donneurs apparentés et les donneurs en cohabitation. De plus, utilisant une approche basée sur le risque, les donneurs doivent également être testés pour détecter d'autres pathogènes intestinaux et agents de maladies infectieuses qui pourraient être nocifs pour le receveur. La sélection des donneurs peut inclure et ne pas être limitée aux micro-organismes et maladies telles que le SRAS-CoV-2, le VIH-1/2, les Hépatites B et C, les HTLV-I/II, la syphilis, l'*Helicobacter Pylori*, les agents pathogènes entériques (ex : *Shigella*, espèces de salmonelles, *Yersinia*, *Campylobacter*, *E.coli* 0157-H7, *Plesiomonas*, *Aeromonas*, toxines de *shiga*), les organismes multirésistants aux médicaments (à minima résistants à la vancomycine entérocoques (VRE), *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA), les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (ESBL) et les entérobactéries résistantes au carbapénème (CRE)), la *Vibrio*, la *Listeria*, les norovirus, rotavirus et adénovirus, l'ova, les protozoaires et les parasites, au paludisme, à la maladie de Chagas, à la babésiose, à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, aux maladies liées aux prions provenant des greffes de dure-mère, à la gonorrhée, au Chlamydia et au cancer.

En résumé, le donneur doit être en bon état de santé au moment du don de selles pour la TMF. Des vérifications nécessaires au don et à la préparation de produits contenant des matières fécales doivent avoir été effectuées via des questionnaires (antécédents médicaux, mode de vie [etc]), des tests sanguins et sur les selles. Les tests doivent être effectués par un laboratoire compétent et dans des délais raisonnables et appropriés garantissant une détectabilité maximale des éventuels maladies et microorganismes infectieux

- 6) Le professionnel de santé doit s'assurer que des dossiers sont tenus à la fois sur le donneur et le receveur notamment pour des questions de sécurité et de traçabilité en cas par exemple de transmission de maladie.

Ce guide rappelle également que les professionnels de santé, l'hôpital et les établissements de santé sont responsables des choix qu'ils effectuent en matière de soins même si, ils sont généralement encadrés par une législation provinciale et/ou soumis à certaines obligations (ex : la loi de la «*Food and Drugs Act*», leur fabrication, leur importation ou encore leur vente).

Dernier point, ce guide encourage la soumission préalable d'une notification à la direction BGTD (ou DPBTG en français) de Santé Canada, afin de les informer d'une utilisation de TMF pour l'indication rICD. Elle rappelle également qu'en vertu de l'article 23 de la *Food and Drugs Act* des inspecteurs agréés sont autorisés à inspecter la conformité des différents sites.(69)

En résumé, seule l'indication de la TMF dans le traitement des rICD, ne répondant pas aux thérapies standard, est autorisée hors demande d'essai clinique. Pour toutes les autres indications, une demande DEC doit être effectuée auprès de Santé Canada.(69)

### **3.3. L'Europe(60)**

#### **a) Statut réglementaire européen**

En 2012, le groupe d'experts des autorités compétentes en matière de substances d'origine humaine de l'Union européenne a conclu que la TMF ne rentre pas dans le champ d'application de la Directive européenne sur les tissus humains 2004/23/CE (70)(71).

Cependant, face à l'incertitude quant au statut réglementaire de la TMF dans l'Union Européenne, cette question fut réexaminée en 2014 au cours des discussions concernant le statut réglementaire du lait humain et du don de fèces par le groupe d'experts des autorités compétentes sur les substances d'origine humaine.(71) Conjointement, la Commission Européenne s'est alors engagée à consulter son service juridique en posant les 2 questions suivantes :

- 1) *Le lait humain et/ou les matières fécales doivent-ils être considérés comme relevant du champ d'application de la Directive 2004/23/CE sur les tissus humains ?*
- 2) *Dans la négative, ces substances pourraient-elles être réglementées dans le cadre du mandat défini à l'article 168(§4), du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne ?*

Pour rappel, pour être conforme à la Directive 2004/23/CE, une substance doit être soit un "tissu" ou soit une "cellule" et elle doit être destinée à une "application humaine". (71)

D'après la Commission Européenne, ces deux critères peuvent être considérés comme remplis puisque le lait et les matières fécales contiennent tous deux des "cellules". Cependant, étant donné que les fèces et le lait humain ne sont pas administrés en tant que "cellules" humaines mais pour d'autres de leurs composants (ex : les nutriments pour du lait humain ou les bactéries/composants bactériens pour le cas des fèces), la Commission Européenne a conclu que la Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) n'est pas couverte par la directive 2004/23/CE.(71)

En conséquence, la Commission Européenne soutient le fait que les États Membres sont libres de réglementer la transplantation de microbiote fécal au niveau national (71)(72). A ce jour, peu d'États Membres de l'UE ont imposé des exigences réglementaires en matière de transplantation de microbiote fécal et la plupart des pays européens n'ont aucune réglementation sur la transplantation de microbiote fécal.

**b) Le « *European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice* »(43)**

En 2017, des *Guidelines* émanant d'un consensus européen composé de 28 experts de 10 pays ont vu le jour. Ces derniers ont collaboré dans le cadre de groupes de travail distincts et selon un processus fondé sur des données probantes, afin de fournir des déclarations sur les questions clés suivantes : indications de la TMF ; sélection des donneurs ; préparation des matières fécales ; gestion clinique et distribution des matières fécales et exigences de base pour la mise en place d'un centre de TMF.

Les recommandations ont été publiées en fonction des meilleures preuves disponibles, afin de servir de guide aux médecins qui prévoient de mettre en œuvre la TMF. Elles avaient pour but de soutenir la large disponibilité de la procédure, de discuter d'autres questions relatives à la TMF et de promouvoir la recherche clinique future dans le domaine de la manipulation des microbiotes intestinaux. Ce rapport de consensus recommande fortement la mise en place de centres de TMF pour le traitement de l'infection à *C. difficile*, et trace également les lignes directrices de la technicité, de la réglementation, des exigences administratives et de laboratoire.

Les directives et recommandations faisant autorité ont été publiées sous forme d'avis d'experts. Un processus rigoureux et formel basé sur des preuves pour diriger le large éventail de pratiques de la TMF n'a pas encore été réalisé. L'objectif final est d'encourager et de stimuler la diffusion de la procédure et de promouvoir la poursuite de la recherche clinique dans ce domaine.

### Indication(s) de la TMF :

La TMF est recommandée comme option de traitement pour les cas de rICD légers et graves.

Le groupe d'experts a pris en compte d'autres indications cliniques pour une utilisation possible de la TMF dans la pratique clinique, telles que les MICI, le SII, les troubles métaboliques, la pédiatrie, mais pour aucune d'entre elles n'est apparue une recommandation fondée sur des preuves scientifiques, sauf dans un contexte de recherche.

### Sélection des donneurs :

Afin de réduire et de prévenir tout événement indésirable lié aux matières fécales infusées et ainsi garantir la sécurité des patients, ce guide recommande de mettre en place un processus de sélection des donneurs afin de récolter les matières fécales les plus qualitatives possibles.

⇒ Le 1<sup>e</sup> entretien

Un 1<sup>e</sup> entretien médical avec remplissage d'un questionnaire afin d'exclure tous les antécédents médicaux et facteurs de risques représentant un danger pour le patient receveur de TMF. Malgré le faible niveau de preuves apportées, les experts recommandent fortement son utilisation notamment parce qu'il permet d'exclure les problèmes non détectables par les tests sanguins et les analyses de selles. Ces critères (**cf annexe 6**) ont été choisis et sont basés sur ceux utilisés pour les greffes tissulaires allogéniques.

Enfin, pour réduire le risque de comorbidité des donneurs, il convient de privilégier les personnes âgées de moins de 60 ans (conseillé mais non obligatoire afin de ne pas exclure le recours à des proches sains, uniquement pour une raison d'âge).

⇒ Le 2<sup>e</sup> entretien

Les donneurs sélectionnés doivent se soumettre à un nouvel entretien le jour du don, afin de vérifier l'apparition récente de tout problème potentiellement dangereux (**cf annexe 7**). Malgré le faible niveau de preuves apportées, les experts recommandent fortement son application. De plus lors de cet entretien, il est recommandé de vérifier à nouveau les informations fournies au précédent entretien afin de garantir la procédure la plus sûre possible.

Une alternative proposée par ce consensus consiste à collecter les selles des donneurs juste après les résultats des analyses et de les congeler et les stocker (en cas de questionnaire non exploitable). Naturellement, le centre devra posséder

l'expertise en matière de gestion de matériels congelés et disposer d'une banque de selles autorisée.

⇒ Les tests sanguins et fécaux

Les donneurs doivent se soumettre à des tests sanguins et fécaux au maximum 4 semaines avant le don (**cf annexe 8**). Si aucun changement n'est à noter dans l'état de santé du donneur et en l'absence de circonstances spécifiques, les tests peuvent être répétés dans 8 semaines. Malgré le faible niveau de preuves apportées, les experts recommandent fortement ces tests. L'objectif principal de ces tests est de vérifier que le donneur n'est pas atteint de maladies infectieuses potentiellement transmissibles au receveur de la TMF.

Certains tests devraient être rendus obligatoires et d'autres facultatifs en fonction :

- des zones géographiques (ex : Ac du HTLV-1 et HTLV-2, *strongyloïdose*),
- des conditions cliniques du/des receveur(s) (ex : le CMV, Cholera, Listeriose, *Isospora* et *Microsporidia* dans le cas de receveurs immunodéprimés)
- des antécédents médicaux des donneurs (ex : calprotectine : marqueur d'inflammation intestinale dosé dans les selles, il est également outil diagnostique dans les MICI).

Bien qu'on ne dispose d'aucune connaissance sur la transmission par TMF pour certains pathogènes potentiels (comme le HTLV), le panel d'experts a souhaité élargir les limites des tests afin de garantir un profil de sécurité maximal aux patients.

⇒ Le choix du donneur

Les donneurs peuvent être apparentés ou non apparentés lorsque l'indication de la TMF est effectuée pour traiter les infections à *C.difficile*. Pour les autres indications, ce choix peut être dicté par des besoins spécifiques (traitement d'une pathologie d'origine/avec des facteurs génétiques, disponibilité des dons [etc]).

D'après les preuves disponibles, il n'y a pas de différence significative entre les donneurs sélectionnés par le patient et les donneurs anonymes.

L'utilisation de donneurs sains non apparentés peut être utile dans les centres pratiquant la TMF afin de satisfaire la demande (grand nombre de patients traités). La disponibilité des échantillons d'une banque de selles dans ces centres est de la plus haute importance.

### **Préparation des matières fécales :**

Pour la transplantation de microbiote fécal (TMF), deux types de matières fécales peuvent être utilisés : fraîches ou congelées.

- Pour les matières fécales fraîches les étapes générales recommandées (**cf chapitre sur la TMF**), publiées dans le consensus sont basées sur ce qui a été précédemment décrit mais n'a jamais été rigoureusement testé. Il n'existe pas d'études comparant les différents protocoles de préparation de matières fécales fraîches. Néanmoins, les protocoles utilisés dans les différentes études (dans les ICD) sont comparables et permettent d'obtenir un niveau de preuves suffisant sur le type de protocoles appropriés pour une préparation de matières fécales fraîches.
- L'approche de la TMF basée sur les matières fécales congelées (**cf chapitre sur la TMF**) est essentielle au développement d'une banque de selles. En effet, elles constituent le moyen optimal de standardiser le processus de TMF et permettraient la disponibilité des selles à la demande, sans les retards associés aux nouveaux dépistages.

Des ECR comparatifs ont montré une efficacité similaire de la TMF réalisée avec des échantillons de matières fécales fraîches et congelées (dans le traitement des rCDI).

### **Gestion clinique du patient :**

Un certain nombre de recommandations cliniques ont été émises afin de préparer le patient à recevoir la TMF dans le cadre des infections récurrentes à *C.difficile*.

Elles portent sur :

- l'utilisation d'antibiotique pré transplantation (DCI, durée, [etc])
- la nécessité d'un lavement ou non, en fonction de la voie d'administration

Dans les indications autres que les infections récurrentes à *C.difficile* telles que les MICI, il n'existe pas de données de haute qualité pour étayer une recommandation, même si un traitement préalable par antibiotiques pourrait potentiellement augmenter la réponse clinique à la TMF.

### **Voie d'administration, de distribution des matières fécales :**

Afin de garantir au mieux la sécurité des patients, ces recommandations précisent les différentes voies d'administration (supérieure ou inférieure), de distribution des matières fécales (par coloscopie, par lavement, par fibroscopie, par voies naso-gastrique, naso-jéjunal ou de gastrostomie) ainsi que leurs avantages et les points clés/précautions à prendre pour la TMF.

Pour exemple, dans la TMF via coloscopie, il est préconisé pour des raisons de sécurité d'effectuer le dépôt de la suspension de microbiote fécal au niveau du colon droit car en cas de colite sévère la suspension de microbiote fécal peut être éliminée dans le colon gauche. Autre exemple, la TMF par lavement peut être utilisée en cas

de contre-indication via coloscopie ou encore parce que le succès clinique peut être augmenté avec des lavements répétés.

⇒ Nouveau conditionnement pour administration par voie orale :

Le protocole avec utilisation de capsules contenant des préparations fécales donne des résultats variables et est jusqu'à présent à l'étude.

Cette approche pourrait augmenter la disponibilité de la thérapie par TMF (accès et adhésion des patients). Cependant, des résultats concluants font défaut du fait qu'aucun essai comparatif n'a encore été réalisé. Ainsi, aucune recommandation n'a été émise dans ce guide.

De plus, une surveillance à court et long terme est préconisée même si cela n'est fortement recommandé que dans les cas des TMF en traitement aux infections par *C.difficile*.

### **Exigences de base pour la mise en place d'un centre de TMF :**

Les recommandations émises par les experts concernant les exigences de base à avoir pour une mise en place d'un centre de TMF sont les suivantes :

#### **1. Exigences et installations cliniques**

- Mise en place de centres de référence dans les hôpitaux compétents (permettrait de réduire la charge des soins de santé ou encore de standardiser le protocole de TMF)
- Formation du personnel aux procédures de TMF composées de 3 parties :
  - ⇒ La clinique (la sélection des donneurs et des patients)
  - ⇒ La prise en charge des patients après une TMF
  - ⇒ La TMF avec apprentissage des différentes voies d'administration (ex : par lavement, via coloscopie, via sonde nasoduodénale/nasojéjunale, [etc]) et formation microbiologique (préparation de matières fécales fraîches et congelées).
- Le personnel doit être multidisciplinaire (gastro-entérologues, des microbiologistes et des médecins spécialistes des maladies infectieuses) pour rassembler les expertises différentes et complémentaires
- Mise en place et disponibilité des installations générales (service d'endoscopie, un service clinique et une clinique de jour) afin de pouvoir pratiquer la TMF en milieu hospitalier ou en ambulatoire
- La gouvernance clinique, obligatoire pour traiter les questions administratives telles que les autorisations, les remboursements, [etc]

## 2. Exigences et installations microbiologiques

- Le traitement sécurisé des échantillons humains (sang et selles) est obligatoire (aliquotage, stockage, préparation des fécès) ; la mise en place de SOP et leur suivi permet d'éviter les écarts et de maintenir la sécurité.
- Conservation de la documentation pendant au moins dix ans ; ce qui permet d'avoir une sécurité à long terme.

## 3. Exigences réglementaires

- La mise en place de registres pour collecter les données (sur les indications, les procédures, l'efficacité et les profils de sécurité) ; pour exemple *l'American Gastroenterological Association* a établi un registre financé par les NIH pour suivre les résultats des patients associés à la TMF. Le but étant de protéger les patients et de guider l'exploration scientifique grâce aux sources d'informations à court et à long terme sur la pratique clinique de la TMF.
- Le cas échéant, des règles nationales spécifiques devraient être suivies car une classification réglementaire commune n'a pas à l'heure actuelle été établie en Europe. Par exemple, plusieurs pays ont introduit des règles nationales et d'autres exigent de se conformer à la directive européenne 2004/23 sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules.

Des tableaux résumés des recommandations sont disponibles en **annexe 11**. Ils précisent le niveau de qualité de preuve scientifique (solide, modéré ou faible) (**cf annexe 9**) et le niveau de recommandation des experts (fort ou faible) (**cf annexe 10**).

En conclusion, ce consensus européen qui fait état de nombreuses recommandations, indique que la seule indication clinique pour laquelle il existe des preuves suffisantes du bénéfice d'une mise en œuvre de TMF en pratique clinique est l'infection à *C.difficile*. Pourtant fortement recommandée, la mise en place de centres de TMF reste complexe principalement du fait qu'une réglementation mondiale claire n'est à ce jour pas établie, en particulier en Europe.

### c) Des prises de positions nationales

#### La Belgique

Le Conseil supérieur de la santé Belge a fait valoir en 2015, qu'une ou plusieurs substances actives actuellement inconnues les incitent à considérer les microbiotes fécaux comme un tissu issu du corps humain.

Cependant, le Conseil supérieur de la santé Belge a également reconnu en mars 2015 que dans le futur, le microbiote fécal pourrait évoluer vers le statut de médicament lorsque le produit deviendrait un produit plus spécifique concernant la

composition de la (des) substance(s) active(s) le composant ou avec la possibilité d'un processus de fabrication industrielle.(73)

## **La France**

L'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) définit le microbiote fécal comme un médicament et publie, en mars 2014 un rapport (mis à jour en 2016) intitulé « *La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques* ». (60)(74)

A l'heure actuelle, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il doit être considéré comme un médicament conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, qui définit un médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...]* ». (35)

A ce stade précoce de développement de ce produit et en l'absence d'autorisation de mise sur le marché, celui-ci peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique), ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1 du même code). (35)

En conclusion, le microbiote fécal répond à la définition d'un médicament dont la préparation relève de la responsabilité d'une Pharmacie à Usage Intérieur. L'encadrement du risque pour un patient faisant l'objet d'une transplantation de microbiote fécal repose sur les éléments suivants :

- 1) Utilisation dans le cadre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM
- 2) Sélection rigoureuse et standardisée des donneurs : questionnaire, entretien médical et dépistage d'agents infectieux dans le sang et les selles
- 3) Traçabilité du produit(35)

## **L'Autriche**

L'Autriche a quant à elle, le point de vue le plus libéral : l'Office Fédéral pour la Sécurité des Soins de Santé affirme que la transplantation de microbiote fécal doit

être considérée comme une intervention thérapeutique, ne s'appliquant pas explicitement à la définition d'un médicament telle que spécifiée dans la loi autrichienne sur les médicaments, ni à la loi sur les dispositifs médicaux ou à celle sur les transplantations.

Afin de fournir des conseils aux médecins, la Société Autrichienne de Gastroentérologie et d'Hépatologie, en coopération avec la Société Autrichienne des Maladies Infectieuses et Tropicales et l'Agence Autrichienne pour la Santé et la Sécurité Alimentaire, a publié en 2014 une directive consensuelle sur la transplantation de microbiote fécal intitulée « *Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation, stool transplantation*“: *consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine* ». (60)

Ce consensus vise à fournir des instructions aux médecins qui souhaitent utiliser la TMF, sur l'indication, la méthodologie et la sélection des donneurs sur la base de la littérature médicale actuelle. Les directives recommandent en outre, que la TMF ne puisse être utilisée que par les médecins et, que pour certaines indications et sous réserve de précautions de sécurité.

A ce jour, par manque de preuves suffisantes, pour une utilisation de la TMF dans d'autres indications que celle de l'infection par *C.difficile*, la directive recommande d'utiliser le cadre des essais cliniques. (75)

Ainsi, en Autriche, la TMF est disponible hors du cadre des essais cliniques uniquement pour les patients souffrant d'une infection à *C.difficile*.(60)

## **Le Danemark**

Au Danemark, la 1<sup>e</sup> réglementation de la TMF date de 2015 et l'associe à la loi danoise sur les tissus (*Danish Tissue Act*) qui, dérive de la Directive Européenne sur les Tissus et les Cellules (EUTCD).

En février 2016, les autorités sanitaires danoises ont annoncé que la base juridique permettant de régir la TMF était insuffisante. Pourtant, aucun changement n'a été effectué. Les recommandations actuelles précisent de se conformer aux directives présentées dans la loi danoise sur les tissus, bien qu'elle ne mentionne pas la nécessité d'une surveillance réglementaire active.

La principale nécessité est donc d'établir des procédures sur la méthodologie, les standards utilisés pour une mise en œuvre de la TMF, la sécurité et son suivi associés qui font actuellement défauts afin de se conformer à la législation en vigueur.(44)

## Le Royaume-Uni

A ce jour, la TMF est considérée comme un médicament non biologique et les produits de TMF doivent être fabriqués conformément aux directives de l'Autorité de Santé britannique, la « *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* » (MHRA) sur la réglementation des médicaments à usage humain.(76)(77)

Tous les centres qui traitent et distribuent des produits de TMF doivent suivre les exigences légales de MHRA et, si nécessaire, obtenir les licences appropriées avant de mettre en place un service de TMF.

Il existe une exception si la TMF est fournie uniquement à un patient nominatif au sein d'une seule organisation, une exemption peut être effectuée à condition de pouvoir garantir une gestion et une traçabilité appropriées.(77)

En mars 2014, le NICE a publié, des directives générales sur la transplantation de microbiote fécal pour les infections récurrentes à *Clostridium difficile*.

Les recommandations du NICE indiquent que les preuves actuelles de l'efficacité et la sécurité de la TMF pour les infections récurrentes à *Clostridium difficile* sont suffisantes. Cependant, certains prérequis sont établis par exemple, la nécessité d'obtenir le consentement du patient, de créer des dossiers confidentiels sur le donneur et le receveur qui doivent être tenus à jours, d'effectuer un dépistage des bactéries entériques pathogènes, des virus et des parasites pour les donneurs qui peuvent être des membres de la famille ou des donneurs universels.(78)

Cependant, suite à certains signaux d'alerte de sécurité émis par certains pays comme les Etats-Unis, une mise à jour des recommandations émises par le NICE est actuellement en cours.(79)

En 2018, un guide de recommandations sur l'utilisation de la TMF dans les rCDI ou autres indications a été publié (« *The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications : joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines* »).

Il a été effectué conjointement par la Société britannique de gastroentérologie (BSG) et de la « *Healthcare Infection Society* » (HIS) qui ont eu pour mission à travers l'élaboration de ce guide, de donner les lignes directrices sur l'utilisation de la TMF afin de garantir la sécurité des patients.

Pour exemple, on y trouve des recommandations sur la sélection des donneurs et des selles, sur le stockage et la préparation des selles ou encore sur les voies d'administration et l'efficacité de la TMF dans certaines pathologies autres que les rCDI.(80)

### **3.4. La Therapeutic Goods Administration (TGA) Australienne**

Le 14 septembre 2020, l'Agence de santé Australienne, la TGA, présente l'« *Australian Regulatory Guidelines for Biologicals (ARGB)* », directive réglementaire sur les produits biologiques.

Les produits de TMF sont définis dans le Règlement appelé « *Therapeutic Good Regulation 1990* » comme étant « une substance qui comprend, contient ou dérive de selles humaines et qui est destiné à être introduit chez un patient à des fins thérapeutiques ».

Sont inclus dans cette définition, les selles humaines fraîches ou congelées qui peuvent être introduites dans l'intestin à des fins thérapeutiques par différentes méthodes d'administration (par lavement rectal, par sigmoïdoscopie, par coloscopie et par sonde nasogastrique ou nasoduodénale). Sont également inclus dans cette définition, les selles humaines ayant subi un traitement pour permettre une ingestion orale (ex : encapsulées).(81)

#### **Statut réglementaire**

Tous les produits de TMF entrent dans le cadre des produits biologiques. Entrent également dans le cadre des agents biologiques, les produits dérivés des selles humaines qui sont significativement transformés.

La réglementation classe en 4 niveaux différents les produits biologiques fonction de leur niveau de risques.

A ce jour, les produits de TMF sont catégorisés en 2 classes : la classe 1 ou la classe 2.

#### **⇒ *Classe 1***

Un produit de TMF est un produit de classe 1 si :

- il est collecté par un professionnel de santé, sous la surveillance ou la direction ou conformément aux exigences, d'un médecin agréé, dans un État ou un territoire interne
- chaque étape ultérieure de sa fabrication est effectuée dans un hôpital, par le professionnel de santé sous sa supervision ou sa direction

Exception : si l'étape concerne le stockage ou l'analyse du produit biologique, auquel cas elle peut être effectuée par une personne sous contrat avec l'hôpital d'un État ou un territoire interne

- il est destiné à être utilisé par un receveur qui est un patient de l'hôpital sous couvert des soins cliniques du praticien hospitalier.

Les produits biologiques de classe 1 sont à faible risque et doivent disposer d'un niveau approprié de gouvernance externe (accréditation) et de surveillance clinique. (82)

### ⇒ *Classe 2*

Les produits biologiques de classe 2 sont les produits à faible risque.

Un produit TMF est susceptible d'être un produit biologique de classe 2 si :

- les produits TMF sont peu manipulés et sont fabriqués dans un établissement qui n'est pas un hôpital ou, qu'ils sont fabriqués dans un hôpital mais sont destinés à une utilisation dans d'autres cliniques ou hôpitaux.

Les produits biologiques de classe 2 doivent être inclus dans le registre australien des produits thérapeutiques appelé ARGT. Pour tous les établissements effectuant la fabrication ou des essais cliniques de TMF, une licence ou un certificat de fabrication GMP doit être détenu. (82)

Les produits thérapeutiques doivent être conformes à certaines normes internationales afin de garantir leur qualité. Cependant, il est parfois nécessaire d'émettre des normes à l'échelle du pays.

En Australie, les TGO pour *Therapeutic Goods Order* sont des ordonnances approuvées par un délégué ministériel après consultation. Ces ordonnances sont émises soit pour un type particulier de thérapeutique, soit pour spécifier un étiquetage, un emballage ou d'autres exigences particulières. (83)

Attention : quel que soit le niveau de traitement d'un produit de TMF, il est essentiel de respecter les exigences de sélection des donneurs incluses dans l'Ordonnance sur les produits thérapeutiques (Norme pour les produits de transplantation de microbiote fécal correspond à la TGO 105) 2020. La TGO 105 spécifie les exigences minimales pour le dépistage des donneurs et des produits afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits TMF. (84)

### **3.5. Un exemple asiatique : la Chine**

En Chine, le Ministère de la Santé a deux rôles principaux :

- assurer l'accessibilité des services de santé
- contrôler la qualité des services de santé fournis aux citoyens et aux visiteurs

L'autorité de santé chinoise est compétente en matière d'application de la réglementation de la TMF et de son contrôle continu et de sa pratique. Cependant, à ce jour, elle n'a pas indiqué son intention d'exercer cette autorité.

Les médecins pratiquant la TMF doivent à ce jour demander au préalable l'accord de leur gouvernement provincial. Il est cependant fait état de certaines difficultés de gestion du coût du traitement. En effet, la facturation des patients n'est pas autorisée dans le cadre de la politique chinoise. Les coûts connexes sont donc généralement pris en charge par le financement de la recherche. (67)

Une mise en place par le ministère de la santé contribuerait à faire progresser les efforts tant cliniques que de recherche, au bénéfice des patients et du système de santé dans son ensemble(67)

Depuis 2016, la Chine a formé un groupe d'experts afin d'établir un consensus sur la TMF, sous l'égide d'un comité appelé « *Gut Microbiota in Chinese Society of Gastroenterology* ». Ce groupe d'experts organise une réunion annuelle afin d'étudier les questions et les mises à jour, relative à la TMF. (85)

A ce jour, un consensus sur les normes des biobanques de selles a été rédigé conjointement par :

- l'association sur les biobanques de Chine « *Biobank Branch China Medicinal Biotech Association* »
- le comité de l'association « *the Digestive Biobanking Committee China Association of Medical Equipment* » sur les équipements médicaux et,
- le comité responsable du microbiome intestinal de la société de gastroentérologie de Chine « *the Gut Microbiome Committee China Society of Gastroenterology* »

Ce consensus a été rédigé grâce aux données récoltées dans différentes bases telles que « *the Clinical Biobank* », « *the Tentative biobanking standard of China Medical Biotechnology Association* » et les recommandations de l'ISBER « *Best Practices : Recommendations for Repositories* ». Ce dernier tient compte des consensus « *Ethical review of biomedical research in humans* » rédigés en 2016 par la commission nationale de la santé et du planning familial de la République populaire de Chine, de la Déclaration d'Helsinki et des recommandations internationales sur la recherche biomédicale et l'expérimentation impliquant les sujets humains, rédigés par *International* le Conseil des organisations internationales pour les sciences médicales.

Ce consensus a pour but d'émettre des recommandations sur la standardisation de la collecte, de la préparation et du stockage des échantillons de selles mais

également de tissus, de sang ou d'autres échantillons destinés aux études impliquant une utilisation de microbiote intestinal.(86)

A ce jour, plus de clarté sont attendues au niveau réglementaire notamment, de la part du Ministère de la Santé afin de permettre une avancée sur le plan de la recherche clinique, sur les bénéfices de cette utilisation chez les patients et sur le système de soins.(67)

## En conclusion

La Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) présente de nombreux défis réglementaires. En effet, il existe une hétérogénéité entre les différents pays (cf récapitulatif **tableau 5** ci-dessous) concernant le statut du microbiote fécal notamment, due aux manques de preuves et de recul sur son utilisation.

Ainsi, une des solutions qui pourrait être envisagée serait de se servir de l'expérience acquise de chaque pays afin de créer une classification internationale, propre à ce type de produit et ainsi harmoniser les pratiques et son suivi.

Regulatory classification	Characteristics	Example jurisdictions
Biological agent	Stringent regulation, restricted use. Recognised as complex mixtures that are not easily identified or characterised, but should be standardised. Often derived/isolated from living organisms. Sensitive to external environmental factors (e.g. temperature, exposure to light)	USA (investigational), Canada (investigational), Australia
Human cell/tissue product	Tiered regulation according to risk: low risk tier covers tissues and cells that are not 'substantially manipulated' e.g. traditional transplants, higher risk tier covers products and therapies subject to additional processes and manipulation.	Netherlands, Belgium, Italy
Medicinal product (non-biologic)	Variable regulation according to jurisdiction. Product is well characterised and should have well defined structure/mechanism of action. Pharmacokinetic and dose-ranging studies inform appropriate dosage.	UK, Ireland, France, Germany, Switzerland
Medical procedure/unregulated	Considered normal practice of medicine. Decisions regarding donor screening and processing are delegated to clinicians/institutions. Regulatory oversight is devolved or involves self-regulation with voluntary reporting of adverse events.	Austria, Denmark, Sweden, Finland

**Tableau 5 : Exemples d'approches réglementaires(76)**

## Conclusion générale

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique qui font parties des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin restent à ce jour incurables.

Malgré le panel d'options thérapeutiques à disposition, le besoin médical reste grandissant, notamment pour améliorer la qualité de vie des patients et la charge sociale, sanitaire et économique accrue que ces maladies engendrent dans le monde.

Nous savons aujourd'hui que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'étiologie et la pathogénèse de ces maladies et qu'il représente une stratégie séduisante pour une utilisation en tant que thérapie.

Ainsi, une identification progressive de nouveaux acteurs impliqués dans la dysbiose intestinale observée en outre, dans les MICI permet de comprendre et d'entrevoir des axes d'amélioration et/ou de développement de l'arsenal thérapeutique actuel.

Au cours de ces deux dernières décennies, l'utilisation de transfert de microbiote fécal dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile* a connu un succès spectaculaire et a révolutionné leur prise en charge. Suite à cet intérêt grandissant, la communauté scientifique et médicale s'est intéressée à une utilisation de la TMF dans d'autres pathologies.

En effet, des altérations du microbiome ont été associées à différentes pathologies d'ordre intestinal telles que la constipation, le syndrome de l'intestin irritable ou les MICI mais aussi, à des pathologies extra-intestinales comme le cancer, le syndrome métabolique ou encore les troubles neuropsychiatriques. Au fil du temps se sont donc développées des études sur l'utilisation de la TMF dans ces diverses pathologies.

Cette thèse avait pour but de faire un état des lieux sur l'efficacité thérapeutique de l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et, d'évoquer le statut réglementaire actuel de cette nouvelle thérapie.

L'analyse des différentes études sur l'utilisation de la TMF dans les MICI a montré à ce jour des résultats positifs et statistiquement significatifs. Cependant, ces études ont aussi pu révéler l'influence potentielle sur l'efficacité de certains paramètres tels que la voie d'administration, le type de MICI ou de selles transplantées.

Il est important de garder à l'esprit que la réalisation d'une TMF est d'une grande complexité tant sur le plan logistique que sur le plan de la grande variabilité inter et intra-individuelle du microbiote fécal transplanté.

Par ailleurs, même si les résultats présentés semblent encourageants notamment dans les pathologies des MICI, ils sont néanmoins à utiliser avec prudence.

En effet, un certain nombre de questions restent à ce jour en suspens notamment, à cause des disparités et du manque évident de réglementations harmonisées à l'échelle mondiale. La plupart des pays ne considère pas encore la TMF comme un traitement des MICI, mais autorise cependant son utilisation dans le cadre de la recherche clinique

Ainsi, différentes interrogations subsistent aujourd'hui à toutes les étapes du traitement :

- Avant la TMF, peut-on l'effectuer chez n'importe quel type de population (enfants, adultes jeunes ou âgés) ? Quel bilan précis doit-on réaliser chez le donneur ? Quel est le donneur idéal ? Quelle est la composition exacte du microbiote fécal ? Comment doivent-êtré préparées et stockées les selles ? Est-il nécessaire d'avoir des banques de selles nationales et/ou internationales ? Quel est son coût en fonction de la méthode utilisée ? L'accès aux soins peut-il être standardisé ?
- Pendant la TMF, comment doit être préparé le receveur ? Quelle est la voie d'administration idéale ? Doit-elle être administrée en période de poussée ou de rémission ?
- Après la TMF, la mise en place d'un système de pharmacovigilance spécifique, propre à la TMF doit-il être mis en place ? Si tel est le cas comment ? Quels sont les effets indésirables sur le long terme ? Peut-on transmettre des pathologies chroniques ?

Toutes ces questions qui sont actuellement sans réponses et/ou en cours d'études illustrent bien la nécessité de mettre en place des réglementations, des directives et des procédures claires et harmonisées entre chaque pays.

Ainsi, la situation sanitaire actuelle représente un des exemples clés qui a mis en évidence ces lacunes et, illustré les besoins réglementaires. L'épidémie de COVID-19 qui a exacerbé ces failles, a obligé les pays à prendre les devants et à définir certes dans l'urgence, des recommandations strictes associées à la situation actuelle.

Enfin, il convient d'espérer que l'avancée des recherches et l'expérience acquise au cours de ces dernières années, permettront de continuer le mouvement initié pour l'élaboration d'un cadre réglementaire approprié.

# MICI : MALADIE DE CROHN ET RCH

\* MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. RCH : Rectocolite hémorragique

NOMBRE DE MALADES :  
**10 MILLIONS DANS LE MONDE**  
**3 MILLIONS EN EUROPE**  
**250 000 EN FRANCE**

■ HAUTE  
■ INTERMÉDIAIRE  
■ BASSE



**8000 NOUVEAUX CAS  
CHAQUE ANNÉE**



**1 CAS DIAGNOSTIQUÉ TOUTES LES HEURES  
20 % SONT DES ENFANTS**

**QUEL ÂGE ?**

**PIC DE DIAGNOSTIC ENTRE 15 ET 35 ANS**



**Des maladies qui ont doublé  
chez les 13-19 ans**  
(www.sciencedirect.com)

**Une MICI chez l'enfant ou l'adolescent est souvent  
responsable d'un ralentissement de la croissance**



**CAUSES DE CES MALADIES : Aucune cause identifiée**

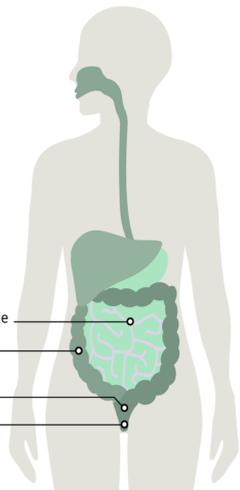
Plusieurs gènes de susceptibilité mais aussi des facteurs environnementaux sont suspectés ainsi que des modifications de la flore intestinale (sources : presse.inra.fr). De nombreuses études sont en cours, sur le rôle de l'environnement notamment : la pollution, les additifs alimentaires, les effets des antibiotiques durant l'enfance, l'hygiène de vie dans les pays industrialisés.

**PARTIES  
DU CORPS  
TOUCHÉES**

**CROHN :**  
Sur les différents segments du tube digestif de la bouche jusqu'à l'anus

**RCH :**  
Rectum  
Côlon

Intestin grêle  
Côlon  
Rectum  
Anus



**SYMPTÔMES**

**Inflammation du tube digestif provoquant :**

- Douleurs abdominales
- Diarrhées ( Entre 4 et 20 selles par jour)
- Impériosité des selles
- Perte d'appétit et amaigrissement
- Grande fatigue
- Fièvre



Alternance entre phase de poussée (**crise**) et de rémission



**SYMPTÔMES EXTRA DIGESTIFS**

L'inflammation peut se localiser en dehors de l'intestin et provoquer des manifestations rhumatismales, oculaires et/ou cutanées

**2 MALADIES QUI NE SE GUÉRISSENT PAS**

**Objectif des médicaments existants :**

**Agir sur la poussée de la maladie selon la sévérité des lésions**

Aminosalicylés, corticoïdes,  
immunomodulateurs, biothérapies



**Chirurgie :**

**Elle n'est pas curative mais peut soulager les malades**

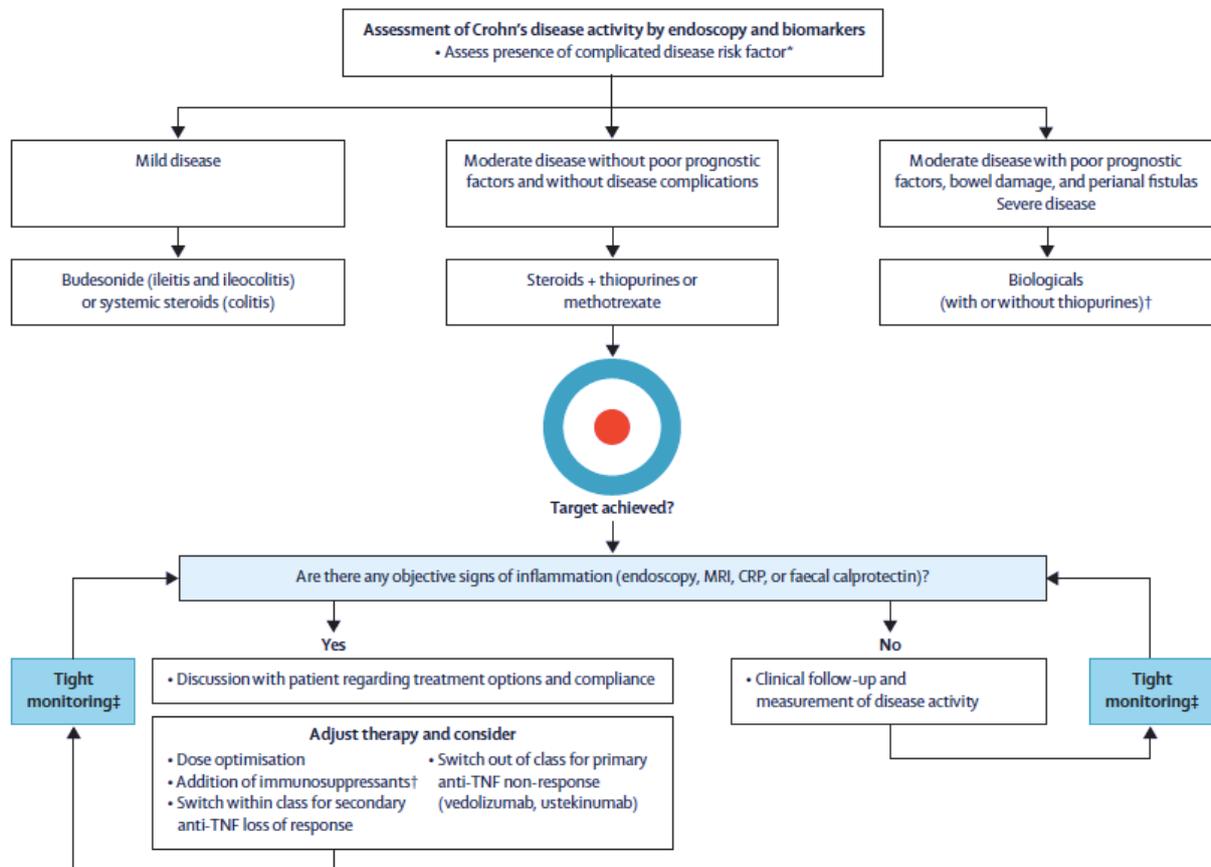
**CROHN :** 1 Malade sur 2 est opéré dans les 10 ans suivant le diagnostic

**RCH :** 1 Malade sur 3 dans les 20 années suivant le diagnostic (source : www.proktos.com)



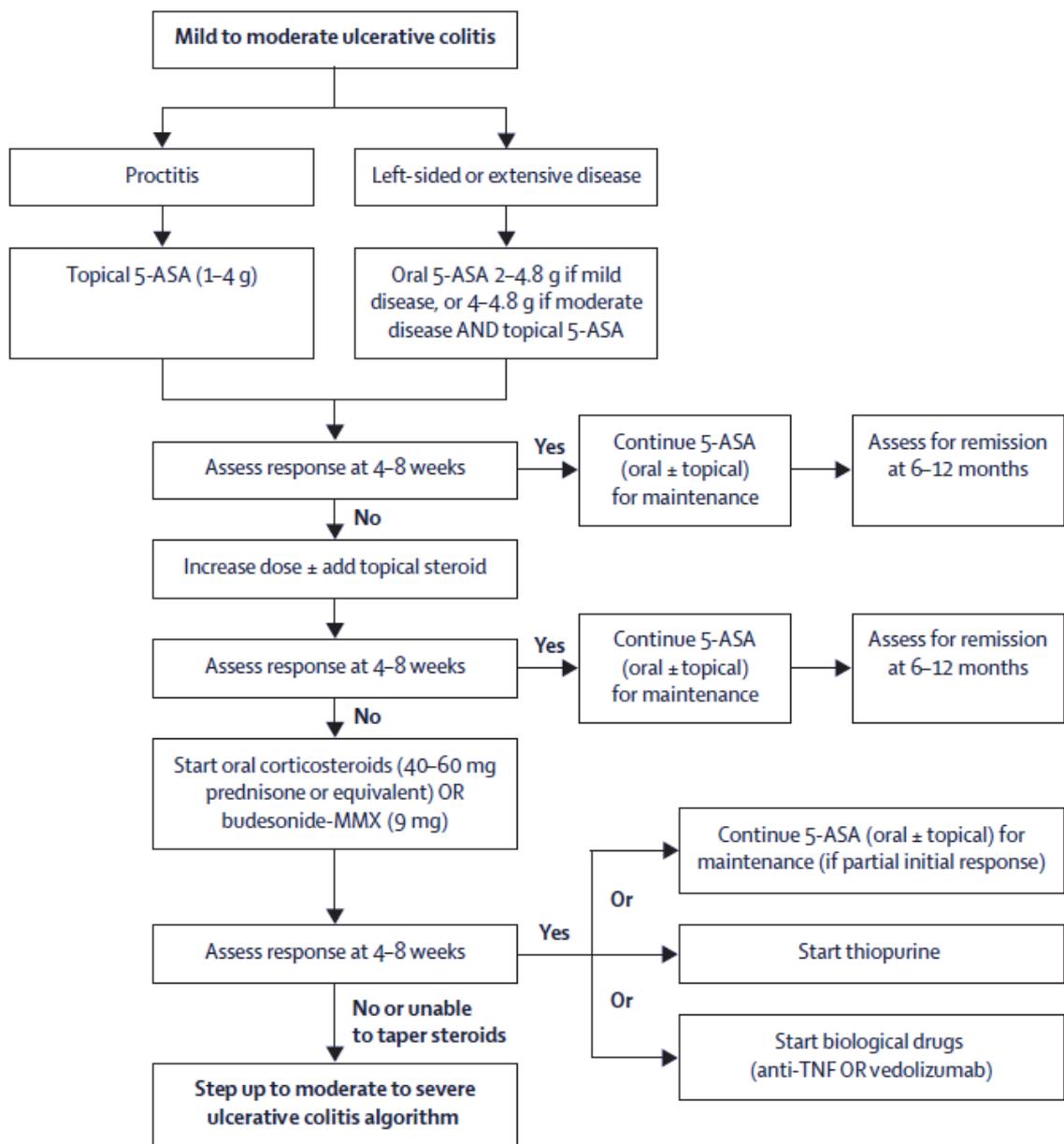
# Annexes

## Annexe 1



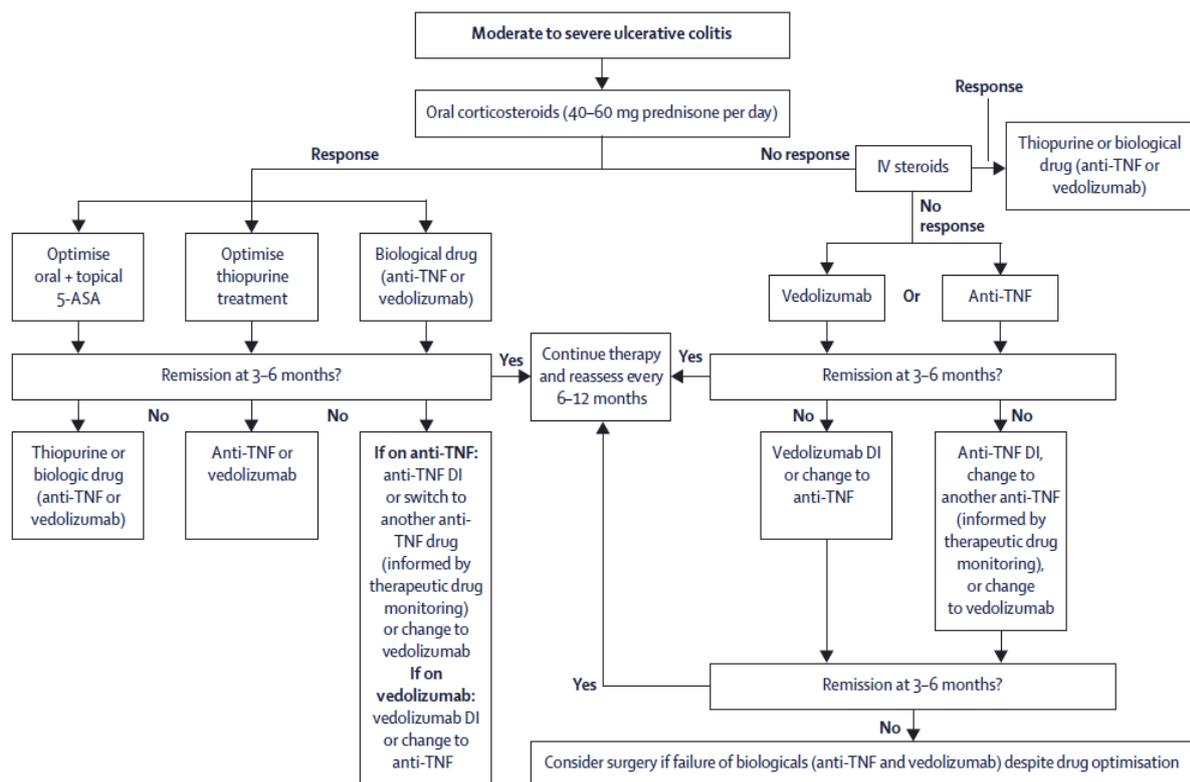
Proposition d'algorithme pour le traitement de la maladie de Crohn basée sur l'approche treat-to-target(10)

## Annexe 2



Proposition d'algorithme pour le traitement des formes légères à modérées de la rectocolite hémorragique(13)

### Annexe 3



Proposition d'algorithme pour le traitement des formes modérées à sévères de la rectocolite hémorragique(13)

## Annexe 4

Author	Study type	Country	Number of Patients	FMT indication	Donor	Type of stool	Administration route <sup>†</sup>
Kump, 2018 [17]	Quasi-experimental	Austria	27	Ulcerative colitis	not specified‡	fresh	upper or lower
Goyal, 2018 [18]	Quasi-experimental	USA	21	Any IBD	relative or acquaintance	fresh	upper or lower
Uygun, 2017 [19]	Quasi-experimental	Turkey	30	Ulcerative colitis	not specified‡	fresh	lower
Nishida, 2017 [20]	Quasi-experimental	Japan	41	Ulcerative colitis	relative or acquaintance	fresh	lower
Karolewska-Bochenek, 2017 [21]	Quasi-experimental	Poland	10	Any IBD	universal	frozen	upper
Jacob, 2017 [22]	Quasi-experimental	USA	20	Ulcerative colitis	universal	fresh	lower
Ishikawa, 2017 [23]	Quasi-experimental	Japan	41	Ulcerative colitis	relative or acquaintance	fresh	lower
Fang, 2017 [24]	Quasi-experimental	China	5	Any IBD	relative or acquaintance	fresh	upper or lower
Zhang, 2016 [25]	Quasi-experimental	China	28	Ulcerative colitis	NR	fresh	upper
Vermeire, 2016 [26]	Quasi-experimental	Belgium	14	Any IBD	relative or acquaintance	fresh	upper or lower
Vaughn, 2016 [27]	Quasi-experimental	USA	19	Crohn's disease	universal	frozen	lower
Wei, 2015 [28]	Quasi-experimental	China	14	Any IBD	universal	fresh	upper or lower
Damman, 2015 [29]	Quasi-experimental	USA	7	Ulcerative colitis	relative or acquaintance	fresh	lower
Kunde, 2013 [30]	Quasi-experimental	USA	10	Ulcerative colitis	relative or acquaintance	fresh	lower
Kump, 2013 [31]	Quasi-experimental	Austria	6	Ulcerative colitis	universal	fresh	lower
Landy, 2015 [32]	Quasi-experimental	United Kingdom	8	Chronic pouchitis	not specified‡	fresh	upper
Suskind, 2015a [33]	Quasi-experimental	USA	9	Crohn's disease	relative or acquaintance	NR	upper
Suskind, 2015b [34]	Quasi-experimental	USA	4	Ulcerative colitis	NR	NR	upper
Sood, 2019 [35]	Quasi-experimental	India	41	Ulcerative colitis	universal	fresh	lower
Wang, 2018 [36]	Quasi-experimental	China	139	Crohn's disease	not specified‡	fresh or frozen	upper
Mizuno, 2017 [44]	Quasi-experimental	Japan	10	Ulcerative colitis	relative or acquaintance	fresh	lower
Adler, 2019 [37]	Quasi-experimental	USA	13	Ulcerative colitis	universal	capsules	oral
Xiang, 2019 [38]	Quasi-experimental	China	174	Crohn's disease	not specified‡	fesh	upper or lower
Gutin, 2019 [39]	Quasi-experimental	USA	10	Crohn's disease	universal	frozen	lower
Tian, 2019 [40]	Quasi-experimental	China	20	Ulcerative colitis	universal	fresh	upper
Selvig, 2019 [41]	Quasi-experimental	USA	18	Chronic pouchitis	universal	frozen	lower
Zou, 2019 [42]	Quasi-experimental	China	15	Any IBD	relative or acquaintance	fresh	upper
Cold, 2019 [43]	Quasi-experimental	Denmark	7	Ulcerative colitis	universal	capsules	oral
Paramsothy, 2017 [45]	RCT	Australia	81	Ulcerative colitis	universal	frozen	lower
Wei, 2016 [46]	RCT	China	20	Ulcerative colitis	universal	fresh	lower
Rossen, 2015 [47]	RCT	Netherlands	48	Ulcerative colitis	not specified‡	fresh	upper
Moayyedi, 2015 [48]	RCT	Canada	75	Ulcerative colitis	universal	fresh or frozen	lower
Costello, 2019 [49]	RCT	Australia	73	Ulcerative colitis	universal	frozen	lower
Herfarth, 2019 [50]	RCT	USA	6	Chronic pouchitis	universal	frozen and capsules	upper and oral
Yang, 2019 [51]	RCT	China	27	Crohn's disease	not specified‡	fesh	upper or lower
Sokol, 2020 [52]	RCT	France	17	Crohn's disease	universal	fresh	lower
Sood, 2019b [53]	RCT	India	61	Ulcerative colitis	universal	fresh or frozen	lower

RCT, randomized controlled trial. NR, not reported.

† upper = nasogastric tube; lower = colonoscopy or enema.

‡ not specified includes relative, acquaintance and universal donors.

### Liste des études sélectionnées et inclus pour la méta-analyse(47)

## Annexe 5

**Table 1. Blood and Stool Testing for FMT Donors**

Test	Additional Information
<b>Stool</b>	
<i>Clostridioides difficile</i>	
<i>Salmonella</i> spp.	
<i>E. coli</i> 0157	
<i>Shigella</i> spp.	
<i>Vibrio</i> spp.	
<i>Yersinia</i> spp.	
<i>Campylobacter</i> spp.	
<i>Plesiomonas</i> spp.	
Giardia	
Cryptosporidium	
Cyclospora	
Isospora	
Microsporidia	
Entamoeba histolytica	
Ova and parasites	
Rotavirus	
Norovirus	
Adenovirus	
Enterovirus	
Multi-drug resistant organisms (MDROs)	Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing <i>Enterobacteriaceae</i>
	Vancomycin-resistant enterococci (VRE)
	Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)
	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>a</sup>
<b>Serological</b>	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
HIV 1/2	
HTLV 1/2	
Syphilis	
Strongyloides	
CMV <sup>b</sup>	
<sup>a</sup> Cultures of nasal or peri-rectal swabs are acceptable alternatives to stool testing for MRSA only.	
<sup>b</sup> Testing may be necessary depending on patient population.	

## **Annexe 6**

### **INFECTIOUS DISEASES**

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

### **GI, METABOLIC AND NEUROLOGICAL DISORDERS**

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

### **DRUGS THAT CAN IMPAIR GUT MICROBIOTA COMPOSITION**

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

1<sup>o</sup> entretien : Critères d'exclusions pour la sélection du donneur(43)

## Annexe 7

- ▶ Newly appeared GI signs and symptoms, for example, diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain, jaundice
- ▶ Newly appeared illness or general signs as fever, throat pain, swollen lymph nodes
- ▶ Use of antibiotics or other drugs that may impair gut microbiota, new sexual partners or travels abroad since the last screening
- ▶ Recent ingestion of a substance that may result harmful for the recipients
- ▶ Travel in tropical areas—contact with human blood (sting, wound, showing, piercings, tattoos)—sexual high-risk behaviour
- ▶ Diarrhoea (more than three loose or liquid stools per day) among members of the entourage (including children) within 4 weeks of donation

2<sup>o</sup> entretien : *Check List* des événements récents potentiellement à risque(43)

## Annexe 8

### GENERAL BLOOD TESTING

- ▶ Cytomegalovirus
- ▶ Epstein-Barr virus
- ▶ Hepatitis A
- ▶ HBV
- ▶ HCV
- ▶ Hepatitis E virus
- ▶ Syphilis
- ▶ HIV-1 and HIV-2
- ▶ *Entamoeba histolytica*
- ▶ Complete blood cell count with differential
- ▶ C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate
- ▶ Albumin
- ▶ Creatinine and electrolytes
- ▶ Aminotransferases, bilirubin, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase

### BLOOD TESTING IN SPECIFIC SITUATIONS

- ▶ Human T-lymphotropic virus types I and II antibodies
- ▶ *Strongyloides stercoralis*

### GENERAL STOOL TESTING

- ▶ Detection of *Clostridium difficile*
- ▶ Detection of enteric pathogens, including *Salmonella*, *Shigella*
- ▶ *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*, vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-negative multidrug-resistant bacteria
- ▶ Norovirus
- ▶ Antigens and/or acid fast staining for *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum*
- ▶ Protozoa (including *Blastocystis hominis*) and helminths
- ▶ Faecal occult blood testing

### STOOL TESTING IN SPECIFIC SITUATIONS

- ▶ Detection of *Vibrio cholera* and *Listeria monocytogenes*
- ▶ Antigens and/or acid fast staining for *Isospora* and *Microsporidia*
- ▶ Calprotectin
- ▶ *Helicobacter pylori* faecal antigen
- ▶ Rotavirus

Check List des tests sanguins et fécaux à effectuer chez le donneur pour les maladies potentiellement transmissibles(43)

## Annexe 9

Niveau	Définition de la qualité des preuves (QoE)
Fort	Preuve d'au moins un ECR correctement conçu
Modéré	Preuves provenant d'au moins un essai clinique correctement conçu, sans randomisation ; études analytiques de cohortes ou de cas-témoins (de préférence de plusieurs centres) ; de séries multiples
Faible	Preuves provenant des opinions d'autorités respectées, basée sur l'expérience clinique, sur des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

Définition des niveaux de qualité de preuve (43)

## Annexe 10

Niveau	Définition du niveau de recommandation (SoR)
Fort	Soutient fermement une recommandation d'utilisation et/ou une déclaration
Faible	Appuie marginalement une recommandation d'utilisation et/ou une déclaration

Définition des niveaux de recommandation(43)

## Annexe 11

Indication	Statement	QoE	SoR
CDI: - Recurrent - Refractory - First episode	FMT is recommended both in mild and severe disease . FMT can be considered as effective option. Insufficient evidence to suggest FMT; only research.	High Low Low	Strong Strong Weak
IBD: - UC - CD - Pouchitis	Insufficient evidence to suggest FMT; only research Insufficient evidence to suggest FMT; only research Insufficient evidence to suggest FMT; only research	Moderate Low Low	Weak Weak Weak
IBS	Insufficient evidence to suggest FMT; only research	Low	Weak
Metabolic disorders	Insufficient evidence to suggest FMT; only research	Low	Weak
Pediatrics: - Recurrent CDI - IBD	FMT may have a role in clinical practice. Insufficient evidence to suggest FMT; only research.	Low Low	Weak Weak

Résumé des déclarations du Consensus Européen sur les indications de la TMF dans la pratique clinique(87)

Donor selection	Statement synthesis	QoE	SoR
Collection of medical history: - General  - Specific situations	Preliminary clinical interview to exclude risk factors (see Table 4)  After laboratory testing and on day of donation, further clinical interview to check for potential harmful issues (see Table 5)  Additional exclusion criteria for other non-CDI indications	Low  Low  Low	Strong  Strong  Weak
Testing of donor: - General  - Specific situations	Suitable donors for FMT should undergo both blood and stool testing preferably by 6 weeks before donation (see Table 6)  Potential donors could undergo additional testing when FMT is performed in research for other indications other than CDI	Low  Low	Strong  Weak
Choice of donors	Related or unrelated donors can be chosen when FMT is performed to treat CDI	Moderate	Strong

Résumé des déclarations du Consensus Européen sur la sélection des donateurs(87)

## Annexe 11 (suite)

<i>Preparation of faecal material</i>	<i>Statement synthesis</i>	<i>QoE</i>	<i>SoR</i>
Stool handling and preparation of fresh faeces	A minimum set of general steps have to be followed (see Table 7)	Moderate	Strong
Frozen faeces preparation and defrosting	Freeze-stored faeces can be used in FMT. Use at least 30 grams of faeces, 150 ml of saline solution and 20 ml of 85% glycerol. The final suspension should be clearly and traceably labelled and stored at -80°C. After thawing, saline solution can be added. Repetitive thawing and freezing should be avoided	Moderate	Strong
Microbiota assessment	The assessment of total microbiota by high throughput 16S rDNA sequencing or metagenomics is recommended for research purposes, but not for routine clinical treatment of CDI	Low	Weak

### Résumé des déclarations du Consensus Européen sur la préparation des matières fécale(87)

<i>Faecal delivery and follow-up</i>	<i>Statement</i>	<i>QoE</i>	<i>SoR</i>
Recipient preparation: · Antibiotics  · Bowel lavage	A 3-day antibiotic pre-treatment course is suggested for recurrent CDI before FMT. Stop antibiotics 12 to 48 hours before stool infusion  Bowel cleaning before FMT should be performed	Moderate  Low	Strong  Strong
Route of faecal delivery: · Colonoscopy  · Enema(s) · Upper GI tract	Apply stool in right colon in CDI patients; if not possible or in severe colitis, apply stools in left colon. Apply one or more enemas in usual manner. Via endoscope, NGT, NJT, or gastrostomy. Keep patients in upright position after infusion.	High Low  High	Strong Strong  Strong
Safety considerations	FMT is safe. In critically ill patients consider infusion by enema	Low	Strong
Repeated faecal infusion	Faecal infusion can be repeated after treatment failure	High	Strong
Monitoring of patients: · Short-term AE · Long-term AE · Efficacy outcomes	Observe patients for complication after the procedure Long-term period is not determined; monitor clinical data CDI patients should be followed up for at least 8 week after FMT	Low Low Low	Weak Weak Strong

### Résumé des déclarations du Consensus Européen sur la gestion clinique et le suivi des matières fécales(87)

## Annexe 11 (suite)

<i>FMT centre</i>	<i>Statement</i>	<i>QoE</i>	<i>SoR</i>
Clinical requirements and facilities	Implementation of referral centres in proficient hospitals is encouraged FMT staff should be trained FMT staff should be multidisciplinary Availability of general facilities Clinical governance is mandatory	Moderate Low Low Low Low	Strong Strong Strong Strong Strong
Microbiological requirements and facilities	Safe processing of human samples is mandatory Documentation stored for at least ten years	Low Low	Strong Strong
Regulatory requirements	Implementation of registers to collect data is recommended. If any, specific national rules should be followed	Low Low	Strong Strong

### Résumé des déclarations du Consensus Européen sur les centres de TMF(87)

*AE: adverse events. CDI: Clostridium difficile infection. FMT faecal microbiota transplantation. GI: gastrointestinal. IBD: inflammatory bowel disease. NGT: nasogastric tube. NJT: nasojejunal tube. QoE: quality of evidence. SoR: Strength of recommendation.*

## Bibliographie

1. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=maladies+chroniques+inflammatoires+de+l%27intestin>
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. août 2019 [cité 21 sept 2020];21(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-019-0705-6>
3. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. mai 2014;8(5):341-8.
4. Schneider A, Maric L. Fecal Microbiota Transplantation as Therapy for Inflammatory Bowel Disease. In: *Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 11 sept 2020]. p. 319-27. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128113882000282>
5. LES MICI C'EST QUOI ? – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-cest-quoi/>
6. Comprendre sa maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) [Internet]. AFA. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/>
7. INFOGRAPHIE MICI-2020.pdf.
8. Qu'est-ce qu'une MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ? [Internet]. AFA. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/mici-maladie-inflammatoire-chronique-intestin/>
9. Basic information [Internet]. EFCCA. 2015 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.efcca.org/en/basic-information>
10. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55.
11. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=Crohn%20%28maladie%20de%29>
12. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=rectocolite%20h%C3%A9morragique>
13. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1756-70.
14. Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. juill 2006;3(7):390-407.
15. Prévalence d'une maladie [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/prevalence-d-une-maladie/>
16. Incidence d'une maladie [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/incidence-d-une-maladie/>
17. Anamorphik S. MICI – Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 23 sept 2020]. Disponible

- sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
18. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. déc 2017;390(10114):2769-78.
  19. 01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf>
  20. 02-Lessentiel-Rectocolite.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/02-Lessentiel-Rectocolite.pdf>
  21. ameli.fr - Prévalence [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>
  22. LES MICI EN FRANCE – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
  23. Anamorphik S. MICI – Ce que l’on sait de la pathogénie de l’épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
  24. Anamorphik S. MICI – Les signes de la maladie [Internet]. CREGG. 2019 [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
  25. définition maladie de crohn [Internet]. Maladie De. 2017 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.maladiede.com/definition-maladie-de-crohn/>
  26. Elsevier. Maladies inflammatoires chroniques de l’intestin (ou MICI) [Internet]. Elsevier Connect. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-ou-mici>
  27. Anamorphik S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
  28. Les traitements immunosuppresseurs dans les MICI [Internet]. AFA. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/traitements-immunosuppresseurs-mici/>
  29. CT-18606\_ENTYVIO\_SC\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18606.pdf.
  30. lap\_crohn\_web.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_crohn_web.pdf)
  31. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 janv 2020;14(1):4-22.
  32. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2017;11(6):649-70.
  33. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*.

10 févr 2020;14(2):155-68.

34. lap\_rch\_web.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap\\_rch\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_rch_web.pdf)
35. Microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf.
36. 019\_024\_Sokol.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019\\_024\\_Sokol.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019_024_Sokol.pdf)
37. Piccerelle PP. Thèse M. FABIANI. K. MICROBIOTE INTESTINAL, IMMUNITÉ ET TRANSFERT DE MICROBIOTE : VERS UN ESPOIR THÉRAPEUTIQUE ? :233.
38. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=microbiote>
39. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
40. Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>
41. Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, Chan PKS, Zuo T, Tang W, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut*. janv 2020;69(1):83-91.
42. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. nov 2012 [cité 23 oct 2020];2(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543102/>
43. 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.
44. Jørgensen SMD, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF, Hvas CL. Faecal microbiota transplantation: establishment of a clinical application framework. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. nov 2017;29(11):e36-45.
45. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*. mars 2016;48(3):242-7.
46. Limites et risques [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gftf.fr/47+limites-et-risques.html>
47. Caldeira L de F, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. Singh UP, éditeur. *PLOS ONE*. 18 sept 2020;15(9):e0238910.
48. Gouvernement de l'Ontario M de la S et des S de L durée. *Clostridium Difficile - Maladies et états - Publications en ligne - Information pour le public - MSSLD* [Internet]. Gouvernement de l'Ontario, Ministère de la Santé et des Soins de Longue durée; [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.health.gov.on.ca/fr/public/publications/disease/cdifficile.aspx>
49. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation?: *Am J Gastroenterol*. nov 2012;107(11):1755.
50. 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.

51. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 31 janv 2013;368(5):407-15.

52. D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. sept 2019;157(3):624-36.

53. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2017;46(5):479-93.

54. Pochite : diagnostic et traitement [Internet]. FMC-HGE. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/pochite-diagnostic-et-traitement/>

55. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2012;36(6):503-16.

56. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel J-F, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2017;23(10):1702-9.

57. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. oct 2017;11(10):1180-99.

58. Zhou H-Y, Guo B, Lufumpa E, Li X-M, Chen L-H, Meng X, et al. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest*. 2 févr 2020;1-15.

59. Dang X, Xu M, Liu D, Zhou D, Yang W. Assessing the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation and probiotic VSL#3 for active ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. Cheungpasitporn W, éditeur. *PLOS ONE*. 17 mars 2020;15(3):e0228846.

60. Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, De Spiegeleer B. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle? *BMC Gastroenterol* [Internet]. déc 2017 [cité 25 sept 2020];17(1). Disponible sur: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0687-5>

61. 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. :6.

62. Carlson PE. Regulatory Considerations for Fecal Microbiota Transplantation Products. *Cell Host Microbe*. févr 2020;27(2):173-5.

63. Guidance for Industry. :4.

64. Commissioner O of the. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Communication-Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. FDA [Internet]. 20 déc 2019 [cité 28 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due>

65. Research C for BE and. Information Pertaining to Additional Safety Protections

Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation -- Testing of Stool Donors for Enteropathogenic *Escherichia coli* and Shigatoxin-Producing *Escherichia coli*. FDA [Internet]. 4 juin 2020 [cité 28 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-0>

66. Commissioner O of the. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms. FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 28 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>

67. Edelstein CA, Kassam Z, Daw J, Smith MB, Kelly CR. The regulation of fecal microbiota for transplantation: An international perspective for policy and public health. *Clin Res Regul Aff*. 3 juill 2015;32(3):99-107.

68. Allen-Vercoe E, Reid G, Viner N, Gloor GB, Hota S, Kim P, et al. A Canadian Working Group Report on Fecal Microbial Therapy: Microbial Ecosystems Therapeutics. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(7):457-62.

69. Canada et Health Canada - 2020 - Fecal microbiota therapy used in the treatment of .pdf.

70. Competent Authorities for Tissues and Cells. Meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells 7-8 June 2012 Summary Report. [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/tissues\\_mi\\_20120607\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/tissues_mi_20120607_en.pdf). Accessed 29 May 2017. [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/tissues\\_mi\\_20120607\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/tissues_mi_20120607_en.pdf)

71. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal of the European Union*, L 102/48. [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/Lex-UriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>

72. Competent authorities on substances of human origin expert group (CASoHO E01718) meeting of the competent authorities for tissues and cells 3-4 December 2014 Summary Report 2014. [http://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organs/docs/ev\\_20141203\\_sr\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/ev_20141203_sr_en.pdf). Accessed 29 May 2017 [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/ev\\_20141203\\_sr\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/ev_20141203_sr_en.pdf)

73. Advies van de Hoge Gezondheidsraad HGR 9202 (Belgium). Recommendations on the safety and quality of fecal transplantation in humans. The recommended Verbeke et al. *BMC Gastroenterology* (2017) 17:128 Page 10 of 11 indication for fecal transplantation is recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection. 2015. [http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19103545/Aanbevelingen%20betreffende%20](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19103545/Aanbevelingen%20betreffende%20) [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19103545/Aanbevelingen%20betreffende%20de%20therapeutische%20indicaties,%20de%20procedures,%20de%20veiligheid%20en%20de%20kwaliteit%20van%20de%20transplantatie%20va](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19103545/Aanbevelingen%20betreffende%20de%20therapeutische%20indicaties,%20de%20procedures,%20de%20veiligheid%20en%20de%20kwaliteit%20van%20de%20transplantatie%20va)

n%20feacaal%20materiaal%20(maart.pdf

74. Lagier J-C. Faecal microbiota transplantation: from practice to legislation before considering industrialization. *Clin Microbiol Infect.* nov 2014;20(11):1112-8.
75. Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation—the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect.* nov 2014;20(11):1106-11.
76. Merrick B, Allen L, Masirah M Zain N, Forbes B, Shawcross DL, Goldenberg SD. Regulation, risk and safety of Faecal Microbiota Transplant. *Infect Prev Pract.* sept 2020;2(3):100069.
77. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* nov 2018;67(11):1920-41.
78. Faecal microbiota transplant for recurrent Clostri.pdf.
79. Overview | Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>
80. Mullish et al. - 2018 - The use of faecal microbiota transplant as treatme.pdf.
81. 2020 - Faecal Microbiota Transplant (FMT) product regulat.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/faecal-microbiota-transplant-fmt-product-regulation.pdf>
82. Faecal Microbiota Transplant (FMT) product regulation. 2020;7.
83. Administration AGD of HTG. Therapeutic goods orders [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Government Department of Health; [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/therapeutic-goods-orders>
84. Administration AGD of HTG. ARGB Appendix 10: Guidance on TGO 105: Standards for faecal microbiota transplant (FMT) products [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Government Department of Health; 2020 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/resource/argb-appendix-10-guidance-tgo-105-standards-faecal-microbiota-transplant-fmt-products>
85. Shi Y-C, Yang Y-S. Fecal microbiota transplantation: Current status and challenges in China: FMT in China. *JGH Open.* août 2018;2(4):114-6.
86. Shi YC, Wang ZK, Yang YS, on behalf of Biobank Branch China Medicinal Biotech Association, the Digestive Biobanking Committee China Association of Medical Equipment, the Gut Microbiome Committee China Society of Gastroenterology, Chang J, Chen F, et al. Consensus on standard biobanking of gut microbiota. *J Dig Dis.* mars 2019;20(3):114-21.
87. gutjnl-2017-April-66-4-569-inline-supplementary-material-2.pdf.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : DUCOURANT**  
**Prénom : ELODIE**

**Titre de la thèse : REGLEMENTATION ET EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE LA TRANSPLANTATION FECALE DANS LES MICI**

**Mots-clés : MICI, MALADIE DE CROHN, RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE, TRANSPLANTATION, MICROBIOTE FÉCAL, TMF, REGLEMENTATION, GUIDELINES, CONSENSUS**

---

**Résumé :**

Ces dernières années, l'avancée des connaissances sur le microbiote intestinal a permis le succès spectaculaire en 2013 de l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal dans le traitement de l'infection récidivante à *C. difficile*. Suite à cette étude, la prise en charge ces infections récidivantes à *C. difficile* est devenue la seule indication validée par la plupart des autorités pour l'utilisation de la TMF en pratique clinique.

Cette approche suscitant beaucoup d'intérêt, son étude s'est développée dans d'autres pathologies telles que les MICI, le syndrome métabolique ou encore les maladies du système nerveux.

Ainsi, les analyses effectuées au cours des deux dernières décennies démontrent des résultats encourageants notamment dans les MICI. Il convient cependant de rester prudent, car un certain nombre de questions restent toujours en suspens sur l'utilisation, la mise en place et le suivi de la TMF.

L'absence d'harmonisation réglementaire et les disparités observées entre les statuts attribués à la TMF dans chaque pays mettent en exergue le besoin urgent, aggravé par la situation sanitaire actuelle, de définir un cadre réglementaire international.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme PERROY Anne-Catherine, Avocate, Pharmacien, MCU

**Assesseur(s) :** Mr BERTIN Benjamin, MCU

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme ALMUDEVER Monique, Responsable qualité et vigilances ; Mme JANET-DAUBISSE Agathe, Spécialiste Senior affaires réglementaires