

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

**Soutenu publiquement le 18 Octobre 2022
Par Mr Marc-Antoine Vanderlynden**

**La sécurité et l'encadrement de la
transplantation de microbiote fécal**

Membres du jury :

Président :

Monsieur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités en Bactériologie et Virologie, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur MARTIN MENA Anthony, Enseignant contractuel, Ingénieur développement, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Assesseur :

Monsieur LANNOY Damien, Maître de Conférences Université de Lille, Praticien Hospitalier, CHRU Lille.

Membres extérieurs :

Madame GAUTIER Sophie, Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilances, CHU de Lille.

Madame Marie-Charlotte Chopin-Alamartine, Infectiologue, Service des maladies infectieuses et Tropicales, CH Boulogne-sur-Mer.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

1	Civ.	2	Nom	3	Prénom	4	Service d'enseignement	5	Section CNU
	Mme		CUCCHI		Malgorzata		Biomathématiques		85
	M.		DUFOSSEZ		François		Biomathématiques		85
	M.		FRIMAT		Bruno		Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique		85
	M.		GILLOT		François		Droit et Economie pharmaceutique		86
	M.		MASCAUT		Daniel		Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique		86
	M.		MITOUMBA		Fabrice		Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière		86
	M.		PELLETIER		Franck		Droit et Economie pharmaceutique		86
	M.		ZANETTI		Sébastien		Biomathématiques		85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Martin Mena Anthony, mon directeur de thèse, pour l'intérêt que vous portez à ce travail, et pour m'avoir suivi et conseillé tout au long de celui-ci.

A Monsieur Foligné Benoît, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Lannoy Damien, pour avoir trouvé le temps de répondre à mes questions et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame Gautier Sophie, pour mon premier stage en pharmacovigilance et pour sa participation à ce jury.

A Madame Chopin-Alamartine Marie-Charlotte, pour avoir tenu à faire partie de ce jury malgré les contraintes de distances.

A mes parents, Sylvie et Christophe, qui m'ont supporté durant toutes ces années et m'ont toujours laissé faire mes propres choix. Ils m'ont transmis beaucoup de bonnes valeurs et je ne saurais jamais comment les remercier correctement pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A mes cousins, Constance et Alexandre, qui sont un peu les frères et sœurs que je n'ai pas eus. A Constance qui m'a beaucoup soutenu depuis la PACES et encore maintenant sur Paris. A Alexandre que j'ai bien embêté avec mes questions tordues en gastro-entérologie.

A ma tante et mon oncle, Didier et Patricia, pour tout l'aide reçu, notamment pour mes études sur Lille.

A Henri Martin, mon ami de longue date, avec qui j'ai partagé les bons moments et les galères.

A Nicolas Bourgeois, pour avoir pris le temps de me montrer son métier.

A Isabelle Pieri, qui m'a fait confiance pour mon premier emploi après mon stage et m'a soutenu pour le passage de cette thèse.

A Tous mes collègues de Clinact, pour leurs bonnes humeurs et l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

A tous ceux que j'ai rencontrés, à mes amis, à ceux qui m'ont aidé, ceux qui ne sont plus là aujourd'hui, et tous ceux que j'ai malheureusement perdus de vue au cours de ces années.

Table des matières

1	Liste des Abréviations	15
2	Introduction	16
3	Le microbiote intestinal.....	18
3.1	Introduction et composition.....	18
3.2	Rôle au sein de l'organisme	19
3.2.1.	Fonctions métaboliques	19
3.2.2.	Protection de l'hôte	19
3.2.3.	Axe microbiote-intestin-cerveau	19
3.3	Variation du microbiote intestinal.....	20
3.3.1.	Variation physiologique au cours de la vie.....	20
3.3.2.	Variation culturelle.....	20
3.3.3.	Les entérotypes.....	21
3.3.4.	La dysbiose.....	21
3.4	Composition des selles	22
4	Transplantation de microbiote fécale	23
4.1	Définition	23
4.2	Historique.....	23
4.3	Mécanismes d'actions	23
4.4	Indication.....	24
4.4.1.	Infection à <i>Clostridium difficile</i> récidivante	24
4.5	Champs d'application à l'étude.....	25
4.5.1.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	25
4.5.2.	Syndrome du côlon irritable.....	26
4.5.3.	Encéphalopathie hépatique	27
4.5.4.	Maladie du greffon contre l'hôte dans les greffes allogéniques de cellules hématopoïétiques.....	27
4.5.5.	Autres domaines de recherche.....	27
4.6	Encadrement réglementaire de la pratique de la TMF	30
4.6.1.	International	30
4.6.2.	Union européenne.....	31
4.6.3.	France.....	31
4.6.4.	Critique de la réglementation de la pratique	32
4.7	Protocole de la transplantation	33
4.7.1.	Organismes gérant les dons.....	33
4.7.2.	Sélection des donneurs.....	33

4.7.3.	Récolte des selles	36
4.7.4.	Préparation de la TMF.....	36
4.7.5.	Préparation du patient.....	37
4.7.6.	Administration de la TMF	38
4.7.7.	Traçabilité des dons	41
4.7.8.	Vigilance	42
4.7.9.	Critique du protocole	42
5	Revue de littérature des EI liés à la TMF dans les essais cliniques	43
5.1	Matériel et méthode.....	43
5.2	Limites de l'étude	45
5.3	Analyse globale des évènements indésirables	45
5.4	Analyse des évènements indésirables graves	51
6	Analyse des risques liés à la TMF	55
6.1	Revue de littérature publiées	55
6.2	Données des autorités de santé.....	56
6.2.1.	Base de données de la Food and Drug Administration.....	56
6.2.2.	Autres bases de données.....	57
6.3	Cas rapportés dans la littérature.....	57
6.4	Synthèse des risques connus.....	62
6.4.1.	Populations particulières	63
6.4.2.	Contre-indication	63
7	Critiques de la pratique de la TMF.....	64
7.1	Risques méconnus à surveiller.....	64
7.1.1.	Risque cancérigène.....	64
7.1.2.	Syndrome métabolique	64
7.1.3.	Impact sur le vieillissement.....	65
7.1.4.	Troubles immunitaires	65
7.1.5.	Poussée des MICI.....	65
7.1.6.	Antibiorésistance.....	65
7.1.7.	Pathologies neuropsychiatriques.....	65
7.1.8.	Variabilité selon les patients.....	66
7.1.9.	Surveillance des risques à long-terme.....	66
7.1.10.	Cas du SARS-CoV-2	66
7.2	Production à grande échelle.....	67
7.2.1.	Usage de banques de selles	67
7.2.2.	Production par les industrielles.....	68
7.2.3.	Nouvelles alternatives et innovations autour de la TMF.....	69

8	Le risque de dérive de la pratique	71
8.1	Aspect éthique	71
8.2	Mésusage	71
8.1.1.	Cure de jouvence	71
8.1.2.	Autisme	71
8.1.3.	Tourisme médical	72
8.3	Comportements à risque des patients	72
8.3.1.	La pression des patients sur les professionnels de santé	72
8.3.2.	« Greffe maison »	72
9	Discussion	74
10	Conclusion	75
11	Bibliographie	77
12	Annexes	97

1 LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BLSE : *Escherichia coli* productrice de bêta-lactamase à spectre élargi

BMR : Bactérie multi-résistante

C. difficile : *Clostridium difficile*

COSMIC : Cohorte Sécurité de la transplantation de Microbiote fécal

CFU : Unité formant colonie

CRF : Case Report Form

CSP : Code de la santé publique

E. coli : *Escherichia coli*

ECET : *Escherichia coli* entérotoxigène

EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

EI : Evènement indésirable

EIG : Evènement indésirable grave

ESLD : Etablissement de soins de longue durée

FDA : Food and Drug Administration

FAERS : FDA Adverse Event Reporting System

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GFTF : Groupe Français de Transplantation Fécale

GPE : Gastrostomie percutanée endoscopique

ICD : infection à *Clostridium difficile*

IMC : Indice de masse corporel

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MTIG : Microbiome Therapeutics Innovation Group

NASPGHAN : North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCH : Rectocolite hémorragique

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

STEC : *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines

TET : Tube entérale transendoscopique

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

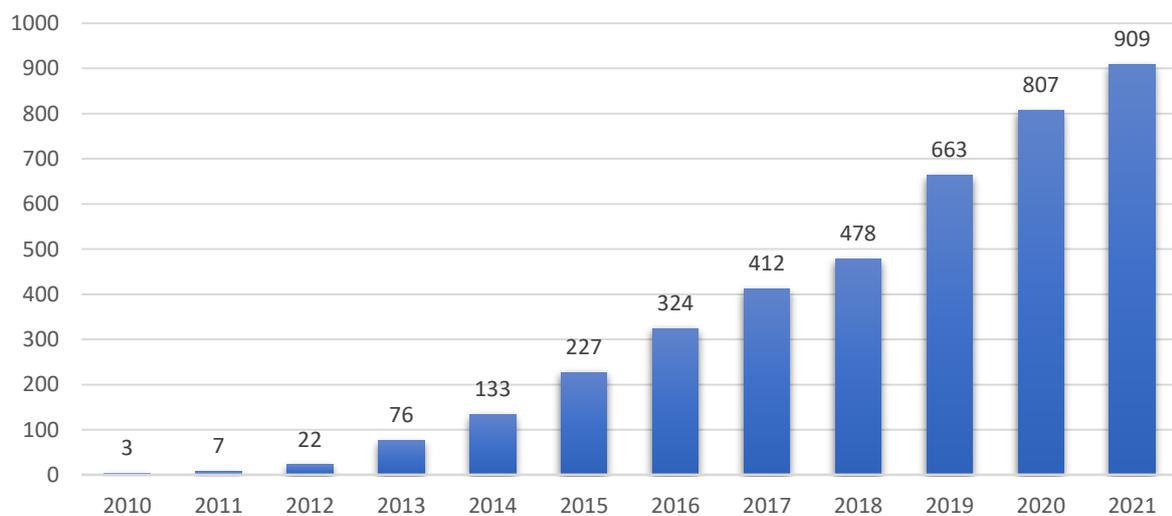
2 INTRODUCTION

Depuis quelques années, le rôle du microbiote intestinal dans la santé fait l'objet d'une attention particulière, que ce soit pour son implication dans la protection de l'organisme ou les liens qu'il pourrait y avoir entre sa composition et l'apparition de maladie.

L'idée de modifier volontairement le microbiote afin de prévenir ou soigner des maladies existe depuis longtemps. Ainsi de nombreuses pratiques ont été expérimentées, que ce soit par le biais de l'alimentation (1), du recours à des compléments alimentaires appelés probiotiques (2) ou à la réalisation de transplantation du microbiote fécale (TMF) d'un donneur sain à un patient (3,4).

La technique de la TMF, aussi appelée bactériothérapie fécale ou greffe fécale, connaît un véritable regain d'intérêt depuis 2013. Cette année est marquée par la sortie de la première étude randomisée sur ce procédé (5). Il s'en est suivi sa première recommandation dans les infections à *Clostridium Difficile* (ICD) récidivantes en 2014 (6). Les hypothèses selon lesquelles la modification du microbiote pourrait se révéler une alternative intéressante dans les soins de nombreuses pathologies fleurissent au sein de la communauté scientifique. Cet engouement est partagé par les médias et les patients qui voient en la TMF une thérapie plus « naturelle » et plus compréhensible par rapport aux autres innovations technologiques.

Nombre d'articles sur la transplantation de microbiote fécale sur PubMed



Source : PubMed, recherche avec les mots-clés « fecal microbiota transplantation »

Si le remaniement de notre microbiote intestinal peut modifier notre état de santé de manière positive, alors il faut garder à l'esprit que cette altération peut aussi être une cause de l'apparition de nouvelle pathologie. Ainsi, comme pour les greffes d'organe et les transfusions sanguines, il convient de se poser la question du risque infectieux, d'autant plus que la technique de la transplantation fécale a pour principe l'administration de micro-organismes provenant, dans la plupart des cas, d'un autre hôte. La crainte d'une nouvelle affaire du même type que celle du sang contaminé dans les années 80 peut expliquer les réticences des professionnels de santé envers cette technique, d'autant plus que les connaissances sur le microbiote intestinal demeurent incomplètes, et l'encadrement de cette pratique émergente souffre encore de lacunes et d'un manque d'harmonisation.

L'objectif de cette thèse est de faire un point sur le profil de sécurité de la TMF, de rassembler des problématiques soulevées par son utilisation, du point de vue sanitaire, réglementaire et éthique, et de tenter d'y répondre dans une démarche de réduction des risques.

Afin d'évaluer les risques cliniques, un travail de revue de littérature des événements indésirables (EI) publiés du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 a été effectuée et comparée aux données des autorités de santé et aux autres revues de littératures publiées sur le sujet. Le but final étant de fournir les informations nécessaires aux professionnels de santé concernant les risques liés à la TMF, les bonnes pratiques d'utilisation et les questionnements encore en cours de réflexion sur son usage.

3 LE MICROBIOTE INTESTINAL

3.1 Introduction et composition

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des microorganismes colonisant l'intestin. Le terme microbiome peut être également retrouvé et, suivant le contexte, désigner une communauté de microorganismes évoluant dans l'écosystème intestinal ou se référer à l'ensemble des gènes du microbiote intestinal.

Les bactéries représentent la majeure partie de ce microbiote, on compte en moyenne 10^3 CFU/ml (unité formant colonie) au niveau de l'intestin proximal. La densité de bactérie va augmenter tout au long du tractus gastro-intestinal jusqu'à atteindre les 10^{12} CFU/ml au niveau du colon (7). La plus grande colonisation du colon par les bactéries peut s'expliquer par un pH plus élevé, entre 7,9 et 8,5, une vitesse de transit plus lente ainsi que des concentrations plus importantes en acide biliaire.

L'intestin représente un environnement riche en diversité, chaque individu hébergeant entre 300 et 500 espèces bactériennes différentes, majoritairement anaérobies (8). 90% du microbiote bactérien est dominé par deux phylums, les *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Entérocoques*...) et des *Bacteroidetes* (*Bacteroides* et *Prevotella*) (8).

Le séquençage d'ARN ribosomique 16S, technique permettant d'identifier et suivre l'évolution d'espèces procaryotes, a cependant mis en évidence qu'une majorité des espèces bactériennes intestinales était représentée par des bactéries non cultivables ou demeurant inconnues (9).

Les virus représentent jusqu'à 5,8 % du microbiote intestinal, ils restent moins étudiés que les bactéries mais constitueraient néanmoins une composante bénéfique non négligeable de notre environnement gastrique. Composés essentiellement de phage, virus infectant les bactéries, ils pourraient jouer un rôle dans la régulation et le maintien de la flore bactérienne. On retrouve également dans de plus faibles proportions, quelques virus d'origines végétales, des virus géants ainsi que des virus pathogènes comme les Rotavirus et Entérovirus (10).

Il y a peu de recherches concernant le microbiote fongique, on identifie principalement les espèces des embranchements des ascomycètes dont *Saccharomyces cerevisiae* et *Debaryomyces hansenii*, ainsi que des basidiomycètes. L'impact de ces organismes sur notre système digestif demeure peu étudié (11).

Une vingtaine d'espèces d'archées ont été identifiées au niveau intestinal, principalement des méthanogènes. Dans une étude réalisée sur 700 personnes, l'archée la plus retrouvée est *Methanobrevibacter smithii* présent chez 97,5% des individus, suivi de *Methanosphaera stadtmaniae* pour 23% des individus. Les archées ne sont pour le moment pas qualifiées comme des organismes pathogènes bien que leur relation avec certaines pathologies ne peut être exclue (12,13).

Les protistes, parasites unicellulaires, peuvent également être retrouvés dans le microbiote intestinal, les plus communs sont *Blastocystis spp* et *Dientamoeba fragilis*. La relation entre ces protistes et certains troubles gastro-intestinaux est sujet à débat, bien qu'initialement considérés comme probable pathogène, ils semblent davantage être présents chez les individus sains que ceux souffrant de pathologie intestinale et pourraient se révéler être des marqueurs intéressants de la santé de l'hôte (14,15).

L'intestin est présenté jusqu'à la naissance comme un milieu stérile, il existe toutefois une controverse selon laquelle certaines bactéries intestinales de la mère seraient capables de

traverser le placenta, créant ainsi un microbiome intra-utérin, néanmoins cette hypothèse fait l'objet de nombreuses critiques expliquant ces résultats par contamination extérieure des échantillons (16). Il est donc admis pour le moment, que l'intestin se colonise à partir de la naissance, en fonction de l'environnement et va former ainsi un microbiome différent pour chaque individu.

La composition exacte du microbiote intestinal est donc encore loin d'être parfaitement connue au vu du grand nombre de microorganismes à identifier et de leurs difficultés à être cultivé.

3.2 Rôle au sein de l'organisme

Le microbiote entretient une relation symbiotique résultant d'une coévolution avec son hôte, il possède, en effet, des fonctions indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, à tel point que certains l'estiment comme un organe à part entière.

3.2.1. Fonctions métaboliques

Les bactéries aident à la digestion des aliments, notamment par le processus de fermentation des glucides issus des fibres végétales qu'elles transforment en acides gras à chaîne courte tels que l'acétate, le probionate et le butyrate. Elles participent également au métabolisme des protéines par la production de protéases capables de découper les protéines en peptide, permettant leurs absorptions sous la forme d'acides aminés par la muqueuse intestinale. Le microbiote permet aussi la synthèse de la vitamine K ainsi que plusieurs vitamines du groupe B comme l'acide folique et la biotine (17,18).

Plus largement, on considère que le microbiote participe à réguler les apports énergétiques et par ailleurs, à contribuer à contrôler l'appétit de son hôte.

Il ne faut pas non plus négliger l'impact sur le métabolisme des médicaments et autres xénobiotiques (substances étrangères à un organisme et à son alimentation) dont certains peuvent être toxiques pour l'organisme.

3.2.2. Protection de l'hôte

Le microbiote joue un rôle fondamental dans la protection du tractus digestif, il forme une barrière intestinale contre les bactéries pathogènes en empêchant leur colonisation par leur présence, à la fois en occupant l'environnement ainsi qu'en consommant les nutriments disponibles.

Les bactéries commensales produisent également des peptides antimicrobiens tels que les bactériocines limitant le développement des bactéries étrangères à l'hôte.

On a également constaté une action du microbiote sur le système immunitaire, en effet celui-ci augmente la population de cellules productrices d'immunoglobuline A et favorise la diversité de ces anticorps (19).

Il pondère également des mécanismes inflammatoires de l'intestin en réduisant la production de cytokines inflammatoires par les cellules de l'organisme.

Le microbiote va ainsi participer activement à sa propre homéostasie.

3.2.3. Axe microbiote-intestin-cerveau

L'une des raisons de l'engouement autour du microbiote intestinale au cours de ces dernières années, réside en partie par son implication supposée dans divers mécanismes de la psyché humaine, ainsi l'intestin a reçu le surnom de « deuxième cerveau ».

On parle parfois d'axe microbiote-intestin-cerveau. En effet, il existe une communication constante entre eux notamment par le biais du nerf vague (20). Les bactéries ont une action sur le système hormonal. Elles peuvent produire et réguler des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline ou encore l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Le microbiote jouerait également un rôle important dans la modulation du stress, de la douleur ou encore du rythme circadien (21).

3.3 Variation du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal varie naturellement en fonction de l'âge et de l'environnement, et s'avère par conséquent différent d'un individu à l'autre.

3.3.1. Variation physiologique au cours de la vie

La voie d'accouchement va être essentielle dans le développement du microbiote de l'enfant car elle sélectionne les premières espèces qui colonisent l'organisme. La voie vaginale est celle qui offrira la plus grande diversité de bactéries parmi les genres *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium spp*, alors que par césarienne, le nouveau-né acquiert la flore de l'environnement hospitalier où les genres *Escherichia*, *Shigella* et *Bacteroides* sont sous-représentés. Des études suggèrent que la césarienne pourrait augmenter le risque d'apparition de certaines pathologies comme l'asthme, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et l'obésité (8). Ainsi certains suggèrent de mettre en contact le nouveau-née avec la flore vaginale par le biais de bandes de gaze une fois la césarienne réalisée (22).

Le lait maternel favorise l'apparition d'une flore bénéfique en partie grâce à sa composition en oligosaccharides et lactoferrine, privilégiant le développement des bactéries commensales. L'allaitement va aussi, par le contact étroit, transmettre les bactéries de la mère à l'enfant. Le microbiote de l'enfant est de ce fait proche de celui de sa mère (23).

Le microbiote va se diversifier dans les deux premières années de la vie, notamment par le changement d'alimentation et l'exposition aux bactéries de l'environnement pour constituer par la suite un ensemble stable. Puis passé 70 ans, on constate une diminution des *Bifidobacteriaceae* et *Clostridium* au profit des *Proteobacteria* (8).

3.3.2. Variation culturelle

L'environnement régional constitue un important facteur de variabilité du microbiote, par le mode de vie de la population, la culture et bien entendu les habitudes alimentaires.

En effet, dans un pays comme la France où la consommation de produits laitiers est importante, le microbiote va s'en trouver affecté. Certains acides gras polyinsaturés favorisent la croissance et l'adhérence à la paroi intestinale des lactobacilles, augmentant ainsi la production d'acides gras à chaîne courte dans l'intestin (24). Autre exemple, au Japon les habitants consomment habituellement une algue, le nori. Cette dernière affecte une bactérie commensale de l'intestin, *Bacteroides plebeius*, en lui transférant un gène codant pour la porphyranase d'une bactérie se développant sur l'algue, *Zobellia galactonivorans*, qui permet à l'organisme de mieux la digérer (25).

L'alimentation représente donc un facteur majeur influençant le microbiote, si bien qu'est apparu le terme de « prébiotiques », désignant les aliments capables d'affecter positivement la flore intestinale, ce sont généralement des fibres végétales pouvant fermenter dans l'intestin.

3.3.3. Les entérotypes

Malgré ces variations, les espèces bactériennes majoritaires dans l'intestin sont assez constantes et sont finalement composées de 3 grandes combinaisons différentes qui prédominent au sein de la population mondiale, on les appelle les entérotypes (26).

Tout d'abord l'entérotype 1 est le plus riche en bactéries de type *Bactéroïde* et *Parabactéroïdes*, il favorise la dégradation des glucides et protéines. Il est par conséquent davantage associé aux régimes alimentaires riches en viande, notamment en occident.

Dans l'entérotype 2, si le genre dominant demeure les *Bactéroïdes*, il se distingue une proportion plus élevée des bactéries *Prevotella* et de *Desulfovibrio*. Il est favorisé par une alimentation riche en glucides.

L'entérotype 3 se compose davantage de bactéries du genre *Ruminococcus* et *Akkermansia*, favorisant ainsi la dégradation des mucines.

Ainsi les espèces bactériennes dominantes forment un ensemble relativement stable tout au long de la vie face aux perturbations.

3.3.4. La dysbiose

Le déséquilibre du microbiote intestinal porte le nom de dysbiose. Cela va généralement se traduire par une perte de la diversité bactérienne et une augmentation de la proportion de bactéries pathogènes. Ces origines peuvent être multiples, on recense ainsi plusieurs formes de dysbiose (27) :

- La dysbiose par carence peut être due à un problème d'alimentation ou faire suite à une antibiothérapie. Elle est caractérisée principalement par la raréfaction des *lactobacilles* et/ou des *bifidobactéries*. Cela peut entraîner une diminution des enzymes digestives occasionnant des intolérances alimentaires notamment envers les produits laitiers et la viande.
- Une mauvaise alimentation riche en graisses, en viandes et pauvre en fibres peut-être à l'origine d'une dysbiose de putréfaction. On y distinguera une augmentation des *Bactéroïdes* qui pourront être responsables entre autres de flatulences odorantes.
- La dysbiose de fermentation apparaît dans le syndrome du côlon irritable, les régimes pauvres en glucide et parfois suite à une antibiothérapie. Elle provoque des flatulences non-odorantes et des ballonnements. Il y a également un risque d'intolérance au lactose et de favoriser les candidoses intestinales.
- Si la cause de la dysbiose est d'origine génétique, on peut parler de dysbiose de susceptibilité. Elle peut se traduire par des réponses immunitaires anormales envers le microbiote favorisant les bactéries pathogènes, une altération de la motilité de l'intestin ainsi que des inflammations intestinales. Elles sont retrouvées dans les MICI et d'autres maladies similaires.
- En cas de prolifération de *Candida albicans* ou d'autres espèces fongiques, il est possible d'employer le terme de dysbiose fongique, elle serait favorisée par une alimentation riche en sucre et pauvre en fibres.

Cette classification des dysbioses est, toutefois, à considérer avec précaution, elle ne semble pas faire l'objet d'une reconnaissance officielle et demeure probablement incomplète.

On observe une modification du microbiote dans de nombreuses pathologies bien qu'il ne soit pas toujours évident de savoir si la dysbiose est à l'origine de la maladie ou si elle en est une

conséquence. Des variations spécifiques du microbiote sont identifiées dans certaines pathologies, comme par exemple des concentrations en archées supérieures à la normale associées à la maladie de Crohn et à la sclérose en plaques (28).

L'indice de masse corporel (IMC) semble avoir une certaine corrélation avec la diversité microbienne de l'intestin. Plusieurs études montrent un microbiote appauvri chez les personnes en surpoids par rapport à ceux dans les normes. Les enfants obèses auraient un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* plus élevé que la moyenne avec une concentration plus faible de *Bifidobacterium vulgatus*, *Bacteroidaceae* et *Bacteroides* et une concentration plus élevée de *Lactobacilles* et *Ruminococcaceae*. Le microbiote pourrait être responsable non seulement du surpoids mais aussi de l'état inflammatoire chronique typique du syndrome métabolique (29).

Une méta-analyse regroupant 59 études montre la présence de dysbiose dans plusieurs maladies psychiatriques, dont la dépression, les troubles bipolaires, la schizophrénie, l'anorexie et l'anxiété (30). Une baisse de la diversité microbienne est retrouvée notamment dans les troubles bipolaires et l'anorexie avec un changement dans les espèces observées par rapport aux patients sains dans toutes les pathologies étudiées. Il y a de plus grandes variations dans la schizophrénie, les psychoses, les troubles bipolaires et l'anxiété. On remarque aussi une spécificité des espèces liées à une pathologie comme dans les troubles dépressifs majeurs où l'on observe une augmentation de *Holdemania* et *Olsenella* et une déplétion en *Fusicatenibacter*, *Dialister*, et *Sutterella*. Ces résultats restent néanmoins à consolider par d'autres études. La relation entre ces variations et les pathologies est encore mal comprise et pourrait aussi s'expliquer par des causes extérieures comme par exemple un effet indésirable des médicaments utilisés en psychiatrie sur le microbiote intestinal.

Le stress peut aussi avoir un impact considérable sur le microbiote, en partie dû à l'expression de gènes pro-inflammatoires. Il est aussi favorable au développement de certains pathogènes comme *Citrobacter rodentium* (31). Il est suggéré que des événements traumatiques dans les premières années de la vie constitueraient un facteur de risque d'apparition de pathologie intestinale.

Une dysbiose prolongée pourrait prédisposer à certaines maladies comme le cancer colorectal. Ce déséquilibre serait à l'origine d'un environnement inflammatoire dans l'intestin favorisant l'apparition et la croissance de cellules cancéreuses (32).

3.4 Composition des selles

La composition des selles est moins étudiée que celle du microbiote fécal, elle ne peut pour autant pas être extrapolée de celui-ci (33). La matière fécale d'un adulte est composée à 75 % d'eau et 25 % de matières solides principalement d'origine organique.

On y observe bien sûr des cellules bactériennes, environ 10^{11} par gramme de selles, en condition anaérobie seul 49 % des bactéries seraient considérés comme viables dans les échantillons collectés.

La matière fécale est également constituée de 10^8 virus par gramme et environ 10^8 par gramme pour les archées. Enfin les champignons, environ 10^6 par gramme, ne semblent représenter que 0,03 % de tous les microorganismes dans les matières fécales avec une prévalence de *Candida albicans*. Les colonocytes (cellules épithéliales du côlon) sont aux nombres de 10^7 par gramme. Étonnamment un grand nombre d'entre elles demeurent viables et sont accompagnées d'IgA.

Il subsiste enfin les aliments non digérés, notamment les fibres végétales comme la cellulose, ainsi que des déchets métaboliques.

4 TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECALE

4.1 Définition

La transplantation de microbiote fécale (TMF), aussi appelée greffe fécale, est une technique consistant en l'introduction d'un microbiote fécal issu d'un donneur sain afin de « restaurer » la flore bactérienne intestinale d'un receveur.

4.2 Historique

L'utilisation des selles pour des fins thérapeutiques est en réalité assez ancienne. On en retrouve des traces en Chine dès le 4^{ème} siècle, pour soigner les intoxications alimentaires et les diarrhées sévères, ainsi que d'autres indications plus étonnantes, comme les morsures de serpent ou l'épilepsie. Néanmoins la comparaison avec les techniques actuelles reste discutable, en effet l'utilisation des fèces est très variée dans la médecine traditionnelle chinoise, elle ne se limite pas uniquement aux selles humaines, et ces remèdes demeurent de nos jours sans réelles preuves cliniques d'efficacité (4).

Les techniques modernes commencent à être décrites autour des années cinquante avec notamment une publication concernant le traitement de la colite pseudomembraneuse en 1958 réalisé par lavement (3). Il faut cependant attendre 1983 pour voir le premier cas documenté de guérison d'ICD par TMF (34).

C'est une première étude randomisée réalisée en 2013 au Pays-Bas qui a permis une mise en lumière de la pratique (5). Elle concluait à une supériorité significative de la transplantation de microbiote fécale sur la vancomycine dans l'ICD récidivante. Suite à ce succès, *l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* mit à jour ces recommandations en 2014 pour y intégrer la thérapie dans le cadre d'ICD récidivantes (6) et elle fut autorisée par les autorités Européennes. Elle reste cependant non approuvée par la *Food and Drug Administration (FDA)*, l'agence de santé américaine, et ce quel qu'en soit l'usage, tout en étant soutenue dans son développement expérimental par celle-ci.

Depuis, la technique de la TMF est testée dans de nombreuses autres indications et profite de l'engouement croissant pour le microbiote intestinal dans la communauté scientifique. En effet, de nombreuses pathologies pourraient avoir un lien avec une dysbiose intestinale, toutefois ces applications restent pour le moment de l'ordre de la recherche et ne font pas encore l'objet de recommandation officielle.

4.3 Mécanismes d'actions

Les mécanismes d'actions de la TMF pouvant expliquer son efficacité ne sont pas encore clairement identifiés. Il est probable qu'elle agisse par l'intermédiaire de plusieurs biais et que ceci puissent être différents en fonction des pathologies traitées.

Au demeurant, le principal effet attendu est le rétablissement de l'équilibre intestinal par la recolonisation d'une flore bactérienne bénéfique. La rediversification du microbiote devant permettre de quitter l'état de dysbiose, considéré comme responsable de la symptomatologie.

Les nouvelles bactéries apportées par la TMF provoqueraient une compétition pour les nutriments avec les bactéries pathogènes. Il est aussi possible que cette concurrence se fasse entre les souches non toxigènes de *Clostridium difficile* (*C. difficile*) et leurs versions pathogènes. Le retour à l'équilibre de la flore commensale susciterait le retour d'une production plus efficace de peptides antimicrobiens et le rétablissement de la barrière protectrice formée par celle-ci au niveau de la muqueuse gastrique (35).

Les TMF pourraient aussi affecter la composition des acides biliaires, ces variations pouvant jouer sur la diversité des populations bactériennes ainsi que la germination des spores de *C. difficile*. En effet, dans les ICD réfractaires, les acides choliques et chénodésoxycholique favorable à la germination de *C. difficile*, sont présents en plus grande quantité, alors que chez les patients sains, ce sont les acides lithocholique et désoxycholate capables de l'inhiber.

Le transfert d'une nouvelle flore peut moduler le système immunitaire intestinal par le retour à une production normale des interleukines IL-1 et IL-23. Ces interleukines ont démontré leur intérêt dans la lutte contre *C. difficile* chez la souris (36). Ils participent aussi à la production d'IL-22 qui est impliqué dans la protection de l'épithélium gastrique. Il est suggéré que la TMF doit aussi jouer sur la production de médiateurs anti-inflammatoires étant données les inflammations chroniques généralement retrouvées dans les dysbioses.

Les points à évaluer dans les pathologies traitées sont de ce fait, la capacité de la TMF à rétablir l'homéostasie intestinale et si le traitement de la dysbiose permet la guérison de la maladie étudiée.

4.4 Indication

4.4.1. Infection à *Clostridium difficile* récidivante

La seule indication officielle de la TMF est le traitement des infections à ICD multirécidivantes. Le *C. difficile* est une bactérie de type bacille à Gram positif vivant en anaérobiose strict et capable de sporuler. Elle se transmet par voie oro-fécale et est responsable d'infections intestinales dont la colite pseudomembraneuse. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital des patients dû à de graves complications comme le mégacôlon toxique, la perforation du côlon et les chocs septiques. Ces infections peuvent se révéler fatales chez les sujets âgés ou fragiles. Les principaux symptômes d'une ICD sont des diarrhées légères à sévères, du sang dans les selles, de la fièvre et des douleurs abdominales.

Il s'agit d'une cause fréquente d'infection nosocomiale (infection contractée dans un établissement de soin) et représente la 1^{ère} cause de diarrhée nosocomiale dans les pays industrialisés. Selon une méta-analyse de 2016 l'incidence des ICD était de 3,6 pour 10 000 patient-jours en France, cela passe à 1,9 pour 10 000 patient-jours pour les cas acquis à l'hôpital (37). Ces chiffres restent inférieurs à la moyenne européenne de 7 pour 10 000 patient-jours toutefois cela pourrait s'expliquer par des dépistages plus faibles en France. L'incidence des infections à *C. difficile* a tendance à augmenter au fil des années. Aux Etats-Unis, il y aurait entre 1 % à 4 % de la population totale en comprenant des portages asymptomatiques qui seraient colonisés par la bactérie et cela monte entre 7 % à 26 % pour les patients hospitalisés (38). Cette bactérie serait responsable d'environ 29 300 décès chaque année aux USA.

Le traitement de 1^{ère} intention est l'antibiothérapie à base de vancomycine ou de fidaxomicine. Le métronidazole peut aussi être utilisé mais son usage est moins recommandé à l'heure actuelle. Paradoxalement, les traitements antibiotiques représentent aussi le principal facteur de risque de développement d'une ICD. En effet, cette bactérie résistante à la plupart des antibiotiques couramment utilisés pour soigner d'autres infections, profite de l'espace créé par l'élimination des autres bactéries intestinales plus sensibles pour se développer. Le risque de récurrence d'une ICD initiale avec le traitement par antibiotique est estimé entre 20 à 25 %, ce risque augmente à chaque nouvelle récurrence (39).

La TMF s'est révélée être une méthode très efficace pour les ICD récidivantes, avec des taux de guérison d'environ 85 %, soit de meilleur résultat que la vancomycine (40). La TMF conduit

à la restauration du microbiote intestinal, en rétablissant la résistance à la colonisation et en empêchant la germination des spores de *C. difficile*.

La qualité des preuves avancées pour le traitement d'un premier épisode d'ICD est, pour le moment, considérée comme faible. Il s'agit principalement d'études sur un faible nombre de patients avec des résultats discordants (40). La TMF n'est donc, à l'heure actuelle, pas envisagée en tant que traitement de 1^{ère} intention dans l'ICD.

4.5 Champs d'application à l'étude

De nombreuses applications de la TMF sont à l'étude, notamment dans les pathologies intestinales, mais aussi dans des indications plus étonnantes dues à la découverte de plausibles implications du microbiote dans de nombreuses pathologies, de prime abord, sans lien avec le système digestif.

Les usages suivants sont pour le moment réservés au cadre de la recherche, et dans des situations d'échec de traitement conventionnel ou d'absence d'une alternative thérapeutique appropriée.

4.5.1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI regroupent les pathologies caractérisées par une inflammation de la paroi digestive. Les plus connus sont la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn.

L'incidence des MICI a beaucoup augmenté pendant la seconde moitié du 20^{ème} siècle dans les pays riches avec un accroissement de 75 % en 11 ans en France selon l'observatoire national des MICI. On constate également une hausse des cas dans les pays en développement mettant ainsi en évidence le caractère environnemental de ces pathologies (41).

Les causes exactes des MICI sont inconnues, néanmoins, il est suggéré une possible prédisposition génétique, couplée à une dysbiose probablement imputable à une mauvaise alimentation, provoquant une inflammation chronique due à une hyperactivation du système immunitaire.

L'effet ainsi recherché par la TMF repose sur sa capacité à traiter la dysbiose et diminuer l'inflammation intestinale.

➤ Rectocolite hémorragique

La RCH est caractérisée par une inflammation du côlon dans une zone délimitée, les symptômes apparaissent par poussée comprenant des rectorragies, des diarrhées parfois accompagnées de glaires et de sang ainsi que des douleurs abdominales et rectales.

En France, la RCH touche environ une personne sur 1000 et plus de 80 000 français sont inscrits au registre des affections de longue durée pour cette pathologie selon l'observatoire national des MICI.

Le traitement habituel de la RCH consiste à lutter contre l'inflammation à l'aide de la Mésalazine, et réguler le système immunitaire avec la corticothérapie. Mais cela ne constitue pas des traitements curatifs et la seule solution sur le long terme, actuellement, consiste en une ablation du colon.

La RCH est l'une des pathologies les plus étudiées après l'ICD pour le traitement par TMF, en effet, la localisation des zones touchées la rend plus simple à étudier que la maladie de Crohn.

L'efficacité du traitement par TMF chez les patients atteints de RCH reste controversée. Une méta-analyse regroupant 555 patient fait état d'une rémission chez 36 % d'entre eux (42). Il est à noter que certaines études observent des taux de rémission étonnamment élevées chez les patients recevant comme placebo des TMF autologues (réalisées avec les selles du patient) (43).

➤ **Maladie de Crohn**

Dans la maladie de Crohn, on retrouve une inflammation des parois digestives pouvant évoluer en ulcères et provoquer des perforations. Contrairement à la RCH, ces lésions peuvent affecter l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage au rectum, et ce, sur de multiples zones distinctes. Évoluant par poussées de durées variables, la maladie de Crohn se traduit par des douleurs abdominales et des diarrhées avec du sang dans les selles et/ou des brûlures d'estomac et renvois acides si elle touche l'œsophage. Les poussées persistantes peuvent entraîner de la fatigue, des anémies et une dénutrition.

En France, la maladie de Crohn touche environ 100 000 personnes selon l'observatoire national des MICI. Le plus souvent diagnostiquée chez de jeunes adultes, on observe une légère prévalence chez la femme. Il existe une prédisposition génétique à cette pathologie notamment observée chez la communauté juif ashkénaze.

Bien que plus courante que la RCH, elle demeure moins étudiée dans le cadre de la TMF, en partie due à l'hétérogénéité de la maladie, la rendant plus complexe à évaluer.

Dans une méta-analyse, 42 patients sur 83 souffrant de la maladie de Crohn ont présenté une rémission au cours de leur suivi (42). Les auteurs précisent néanmoins que ces résultats doivent être pris avec précaution, au vu du faible nombre d'études souvent caractérisées par de petites cohortes, des intervalles de confiance élevés et de plausibles biais de publication.

4.5.2. Syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable est un trouble gastro-intestinal chronique courant, avec une prévalence mondiale estimée de 6 à 18 % (44). Les patients souffrent de crampes et douleurs abdominales et d'une altération de la motilité intestinale. Son étiologie exacte n'est pas connue. Toutefois, au niveau intestinal, une dysbiose accompagnée d'une inflammation chronique ainsi qu'une hypersensibilité viscérale est présente. Il existe également un terrain génétique favorisant un dysfonctionnement de l'immunité innée, de la barrière intestinale ou de la synthèse des acides biliaires. Une relation étroite avec l'axe microbiote-intestin-cerveau s'avère possiblement à l'origine des syndromes d'anxiété et de dépression décrits chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable (45).

Le traitement du syndrome du côlon irritable ne repose actuellement que sur des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des symptômes. Cependant, le recours aux probiotiques semble démontrer un effet sur l'hypersensibilité viscérale, la perméabilité intestinale et l'inflammation (46). Dans la continuité de ces observations, l'emploi de la TMF se révèle être une piste intéressante. Néanmoins, dans une étude randomisée en double aveugle, où la TMF est administrée par voie orale via des gélules, il est trouvé une plus grande réduction des symptômes après la prise de placebo, ne contenant pas de selle mais du glycérol, par rapport à la TMF (47). D'autres études font état d'une amélioration de la condition des patients, mais sont généralement réalisées sans comparaison à un groupe placebo. Pour le moment, il n'est donc pas possible de conclure à une réelle efficacité de la TMF dans le syndrome du côlon irritable.

4.5.3. Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est une complication de la cirrhose qui touche 60 à 80 % des patients cirrhotiques. La cirrhose entraîne une diminution de la motilité intestinale, de l'acidité gastrique et des sécrétions biliaires. L'ensemble est à l'origine d'une dysbiose intestinale, qui peut être responsable de la libération de substances neurotoxiques dans le système digestif, tels que l'ammoniaque, qui favorisent la formation de glutamine provoquant à son tour une toxicité au niveau des astrocytes (cellules cérébrales), pouvant causer des lésions neurologiques irréversibles. Cela peut se traduire par des troubles cognitifs et peut aller jusqu'au coma voire la mort du patient.

Les médicaments de première intention sont le lactulose ou le lactitol qui permet une amélioration de l'encéphalopathie hépatique dans 70 à 90 % des cas, mais ces traitements sont souvent mal tolérés par le patient. En cas d'échec, il est recommandé d'ajouter la rifaximine au traitement. Les patients doivent également respecter des mesures diététiques contraignantes.

La TMF est ici étudiée pour son action bénéfique contre la dysbiose, le but est de réduire la production des substances neurotoxiques responsables de l'encéphalopathie hépatique. Plusieurs études randomisées ont été réalisées avec des résultats en faveur de la TMF. Néanmoins, elles contenaient toutes un faible nombre de patients. Des essais cliniques de plus grande envergure sont en cours (48–50).

4.5.4. Maladie du greffon contre l'hôte dans les greffes allogéniques de cellules hématopoïétiques

Dans les hémopathies malignes, le recours à la greffe allogénique de cellules-souches hématopoïétiques comme traitement nécessite l'utilisation d'antibiotiques à large spectre afin de prévenir les infections chez le patient immunodéprimé. La dysbiose qui en résulte augmente le risque de mortalité, notamment via le risque d'infection par des bactéries multi-résistantes comme *C. difficile*.

Si la TMF peut être envisagée dans le cadre classique de lutte contre une ICD et autres bactéries multi-résistantes (BMR), ainsi que la restauration de l'équilibre du microbiote, une autre approche est à l'étude. Il s'agit des greffes autologues de microbiote fécal réalisées de manière préventive. Il s'agit cette fois-ci de prélever le microbiote du patient avant le début de son traitement antibiotique afin de le réadministrer *a posteriori*, dans le but de reconstituer un microbiote proche de sa composition originale. Cette pratique a aussi l'avantage de limiter les risques infectieux liés à un pathogène étranger au patient.

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour conclure définitivement que la TMF prophylactique réduira le taux d'infection dans le cadre de l'allo-GCSH. Certains suggèrent que la TMF pourrait diminuer le risque de rejet de la greffe de cellule-souche, cependant la preuve clinique n'a pas encore été faite (51).

4.5.5. Autres domaines de recherche

La TMF offre de nouvelles pistes de réflexion pour d'autres pathologies pouvant avoir un lien avec le microbiote gastro-intestinal et la dysbiose. Toutefois, il manque encore d'études solides pour discuter de possibles recommandations thérapeutiques.

➤ Bactéries multi-résistantes

L'apparition de résistance aux antibiotiques dans les populations bactériennes représente un enjeu majeur de santé publique. Ces dernières années ont vu la forte émergence

d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu, des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et des entérocoques résistants à la vancomycine. Ces bactéries sont qualifiées de multi-résistantes car elles résistent à de nombreux antibiotiques utilisés en routine.

Les patients hospitalisés porteurs de telles bactéries ont un risque plus élevé d'infections sévères, avec un taux de mortalité plus élevé. Les BMR imposent un isolement du patient pouvant avoir un impact négatif sur son état de santé que ce soit en termes de bien-être mental mais aussi pour le temps de soin journalier souvent réduit par précaution.

La TMF intervient dans une stratégie de décolonisation des BMR en réduisant leurs proportions par le biais de transplantation répétées de microbiote d'individus non-porteurs de résistance (52).

➤ **Diarrhée associée aux antibiotiques**

Les diarrhées associées aux antibiotiques surviennent chez environ 5 à 35 % des patients traités par antibiotiques avec une plus forte prévalence dans le traitement de pathologie sévère. Elles sont considérées comme un important facteur de morbidité pouvant aussi allonger les hospitalisations. Si les ICD représentent environ un tiers des cas de diarrhées associées aux antibiotiques, il convient de prendre en compte également les autres agents infectieux pour lesquels la TMF pourrait se révéler aussi intéressante. La recherche sur la TMF avec les autres pathogènes que *C. difficile* responsables de diarrhée sévère se révèle assez pauvre mais trouve néanmoins des échos dans les études sur les BMR (53).

➤ **Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique regroupe un ensemble de troubles augmentant les risques cardiovasculaires et de diabète de type 2. Cela comprend un tour de taille élevé, une glycémie supérieure à 1.10 g/L, une hyperlipidémie, un taux de HDL cholestérol bas et de l'hypertension.

La TMF pourrait avoir un effet sur plusieurs de ces paramètres. Des variations de poids ont déjà été observées dans de nombreuses études et les liens entre la composition du microbiote et l'obésité sont connus. Plus récemment, le rôle du microbiote dans le mécanisme de l'insulinorésistance a été identifié et la TMF se révèle être un potentiel moyen de provoquer une hausse de la sensibilité à l'insuline (54). Les liens entre le syndrome métabolique et le microbiote sont très étudiés chez la souris, mais doivent encore être confirmés chez l'homme.

➤ **Trouble gastro-intestinaux du spectre autistique**

Les personnes atteintes de trouble autistique présentent généralement des symptômes gastro-intestinaux chroniques comme la diarrhée, la constipation et les douleurs abdominales, et sont en corrélation avec la sévérité du trouble du spectre autistique (55). Le lien entre l'altération du microbiote et l'autisme n'est pas clair. Une possible surutilisation des antibiotiques chez ces patients est envisagée, mais on constate également la présence d'une perméabilité intestinale plus élevée et parfois des déficiences d'une ou plusieurs enzymes de type disaccharidases, en particulier la lactase et la maltase.

Réduire les problèmes gastro-intestinaux de cette population pourrait avoir un effet bénéfique sur leur comportement, les aidant à mieux se concentrer et à réduire l'agressivité chez les patients non-communicant.

Une seule étude ouverte est pour le moment disponible concernant la TMF, on y retrouve une hausse de la diversité du microbiote associée à une amélioration des troubles gastro-intestinaux et des troubles du spectre autistique. Cependant, les auteurs soulignent eux-

mêmes les nombreuses limites de leur protocole et préconisent de nouveaux essais randomisés en double aveugle sur une population plus importante (56).

➤ **Constipation chronique**

Les traitements classiques de la constipation chronique due à un transit lent échouent dans 30% des cas (57). Des études ont montré une différence de composition bactérienne chez les patients constipés ainsi qu'une altération de la capacité du microbiote à modifier le transit intestinal. Il est probable qu'une dysbiose soit à l'origine de certaines constipations. Toutefois, les espèces capables d'influencer le transit ne sont pas encore connues et les traitements probiotiques n'ont pas donné de résultats satisfaisants jusqu'ici (58).

➤ **Cholangite sclérosante primitive**

La cholangite sclérosante primitive se caractérise par une inflammation chronique des voies biliaires pouvant évoluer en fibrose capable d'oblitérer les canaux biliaires. Cette pathologie favorise l'apparition de cirrhose, d'insuffisance hépatique et de cancer des voies biliaires. Les traitements se limitent à soulager les symptômes. Le recours à une greffe de foie est la seule solution curative actuellement.

Les causes de la cholangite sclérosante primitive ne sont pas identifiées pour le moment mais on observe encore une fois une dysbiose qui lui serait spécifique et pourrait être à l'origine de l'inflammation biliaire (59).

➤ **Colite allergique**

La colite allergique désigne une réaction allergique sévère dans le système digestif du nourrisson qui se traduit par une inflammation, des diarrhées et des saignements rectaux. La première étiologie suspectée est la présence d'un allergène alimentaire présent dans le lait maternel. Il est aussi évoqué la possibilité d'une réponse immunitaire anormale et d'un déséquilibre du microbiote intestinal. Le traitement de première intention est le recours au lait en poudre hypoallergénique. Les études sur l'utilisation de la TMF dans la colite allergique restent marginales pour le moment (60).

➤ **Pochite**

La pochite désigne une inflammation de la poche créée à la suite d'une chirurgie de coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, généralement dans le cadre de complication d'une MICI. Il existe peu d'études concernant la prise en charge de la pochite par la TMF, pour le moment elles se limitent à des études de cohorte aux résultats contradictoires (42).

➤ **Syndrome de fatigue chronique**

Le syndrome de fatigue chronique aussi connu sous le nom d'encéphalomyélite myalgique, malaise généralisé récurrent après un effort qui ne disparaît pas au repos.

Les causes exactes de cette pathologie sont inconnues mais certaines études suggèrent un lien avec une dysbiose microbienne (61). Seule une étude rétrospective semble avoir été réalisée à ce sujet avec des résultats positifs mais sur un faible nombre de patients.

➤ **Autres**

De nombreuses autres pathologies pourraient se retrouver étudiées avec la TMF, on retrouve déjà des publications pour des indications plus étonnantes comme la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la fibromyalgie, la thyroïdite de Hashimoto (62) ainsi qu'une possible action synergique avec les traitements anti-PD-1 dans le cancer colorectal (63).

4.6 Encadrement réglementaire de la pratique de la TMF

La pratique de la TMF est difficile à encadrer car le microbiote intestinal ne répond pas aux critères des substances habituellement utilisées en médecine, que ce soit par son origine anatomique, sa composition variable et partiellement connue ou son mécanisme d'action. Son émergence dans les nouvelles pratiques de santé s'est accompagnée d'un vide juridique problématique pour assurer la sécurité de son utilisation. En l'absence de consensus, les autorités de santé à l'international sont à l'origine d'une grande disparité réglementaire.

4.6.1. International

Chaque pays possède ses propres réglementations en matière de produits de santé et les débats sur la réglementation du microbiote fécal à destination des transplantations ont donc abouti à des décisions différentes. On ne retrouve ainsi pas moins de 4 grandes classifications actuellement utilisés (64,65):

- Médicament biologique expérimental : c'est le choix des États-Unis d'Amérique, du Canada et de l'Australie. Il est justifié par le fait que le microbiote fécal peut être considéré comme un mélange complexe dont les composants sont difficilement identifiables ou caractérisés. C'est la classification qui impose le plus de restrictions d'usage. Aux USA, il faut effectuer une demande de « *Investigational New Drug* » et inclure le patient dans un essai clinique pour toute utilisation, une exception a néanmoins été créée suite aux critiques des praticiens pour l'ICD récidivante afin de faciliter son accès aux patients.
- Médicament non biologique expérimental : dans cette définition le microbiote est défini par sa fonction, en tant que produit administré à l'homme soit en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques. C'est un choix adopté par la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Irlande et la Suisse, il permet un bon niveau de surveillance et la prise en charge des effets indésirables par la pharmacovigilance. Toutefois, le microbiote fécal ne peut pas répondre aux critères d'exigence du médicament, notamment à cause de la grande variabilité de sa composition qui ne peut garantir l'uniformité des lots et le manque de caractérisation de son « principe actif ». La réglementation en tant que médicament non biologique est aussi variable selon les pays et peut aboutir à des restrictions différentes.
- Tissu humain/ Cellules humaines : il s'agit d'une décision basée sur la procédure de greffe, cela permet l'encadrement par la directive européenne 2004/23/CE sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules. Ce statut est néanmoins critiqué car la définition de la substance combinée ne s'applique que lorsque des tissus et cellules humaines sont les composants actifs responsable de l'effet curatif et ne pourrait donc pas couvrir le microbiote. Cette définition est appliquée en Belgique et en Italie. La Belgique a fait le choix de modifier sa réglementation du « Matériel corporel humain » afin d'y inclure les selles (66).
- Pratique médicale : il s'agit d'un acte clinique sous la responsabilité du praticien. Le choix des donneurs ainsi que l'indication ne sont donc pas réglementés. Ce statut est pour le moment appliqué en Autriche, au Danemark, en Finlande et en Suède.

Ces classifications sont parfois considérées comme transitoires par les autorités des pays concernés en l'attente d'un meilleur statut applicable. Beaucoup d'autres pays n'ont pas officialisé de réglementation.

La classification en tant que probiotique a été exclue par les experts due à la grande variété de microorganismes et leur manque de caractérisation, mais aussi pour mieux sécuriser la pratique dans des classifications strictes.

Ainsi, chaque pays ajoute ses propres exceptions et recommandations, l'intérêt de la TMF dans l'ICD récidivante oblige cependant les autorités à proposer des recommandations.

Ces multiples classifications représentent un problème complexe pour l'harmonisation de la pratique et peuvent résulter en une absence de réglementation dans certains pays. Néanmoins, ces choix de classification restent récents et ont visé à donner rapidement un encadrement légal à la pratique, ils seront probablement amenés à évoluer dans le futur.

Pour le moment, aucun produit à base de microbiote fécal ne semble faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays, mais le développement de thérapeutique pouvant y prétendre est en cours et apportera son lot de nouveaux questionnements (67).

4.6.2. Union européenne

La Commission européenne a laissé libre chaque état membre de décider la réglementation autour de la TMF (64), conformément à l'article 168 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (68). Il en résulte une absence d'harmonisation en termes de réglementation. Toutefois, la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) a bien intégré le microbiote fécal dans la 4^{ème} édition de son guide « *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application* » (63).

Ce guide rappelle que les dons doivent respecter la non-exploitation des donateurs et du corps humain, et que par conséquent les dons sont non rémunérés. Les donateurs potentiels doivent impérativement suivre les 4 étapes suivantes : un questionnaire écrit, un examen clinique général, des analyses de sang et de selles, ainsi qu'un questionnaire complémentaire à réaliser le jour du don. Les données liées au don doivent être traitées dans le respect de la confidentialité de toute information relative à la santé des patients. Les informations fournies au personnel autorisé. Le guide décrit ensuite plus en détail les procédures de collecte des selles et la préparation de la TMF.

Pour le moment, les autorités européennes ne semblent pas chercher à harmoniser la pratique entre les Etats membres.

4.6.3. France

Dans le cadre de la loi de bioéthique du 2 août 2021 (69), les selles destinées à la préparation de microbiote fécal à des fins thérapeutiques ont été officiellement ajoutées dans le code de la santé publique (CSP), et sont considérées comme un médicament par les autorités françaises, de ce fait, sa préparation est sous la responsabilité d'un pharmacien. La TMF peut être réalisée comme préparations magistrales ou préparations hospitalières, selon l'article L. 5121-1 du CSP, ou selon la fabrication de médicaments expérimentaux destinés à être dispensés dans le cadre d'essais cliniques, comme décrit dans l'article L. 1121-1 du CSP.

Dans son rapport « La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques » actualisé pour la dernière fois en novembre 2016 (70), au vu du manque d'information pour établir une balance bénéfique/risque précise, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) encourage l'utilisation de la TMF dans le cadre d'essais cliniques afin de collecter plus d'information sur la pratique, de mieux encadrer les patients en cas d'éventuels effets indésirables, notamment sur le long terme. Les recommandations sont principalement axées sur une sélection stricte et standardisée des donneurs et la traçabilité de la procédure.

Selon les bonnes pratiques publiées par l'ANSM du 20/08/2020 (71), des conditions supplémentaires sont fixées concernant la collecte des selles en incluant des recommandations spécifiques à l'épidémie de COVID-19. Elles comprennent entre autres, un questionnaire spécifique pour l'évaluation du risque SARS-CoV-2, un examen clinique, la réalisation d'un test de dépistage avant le don, une recherche du génome viral sur un échantillon de selle et une mise en quarantaine du don.

Un comité scientifique spécialisé temporaire pour la TMF a été mis en place par l'ANSM au mois d'Août 2013 afin de rédiger des recommandations à destination des professionnels de santé (72).

4.6.4. Critique de la réglementation de la pratique

Le manque d'harmonisation des réglementations représente un véritable problème pour le développement de la pratique.

La classification en tant que cellule ou tissu humain est considérée par beaucoup comme celle encadrant le mieux le microbiote fécal du point de vue sécuritaire (65). Cette approche permet une meilleure surveillance de la sélection des donneurs, un encadrement de la préparation, du stockage des selles, la collecte de données de sécurité complètes et une flexibilité dans son utilisation par rapport aux indications. Elle peut également faciliter la mise en place de banques de selles. Elle est néanmoins contestée pour son manque de pertinence vis-à-vis de son mode d'action basé sur les microorganismes et non les cellules ou tissus humain. Une possibilité serait de modifier la définition de cette classification afin d'y inclure les selles humaines. Il existe par ailleurs un réel débat philosophique attisé par la TMF sur la question de considérer nos selles comme faisant partie de l'être humain (73). Il est à noter que cette problématique de classification concerne également le lait maternel (74).

La classification en tant que médicament biologique est critiquée pour ses nombreuses contraintes : une procédure administrative lourde et coûteuse, rendant le traitement difficile d'accès, et obligeant à la création de multiples exceptions dans son usage. Des médecins considèrent cela comme un frein au développement de la pratique.

Le statut de médicament non biologique amène à des réglementations variables suivant les pays mais permet un encadrement concret de la pratique. Cette solution est parfois jugée temporaire par certaines autorités.

L'utilisation de la TMF en tant que pratique médicale est vivement critiquée. La réglementation est très permissive et peu encadrée. Cela ne peut pas garantir la mise en place de procédure sécurisée dans le choix des donneurs et le suivi des patients. La libre utilisation peut faciliter l'apparition de dérives notamment sur des indications non éprouvées et les médecins réfractaires peuvent au contraire facilement écarter la méthode.

Une classification plus spécifique aux microbiotes pourrait aussi être une alternative, il n'est pas improbable que d'autres microbiotes comme le buccal, vaginal ou celui de la peau se révèlent être de nouvelles pistes thérapeutiques.

Le plus problématique reste l'absence d'encadrement dans d'autres pays comme ce fût le cas par le passé en Irlande où cela s'est traduit par des problèmes logistiques limitant la disponibilité des selles (75).

Il ne faut pas négliger le rôle des acteurs privés dans le choix de la classification. En effet, les industriels souhaiteraient un statut semblable aux médicaments afin de pouvoir commercialiser leur propre préparation de microbiote fécale. Les banques de selle privées quant à elles préféreraient le statut de cellule ou tissu humain qui protégeraient leurs activités

(76). Des entreprises ont formé des associations comme la *Pharmabiotic Research Institute* en Europe et le *Microbiome Therapeutics Innovation Group (MTIG)* aux États-Unis ayant pour mission d'améliorer l'accès au marché des médicaments à base de microbiote. Ces groupes ont publié des déclarations visant à promouvoir une classification de la TMF en tant que médicament. Le MTIG travaille également avec la FDA sur l'évaluation de sécurité des produits liés au microbiote et critique les banques de selles sur la trop grande accessibilité de leur produit, se limitant à l'inscription dans les essais cliniques de leurs clients (76). Ainsi les intérêts économiques de chacun seraient déjà en train d'influencer les débats sur la réglementation aux USA.

4.7 Protocole de la transplantation

Il n'existe à ce jour aucune standardisation pour les protocoles de transplantation fécale, seulement des recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé, ainsi, les méthodes utilisées et les voies d'administration peuvent varier suivant les établissements (1). Cela peut représenter un risque de mauvaises pratiques et une difficulté pour l'évaluation générale de la thérapie.

Des travaux ont été réalisés par des équipes de chercheurs afin de proposer des normes pour une meilleure prise en charge au vue des connaissances actuelles (40,77–80).

4.7.1. Organismes gérant les dons

En France, les dons de microbiote fécale sont réalisés par les hôpitaux en ayant le besoin. Le plus gros centre de dons français est l'hôpital Saint-Antoine à Paris, liés à l'AP-HP et peut également approvisionner les autres hôpitaux de la région (81).

Dans d'autres pays, il existe parfois des banques de selles chargées de collecter les dons, ces banques peuvent être rattachées à un hôpital comme en Israël ou en Australie, pour ce dernier il y a même une obligation d'avoir un hôpital disposant d'une banque de selles par état. Parfois, les banques privées sont autorisées, c'est le cas aux USA, au Royaume-Uni ainsi qu'à Honk-Hong. Elles sont généralement à but non lucratif (65).

4.7.2. Sélection des donneurs

La sélection des donneurs représente l'une des étapes les plus critiques dans le protocole de préparation des TMF. Il faut effectuer une sélection drastique afin d'écartier les risques infectieux. Il s'agit de la partie la plus développée dans les recommandations des autorités de santé. Le donneur peut être un proche du patient ou un donneur anonyme.

➤ Questionnaire de pré-sélection.

La sélection comprend la réalisation d'un questionnaire écrit, à la manière d'un don du sang, afin de repérer les facteurs de risque non détectables par l'examen clinique et les tests biologiques. En plus des questions habituelles concernant les dons, il contient des items sur les antécédents de pathologie gastro-intestinale du donneur et familiaux, notamment pour les MICI, les maladies auto-immunes et les cancers colorectaux. Il ne faut pas avoir eu de troubles digestifs comme la diarrhée dans les 3 mois précédant, ni de troubles neurologiques et psychiatriques. Il faut renseigner toute exposition à des médicaments pouvant altérer le microbiote comme les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à proton ainsi que la chimiothérapie et les immunosuppresseurs. Les comportements à risques infectieux comme la consommation de drogue, pratiques sexuelles à risques et tatouage récent sont aussi des facteurs d'exclusion. Enfin, certains voyages, notamment en zone tropicale, représentent aussi un critère d'exclusion. Ce dernier point est à adapter à la situation en cas de réalisation dans

les DOM-TOM (77). L'ANSM recommande aussi d'exclure toute hospitalisation à l'étranger du donneur ou de ses proches afin de limiter le risque de portage de BMR.

L'hôpital de Saint-Antoine à Paris propose un questionnaire en ligne pour vérifier à l'avance si l'on respecte ces critères de sélection (82).

➤ **Examen médical**

L'examen médical a pour but de faire un point sur les antécédents du patient et de juger les critères ne représentant pas une source automatique d'exclusion(40). Par exemple, un âge supérieur à 65 ans et un surpoids ne sont pas jugés comme des critères d'exclusion systématique mais doivent être pris en compte dans la discussion du choix du donneur. Les mineurs, en revanche, ne sont pas autorisés aux dons. Les professionnels de santé sont exclus des dons car ils sont plus susceptibles d'être porteur de BMR (83) et les personnes travaillant avec les animaux sont eux considérées à risque de zoonose. Il faut vérifier l'historique médicamenteux et des antécédents médicaux pouvant altérer le microbiote intestinal, ainsi que les comportements à risque pour les maladies infectieuses.

Cet examen doit s'adapter au contexte social et culturel du donneur, notamment pour certaines habitudes alimentaires comme la consommation de viande et de poisson crus ou d'animaux exotiques exposant à un risque d'infection(84).

➤ **Test sanguin**

Un test sanguin est effectué dans un premier temps pour vérifier la numération de la formule sanguine, les enzymes hépatiques, la créatinine et la protéine C-réactive afin de vérifier l'état clinique général. L'autre point crucial est la recherche d'agents infectieux, elle comprend notamment la sérologie des virus hépatiques, le virus de l'immunodéficience humaine, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, Virus T-lymphotropique humain, *Strongyloides stercoralis*, *Entamoeba histolytica*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* et *Trichinella sp* (78). Des recherches spécifiques peuvent être effectuées en cas de propagation endémique de certains agents pathogènes comme les nématodes, d'émergence de nouveaux agents pathogènes tels que le SARS-CoV-2 ou dans le cas de receveurs particuliers comme les immunodéprimés (70).

➤ **Examen des selles**

Les selles sont d'abord évaluées de manière macroscopique, elles doivent être d'aspect normal, c'est-à-dire moulées, avec une absence de sang et d'urine.

Ensuite la présence de pathogène intestinaux est testée (70,78), tels que *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* (*E. coli*) O157 H7, *Yersinia*, les entérocoques résistant à la vancomycine, les staphylocoques résistant à la méticilline, les bacilles Gram négatifs multirésistants, les Norovirus, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Helicobacter pylori*, les rotavirus, les adénovirus, les astrovirus, les calicivirus, les virus hépatiques A et E, *Strongyloides stercoralis*, *Cyclospora sp*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora sp*, *microsporidies* ainsi que les protozoaires et helminthes.

➤ **SARS-CoV-2**

Selon le GFTF (Groupe Français de Transplantation Fécale), le dépistage du virus SARS-CoV-2 par PCR naso-pharyngée (tous les 14 jours et en début et en fin de période de don) et par PCR dans les selles tous les 7 jours (avec au moins un dépistage en début et en fin de

période de don) doit être effectué. La période de don maximale envisageable est désormais de 28 jours. Jusqu'à 21 jours après la consultation.

➤ **Questionnaire le jour du don**

Un second questionnaire allégé doit être réalisé le jour du don afin de vérifier la présence de nouveaux risques infectieux apparus pendant la période précédant les derniers examens.

On recherche de nouveaux symptômes gastro-intestinaux pour le donneur ainsi que son entourage, de nouvelles pathologies apparues récemment, des traitements pouvant altérer le microbiote intestinal, les consultations médicales récentes et les conduites à risque : nouveaux partenaires sexuels, voyages, contact avec le sang...

Il ne faut pas négliger la recherche d'ingestion récente de substance pouvant être nocive pour le receveur. L'impact des allergènes sur ce type de don n'est pas encore connu.

La présence de lésions annales pouvant être le signe de papillomavirus ou d'herpès et une possible contamination par le sang.

Une évaluation réalisée en 2015 par la banque de selles public américaine « OpenBiome » sur 1387 candidats au don fait état de l'acceptation de seulement 39 donateurs, soit 2.8% des participants (85). 66% des participants ont été exclus dès l'étape du questionnaire et 235 patients ne se sont pas rendus à l'examen clinique. Les contraintes pour les donneurs sont aussi une source de perte de donneur, d'ailleurs des centres rejettent les donneurs domiciliés trop loin du lieu du don, car il est nécessaire de s'y rendre à plusieurs reprises (82).

En cas de nouveaux dons par un même donneur, les questionnaires et examens médicaux doivent être répétés.

➤ **Optimisation du choix des donneurs**

Le choix de donneur est aujourd'hui principalement basé sur des critères d'exclusion pour minimiser les risques mais on voit de plus en plus apparaître la notion de « super-donneurs », dont les dons aboutiraient à des taux de réussite supérieurs. Une grande richesse bactérienne chez le donneur pourrait être un facteur favorisant l'efficacité de la transplantation chez les patients atteints de RCH (86,87).

Mais devant la difficulté à identifier ces donneurs, des essais de mélange de dons on était effectué afin de compenser d'éventuels dons inefficaces, une étude a montré une diversité microbienne plus élevée dans les mélanges de selles par rapport aux selles individuelle grâce à la présence d'un super-donneur détecté par la suite (88). Cette technique est particulièrement adaptée aux TMF inoculées par gélules. Toutefois, elle peut compliquer la traçabilité des dons. Cet effet "super-donneur" ne semble pas être observé en dehors des MICI.

Il est supposé qu'il pourrait exister des compatibilités ou au contraire des incompatibilités entre le donneur et receveur en fonction de la composition du microbiote. Des raisons génétiques liées à l'immunité innée sont suspectées (89). Un essai de dépistage immunitaire a été réalisé sur des lymphocytes B, incubées avec différents échantillons de microbiotes intestinaux isolés de trois donneurs de selles sains. Le microbiote du donneur qui a entraîné la plus faible induction d'interleukines pro-inflammatoires a ensuite été sélectionné pour la TMF. La TMF s'est avérée être un succès clinique pour un patient atteint de colite ulcéreuse (90).

Pour le moment, aucune différence d'efficacité ou sécurité ne semble avoir été observée entre les selles provenant de donneur apparenté ou non au receveur (40,91). Il reste cependant des questionnements sur ce sujet, un proche pourrait avoir une meilleure compatibilité avec le

receveur et le don pourrait aussi être mieux accepté sur le plan psychologique. Néanmoins, cette proximité pourrait aussi constituer un risque. Un proche pourrait mentir sur ses réponses dans le but d'aider le patient. Ils peuvent également partager les mêmes facteurs de risque infectieux.

4.7.3. Récolte des selles

Le GFTF recommande un délai maximum de 21 jours entre les analyses et le don (79).

Il n'y a pas de préparation spécifique imposée au donneur. On peut néanmoins lui conseiller d'éviter les aliments allergènes pour le receveur, comme les arachides ou les crustacés dans les 5 jours précédant le don (92). Ces recommandations demeurent purement théoriques, aucun effet indésirable supposément relié à une allergie n'a été observé à ce jour.

La récolte des selles à domicile est possible mais le temps de trajet peut influencer sur la viabilité des bactéries dans les selles et réduire les chances de réussite de la TMF, un transport en glacière et une livraison dans l'heure qui suit la défécation est recommandé (78). A cela s'ajoute aussi un risque de contamination extérieur. Il est préférable d'effectuer le don dans un établissement de santé dédié. Les selles sont récupérées dans un récipient jetable ou un sac en plastique stériles, qui peut être ouvert au-dessus des toilettes pour recueillir les selles, puis scellé (78). L'échantillon pour TMF ne doit pas contenir d'urine (79).

Afin de protéger les bactéries anaérobies, le stockage et la préparation doivent être aussi brefs que possible. Les selles doivent être traitées dans des enceintes de biosécurité de classe II, le préparateur doit être équipé de gants et porter un masque. Le stockage et le traitement doivent si possible se dérouler dans des conditions d'anaérobies et dans un espace dédié, désinfecté à l'aide des mesures efficaces contre les bactéries sporulantes et nettoyer entre chaque préparation pour éviter les contaminations croisées (77). Une bonne coordination entre les équipes de préparation de la TMF et les équipes cliniques est nécessaire afin de procéder en un minimum de temps. Un même don peut être utilisé pour plusieurs patients différents. Il est recommandé de prévoir environ 60 g de selles pour un traitement même si des quantités inférieures ont déjà démontré leur efficacité (79).

4.7.4. Préparation de la TMF

En France, la préparation des matières fécales est réalisée sous le contrôle du pharmacien de l'établissement de santé. En cas de manque de moyens ou de problème logistique, la préparation peut être sous-traitée par un autre établissement (79).

Les recommandations des différentes autorités sur la méthode de préparation de la TMF sont basées sur les protocoles utilisés dans les études ayant obtenu de bons résultats cliniques ainsi que des pratiques jugées rationnelles au vu des connaissances actuelles (40). Il existe peu d'études testant des moyens d'optimiser la préparation et comparant la supériorité des différentes pratiques.

➤ Selles congelées

Aujourd'hui, la majorité des préparations de TMF sont congelés dans l'attente de leur administration. Cette pratique est jugée plus sûre pour le patient que l'utilisation de selle fraîche car elle permet un meilleur contrôle des selles avant administration. L'ANSM recommande d'ailleurs d'effectuer deux séries complètes de dépistages bactériologiques et parasitologiques avant l'administration avec un délai de 8 à 12 semaines entre eux (77). Les échantillons congelés ont aussi l'avantage de pouvoir être nouvellement testé en cas d'évènement sanitaire imprévu. La congélation permet également des délais plus longs facilitant l'organisation logistique de la TMF et la meilleure gestion des stocks.

Les 60 g de matières fécales du donneur sont mélangés à 150 ml d'une solution saline. La solution est ensuite passée à travers des tamis successifs en acier inoxydable de maillage de plus en plus réduit afin d'éliminer les morceaux non dilués, tout en évitant le colmatage des grilles. Puis le résultat est centrifugé. Le culot est remis en suspension à la moitié du volume d'origine dans une solution saline. Avant la congélation du glycérol est ajouté jusqu'à une concentration finale de 10%. Cela permet de protéger les cellules microbiennes des dommages induits par le gel (40). La suspension finale est répartie dans des pots stériles résistants au froid, clairement étiquetés et tracés, puis stockés à -80°C dans un réfrigérateur dédié afin d'éviter les contaminations croisées (78). Autrefois, la congélation à -20°C était couramment utilisée, mais des études ont montré une instabilité de conservation chez certaines bactéries entraînant une baisse de la capacité de colonisation de la TMF (93).

Le jour de la transplantation, la suspension fécale doit être décongelée dans un bain-marie chaud à 37°C et administrée dans les 4 heures qui suivent. Une solution saline peut être ajoutée pour obtenir un volume de suspension souhaité. La suspension ne doit pas être recongelée (75).

Les selles sont stockées au maximum pendant six mois avant d'être jetées comme déchet biologique, même s'il pourrait théoriquement être conservé plus longtemps.

➤ Selles fraîches

Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence jusqu'à présent entre les selles fraîches et congelées (94). La littérature ne rapporte pas d'incident spécifiquement lié à l'utilisation de selle fraîche pour le moment. La principale contrainte demeure logistique avec la réalisation des tests de dépistage dans de bonnes conditions. L'ANSM a conclu de privilégier l'utilisation de selles congelées dans la TMF, mais soutient la possibilité d'utiliser les selles fraîches en cas de nécessité dans un délai de 14 jours entre prélèvement pour dépistage et don effectif (77).

Les matières fécales doivent être mises en suspension dans une solution saline stérile sans glycérol, puis tamisée afin d'éviter le colmatage des outils. Les selles fraîches doivent être traitées et utilisées de préférence dans les 6 heures suivant le don, elles peuvent être conservées à température ambiante (78).

➤ Echantillonnage

En plus de la préparation, des échantillons, au moins 2 fois 50 ml sont prélevés pour les examens biologiques et les archives. Ces échantillons ne doivent pas être administrés aux patients. Si les selles de différents donneurs ont été rassemblés dans une seule préparation, les tests de dépistage seront menés par échantillons de donneur et non pas par sur le produit final (77).

4.7.5. Préparation du patient

Le GFTF recommande le consentement éclairé du patient signé après avoir été correctement informé des potentiels risques, notamment sur la potentielle transmission d'agents pathogènes (79). Le formulaire de consentement doit être signé en trois exemplaires : un pour le destinataire, un pour le dossier médical du patient et un pour les archives.

➤ Traitement antibiotique

Les recommandations européennes suggèrent que les patients infectés par *C. difficile* soient préalablement traités avec de la vancomycine ou de la fidaxomicine, s'il n'y a pas d'antibiorésistance suspectée, pendant au moins 3 jours et jusqu'à 12 ou 48 heures avant TMF

(79). Le but est de réduire la quantité de selles avant la TMF afin d'augmenter le temps de séjour de la transplantation dans l'intestin du patient, ainsi que de fournir un traitement contre le *C. difficile* en attendant de la procédure (88). Pour les autres indications, il n'existe aucune preuve fiable pour recommander un prétraitement par antibiotiques avant la TMF(40).

➤ **Lavage intestinal**

Un lavage intestinal pratiqué en amont de la TMF peut réduire la quantité de bactéries pathogènes intestinales et faciliter la colonisation par le microbiote du donneur (78). Cela présente donc un intérêt à la fois dans la procédure par voie basse et par voie haute.

Le lavage est réalisé la veille de la TMF à l'aide d'une solution de polyéthylène glycol (40,79). Cependant, la TMF montrent des taux de guérison élevés sans lavage intestinal. De ce fait, son recours ne fait pas l'objet de fortes recommandations (95).

4.7.6. Administration de la TMF

L'administration au receveur doit être réalisée sous contrôle médical, dans le cadre d'une hospitalisation, il existe néanmoins des possibilités d'administration en ambulatoire.

La TMF a l'avantage de pouvoir être administrée par plusieurs voies différentes avec un large choix de techniques possédant leurs avantages et inconvénients. A la préférence du praticien et du patient en tenant compte de sa condition médicale, plusieurs techniques peuvent être utilisées chez un même patient.

➤ **Voie basse**

- Coloscopie

La coloscopie est la voie historique pour la TMF moderne et semble encore à ce jour être la technique la plus utilisée dans les études.

La coloscopie est un examen médical réalisée à l'aide d'une sonde permettant d'observer le côlon à l'aide d'une caméra. Elle peut être utilisée pour réaliser plusieurs gestes chirurgicaux comme des biopsies. Elle est exécutée sous anesthésie générale.

Le canal de l'endoscope peut être employé pour acheminer la préparation de microbiote fécale à l'endroit voulu. La préparation fécale est fournie par la pharmacie hospitalière en seringues de 50 à 60 ml. La coloscopie doit être réalisée sous basse pression (79). Idéalement, la préparation fécale doit être administrée en amont de l'angle splénique dans le côlon droit, néanmoins en cas de colite sévère, le côlon gauche peut être préféré pour des raisons de sécurité (78). Il ne semble pas essentiel de délivrer la suspension fécale sur plusieurs portions car elle sera distribuée de par le péristaltisme intestinal (40).

La coloscopie est la voie la plus utilisée pour réaliser la TMF (96). Elle a pour avantage de pouvoir observer la gravité de l'inflammation, sélectionner les meilleurs sites de délivrance avec une vision de la quantité de matière délivrée et de réaliser l'opération sur plusieurs localisations du côlon (78).

Cependant, la coloscopie comporte un risque de perforation et certains patients éprouvent des difficultés à retenir la suspension dans le côlon (75). C'est également une technique peu pratique pour les administrations répétées (97)

- Lavement

La TMF par lavement consiste à administrer par voie rectale, la préparation fécale en suspension en décubitus latéral gauche. La suspension est ensuite maintenue pendant une

période allant généralement de 20 à 40 minutes mais certains conseillent une durée minimale de 2 heures (49,79,98,99).

Le lavement est une technique peu chère et facilement répétable. Elle demande peu de matériel, ne nécessite ni endoscopie, ni anesthésie et peut-être facilement effectuée en dehors d'un établissement de santé. C'est une technique de choix pour les populations pédiatriques. Cela est également moins invasif que la coloscopie mais limité de ce fait son action au-delà du côlon distal. La pratique demande une longue période de rétention pouvant être mal supportée par le patient et entraîner des expulsions involontairement précoces de la suspension. Elle nécessite souvent des administrations répétées pour obtenir un niveau d'efficacité comparable aux techniques les plus efficaces (40,79,97,99).

- Tube entérale transendoscopique (TET)

Le TET est une nouvelle technique spécifiquement créée pour la TMF, le nom original « transendoscopie entérale tubing » n'a pour le moment pas de traduction officielle en français (97). L'intérêt du TET est de poser une voie d'administration au niveau du caecum (la première partie du côlon) pouvant être utilisé pendant plusieurs jours afin de délivrer plus efficacement la TMF.

Pour ce faire, le TET doit être placé sous guidage par coloscopie et sera fixé à la muqueuse du caecum à l'aide de clips. Le temps moyen de l'intervention est de 15 minutes réalisé sous anesthésie générale. Les chercheurs ont constaté un maintien du TET d'en moyenne $12,4 \pm 2,3$ jours pour 35 patients avant son détachement naturel.

En plus de l'intérêt de pouvoir agir sur l'extrémité du côlon et de répéter facilement la TMF, le TET peut aussi être utilisé pour délivrer des médicaments comme la Mésalazine pour la RCH. La possibilité de conserver le TET à domicile a aussi été expérimentée.

Les principaux défauts sont le placement sous coloscopie et la gêne pouvant être occasionnées par la conservation du TET sur plusieurs jours, une étude rapporte également une obstruction du TET chez un patient (100).

Le nombre d'études sur cette technique reste faible et son utilisation semble pour le moment se limiter à la Chine.

- **Voie haute**

- Sonde nasogastrique

La sonde nasogastrique est un tuyau introduit par la narine, et peut aller jusqu'à l'estomac, le duodénum ou le jéjunum. Le site jéjunal est toutefois à préférer afin de réduire les risques d'inhalation et de dégradation du transplant par l'acidité gastrique (101). Le positionnement correct du tube doit être confirmé par radiographie (79).

La sonde nasogastrique a pour avantage de ne pas nécessiter de guidage endoscopique pour la mise en place, ni de préparation intestinale (102), même si le recours à un prélavage intestinal ainsi que des inhibiteurs de pompe à proton est courant (103).

Cependant, la mise en place du tube peut être mal tolérée par les patients. La voie nasogastrique est déconseillée chez les patients à risque de vomissements ou de régurgitations, afin de se prévenir d'éventuelle pneumonie d'aspiration (79). Il s'agit d'infection respiratoire due au passage de liquide ou d'éléments étrangers dans les poumons. Afin de réduire ce risque, les patients doivent être maintenus en position verticale à 45° pendant 4 heures après l'administration (40).

Une revue d'études comparant la coloscopie et la sonde nasogastrique conclut à une efficacité similaire des deux pratiques. La technique permet d'utiliser un petit volume de suspension fécale avec une plus grande exposition de la flore bactérienne fécale du donneur au lors de la traversée du tractus gastro-intestinal du receveur (102).

- Endoscopie digestive haute ou gastroscopie

L'endoscope est un tube optique muni d'un dispositif d'éclairage permettant d'examiner le conduit digestif, il peut être introduit par voie orale ou nasale et peut permettre l'administration de traitement comme la TMF. L'opération se déroule sous anesthésie locale de la gorge et sédation en intraveineuse (104).

La technique est facile à employer mais contraignante pour des utilisations répétées. Elle comporte des risques de reflux et d'aspiration du matériel fécal (97).

Les résultats de l'endoscopie digestive haute sont similaires à ceux de la sonde nasogastrique (94).

- Gélule

La possibilité de préparer la TMF sous la forme de gélule afin de l'administrer à la manière d'un médicament par voie orale est de plus en plus étudiée.

Cette technique a pour avantage de ne pas être invasive et donc mieux acceptée par certains patients. Les gélules sont une forme facile à administrer et peuvent être utilisées en dehors de l'établissement de santé (78,105,106). Néanmoins la préparation est plus complexe que pour les autres voies et la forme gélule n'est pas adaptée aux patients souffrant de dysphagie (94).

La préparation fécale est mélangée à du glycérol, centrifugée puis placée dans des capsules de gélatine ou d'hypermellose résistantes aux acides. Une double ou triple encapsulation est effectuée (105,106). Les gélules sont prises à distance des repas. Une autre approche consiste à utiliser une forme lyophilisée de la TMF, permettant une préparation à l'avance des gélules (107).

Les gélules s'administrent généralement en 2 prises espacées de 24h avec un nombre de gélules par prise assez variable selon les études mais généralement proche d'une quinzaine (105,106,108).

Dans une étude de non infériorité avec la coloscopie, on ne constate pas de différence significative entre les groupes dans l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les EI non graves étaient de 5,4% pour le groupe gélule contre 12,5% pour le groupe coloscopie. Une proportion significativement plus élevée de participants ont considéré les gélules comme moins désagréables que la coloscopie (106).

➤ **Choix de la voie d'administration**

Une méta-analyse montre une efficacité globale de la TMF élevé sur l'ICD quel que soit la voie utilisée (94). Cependant elle observe une supériorité de la coloscopie sur les autres méthodes. La voie haute par sonde nasogastrique et gastroscopie ont les plus mauvais résultats mais reste plus efficace qu'une simple antibiothérapie. Ce sont aussi des alternatives intéressantes en cas d'inflammation trop importante du côlon pouvant contre indiquer l'administration par voie basse. Les résultats des gélules sont jugés comme non inférieurs à la coloscopie. Le lavement augmente significativement son efficacité en cas d'administration multiple et d'une manière générale, quel que soit la voie d'administration, une plus grande quantité de selles utilisées donnent de meilleur résultats (40).

Une enquête réalisée en 2019 sur 31 centres européens observait une préférence pour la coloscopie dans 36 %, suivie du lavement à 26 %, puis la voie haute (nasogastrique et/ou gastroscopie) à 26 %) par les praticiens (109).

Il existe une interrogation sur l'impact du passage des bactéries à destination côlon dans l'intestin grêle concernant la voie haute. Les bactéries de l'espèce *Firmicutes* pourraient jouer un rôle protecteur important contre la RCH et nombreuses espèces de *Firmicutes* forment des spores nécessitant un passage dans le tractus gastro-intestinal supérieur afin de germer. À l'inverse, les acides de l'estomac pourraient dénaturer d'autres bactéries comme les *Bacteroidetes* et réduire leur apport dans la TMF (91). La possibilité d'une croissance trop importante de bactéries du côlon dans l'intestin grêles est aussi à prendre en compte (97).

Globalement, les études suggèrent de privilégier l'administration par la voie gastro-intestinale inférieure. Néanmoins, il n'y a pas de réel consensus sur la voie la plus optimale pour réaliser la TMF (78).

➤ Administration simple versus administration multiple

Dans les infections graves à *C. difficile*, la répétition de la TMF peut s'avérer nécessaire pour induire une rémission clinique. Le succès de la TMF est probablement lié à la quantité de suspension fécale délivrée. Un faible volume de selles reçu par le patient influencerait négativement le résultat (40). Il a été rapporté dans d'autres indications, telles que les MICI, que les TMF multiples augmentaient les taux de réussite, certains patients atteints de rectocolite nécessiteraient jusqu'à 40 transplantations (110).

La littérature indique qu'une deuxième TMF peut être nécessaire en cas d'échec ou de récurrence après une première tentative. Le GFTF juge cette stratégie efficace et la recommande (79).

4.7.7. Traçabilité des dons

Pour chaque TMF, deux échantillons du donneur sont stockés à -80 °C : un échantillon de selle avant préparation recueilli au moment du don et un prélèvement de la préparation avant administration au patient doivent être conservés pour une éventuelle évaluation microbiologique et une caractérisation qualitative et quantitative. Les échantillons congelés doivent être conservés dans des installations adéquates et être clairement étiquetés avec un code associé au donneur et la date du don (40,79).

La procédure utilisée lors de la TMF et la documentation liée à la sélection des donneurs (questionnaire, tests biologiques...) doivent être conservées pendant au moins 10 ans. Les échantillons des préparations administrés pendant au moins 3 ans pour la surveillance d'éventuels effets indésirables et au moins 5 ans pour les selles du donneur en cas d'étude épidémiologique.

Il est recommandé d'enregistrer les événements cliniquement pertinents survenus dans les 2 semaines suivant le don, à la fois chez le receveur ainsi que le donneur, notamment en cas de survenue de maladie infectieuse. La création d'un registre national est encouragée afin de surveiller l'efficacité de la procédure et les EI à court et long terme chez les donneurs et les patients (76).

En France, le GFTF a mis en place le registre COSMIC (Cohorte Sécurité de la transplantation de Microbiote fécal), avec le soutien du SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) et du SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Il s'agit d'un registre national suivant pendant 3 ans les patients et les donneurs volontaires par le biais d'un entretien téléphonique tous les 6 mois. L'objectif principal est de caractériser la sécurité de la TMF à court et moyen terme (111).

4.7.8. Vigilance

Afin de garantir le meilleur suivi des patients, l'ANSM recommande que la TMF soit effectuée dans le cadre d'essais cliniques. Ainsi tout EI est répertorié dans le Case Report Form (CRF) de l'étude. En France, la TMF étant définie comme médicament, la gestion des effets indésirables suit les règles de la pharmacovigilance.

Les receveurs doivent être surveillés en cas d'éventuelles complications suite à l'intervention, notamment pour les risques infectieux. Selon les recommandations de la conférence européenne pour un consensus sur la TMF, Les patients recevant une TMF pour une ICD doivent être suivis pendant au moins 8 semaines après l'administration (40).

4.7.9. Critique du protocole

Le protocole de la TMF est uniquement défini par des recommandations, il existe une grande hétérogénéité des pratiques que ce soit au niveau international ou même sur le territoire.

Une enquête réalisée sur 16 centres français en 2018 a mis en évidence la diversité des protocoles de TMF (112). Le non-respect des recommandations concernant principalement la consultation de pré-don avec seulement une consultation au lieu de deux dans 4 des 11 centres ayant une activité de production des TMF. Les selles sont récupérées chez le patient dans 45% des cas. La décongélation par bain marie est utilisée seulement dans 25% des cas. 3 centres utilisaient encore des selles fraîches administrées dans un délai de 6 à 8 heures.

Il y avait une absence de consentement écrit pour le donneur dans 4 des 11 centres producteurs et un centre n'en utilisait pas pour le receveur.

Aucun centre n'avait déclaré ses collections biologiques à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). 8 des 16 centres ont déclaré la pratique à l'ARS.

Le coût global de la prestation été estimé entre 1750€ et 3100€ suivant les centres ayant partagé l'information. Les modalités de prise en charge du coût sont également différentes. Pour la plupart, la charge est assumée par l'établissement de santé. Mais pour certains des accords de remboursement sont trouvés avec les assurances maladie régionales.

L'absence de protocole clair à respecter peut-être à l'origine de failles de sécurité dans le circuit de collecte et de préparation des selles.

5 REVUE DE LITTÉRATURE DES EI LIÉS A LA TMF DANS LES ESSAIS CLINIQUES

5.1 Matériel et méthode

Dans le cadre de cette thèse, une revue des EI liés à la TMF dans la littérature scientifique a été effectuée. Elle se base sur les articles disponibles sur les moteurs de recherche PubMed, Science direct et Web of science Ces articles sont tous publiés sur la période du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019. Les mots-clés utilisés sont renseignés dans la **figure 1**. La dernière version de la recherche a été réalisée en février 2021.

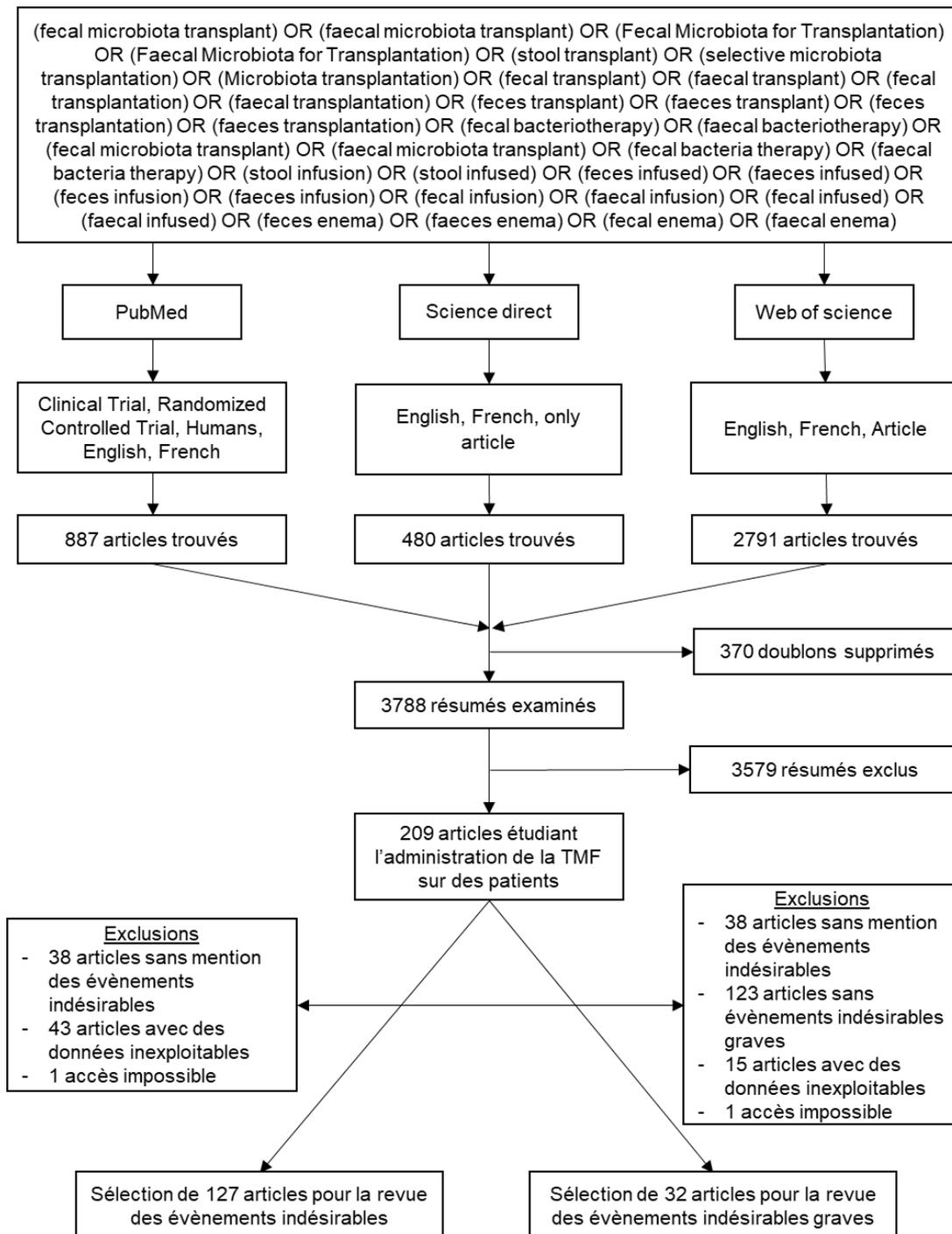


Figure 1. Organigramme de la sélection des articles des revues de bibliographie.

Le tri des articles et une première suppression de doublon ont été effectués avec l'aide de l'outil de revue de littérature scientifique « Rayyan QCRI ».

Le terme « évènement indésirable » désigne en pharmacovigilance toute manifestation non souhaitée qui peut affecter la santé d'une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée à l'exposition aux produits expérimentaux ou aux procédures de soins. Les EI sont relevés dès la signature du consentement éclairé du patient, et ce même si aucune intervention médicale n'a encore été effectuée, jusqu'à la fin de la période de suivi du patient définie dans le protocole de l'essai clinique.

Un EI est considéré comme grave en cas de décès, de mise en danger du pronostic vital, d'hospitalisation ou d'allongement de la durée d'hospitalisation, d'anomalie ou de malformation congénitale, de handicap ainsi que tout EI considéré comme médicalement significatif par un professionnel de santé. Dans le cadre de la revue des évènements indésirables graves (EIG), les EI ont été considérés en tant qu'EIG seulement s'ils étaient qualifiés de graves dans la publication ou directement associés à un critère de gravité bien défini.

Les articles sélectionnés portent sur la réalisation d'essai clinique sur la TMF ou de séries de cas, toute indication confondue, les articles devaient comporter une analyse des EI relevés au cours de l'étude ou mentionner de manière claire qu'aucun EI n'avaient été observé au cours de l'étude.

Certains articles ont été exclus en raison de données jugées inexploitable. Il s'agit généralement d'articles où les EI sont partiellement renseignés ou non quantifiés. Un article a été exclu devant l'impossibilité d'accéder au texte complet.

Afin d'uniformiser les cas et de conserver une meilleure clarté de lecture, des ajustements ont été réalisés par rapport aux données initiales :

- Les séries de cas ont été considérées comme des études ouvertes.
- Dans les études ouvertes, les patients dans les bras sans aucune procédure de TMF n'ont pas été comptabilisés dans la revue.
- L'évaluation de l'imputabilité étant rarement détaillée dans les publications pour les EI non-grave, celle-ci a été consignée uniquement dans la revue des EIG.
- Dans les études pour lesquelles les critères d'inclusions imposés la présence d'une autre pathologie en plus d'une ICD récidivante, seule l'indication ICD récidivante a été retenue.
- Pour chacune des parties : Design de l'étude, Imputabilité, Indication, Voie d'administration et Age du patient, un EI ne peut être comptabilisé qu'une seule fois. Seule la partie critère de gravité peut avoir un EI comptabilisé dans plusieurs sous-parties.
- Certains patients ont reçu leurs TMF par différentes voies d'administration, dans ce cas la voie renseignée est soit la voie décrite avec l'EI, soit la voie majoritairement utilisée, soit considérée comme inconnue en cas de manque d'information.
- Les EI similaires ayant une dénomination différente ont été regroupés sous un même terme.
- S'il est impossible de connaître le nombre exact de patients ayant fait l'expérience d'un ou plusieurs EI au cours de l'étude, alors l'entièreté des patients de l'étude est comptabilisée dans « Nombre de patients au statut inconnu ».

5.2 Limites de l'étude

L'analyse des EI dans les publications ne fait pas toujours l'objet du même niveau d'attention de la part des rédacteurs que l'efficacité du traitement étudié. On constate un manque d'information vis-à-vis des EI non-grave et les EIG n'ont pas toujours de descriptions détaillées, y compris lorsqu'ils sont considérés comme liés à la TMF. Il est fort probable que les EI non-grave ne soient pas systématiquement déclarés au vu de leurs prévalences dans certaines études et de leurs absences totales dans d'autres.

Les EI considérés comme non lié à la TMF ou sa procédure sont aussi souvent absents de la littérature. De même, certains auteurs n'ont pas inclus une partie des décès non liés dans les EI de leurs études. Ces décès ont été considérés comme ne faisant pas partie de décès à déclarer dans le protocole et sont exclus de cette revue.

Beaucoup d'études comportent un faible nombre de participants. Il y a peu d'études randomisées et *a contrario*, de nombreuses séries de cas dont les profils ont été sélectionnées rétrospectivement parmi les patients du centre. Ces études de faible qualité sont généralement en faveur de la TMF et pourraient manquer d'objectivité.

Quelques auteurs sont à l'origine de plusieurs études différentes. Si les doublons ont été exclus, il n'est pas impossible qu'un même patient soit comptabilisé dans plusieurs articles. De plus, cela limite la diversité des sources utilisées.

La grande variété de la méthode de réalisation de la TMF et de ces indications pose également un problème pour pouvoir comparer et extrapoler les résultats de ces articles. Plusieurs pathologies n'ont été évaluées que dans un nombre limité d'études. De plus, les périodes de suivi des patients sont également très variables. Les effets sur le long terme sont rarement étudiés et constituent le principal manque d'information sur cette pratique.

Les pathologies étudiées sont aussi une source de conflit dans l'attribution de l'imputabilité des EI. Les troubles gastro-intestinaux étant des symptômes communs aux maladies traitées et des possibles EI liés à la TMF. De plus, de nombreuses études incluent des patients souffrant de plusieurs pathologies.

5.3 Analyse globale des évènements indésirables

L'analyse des études publiées concernant les transplantations fécales, du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019, comporte 127 études sélectionnées pour un total de 4173 patients (5,38,39,44,47,47-49,52,53,56-58,60,86,97-99,103-106,108,110,113-214). 99 études ont relevé des EI comprenant 3635 patients et un total de 3094 évènements. Le nombre de patients ayant fait l'expérience d'au moins un EI est de 494 contre 1103 patients sans EI et 2038 patients dont le statut est inconnu (les EI ne pouvant pas être attribués à un nombre précis de patients). Pour 28 études, les auteurs précisaient qu'aucun EI n'avait été rapporté, ces études concernent un total de 538 patients.

Les EI les plus courants sont des troubles gastro-intestinaux. Les diarrhées sont les EI majoritaires avec un total de 517 évènements, suivi des douleurs abdominales pour 325 EI, des nausées pour 246 EI, des troubles abdominaux pour 190 EI, des flatulences pour 149 EI, des constipations pour 108 EI, des ballonnements pour 102 EI, vomissements pour 73 EI, des malaises pour 65 EI, des distensions abdominales pour 54 EI et des borborygmes pour 30 EI. Ces EI sont majoritairement non graves et peuvent être considérés comme attendus car déjà connus avec le mode d'action de la TMF et ses voies d'administration. La plupart de ces EI sont aussi connus comme des symptômes des pathologies étudiées (215).

La fièvre et la fatigue sont assez courantes avec respectivement 143 et 85 EI.

On constate des EI sur la défécation comme des incontinences fécales avec 55 EI, des augmentations de la fréquence de défécation chez 30 patients et 40 cas de selles molles.

28 évènements de difficultés respiratoires sont retrouvés mais uniquement en cas d'administration par voie nasogastrique.

➤ Indication

Les données concernant les indications sont rassemblées dans le **Tableau 1**. L'indication majoritaire est l'ICD récidivante. Elle représente 52.89% des utilisations pour 57.79% de EI. En dehors des EI gastro-intestinaux décrits précédemment qui constituent la majorité des évènements retrouvés dans cette pathologie. On retrouve également 24 cas de récurrence à l'ICD et 3 cas de colite à *C. difficile* qui lui sont spécifiques. 64 malaises ont été relevés à la suite de la procédure. On compte également 14 infections urinaires, 12 cas de mucus dans les selles et 12 insuffisances rénales.

La RCH est en deuxième position avec 19.46 % des patients et 22.07% des EI. On y retrouve des EI qui lui sont propres, les épisodes de colites (inflammation de l'intestin). On peut se demander si la TMF pourrait provoquer ces épisodes de colites mais parmi les 27 cas, 10 ont eu lieu chez des patients randomisés dans un groupe TMF et 10 autres dans un groupe placebo. Néanmoins, il existe 16 cas de patients traités pour l'ICD récidivante qui ont vu une aggravation de leur RCH.

Les autres indications les plus retrouvées sont le syndrome du côlon irritable avec 7.76% des patients et 5.66% des EI. La maladie de Crohn et les MICI (non précisées) représentent respectivement 5.63% des patients avec 2.97% des EI et 4.12% des patients avec 1.78% des EI. On ne constate pas de surreprésentation d'un EI inattendu dans ces situations.

Enfin la TMF a aussi été testée dans de plus rare contexte pour la constipation, l'antibiorésistance, l'encéphalopathie hépatique, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les malades dans un état critique avec diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, le syndrome métabolique, les symptômes gastro-intestinaux chez l'autiste, la cholangite sclérosante primitive, la colite allergique, le syndrome de fatigue chronique et la pochite chronique. Aucun évènement notable ne ressort des données, le faible nombre de patients et d'évènements rapportés ne permet pas d'établir un réel profil de sécurité de la TMF dans ces indications.

Dans toutes les indications les symptômes gastro-intestinaux restent les EI les plus retrouvés. En dehors des récurrences d'ICD et des épisodes de colite dans la RCH, il ne semble pas y avoir de évènements liés spécifiquement à une indication.

Evènements indésirables	Nombre total de patients		Total d'évènements indésirables		Patients avec EI		Patients sans EI		Patients au statut inconnu	
Récidives d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	2207	52,89%	1788	57,79%	214	43,32%	951	57,95%	1042	51,13%
MICI (non précisé)	172	4,12%	55	1,78%	18	3,64%	42	2,56%	112	5,50%
Rectocolite hémorragique	812	19,46%	683	22,07%	160	32,39%	234	14,26%	418	20,51%
Maladie de Crohn	235	5,63%	92	2,97%	0	0,00%	1	0,06%	234	11,48%

Syndrome du côlon irritable	324	7,76%	175	5,66%	55	11,13%	173	10,54%	96	4,71%
Antibiorésistance	63	1,51%	9	0,29%	8	1,62%	55	3,35%	0	0,00%
Constipation	131	3,14%	204	6,59%	0	0,00%	25	1,52%	106	5,20%
Encéphalopathie hépatique	40	0,96%	31	1,00%	4	0,81%	6	0,37%	30	1,47%
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	26	0,62%	2	0,06%	2	0,40%	24	1,46%	0	0,00%
Malades dans un état critique avec diarrhée associée à la prise d'antibiotiques	18	0,43%	8	0,26%	7	1,42%	11	0,67%	0	0,00%
Syndrome métabolique	20	0,48%	0	0,00%	0	0,00%	20	1,22%	0	0,00%
Symptômes gastro-intestinaux chez l'autiste	18	0,43%	2	0,06%	1	0,20%	17	1,04%	0	0,00%
Cholangite sclérosante primitive	10	0,24%	0	0,00%	0	0,00%	10	0,61%	0	0,00%
Colite allergique	19	0,46%	1	0,03%	1	0,20%	18	1,10%	0	0,00%
Syndrome de fatigue chronique	21	0,50%	2	0,06%	2	0,40%	19	1,16%	0	0,00%
Pochite chronique	8	0,19%	7	0,23%	3	0,61%	5	0,30%	0	0,00%
Inconnu	49	1,17%	35	1,13%	19	3,85%	30	1,83%	0	0,00%
Total	4173	100%	3094	100%	494	100%	1641	100%	2038	100%

Tableau 1. Evénements indésirables par indication

➤ Voie d'administration

La voie d'administration la plus utilisée est la coloscopie pour 34.46% des patients et représente 38.43% des EI (**Tableau 2**). Les EI les plus retrouvés avec cette voie concernent principalement les troubles gastriques classiques comme les diarrhées, douleurs abdominales, ainsi que des nausées et fatigues. Néanmoins, les variations de poids avec 27 cas de perte et 15 prises de poids, sont uniquement relevées sur la coloscopie. On compte également 11 insuffisances rénales aiguës.

Les gélules sont utilisées dans 12.41% des cas et représentent 20.88% des EI. 55 cas de malaises sont associés à cette technique. Pour le reste des EI, on retrouve les principaux troubles abdominaux habituels. La plus grande proportion d'EI par rapport aux autres voies est à pondérer avec le plus grand nombre d'études randomisées sur cette technique. Les EI semblent y être relevés de manières plus strictes que dans les études non randomisées.

Les sondes nasogastriques représentent 12.22% des TMF pour 11.64% des EI. Plusieurs événements semblent être spécifiques à cette méthode. Il y a 28 cas de difficulté respiratoire, 10 irritations de la gorge, 8 dysphasies, 3 cas de vomissement de matière fécale. 4 gangrènes

de Fournier sont également retrouvées mais elles concernent toutes la même étude. Ces cas sont considérés comme non liés par les auteurs.

La gastroscopie est employée chez 5,46% pour 2,04% des EI. 3 cas de pneumopathie d'inhalation sont reportés sur cette voie.

Le lavement est utilisé pour 7,05% des patients avec 14,45% des EI. On retrouve les mêmes EI que pour les autres techniques avec de nombreux cas d'incontinences fécales. 6 cas d'anorexie ont également été décrits.

54 cas de distension abdominale sont relevés dans les techniques passant par la voie basse.

La voie d'administration semble représenter le plus grand facteur de variabilité des EI liés à la TMF. Les désagréments liés à la technique employée pour l'administration doivent être pris en compte dans leur choix d'utilisation.

Voie d'administration	Nombre de patients		Evènements indésirables		Patients avec EI		Patients sans EI		Patients au statut inconnu	
Coloscopie	1438	34,46%	1189	38,43%	223	45,14%	606	36,93%	609	29,88%
Lavement	294	7,05%	447	14,45%	12	2,43%	111	6,76%	171	8,39%
TET	84	2,01%	8	0,26%	8	1,62%	76	4,63%	0	0,00%
Voie basse (détail inconnu)	197	4,72%	63	2,04%	29	5,87%	88	5,36%	80	3,93%
Gélule	518	12,41%	646	20,88%	56	11,34%	79	4,81%	383	18,79%
Nasogastrique	510	12,22%	360	11,64%	89	18,02%	234	14,26%	187	9,18%
Gastroscopie	228	5,46%	63	2,04%	7	1,42%	90	5,48%	131	6,43%
Voie haute (détail inconnu)	19	0,46%	6	0,19%	4	0,81%	15	0,91%	0	0,00%
Inconnue	885	21,21%	312	10,08%	66	13,36%	342	20,84%	477	23,41%
Total	4173	100%	3094	100%	494	100%	1641	100%	2038	100%

Tableau 2. Evènements indésirables par voie d'administration

➤ Enfants

Dans le corpus d'articles analysés, 15 études incluent des enfants mais deux d'entre-elles ne permettent pas de différencier les évènements ayant eu lieu chez les adultes et les enfants (Tableau 3).

131 EI ont été rapportés pour 219 enfants, les plus courants étant les douleurs abdominales avec 30 cas, les diarrhées 23 EI, les vomissements et les fièvres 10 EI.

La voie la plus utilisée est la voie nasogastrique avec 58 patients et représente 6,1% des EI, suivi du lavement avec 38 patients pour 23,7% des EI et enfin 35 patients pour la coloscopie avec 35,9 % des EI. La voie d'administration n'a pas pu être identifiée pour 78 patients représentant 31,3% des EI.

Ces résultats doivent être pondérés par le faible nombre d'études et de patients. Néanmoins la procédure est considérée comme globalement bien supportée par les enfants.

Evènements indésirables	Total	Indication						Voie d'administration				
		Récidives d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	MIC I (non précisé)	Rectocolite hémorragique	Symptômes gastro-intestinaux chez l'autiste	Colite allergique	Inconnu	Coloscopie	Lavage	Nasogastrique	Voie haute (sans détail)	Inconnue
Appendicite	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Ballonnement	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Crampes abdominales	2	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Détresse respiratoire	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Diarrhée	23	5	5	6	0	0	7	8	7	0	0	8
Douleur abdominale	30	5	11	6	0	0	8	15	6	0	0	9
Eczéma	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Fatigue	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0
Fièvre	10	1	1	2	0	0	6	1	2	0	0	7
Flatulence	7	2	5	0	0	0	0	7	0	0	0	0
Hématémèse	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Hématochézie	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Mal de gorge	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Mucus dans les selles	3	2	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
Nausée	6	0	3	0	1	0	2	2	0	0	1	3
Perte d'Appétit	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Sang dans les selles	7	2	2	3	0	0	0	4	3	0	0	0
Selle molle	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Trouble abdominal	9	0	0	9	0	0	0	0	9	0	0	0
Vomissement	21	8	6	0	1	0	6	3	0	7	3	8
Total d'évènements indésirables	131	31	33	29	2	1	35	47	31	8	4	41
Patients avec EI	49	13	15	0	1	1	19	19	2	1	3	24
Patients sans EI (étude avec EI)	114	33	16	0	17	18	30	16	26	11	7	54
Patients sans EI (étude sans EI)	4	0	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0
Patients au statut inconnu	52	42	0	10	0	0	0	0	10	42	0	0
Nombre total de patients	219	88	31	14	18	19	49	35	38	58	10	78

Tableau 3 : Evènements indésirables chez l'enfant

➤ **Patients immunodéprimés**

4 études concernent des patients immunodéprimés. Les causes de leurs troubles immunitaires sont des traitements immunosuppresseurs suite à des transplantations d'organes ou pour des MICI, des greffes de cellules souche hématopoïétiques, des infections au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des traitements antinéoplasiques et des maladies génétiques (Tableau 4).

Evènements indésirables	Total	Indication		Voie d'administration		
		Récidives d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Coloscopie	Gélule	Nasogastrique
Accident vasculaire cérébral	1	1	0	1	0	0
Chute	1	1	0	1	0	0
Colectomie	1	1	0	1	0	0
Coqueluche	1	1	0	1	0	0
Déchirure des muqueuses	1	1	0	1	0	0
Diarrhée	8	8	0	8	0	0
Douleur abdominale	14	14	0	4	0	10
Douleur de la hanche	1	1	0	1	0	0
Encéphalopathie	1	1	0	1	0	0
Exacerbation de la MICI	4	4	0	4	0	0
Fausse route sous sédation	1	1	0	1	0	0
Fièvre	1	1	0	1	0	0
Fracture de la hanche	1	1	0	1	0	0
Grippe	1	1	0	1	0	0
Infection liée au cathéter	1	1	0	1	0	0
Nausée	2	2	0	2	0	0
Pancytopénie	1	1	0	1	0	0
Pneumonie	1	1	0	1	0	0
Rejet d'allogreffe	2	2	0	2	0	0
Trouble abdominal	4	4	0	4	0	0
Vomissement	2	1	1	1	1	0
Total d'évènements indésirables	50	49	1	39	1	10
Patients avec EI	17	16	1	6	1	10
Patients sans EI (étude avec EI)	14	7	7	4	7	3
Patients au statut inconnu	80	80	0	80	0	0
Nombre total de patients	111	103	8	90	8	13

Tableau 4. Evènements indésirables chez les patients immunodéprimés

Aucun évènement inattendu n'apparaît sur plusieurs occurrences. Aucune infection ne semble pouvoir être reliée à la TMF. On notera 4 exacerbations de la MICI.

Les auteurs des études considèrent la TMF comme une pratique sûre pour les patients immunodéprimés. Mais il faut toutefois considérer qu'en plus du faible nombre d'études, elles sont toutes réalisées de manière rétrospective et sans groupe comparatif. Il est difficile de réellement mettre en évidence un risque potentiel dans ces conditions.

➤ **Placebo**

Il a 11 études randomisées ayant recours à des placebos. 5 études ont eu recours aux greffes autologues : les patients se voient administrer leurs propres selles. Dans les autres cas, les selles sont remplacées par une solution saline, parfois mélangée à du glycérol et un colorant.

Pour les patients dont les groupes et les évènements ont été parfaitement identifiés, on compte 83 patients sur 168 (49,4%) qui ont expérimenté des EI dans les groupes randomisés TMF et 76 sur 136 (55,8%) dans les groupes placebo (**Annexe 1**). La proportion d'EI est étonnamment moins élevée avec les selles étrangères. La plupart des EI courants se retrouvent équitablement réparties dans les 2 bras comme les ballonnements, les colites, les diarrhées, les douleurs abdominales, la fièvre, les flatulences, les infections des voies respiratoires supérieures, les maux de tête, la nausée et les reflux de TMF. Seuls 3 vomissements de matière fécale sous sonde nasogastrique sont uniquement retrouvés dans le groupe TMF. Mais de par sa nature, cet évènement n'est pas possible dans le groupe placebo. Les vomissements classiques sont au nombre de 5 pour la TMF et 2 pour le placebo.

Les études randomisées avec placebo ne permettent pas de mettre en évidence des effets qui seraient spécifiques aux microbiotes des donneurs. Cela suggère que les principaux EI retrouvés avec la TMF seraient davantage dû à la procédure ou à la pathologie étudiée.

5.4 Analyse des évènements indésirables graves

La revue des EIG sur les articles publiés du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019, a vu 32 études sélectionnées pour un total de 1582 patients (**Tableau 5**). Un total de 247 EI a été recensé, le nombre de patients ayant fait l'expérience d'au moins un EIG est de 134 contre 1268 patients sans EI et 180 patient d'une même étude dont le statut est inconnu (les EI ne pouvant pas être attribués à un nombre précis de patients) (5,39,47–49,86,96,98,99,104–106,108,113,126,132,134,135,142,149,152,159,170,171,177,193,211,216–220).

Seuls 64 EIG sont considérés comme pouvant être liés à la TMF par les auteurs, 29 sans informations et 154 non liés.

	EIG	Lié à la TMF	Possibleme nt lié	Probableme nt non lié à la TMF	Non lié à la TMF	Information inconnue
Total*	247	48 (19.43%)	14 (5.67%)	2 (0.81%)	154 (62.35%)	29 (11.74%)
Décès	35 (14.17%)	4 (1.62%)	2 (0.81%)	0	25 (10.12%)	4 (1.62%)
Mise en jeu du pronostic vital	12 (4.86%)	6 (2.43%)	2 (0.81%)	0	4 (1.62%)	0
Hospitalisati on ou prolongatio n de l'hospitalisa tion	178 (72.06%)	31 (12.55%)	12 (4.86%)	2 (0.81%)	115 (46.56%)	18 (7.29%)

Autres	4 (1.62%)	4 (1.62%)	0	0	0	0
Inconnue	35 (14.17%)	11 (4.45%)	1 (0.40%)	0	13 (5.26%)	10 (4.05%)

Tableau 5. Evènements indésirables graves par critère de gravité

*Certains EIG peuvent cumuler plusieurs critères de gravité, comme par exemple une hospitalisation suivi d'un décès, ainsi la somme des critères de gravité peut être supérieure à la somme totale des EIG.

➤ Hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation

L'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation est le principal critère de gravité retrouvé, il représente 72.06% des EIG soit 178 évènements. Parmi cela, il y a 63 EIG pour lesquels le lien avec la TMF est certain ou ne peut pas être écarté, cela inclut 18 EIG où l'évaluation de l'imputabilité est inconnue (**Annexe 2**).

27 de ces EIG sont liés à des infections : 8 récurrences d'infection à *C. difficile* et 6 diarrhées à *C. difficile*, 3 septicémies, 2 pneumonies, 2 péritonites bactériennes, 1 bactériémie à klebsiella, 1 Bronchopneumonie, 1 colite à CMV, 1 grippe, 1 infection à Yersinia, 1 Infection liée au cathéter.

Avec 6 cas de diarrhées liés à *C. difficile* et 8 cas sans origines détaillées, les diarrhées représentent la première cause d'hospitalisation. 5 cas de douleurs abdominales sont aussi à noter.

Concernant les MICI, il y a 5 cas d'exacerbation de la maladie et 3 cas de poussées de la maladie de Crohn.

➤ EIG fatal

35 EIG ont été considéré comme fatal mais seulement 6 sont décrits comme reliés à la TMF par les auteurs et 3 sont sans informations à ce propos.

- **Septicémie** : Un homme de 71 ans hospitalisé en soin intensif suite à une ICD fulminante a reçu une TMF réalisée par gastroscopie. En fin de procédure, le patient subit un reflux entéro-oral du matériel de greffe, compliqué par une aspiration de matières fécales dans les voies respiratoires. Une prise en charge par aspiration chirurgicale des voies respiratoires a été effectuée ainsi qu'une intubation endotrachéale. Le patient a été sevré avec succès de la ventilation mécanique aux soins intensifs 3 jours plus tard. 7 jours après la TMF, Les diarrhées ont cessé et un test de toxine était négatif. Cependant, l'état de santé du patient s'est soudainement détérioré. Il est décédé 10 jours après la TMF, lors du remplacement de son cathéter central, vraisemblablement d'une embolie pulmonaire ou d'une septicémie à Gram négatif cultivée à partir de son cathéter central lors de son admission aux soins intensifs. La cause du décès est rapportée comme étant une septicémie post aspiration due à la TMF (113).
- **Pneumonie** : Un patient d'âge et de genre inconnus est alimenté par gastrostomie percutanée endoscopique (GPE) en raison d'un trouble de la déglutition consécutif à une radiothérapie oropharyngée après ablation chirurgicale d'un carcinome maxillaire deux ans plus tôt. Il reçoit une TMF dans le cadre d'une récurrence d'ICD, administrée par sonde nasoduodénale, qui a été placée sans sédation à côté du tube GPE. Au cours de la période d'observation de trois heures après la procédure, le patient a éprouvé des régurgitations qui, à ce moment-là, ne semblaient pas graves. Mais dans la semaine qui a suivi la TMF, le patient a développé une pneumonie et est décédé 15 jours après la TMF malgré un traitement antibiotique. Bien qu'aucun pathogène n'a été

identifié, une possible aspiration des matières fécales du donneur pourrait avoir été la cause de cette pneumonie (39).

- **Inhalation de matière fécale** : Un patient de plus de 85 ans et de genre inconnu, souffrant de multiples comorbidités reçoit une TMF par gastroscopie pour une récurrence d'ICD. Le patient a souffert d'une aspiration de matière fécale, probablement en raison d'une forte pression intra-abdominale secondaire à un mégacôlon toxique. Le patient est décédé 10 jours après la TMF malgré une décompression abdominale chirurgicale (170).
- **Pneumonie** : Un patient de plus de 85 ans et de genre inconnu, souffrant de multiples comorbidités reçoit une TMF par gastroscopie pour une récurrence d'ICD (même étude que le patient précédent). L'état de santé du patient s'est détérioré pendant la sédation au propofol entraînant son intubation immédiate. Néanmoins, le patient a subi une extubation réussie peu de temps après la procédure. Neuf jours plus tard, il souffrait d'une pneumonie bilatérale sévère et est décédé malgré les tentatives de réanimation (170).
- **Fausse route sous sédation** : Un patient d'âge et de genre inconnus, immunodéprimé suite à une greffe d'organe, avec un cancer de l'œsophage avancé, une cachexie et une diarrhée continue due à une ICD insensible à la vancomycine et au métronidazole, reçoit une TMF par coloscopie. Le patient fera une aspiration au moment de la sédation pour la coloscopie et décédera d'une insuffisance respiratoire le jour suivant (142).
- **Diarrhée à *C. difficile*** : Une femme de 80 ans très affaiblie qui résidait dans un établissement de soins de longue durée (ESLD), a subi une TMF par voie inconnue pour une récurrence de ICD. Malgré une amélioration dans un premier temps, la diarrhée a récidivé 4 jours après son retour à l'ESLD et s'est compliquée d'un iléus. Elle a été placée en soins palliatifs jusqu'à sa mort 2 semaines plus tard (96).

Les décès suivants n'ont pas été clairement imputés ou non à la TMF ou sa procédure par les auteurs des articles, par conséquent ils seront traités comme liés par défaut.

- **Perforation intestinale** : Un patient d'âge et de genre inconnus, souffrant d'une infection sévère à *C. difficile* a reçu une TMF par coloscopie. Il a développé une perforation intestinale nécessitant une colectomie et est décédé lors de son hospitalisation.(47)
- **Bronchopneumopathie et septicémie** : Un homme de 35 ans qui présentait une encéphalopathie hépatique d'origine alcoolique est décédé des suites d'une bronchopneumonie compliquée d'une septicémie dans les 2 mois suivant une TMF par coloscopie (48).

Les 26 décès non liés sont dus à 1 bactériémie à *Staphylococcus epidermidis*, 2 insuffisances cardiaques congestives, 1 encéphalopathie hépatique, 2 défaillances multiviscérales, 1 insuffisance respiratoire, une exacerbation de BPCO, 1 pneumonie, 1 accident vasculaire cérébral, 1 commotion cérébrale, 1 arrêt cardiaque et 14 décès considérés comme non liés à la TMF mais non détaillés.

➤ **EIG mettant en danger le pronostic vital**

Les EIG mirent en jeu le pronostic vital du patient dans 4.86% des cas, dont 8 reliés à la TMF. Toutefois 3 EIG sont inclus dans un seul cas. 4 de ces événements font partie des EIG fatals décrits précédemment.

Les 4 événements liés restant sont :

- **Reflux de TMF, Inhalation de matière fécale et Septicémie** : Un homme de 80 ans ayant pour antécédent une maladie coronarienne avec pontage coronarien, un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique, reçoit une TMF pour une récurrence d'ICD. Lors de la rétraction de l'endoscope, un reflux est observé au niveau de l'estomac et remonte jusqu'au pharynx. Des selles ont été aspirées et le patient a subi une bronchoscopie immédiate avec lavage bronchique. Malgré un traitement antibiotique, le patient a développé un choc septique avec insuffisance respiratoire. Au cours des 48 h suivantes, son état s'est aggravé et de fortes doses de catécholamines ont été employées. Le traitement antibiotique par méropénème et linézolide a été renforcé par de la caspofungine et a entraîné une amélioration de sa condition au cours des jours suivants. L'hémoculture a révélé une septicémie à *E. coli* et *Candida albicans*. Du métronidazole et de la vancomycine orale ont été ajoutés au traitement pour prévenir la récurrence de l'ICD malgré l'absence de signes de diarrhée et des tests négatifs pour *C. difficile* dans les selles. Le patient est sorti trois semaines plus tard pour sa rééducation (104).
- **Syndrome infectieux clinique**, une femme de 50 ans est traitée par TMF par coloscopie pour une ICD récidivante. 3 heures après l'intervention, elle a développé un tableau clinique de type septicémie avec pyrexie, convulsions, vomissements et diarrhée. Bien que perçue comme mettant sa vie en danger, la patiente n'a pas été admise à l'hôpital et s'est complètement rétablie dans les 24 heures sans autre traitement (159).

Les événements non liés concernent une perforation intestinale, une primo-infection à cytomégalovirus, un carcinome du col utérin et des douleurs abdominales.

➤ **Autres EIG**

Seuls 4 EIG considérés comme médicalement significatifs sont rapportés, ils sont tous liés à la TMF. On trouve 2 nouveaux diagnostics de rectocolites hémorragiques, ils proviennent tous les 2 de la même étude. Les derniers EIG sont une fièvre et des douleurs abdominales.

Aucun événement de type anomalie congénitale et incapacité ou une invalidité permanente du patient n'ont été détectés.

Il reste 11 cas considérés comme graves et liés à la TMF dont les critères de gravité non pas été renseignés : 4 nausées, 3 vomissements, 1 crampe abdominale, 2 diarrhées, 1 régurgitation, 1 appendicite.

6 ANALYSE DES RISQUES LIÉS À LA TMF

6.1 Revue de littérature publiées

Une revue de Marcella C. et *al.* étudiant les EI entre janvier 2000 et le 15 avril 2020, sur 129 études, incluait 4241 patients (221). Des EI liés à la TMF ont été observés dans 19% des procédures de TMF. Les EIG ont été rapportés chez 246 patients dans 51 publications. Les EI les plus rapportés sont les diarrhées (10%) suivies des malaises, douleurs et crampes abdominales (7%). Les EIG liés à la TMF sont à hauteur de 1,4% des patients (59 patients) ayant subi une TMF. 5 décès reliés à la TMF ont été identifiés et 4 d'entre eux concernent l'administration par voie haute.

Les décès concernent les patients décrits précédemment dans la partie 5.4, à l'exception d'un patient de 80 ans, ayant pour antécédent une vasculopathie, de l'arthrose et la goutte, recevant la TMF pour une ICD récidivante par gastroscopie. Une régurgitation de matière fécale a eu lieu durant la procédure, puis la condition du patient s'est détériorée les heures suivantes avec une fièvre à 38,3°C et une fonction rénale dégradée. Il a été admis en soins intensifs pour choc septique, les bactéries *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa* ont été retrouvées dans ses expectorations et *E. coli* dans les hémocultures. Il sortit de l'hôpital 14 jours plus tard mais fit plusieurs épisodes de sepsis et a été admis 2 nouvelles fois aux soins intensifs. Il décéda 48 jours après la TMF d'une pneumonie (222).

Tous les EIG liés à la TMF signalés concernaient des patients présentant une lésion de la barrière muqueuse. L'incidence des EI liés à la TMF par voie d'administration comprenait la TET (6%), la coloscopie (15%), le lavement (26%), les gélules (29%), la sonde intestinale (29%) et la gastroscopie (32%)

Les auteurs concluent que la plupart des EI liés à la TMF étaient légers ou modérés et spontanément résolus. Ils considèrent la TMF comme très sûre mais que sa méthodologie devrait être améliorée.

La revue de Eliot A. Rapoport, et *al.* sur les EIG du 1er janvier 2015 au 1er janvier 2021 analysait 61 études pour 5099 patients (223). Le taux global d'EIG liés à la TMF était de 0,65 %. Une septicémie ou des affections de type sepsis ont été signalées chez 0,19 % (IC à 95 % 0,09-0,31), une pneumonie par aspiration chez 0,27 % (IC à 95 % 0,15-0,43) et une perforation intestinale a été notée après 0,20 % (IC à 95 % 0,09-0,34) des TMF. Le taux combiné d'EIG non liés à la TMF était de 2,91 %

Elle conclut par un faible taux d'EI significatifs liés à la TMF, au total moins de 1 %, malgré une proportion importante de patients immunodéprimés ou souffrant de troubles gastro-intestinaux sous-jacents. Les EI mineurs les plus courants étaient la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements. Les auteurs considèrent que des essais contrôlés randomisés de haute qualité sont nécessaires afin d'évaluer la sécurité sur le long terme de la TMF, ainsi que son impact sur la qualité de vie.

Une revue de Sinan Wang et *al.* a retenue 50 articles parmi ceux publiés entre 1913 et le 15 juillet 2015 avec une incidence des EI de 28,5% dont les plus courants étaient les troubles abdominaux (224). Les EI par voie haute concernent 43,6% des patients (89/204) et 17,7% des patients (76/430) par voie basse. 9,2% des patients (100/1089) ont expérimenté des EIG avec 1 décès considéré comme relié et 2 possiblement liés à la TMF.

La première revue d'effets indésirables concernant la TMF publiée était celle de M. Baxter et A. Colville (225). Elle concernait 109 publications pour 1555 patients parmi les articles disponibles à la date d'octobre 2014 liés à la TMF.

6.2 Données des autorités de santé

6.2.1. Base de données de la Food and Drug Administration

La FDA possède une base publique de pharmacovigilance, la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), qui collecte les effets indésirables médicamenteux survenus aux Etats-Unis d'Amérique (226). Une recherche effectuée avec la substance "Fecal microbiota" en juin 2022 donne pour résultat 49 cas depuis 2014, avec 38 EIG et 12 décès (**Annexe 3**).

Les cas sont peu détaillés et ne permettent pas d'analyse profonde des effets indésirables. Aucune évaluation de causalité n'est disponible, ni de narratif. De plus, la proportion importante de cas graves et de décès semble indiquer un manque de déclaration des cas jugée peu grave.

Les cas ayant entraînés un décès sont les suivants (**Tableau 6**) :

Sexe	Age	Indication	Effets indésirables
Femme	92 ans	ICD	Fatigue; Hypoxie; Pneumonie; Diarrhée; Sars-Cov-2 Test Positive
Femme	63 ans	ICD	Fibrillation auriculaire; Hémoculture positive; Acidose; Refus de traitement par le patient; Tachycardie ventriculaire; Infection à Enterobacter; Choc septique
Homme	86 ans	ICD	Décès
Homme	86 ans	ICD	Infection bactérienne; Hypotension; Hypoxie; Hémoculture positive
Femme	59 ans	ICD	Arrêt respiratoire; Pneumonie; Vomissement; Obstruction de l'intestin grêle
Femme	74 ans	ICD	Fatigue; Diarrhée; Diminution de l'appétit
Femme	87 ans	ICD	Thérapie probiotique; Détérioration générale de la santé physique; Douleur; Distension abdominale; Changements de l'état mental; Diarrhée; Asthénie; Procédure chirurgicale répétée; État confusionnel; Leucocytose
Homme	81 ans	ICD	Malaise; Hypoxie; Acidose
Femme	92 ans	ICD	Infection localisée; Distension abdominale; Selles fréquentes; Plaie; Douleur abdominale; Flatulence; Tachycardie; Absence de pouls; Ne répond pas aux stimuli; Asthénie; Fatigue
Femme	99 ans	ICD	Déshydratation; Fatigue; Crise épileptique focale; Flatulence; Changements de l'état mental; Dysphagie; Léthargie; Augmentation de la température corporelle; Congestion pulmonaire
Femme	80 ans	ICD; Trouble mal défini	Hypotension; Colite pseudomembraneuse; Non-répondeur au traitement; Détérioration générale de la santé physique
Femme	64 ans	ICD	Colite pseudomembraneuse; Récidive de la maladie; ICD

Tableau 6. Extraction des effets indésirables fatal de la TMF de la base FAERS

Aucune indication sur la cause exacte des décès n'est disponible.

Les données ne pouvant pas être examinées de manière détaillée, aucune conclusion ne sera faite à partir des informations de FAERS.

6.2.2. Autres bases de données

Aucune information sur la TMF n'a été trouvée dans la base de l'EMA, Eudravigilance (227) et la base de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Vigilyze (228).

Aucun accès public n'a pu être trouvé concernant la base de données française de pharmacovigilance.

La Chine étant une grande utilisatrice de la pratique, le site de la *National Medical Product Administration* (NMPA), l'autorité locale, a été consulté (229). Mais la base de données n'est pas disponible dans une version anglaise.

Les bases nationales des autres pays n'ont pas été consultées. Au vu des résultats peu nombreux obtenus avec la FDA et le manque d'information exploitable des bases publiques, il n'a pas été jugé pertinent de poursuivre les investigations plus loin.

6.3 Cas rapportés dans la littérature

Les effets indésirables des produits de santé font parfois l'objet de publication sous forme de cas rapportés, elles permettent d'obtenir des informations détaillées sur un événement. 10 cas rapportés d'effets indésirables concernant la TMF ont été trouvés dans la littérature.

➤ Bactériémies à *E. coli*

Dans une lettre à l'éditeur, Rodrigue Quera et *al.* (230), décrivent le cas d'un homme de 61 ans atteint de la maladie de Crohn touchant le jéjunum et l'iléon terminal. Depuis 2009, le patient présente de multiples poussées de la maladie, une diverticulite aiguë, une ICD et une bactériémie à *E. coli*.

En janvier 2013, suite à plusieurs rechutes d'ICD. Le patient reçoit une TMF par coloscopie. Vingt-quatre heures après TMF, le patient présentait une forte fièvre à 39 °C et des hémocultures positives à *E. coli*. Le patient a été soigné par antibiotique et ne présentait plus de signe ICD les mois suivant l'intervention.

Selon les auteurs, la bactériémie est associée à la TMF et a pu être favorisée par une altération de la perméabilité intestinale due à la maladie de Crohn.

Ce cas semble être la première bactériémie associée à la TMF rapporté dans la littérature.

➤ Bactériémies à *Escherichia coli* productrice de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE)

Un article de Zachariah De Filipp et *al.* (231) rapporte des cas de bactériémie à BLSE survenu chez 2 patients différents ayant reçu une transplantation fécale d'un même donneur. La TMF a été réalisée sous forme de gélule.

Le premier est un homme de 69 ans atteint d'une cirrhose du foie due à une infection par le virus de l'hépatite C. Il a reçu la TMF pour traiter une encéphalopathie hépatique. Entre mars et avril 2019, le patient a reçu 5 fois 15 gélules de microbiote fécale sur 3 semaines. Il recevait également une prophylaxie par rifaximine. Le patient a développé une fièvre à 38,9°C et une toux, 17 jours après la dernière TMF en mai 2019. Le diagnostic de pneumonie a été posé et la bactérie BLSE a été identifiée quelques jours plus tard. A la fin du traitement antibiotique, le patient était cliniquement stable et les examens des selles étaient négatifs aux BLSE.

Le second patient est un homme de 73 ans atteint d'un syndrome myélodysplasique admis pour une allogreffe de cellules hématopoïétiques. Après traitement par melphalan et fludarabine, il a reçu un greffon provenant d'un donneur non apparenté HLA incompatible et une prophylaxie contre la maladie du greffon contre l'hôte post-transplantation par cyclophosphamide à haute dose, suivi de sirolimus et de mycophénolate mofétil. Il a reçu 15 capsules de TMF aux jours 3 et 4 avant la greffe de cellules hématopoïétiques. 8 jours après la dernière dose de TMF, le patient a présenté une fièvre à 39,7 °C, des frissons et un état mental altéré. Un traitement par céfépime a été initié pour une neutropénie fébrile. Plus tard dans la soirée, le patient a développé une hypoxie et des difficultés respiratoires. Il a été mis sous intubation et ventilation artificielle au soins intensifs. Le patient décédera d'une septicémie sévère 2 jours plus tard. Les résultats finaux des hémocultures ont montré la présence de BLSE.

Les 2 patients étaient considérés à risque de bactériémie au vu de leurs antécédents par les auteurs, dû à perméabilité intestinale accrue, l'altération de la fonction du système réticulo-endothélial, d'un shunt porto-systémique pour le patient cirrhotique, la compromission de la barrière intestinale liée aux traitements et la neutropénie pour le patient ayant reçu une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques. Les traitements antibiotiques pourraient aussi avoir sélectionné et favorisé le développement des bactéries résistantes.

Suite aux investigations, 22 patients ont été identifiés comme ayant reçu le microbiote fécal suspecté. 12 des receveurs ont été testés, et 5 ont développé des BLSE dans des cultures sur milieu sélectif.

Après le signalement de ces EI à la FDA, l'agence a interrompu les essais cliniques concernés et publié une alerte de sécurité nationale le 13 juin 2019 visant à renforcer les contrôles des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (232). Les essais cliniques ont pu reprendre après la modification du protocole par la FDA ajoutant la recherche des BLSE, des norovirus, des adénovirus et des anticorps du virus T-lymphotrope humain de type 1 et de type 2 (231).

Ces événements sont également les seuls cas rapportés avec les mots clés « faecal microbiota » dans *Reactions weekly*, une revue spécialisée dans les effets indésirables des produits de santé (233).

➤ **Mégacôlon toxique**

Paola R. Solari et *al.* (234) rapportent le cas d'un homme de 68 ans atteint d'un cancer oropharyngé avancé nécessitant une alimentation par sonde gastrique, qui a été traité deux fois au cours des 6 mois précédents pour une grave ICD. Ses deux premiers épisodes s'étaient compliqués par la survenue de choc septique. Le patient reçut une TMF via un tube de gastro-jéjunostomie placé dans sa sonde gastrique. Tous les antibiotiques ont été arrêtés après la TMF. Après trois jours, le patient a noté des douleurs abdominales récurrentes. Les hémocultures se sont révélées positives à *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* et *Lactobacillus casei*. Un scanner a révélé un côlon dilaté de 10 cm et un pneumopéritoine. Au cours d'une intervention chirurgicale urgente, il a été constaté que la sonde gastrique était délogée. Il n'y avait pas de perforation d'intestin ou de péritonite visible. Le côlon massivement dilaté a été réséqué, mais le choc septique du patient s'est avéré réfractaire aux soins et il décéda quatre jours après la TMF.

Selon les auteurs, le décès est dû à une décompensation avec un mégacôlon toxique et un choc septique. La raison de ce déclin précipité n'est pas claire. Peut-être que l'arrêt brutal du traitement contre *C. difficile* après la TMF y a contribué.

➤ **Pneumonie d'aspiration**

Mélissa Baxter et *al.* décrivent dans une lettre à l'éditeur (222) le cas d'un patient de 80 ans souffrant d'une ICD récidivante compliquée de colite pseudomembraneuse. Suite à deux échecs de mise en place de sonde naso-jéjunale, la TMF a été délivrée au moyen d'un entéroscope sous anesthésie générale. La préparation a été régurgitée au cours de la procédure qui a été immédiatement interrompue. L'état du patient s'est détérioré dans les heures qui ont suivi, avec une fièvre à 38,3°C, des besoins en oxygène croissants et de nouveaux vomissements. La fonction rénale s'est détériorée. La radiographie thoracique a montré une occultation de l'espace aérien de la zone médiane gauche. Au cours des 48 heures suivantes, l'état du patient s'est aggravé malgré les différents traitements antibiotiques utilisés. Un choc septique a entraîné une admission aux soins intensifs. Les différents examens ont isolé les bactéries *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les jours suivants, plusieurs épisodes de septicémie ont nécessité 2 admissions supplémentaires aux soins intensifs. Malgré les traitements, le patient décédera d'une pneumonie 48 jours après la TMF.

Les auteurs insistent sur le fait que l'anesthésie générale n'est pas une pratique courante dans la TMF et représente un risque d'aspiration qui ne peut pas être généralisé à la pratique normale. Ils concluent par la recommandation à utiliser la coloscopie en cas de nécessité d'anesthésie générale.

➤ **Poussée de rectocolite hémorragique**

Lauren M. De Léon et *al.* (235) décrivent un homme de 78 ans ayant pour antécédents un panhypopituitarisme, traité par 5 mg de prednisone par jour et une RCH quiescente ne nécessitant aucun traitement depuis plus de 20 ans. Afin de soigner une ICD récidivante, il reçoit une TMF par coloscopie dont le donneur était sa femme.

Neuf jours après la TMF, le patient a développé des crampes abdominales, un ténésme, des selles fréquentes semi-moulées contenant du sang et du mucus. Les symptômes étaient incompatibles avec une ICD et évoquaient une exacerbation de la RCH. La sigmoïdoscopie réalisée 19 jours après la TMF a montré une inflammation diffuse avec saignement, une congestion, un érythème et une friabilité du rectum à l'angle splénique. Celle-ci était de gravité modérée et les résultats étaient nouveaux par rapport à la coloscopie au moment de la TMF. La prednisone a été augmentée de 5 mg à 20 mg par jour, et la méسالazine a été ajoutée. 2 semaines plus tard, il a déclaré se sentir bien, avec 1 à 2 selles moulées par jour et aucune douleur abdominale ni saignement.

Selon les auteurs, le réveil de la maladie, suggère que le système immunitaire de sa muqueuse intestinale s'est adapté à sa microflore actuelle et que l'introduction d'un nouveau microbiote peut avoir provoqué une réponse immunitaire ou altéré l'intégrité de sa muqueuse. Une dysbiose microbienne intestinale pourrait également provenir de son diabète de type II et de pathogènes opportunistes liés à son parcours de soin. Il est aussi possible qu'un agent pathogène non reconnu a été transmis via les selles du donneur.

➤ ***Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (STEC)**

Caroline Zellmer, et *al.* (236) rapportent une série de cas liés à une banque. En février 2020, la banque de selles reçut 2 rapports d'EI sur des préparations provenant d'un même donneur. Les échantillons conservés ont été testés positifs pour le STEC. La banque a placé les produits issus du donneur en quarantaine et a informé tous les sites qui en avaient reçu pour demander un suivi des patients ayant reçu les selles concernées et rappeler les produits non administrés.

Sur 504 produits, 81% avaient déjà été utilisés chez des patients. 18% ont été confirmés détruits ou ne font plus partie de l'inventaire utilisable. Les 7 TMF restants faisaient partie d'un essai clinique pour lesquelles les responsables ont été correctement informés de la situation.

Entre le 30 janvier et le 22 mai 2020, un total de 6 EIG et 1 EI non grave ont été signalés chez des patients ayant reçu des TMF du donneur. La banque a déterminé que 4 EIG étaient liés à la TMF, et 2 décès n'étaient pas reliés, et le patient de l'événement non grave a été perdu de vue sans tests supplémentaires. Les tests effectués dans le cadre de l'enquête ont montré que la TMF utilisée pour traiter un des patients décédés ne contenait pas de STET. La TMF utilisée pour traiter le deuxième patient décédé était positive, mais le clinicien a déclaré que le patient avait résolu sa diarrhée à ICD et ne présentait aucun signe clinique d'infection à STEC, de colite hémorragique ou d'urémie hémolytique. Le patient serait décédé des suites d'une insuffisance cardio-rénale non liée à la TMF.

Le 10 mars 2020, en consultation avec la FDA, la banque de selles a renforcé les tests de dépistages. La FDA recommande désormais que toutes les selles de donneurs utilisées pour la TMF soient testées par des PCR pour les STEC.

Les auteurs soulignent la capacité de la banque de selles à mener des investigations de grande envergure en cas d'alerte de sécurité, toutefois, il faut prendre en compte les conflits d'intérêts déclarés dans l'article en faveur de l'organisme.

Dans une alerte de sécurité du 12 mars 2020 de la FDA (237), l'agence fait état de 4 patients STEC et 2 porteurs d'*E. coli* entérotoxigène (ECET). Elle rapporte que 4 des 6 patients ont dû être hospitalisés. Les deux patients qui ont développé une infection à ECET ont reçu un produit TMF préparé à partir de selles de deux donneurs différents. Les 4 patients qui ont développé une infection à STEC ont reçu un produit TMF préparé à partir de selles d'un seul donneur. La FDA rapporte ne pas savoir si l'infection à STEC a contribué aux décès des 2 patients. La FDA a travaillé avec la société pour s'assurer que les 3 personnes qui ont donné des selles associées aux EI décrits dans cette alerte de sécurité soient exclues des futurs dons de selles.

➤ **Occlusion intestinale**

Igor Alexander Harsch et Peter Christopher Contourek présentent le cas d'une patiente de 56 ans (238). Elle souffrait d'une colite radique chronique avec diarrhée et malabsorption du lactose et du fructose.

Le 27 juin 2018, la TMF par coloscopie a été réalisée jusqu'à l'iléon terminal. Une atrophie muqueuse et un rétrécissement de la lumière intestinale ont été constatés au cours de l'intervention. Un traitement par lopéramide a été entrepris. Le 28 juin 2018, la patiente a eu une fois des selles et, le lendemain, elle a développé une nausée croissante et une sensation de météorisme sans défécation ni flatulence. Le 30 juin 2018, la patiente a été envoyée aux urgences en raison de ses symptômes. Elle n'avait pas de fièvre ni de coliques. Un iléus complet de l'intestin grêle a été détecté par tomодensitométrie. Les tentatives thérapeutiques non-chirurgicales n'ont pas permis d'améliorer la situation. Une laparotomie abdominale a révélé des anses grêles dilatées avec dans la partie distale du jéjunum, un étranglement de l'intestin avec une adhérence. L'adhérence a été libérée et coupée. Après la sortie du service de chirurgie, les problèmes gastro-intestinaux se sont améliorés pendant 3 à 4 semaines, mais sont ensuite revenus à l'état d'avant la TMF.

D'après les auteurs, il est difficile d'établir un lien entre la TMF et l'iléus mais cela ne peut être écarté en raison de la chronologie des événements chez un patient qui n'avait jamais eu ce problème médical auparavant. L'hypothèse d'un impact de la TMF sur la motilité intestinale a

été avancée. Les autres explications possibles sont un effet indésirable du loperamide, la procédure de la coloscopie ou une simple coïncidence.

➤ Infection à *Clostridium perfringens* entérotoxigène

Masoumeh Azimirad et al. (239) présentent 2 cas d'infection à *Clostridium perfringens* entérotoxigène. Le premier était un homme de 47 ans souffrant de RCH depuis 5 ans présentant une poussée de la maladie. La coproculture était positive pour *C. difficile* et négative pour *Clostridium perfringens*. Une TMF par coloscopie a été réalisée. Deux mois après, le patient a développé des douleurs abdominales et une diarrhée aqueuse. Il était négatif pour *C. difficile*, mais la culture de selles était positive pour l'entérotoxine de *Clostridium perfringens* de type A.

Le deuxième patient était un homme de 30 ans avec un antécédent de RCH depuis 7 ans présentant de récentes poussées de la maladie. Il avait une culture de selles négative pour *C. perfringens* et un test positif pour *C. difficile* qui a récidivé malgré deux cures de vancomycine. Il a subi une TMF par coloscopie. Trois jours après la TMF, il a continué à avoir une diarrhée sévère et a de nouveau été testé positif pour le *C. difficile*. Deux semaines plus tard, une autre TMF a été réalisée par coloscopie en utilisant les selles du même donneur. Lors du suivi, 2 mois plus tard, le patient présentait une amélioration clinique mais continuait à avoir une diarrhée aqueuse. Il était négatif pour l'ICD, mais est devenu positif à l'entérotoxine de *Clostridium perfringens* de type A.

Selon les auteurs, l'infection à *C. perfringens* a été transmise par la TMF dans les deux cas.

➤ Thrombocytopénie autoimmune

Stephen D. H. Malnick et al. (240), décrivent dans une lettre à l'éditeur le cas d'une femme de 84 ans hospitalisée en raison d'une ICD récidivante. Les examens biologiques montraient une hémoglobine à 10,4 g/dL, des leucocytes à 24,2 G/L et plaquettes à 103 G/L. Elle a été mise sous hémodialyse car la créatinine sérique était entre 4,1 à 7,5 mg/dL. Son état général s'est détérioré et elle a développé une fièvre continue avec une leucocytose à 33,9 G/L. Une TMF a été réalisée par coloscopie. Son état général s'est amélioré et les diarrhées ont diminué. Les leucocytes se sont normalisés, mais les plaquettes ont diminué jusqu'à 20 G/L dans les 5 jours après la TMF. Elles sont remontées à 46 G/L 10 jours après la TMF. Suite à une rechute de l'ICD, la patiente a subi une deuxième TMF provenant du même donneur. Les diarrhées se sont fortement atténuées, mais les plaquettes ont de nouveau diminué 4 jours plus tard jusqu'à 17 G/L. Elles sont remontées à 86 G/L après 1 mois, puis à 106 G/L après 2 mois. Des anticorps antiplaquettaires ont été relevés. La diarrhée a cessé une semaine après la deuxième TMF et la patiente s'est améliorée cliniquement.

Selon les auteurs, la récurrence de la thrombocytopénie après la deuxième TMF provenant du même donneur permet d'établir de manière certaine la causalité entre l'événement et la TMF. La principale hypothèse avancée par ceux-ci est le possible déclenchement d'une réaction inflammatoire par le TMF qui aurait causé la thrombocytopénie. Une cause multifactorielle basée sur une prédisposition spécifique de l'hôte, la procédure de coloscopie et les selles du donneur est aussi envisagée.

➤ Prise de poids

Un cas rapporté par Neha Alang et Colleen R. Kelly (241) décrit une femme de 32 ans avec des antécédents de vaginose bactérienne, d'infection à *Helicobacter pylori* et d'ICD récidivantes. Son poids avant TMF était stable à 62 kg avec un IMC à 26.

À la demande de la patiente, sa fille de 16 ans a été choisie comme donneuse de selles. Au moment de la TMF, le poids de sa fille était d'environ 64 kg (IMC de 26,4), mais il a augmenté plus tard à 77 kg. Sa fille n'avait aucun autre problème de santé et les tests de dépistage étaient négatifs. Après la TMF par coloscopie, son état s'est amélioré et elle n'a pas subi de nouvelle récurrence.

16 mois après la TMF, la patiente a signalé une prise de poids involontaire de 15 kg. Elle pesait 77 kg et était devenue obèse (IMC de 33). Elle avait été incapable de perdre du poids malgré un régime protéique liquide sous surveillance médicale et un programme d'exercices. Son cortisol sérique et les tests thyroïdiens étaient normaux. Elle a continué à prendre du poids malgré un régime et de l'exercice, et à 36 mois après la TMF, son poids était de 80 kg (IMC de 34,5). Elle a également développé une constipation et des symptômes dyspeptiques inexpliqués.

Les auteurs avancent plusieurs explications possibles à la prise de poids comme la résolution de l'ICD et de l'infection à *Helicobacter pylori*. Cependant, le fait que la patiente n'a jamais été obèse avant la TMF et que la donneuse a également connu une prise de poids significative soulève la possibilité que l'obésité soit au moins en partie une conséquence de la TMF.

6.4 Synthèse des risques connus

➤ Trouble gastro-intestinal

Les troubles gastro-intestinaux représentent de loin les effets indésirables les plus courants de la TMF mais ils sont aussi les principaux symptômes des pathologies indiquées dans son usage. Dans ces conditions, il peut être difficile d'établir avec certitude l'imputabilité de ce type d'évènement. La majorité de ces effets indésirables sont sans gravité.

➤ Risque infectieux

Les effets indésirables infectieux constituent l'une des plus grandes sources de méfiance envers la pratique, en témoignent les protocoles de sélection des donneurs qui ciblent en priorité la prévention de ce type d'effets indésirables. Ils représentent une part importante des EIG et des causes de décès considérés comme liés à la TMF. Ce risque est certainement le plus problématique, il justifie la mise en place de protocole strict et bien définie pour limiter le plus possible son incidence. Même si les cas restent relativement rares, il ne faut pas négliger le risque que cela peut représenter en cas de production à plus grande échelle où un donneur peut infecter de nombreux patients comme dans les cas sur lesquels la FDA a alerté (232,237). Au-delà de l'infection, il faut aussi veiller à ne pas transmettre de résistance aux antibiotiques. La prise récente de ces médicaments doit être considérée comme un facteur d'exclusion des donneurs.

➤ Risque lié à la procédure

Le voie d'administration représente un facteur non négligeable de variation dans les EI. Bien que les sondes gastriques semblent liées à une proportion plus faible d'EI que les autres voies, le risque d'inhalation de matière fécale qui leur est propre est à l'origine d'EIG parfois fatal qui questionne sur la balance bénéfique/risque de ces procédures comparé aux autres. L'utilisation de l'anesthésie générale avec cette technique pourrait aussi représenter un facteur de risque supplémentaire. Les risques de chaque technique d'administration devraient constituer un argument important dans leur choix d'utilisation par le praticien.

6.4.1. Populations particulières

➤ Population pédiatrique

Les essais cliniques réalisés en population pédiatrique montrent une bonne tolérance des enfants à la TMF (168,194–196). La NASPGHAN (*North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*) recommande la pratique en 1^{er} intention dans le cadre des ICD récidivantes de l'enfant (242). Selon leur étude, seuls 5,7 % ont signalé des EI mineurs tels que ballonnements, diarrhée et douleur, et moins de 5 % ont signalé des EIG. Le tout pour un taux de réussite approchant les 90 %. Il est toutefois signalé que le microbiome intestinal des sujets pédiatriques pourraient se comporter différemment de celui de l'adulte lors de la TMF.

La TMF par gélule est considérée comme à éviter chez les sujets jeunes en raison de la taille et du nombre de gélules à ingérer.

Aucun décès n'a été trouvé dans la littérature et les bases de données de pharmacovigilance reliées à TMF chez les patients pédiatriques. La pratique est majoritairement considérée comme sûr et même mieux tolérée que par les adultes. Cependant le faible nombre d'études sur le sujet doit amener à la prudence et encourager les suivies sur le long terme des EI.

➤ Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés ont dans un premier temps étaient exclus des essais cliniques par prudence, mais depuis la TMF a été testée chez des personnes immunodéprimées y compris âgées et gravement malades (40). Dans une revue systématique, parmi 303 patients immunodéprimés seuls 2 décès n'avaient pas pu être clairement définie comme liés ou non liés à la TMF, à l'ICD ou à l'immunodépression des patients (243). Les autres décès n'étaient pas liés à la TMF, mais certains étaient attribuables à la procédure d'administration.

Les inquiétudes légitimes concernant les personnes immunodéprimées n'ont pour le moment pas été confirmées par la pratique. Au contraire, les résultats de sécurité se révèlent encourageants dans de nombreuses étiologies de l'immunodépression comme le VIH ou l'utilisation d'immunosuppresseurs. La TMF est considérée comme ayant une bonne innocuité chez les patients immunodéprimés (79). Il faut néanmoins noter l'absence d'études randomisées dans la littérature pour cette population.

6.4.2. Contre-indication

Actuellement, la TMF ne fait pas état de contre-indications autres que celles liées aux procédures utilisées pour différentes voies d'administration possible (79).

La coloscopie peut être contre-indiquée en cas d'inflammation importante du côlon notamment dans les pathologies comme le mégacôlon toxique, les MICI ou la diverticulite. Les inflammations augmentent le risque de perforation de la paroi du côlon (244).

La sonde gastrique est à éviter en cas de lésion hémorragique, de varices œsophagiennes et selon certains antécédents ORL (245).

Les gélules sont à éviter en cas de trouble de la déglutition ou d'autres circonstance augmentant le risque de fausse route.

7 CRITIQUES DE LA PRATIQUE DE LA TMF

7.1 Risques méconnus à surveiller

De nombreuses études tendent à montrer un lien entre certaines pathologies et le microbiote. La transmission d'un microbiote étranger pourrait être à l'origine du développement de pathologies autres que les infections dont les effets ne pourraient être visibles que sur le long terme.

7.1.1. Risque cancérogène

Des espèces bactériennes ont été identifiées comme présentant un risque pour le cancer colorectal. Il s'agit entre autres de *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis* entérotoxigène, *Enterococcus faecalis* et *E. coli* producteur de colibactine. Le principal mécanisme avancé serait la production de facteur de l'inflammation (246). Des chercheurs ont montré que certaines de ces bactéries pouvaient être transmises au patient lors de la transplantation mais, ils ont aussi constaté la disparition de *Fusobacterium nucleatum* pour quelques receveurs de dons en étant dénués (247). Il n'y a pas de preuve concrète que la transmission de ces bactéries par la TMF pourrait augmenter les risques de survenue d'un cancer colorectal. *A contrario*, des études récentes ont montrés une synergie possible entre la TMF et les traitements anti-PD-1 pour améliorer la prise en charge du cancer colorectal (248).

7.1.2. Syndrome métabolique

Il existe de nombreux arguments sur le rôle du microbiote dans les principaux troubles du syndrome métabolique, notamment l'obésité et le diabète (249).

➤ Résistance à l'insuline

Un essai clinique a vu une résistance accrue à l'insuline apparaître temporairement après des TMF autologues chez des patients atteints du syndrome métabolique utilisés comme groupe contrôle (250). Cependant, les patients ayant reçu des selles de donneur sain ont vu leurs résistances à l'insuline diminuer ainsi qu'une accélération du transit intestinal. Ce résultat remet également en question l'utilisation de souche autologue dans les essais cliniques qui pourrait empirer la situation des patients.

➤ Obésité et variation de poids

La relation entre le microbiote intestinal et le poids fait l'objet de nombreuses publications et ne semble plus être à démontrer (251–253).

Dans une étude publiée en 2021 (254), 252 patients suivis depuis plus de 2 ans après leur TMF ont répondu à une enquête sur les effets à long terme. 46 patients ont signalé une prise de poids, toutefois 11 d'entre eux avaient une obésité préexistante. Les auteurs précisent que l'étude excluait les personnes en surpoids des donneurs de selles. Environ 3 % des patients ont chacun signalé un diabète sucré d'apparition récente et une dyslipidémie, tandis que 2,3 % ont signalé une maladie thyroïdienne.

La variation de poids pourrait être un effet indésirable récurrent et difficile à prévoir. Ce paramètre devra probablement être davantage pris en compte dans le futur concernant la sélection des donneurs.

7.1.3. Impact sur le vieillissement

Une équipe de chercheurs a testé la TMF chez des souris d'âges différents. Ils ont trouvé une transmission de facteur de vieillissement chez les jeunes souris ayant reçu une microbiote de souris âgées, notamment des inflammations, et à l'inverse, les souris âgées ont vu une amélioration de leur état suite à la réception du microbiote de jeune souris (255). Les effets ont été principalement observés au niveau des yeux et du système nerveux central. D'autres études du même genre sur le vieillissement des mouches et poissons suggèrent un rôle direct du microbiote sur la durée de vie et la pathogenèse des maladies associées à l'âge (256,257). En vieillissant, la diversité microbienne s'appauvrit et favorise l'inflammation des neurones entraînant le déclin du système nerveux central et l'expression de protéines fonctionnelles de l'œil (255). Le choix de l'âge des donneurs pourrait ainsi être primordial dans la minimisation des risques sur le long terme et pourrait même constituer un facteur protecteur pour certaines maladies liées au vieillissement.

7.1.4. Troubles immunitaires

La TMF a été associée à la réactivation de troubles immunitaires existants ainsi que de nouvelles pathologies telles que la thrombocytopénie auto-immune et la polyarthrite rhumatoïde chez certains patients (169). Il est cependant difficile d'évaluer le possible lien avec la TMF. Il faudrait davantage d'études sur les effets à long terme pour évaluer la responsabilité de la TMF sur ces pathologies. Concernant la thrombocytopénie décrite précédemment (Partie 6.3), les rapporteurs suggèrent la surveillance des plaquettes les 2 premières semaines après la procédure. Ceci n'est pas systématiquement effectué et des diminutions modérées du nombre de plaquettes peuvent être asymptomatiques (240).

7.1.5. Poussée des MICI

Il existe une inquiétude au sujet de la possible aggravation des MICI après la TMF. Dans une revue systématique sur le sujet (258), les auteurs constatent une aggravation dans 14.3% des cas, mais ils précisent également que ce taux décline à 4.6% lorsque seules les études randomisées sont prises en compte avec une absence de différence significative entre les groupes. Les auteurs concluent à un risque marginal d'aggravation des MICI qui ne semble pas l'emporter sur les avantages potentiels de la TMF.

7.1.6. Antibiorésistance

Parmi les craintes que suscite la TMF, il y a la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est aujourd'hui considérée comme une menace majeure par l'OMS (259). Des médecins appellent à ajouter ces bactéries dans les critères de rejet des donneurs, mais face à la multiplication des espèces problématiques, certains craignent un recrutement de plus en plus difficile des donneurs pouvant menacer la pratique de la TMF (260).

7.1.7. Pathologies neuropsychiatriques

Le lien de plus en plus établi entre les maladies neuropsychiatriques et le microbiote doit nous amener à maintenir une surveillance concernant l'apparition de ce type de pathologie chez ceux ayant reçus TMF.

Une étude sur le long terme relève 21 cas de maladies neurologiques pour 436 patients (254). Cela comprend des démences, des maladies de Parkinson, des neuropathies périphériques, des accidents vasculaires cérébraux, des tremblements et des névralgies du trijumeau. Il y a également 19 cas de maladies psychiatriques chez ces patients, incluant de l'anxiété, des dépressions et des troubles de l'alimentation. Toutefois le délai médian avant la survenue

d'une de ces maladies était de 20 mois. Les chercheurs ont conclu que ces événements étaient peu susceptibles d'être liés à la TMF.

7.1.8. Variabilité selon les patients

S'il est indéniable que la qualité du don influence les résultats de la TMF, les patients receveurs pourraient eux aussi être inégaux face au don. La non réponse à la TMF a été étudiée dans le syndrome du côlon irritable (261), il en ressort un plus fort taux d'échec chez les patients masculin et les faibles porteurs des bactéries du genre *Alistipes* avant la procédure. En revanche, la réponse à la TMF ne semble pas être influencée par l'âge du patient, la gravité de la dysbiose, la durée de la maladie, le sous-type et les symptômes du syndrome du côlon irritable. La fatigue et la qualité de vie du patient ne semblent pas non plus avoir un impact sur la guérison. Cette différence de résultat entre les sexes ne semble pas avoir été relevée dans d'autres indications. Il est à noter qu'il y a une plus forte prévalence du syndrome du côlon irritable chez les femmes (262).

La calprotectine fécale pourrait représenter un bon indicateur du risque d'échec thérapeutique de la TMF. Une équipe juge qu'il faudrait prévoir des administrations répétées chez les patients en ayant une faible quantité (263).

Il faut aussi prendre en compte que les besoins ne sont pas les mêmes en termes de microbiote suivant les pathologies dont souffre le patient, ainsi il pourrait y avoir des donneurs mieux appropriés que d'autres pour certaines pathologies.

7.1.9. Surveillance des risques à long-terme

La TMF est pour le moment considérée comme une technique relativement sûre à court terme. Si les études sur le long terme sont pour le moment rassurantes, elles demeurent peu nombreuses pour le moment. En effet, si les effets à long terme préoccupent bon nombre de praticiens, peu d'essais cliniques proposent un réel suivi des patients sur plusieurs mois voire années après la TMF.

7.1.10. Cas du SARS-CoV-2

L'épidémie de SARS-Cov-2 n'a pas épargné le domaine de la transplantation fécale. En effet, en tant que nouvelle maladie infectieuse émergente, le risque de transmission par le biais des selles a dû être pris en compte.

C'est le 19 mars 2020 que l'ANSM suspend les dons de matière fécale en France et ordonne la mise en quarantaine des prélèvements effectués après le 30 janvier 2020. La TMF était alors possible en cas de pronostic vital engagé et sans alternative thérapeutique. Les dons utilisés devaient être collectés avant le 30 Janvier 2020 (264).

Il faudra attendre le 20 Août 2020 pour l'autorisation de reprise des collectes. Celle-ci doit répondre à de nouvelles conditions incluant des test PCR par écouvillonnage nasal des donneurs et contrôle de selles. Les dons et les préparations seront placés en quarantaine dans l'attente de validation de l'absence de risque de contamination à SARS-CoV-2 (265).

Concernant la COVID-19, il a été constaté que les patients atteints présentaient des symptômes digestifs comme les diarrhées, douleurs abdominales, anorexies, nausées et vomissements (266). L'ARN viral est détectable dans les selles et certains patients ont présenté des résultats positifs dans leurs selles malgré des tests par écouvillons négatifs. Il a été montré par biopsie que le virus peut se répliquer dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, le risque de transmission de SARS-CoV-2 par la TMF ne peut être écarté.

De plus, des séquençages effectués chez des patients infectés ont mis en évidence une altération du microbiote des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal (267). Il est constaté un enrichissement en agents pathogènes opportunistes au détriment des bactéries commensales. Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 pour pénétrer dans l'hôte, et ce récepteur est fortement exprimé dans les voies respiratoires et gastro-intestinales. Ce récepteur est important dans le contrôle de l'inflammation et de l'équilibre du microbiote intestinal.

La composition bactérienne du microbiote intestinal des patients semble également être corrélée à la gravité de la maladie. *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* et *Clostridium hathewayi* étant davantage retrouvées dans les formes grave, tandis que *Faecalibacterium prausnitzii*, une bactérie à l'action anti-inflammatoire semble agir comme un facteur protecteur (267). Il est à noter que des sélections de souches bactériennes sont testé comme thérapie adjuvante dans les soins pour la COVID-19 (268). Il ne s'agit pas de TMF mais le procédé reste proche, le but étant de lutter contre la dysbiose induite par SARS-CoV-2 mais cela permettrait aussi d'accélérer la formation d'anticorps contre le virus.

La Crise du COVID-19 a provoqué des manques de dons aux Etats-Unis (269), notamment à cause des difficultés d'approvisionnement de la plus grande banque de selles locale. Cela a conduit à une réorganisation des services avec une priorisation des patients (270). D'autres questions se sont posées comme le risque de contamination par endoscopie même si il s'est révélé plutôt faible (271) ou les risques liés à l'utilisation d'une sonde nasogastrique sur les patients infectés (272). Cet évènement montre à quel point la TMF peut être sensible à l'arrivée de maladies infectieuses émergentes. Il est impératif de prévoir des solutions d'urgence pour le contrôle, la traçabilité et la gestion des stocks.

7.2 Production à grande échelle

Afin d'employer la TMF à une plus grande échelle, il est nécessaire de professionnaliser la collecte des selles et leurs préparations. Les méthodes de dépistages étant de plus en plus strictes et coûteuses, elles sont plus faciles à mettre en place de manière standardisée par une entité dédiée à cette fonction plutôt que par un établissement de santé en réalisant de manière sporadique. Plusieurs solutions s'opposent pour répondre à ce besoin.

7.2.1. Usage de banques de selles

Les banques de selles peuvent être une alternative intéressante à la préparation hospitalière. Il s'agit d'établissements spécialisés dans la collecte, la préparation et la conservation des selles. La banque peut aussi prendre en charge la traçabilité du donneur et le stockage des échantillons. Elle va centraliser les opérations permettant ainsi une meilleure efficacité avec de plus gros investissements dans les outils dédiés et une spécialisation du personnel. Le but étant de libérer les établissements de santé d'une partie des contraintes logistiques pour se concentrer sur les soins.

En Europe, un consensus a été obtenu concernant l'organisation des banques de selles. Un groupe de travail multidisciplinaire a été formé avec des experts provenant principalement de pays européens lors de l'*United European Gastroenterology Week* de 2019 (273). Il en résulte un document d'orientation pour toutes les activités relatives aux banques de selles. Ce document comprend des manuels d'utilisation standard pour plusieurs processus impliqués dans la banque de selles, tels que la manipulation du matériel du donneur, le stockage et la sélection des donneurs.

Le souhait de ce groupe d'expert serait une organisation du traitement des selles semblables à celle des dons du sang.

Les banques de selles sont encore présentes dans peu de pays (274). Aux Etats-Unis, ce type de service est déjà bien développé, notamment avec l'organisation à but non lucratif « Open Biome » qui fournit un grand nombre d'établissement de santé sur une grande partie de son territoire (275). En France, seul l'Hôpital Saint-Antoine à Paris semble être répertorié comme tels et son activité demeure faible comparé à d'autres pays (276). On en retrouve pour le moment également aux Royaume-Unis, en Autriche, en Allemagne, en Espagne, aux Pays-Bas, en Italie et à Hong-Kong (274,277). Cette liste n'est probablement pas exhaustive, toutefois peu de pays semblent avoir développé ce système pour le moment.

Les banques peuvent permettre une généralisation de la méthode en facilitant son accès. Une production régulière permet une sélection plus sévère des patients. Les banques publiques sont également une source intéressante de données pour la littérature scientifique, avec des analyses multicentriques permettant d'inclure un grand nombre de patients (278). Elles peuvent avoir un rôle de soutien de la recherche sur le microbiote intestinal.

Les banques de selles seraient une solution pour rendre les TMF abordables et garantir un bon niveau de qualité. Cela peut permettre un meilleur encadrement réglementaire de la pratique, et faciliter la mise en place de financement ou de remboursement (76). Certaines banques proposent des préparations adaptées à différentes voies d'administration, comme les formes liquides ou les gélules (279).

Il faut néanmoins avoir conscience qu'il y a une concurrence avec les laboratoires voulant produire des TMF sous forme de médicament. Beaucoup de publications sur les banques de selles comportent des conflits d'intérêt et se montrent très critiques envers le statut de médicament et milite pour la reconnaissance en tant que cellule et tissus humain (65). La production à grande échelle comporte aussi des risques, un don à risques peut être à l'origine de plusieurs produits distribués dans tout le pays comme ce fut le cas pour l'infection à STEC aux Etats-Unis décrite dans la **partie 6.3** (236).

7.2.2. Production par les industrielles

Le statut de médicament adopté par certains pays pourrait permettre à des industriels de proposer des produits à base de selles à la commercialisation.

On trouve par exemple le RBX2660 développé par la société Rebiotix (280). Il s'agit d'une suspension fécale pour des lavements actuellement en phase III. Un autre produit sous forme lyophilisé en gélule, le RBX7455 est également à l'étude (281). Le laboratoire FINCH teste un microbiote lyophilisé en gélule actuellement en phase 3, le CP101 (282). De nombreux autres acteurs souhaitent se placer sur le marché comme EnteroBiotix ou Bacthera (283,284). Il existe des coalitions d'industriels qui travaillent en commun dans le but de faire valoir leurs intérêts concernant la recherche sur le microbiote. On trouve notamment le Pharmabiotic Research Institute (285) en Europe et le Microbiome Therapeutics Innovation Group (285) aux USA

Certains craignent que la classification en tant que médicament entraîne des processus d'enregistrement longs et coûteux, ainsi qu'une augmentation des coûts évitables. Le risque d'une trop grande standardisation pourrait nuire au développement de préparations individualisées recourant à un donneur unique en raison des exigences de normalisation des substances actives. Un fonctionnement similaire aux produits sanguins semble préférable. Il est toutefois souligné que les recherches futures pourraient aboutir au remplacement de la TMF par des mélanges standardisés de bactéries. Dans ce cas précis, le statut de médicament ou produit pharmaceutique serait pertinent (76,273).

7.2.3. Nouvelles alternatives et innovations autour de la TMF

➤ Sélection de bactéries

L'entreprise Seres therapeutics a développé un microbiome thérapeutique expérimental composé de spores de Firmicutes purifiées pour le traitement de l'infection récurrente à *C. difficile*, le SER-109, actuellement en phase III (286). Les selles sont traitées afin de conserver les spores de Firmicutes et supprimer les autres microorganismes. Cette thérapie se base sur l'hypothèse d'une compétition métabolique avec *C. difficile* et une modification des acides biliaires.

Le VE303 est un consortium de 8 souches bactériennes commensales humaines administrées par voie orale et sélectionnées pour leur capacité à fournir une résistance à la colonisation par *C. difficile*. Il est développé par le laboratoire Vedanta. La phase II est actuellement terminée (287)

Le projet RePOOPulate est présenté par ses auteurs comme des selles synthétiques développées à partir d'une culture de bactérie des selles d'un unique patient. Des isolats bactériens ont été réalisés grâce à plusieurs méthodes de culture puis par séquençage du gène ARNr 16S et soumis à un profilage de sensibilité aux antibiotiques. 33 isolats représentant des espèces commensales sans résistance particulière aux antibiotiques et relativement simples à cultiver, ont été sélectionnés pour constituer la formulation finale (288).

➤ Filtrat fécal stérile

Le surnageant d'une suspension de selles centrifugées a été filtré pour être administré à des patients. Le but était de vérifier si un filtrat stérile pouvait être suffisant pour traiter une ICD. Malgré des résultats positifs, il est difficile d'en tenir compte car l'étude ne se base que sur 5 patients (289). Néanmoins une étude randomisée de plus grande ampleur dans la RCH est en cours de préparation. Elle comparera la TMF au filtrat fécal stérile ainsi qu'à un placebo (290).

➤ Souche de *C. difficile* non toxigène

Un traitement consistant à administrer des spores de la souche M3 de bactéries *C. difficile* non toxigène a été imaginé pour entrer en compétition avec les souche toxique de *C. difficile* dans les ICD (291).

➤ Conséquences pour la TMF

Des spécialistes craignent que le développement de ces produits pourrait signifier la fin de la TMF (269). En effet, de telles innovations obtiendraient probablement le statut de médicaments avec une production industrielle et une commercialisation permettant un accès plus facile aux petits hôpitaux. Mais cela pourrait aussi se traduire par une baisse de la recherche publique sur le microbiote avec une matière première rendue moins accessible.

7.2.4. Surveillance des effets indésirables

Il existe peu de données publiques accessibles concernant la surveillance des effets indésirables de la TMF. En France, la TMF étant considérée comme un médicament, les effets indésirables doivent être déclarés à la pharmacovigilance. Néanmoins, les effets indésirables ne sont probablement pas tous rapportés et le caractère encore expérimental de la pratique limite l'accès aux données de sécurité.

Des registres devraient être mis en place afin de collecter des données concernant les indications, la procédure, l'efficacité et les EI de la TMF. En France, il ne semble pas exister de registre national de surveillance des effets indésirables de la TMF bien que des tentatives soient proposées comme le registre COSMIC, précédemment décrit (partie 4.7.8). *L'American Gastroenterological Association* a établi un registre pour suivre les résultats des patients avec

pour objectif la sécurité et le développement des connaissances scientifiques dans le domaine. Il s'agit d'une source d'informations à court et à long terme sur la pratique clinique de la TMF aux États-Unis (40).

La TMF n'a pas subi le processus réglementaire habituel des produits pharmaceutiques avec des essais de phase III pour évaluer l'efficacité et la sécurité avant l'utilisation clinique. La création de registre peut être importante afin d'évaluer la causalité de la TMF sur les effets indésirables potentiels à long terme.

8 LE RISQUE DE DERIVE DE LA PRATIQUE

La TMF apporte de nouvelles pistes de réflexion pour soigner des pathologies et crée de nombreux espoirs. En contrepartie, cela peut engendrer des dérives avec des attentes disproportionnées et des surinterprétations des résultats pouvant conduire à des utilisations inutiles voire dangereuses de la TMF.

8.1 Aspect éthique

La TMF étant recommandée comme thérapie de second intention, elle est proposée à des patients en situation d'échec thérapeutique et donc vulnérables sur le plan psychologique. Ainsi il pourrait être facile de convaincre un patient sans réelle obtention de son consentement éclairé afin de tester le protocole sur ce dernier.

La possible commercialisation des selles voire leur brevetage pourraient conduire à des dérives dans la sélection des donneurs. La recherche du donneur parfait avec la meilleure hygiène de vie, la meilleure condition physique voir même le recours à des tests psychiatriques ou de QI, au vue des possibles implications du microbiote sur les pathologies psychiatriques, pourrait être une dérive avec la vente d'un produit sélectionné pour des avantages proches des théories eugénistes (292).

Il existe un questionnement sur l'utilisation du terme fécale dans l'appellation transplantation de microbiote fécale. Le mot peut participer à un rejet instinctif des patients et ainsi constituer une potentielle perte de chance pour le patient. D'un autre côté, il paraît complexe d'expliquer la technique correctement sans évoquer la nature même de la transplantation. Dans les questionnaires, les patients semblent finalement peu rebutés par la pratique, d'autant que certains précisent qu'en raison de l'impact de la maladie sur la qualité de vie, l'espoir d'une solution l'emporte largement sur le possible dégoût (293). Toutefois le contact avec les selles peut aussi être un frein pour quelques praticiens. L'externalisation de la préparation et les nouvelles formes comme les gélules peuvent contribuer à une meilleure acceptation par les plus réticents (292).

La TMF peut être perçue de manière différente suivant les origines culturelles, un questionnaire réalisé en Jordanie montre bien plus de résistance que dans les pays occidentaux et asiatiques (294). 52% des participants exprimaient des réserves d'ordre religieuse. L'aspect culturel n'est pas à négliger sur l'accessibilité de la TMF. Par exemple, les restrictions alimentaires chez les patients musulmans pourraient se traduire par une crainte des dons provenant de donneurs non musulmans ayant consommés de l'alcool ou du porc, ou encore un patient vegan vis-à-vis de la consommation de produits d'origine animale.

8.2 Mésusage

8.1.1. Cure de jouvence

Les possibles effets sur le vieillissement sont une porte ouverte à une dérive cosmétique où la TMF se retrouverait présentée comme une cure de jouvence, avec pour promesse de résoudre les problèmes entraînés par le vieillissement et le mode de vie comme le tabagisme et l'alcoolisme (292). De telles pratiques pourraient rendre le recours à la TMF plus difficile à contrôler et créer une concurrence avec les soins des patients en ayant davantage besoin.

8.1.2. Autisme

Si les origines des troubles autistiques sont encore inconnues, un lien étroit avec la présence d'une dysbiose intestinale est avéré. Il y a actuellement un fort engouement autour du microbiote dans les associations de parents d'enfant autistes comme « Approche Global

Autisme » dont le site regorge d'articles sur le sujet (295). Bien que pour le moment cela ne semble pas dériver vers une présentation de la TMF comme une technique de soin miracle de l'autisme, il faut être prudent avec cette communauté qui a déjà souffert de dérive pseudo-scientifique par le passé. Des praticiens craignent l'influence de Andrew Wakefield, un ex-gastro-entérologue anglais à l'origine de la désinformation autour du vaccin ROR (296). Il est à l'origine de la création de l'entérocologie autistique, une maladie inflammatoire de l'intestin prétendument provoquée par le vaccin ROR qu'il jugé responsable de l'autisme. L'existence de cette pathologie n'a toujours pas été prouvée à ce jour et l'absence de lien entre autisme et vaccin est aujourd'hui démontrée (297), en plus de preuve de fraude dans ses travaux (298). Néanmoins, sa popularité est grande dans les milieux alternatifs où il est très actif aux USA. Ses travaux ont été utilisés pour justifier l'usage de traitements douteux comme des lavements à l'eau de javel ou l'emploi de chélateur pour soigner l'autisme. Son nom est régulièrement cité dans des forums sur la TMF où on lui attribue la paternité de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

8.1.3. Tourisme médical

Un médecin chinois a fait part de ses inquiétudes dans une lettre à l'éditeur sur les dérives hospitalières liées aux thérapies vendues comme révolutionnaires (299). En effet, en Chine, les thérapies à base de cellules souches ont été présentées comme des traitements miraculeux et de nombreux hôpitaux ont pratiqué des injections de cellules souches à des patients pour traiter le diabète, des lésions médullaires, l'autisme et les cancers, tout cela sans aucune preuve médicale. Les promesses de guérison ont entraîné la venue de nombreux de patients étranger en quête de soin. La TMF, en tant que thérapie innovante aux multiples indications présumées, possède les arguments pour pratiquer ce genre d'abus. L'aspect naturel correspond également aux attentes actuelles des patients. Ce marché pourrait être favorisé par les différences de réglementation entre les pays.

8.3 Comportements à risque des patients

8.3.1. La pression des patients sur les professionnels de santé

Le concept de la TMF peut être perçu comme une pratique « naturelle » ou « bio » par les patients qui préféreront son recours plutôt que les antibiotiques. La multiplication des indications possibles et sa promotion dans les médias peuvent lui conférer un statut de panacée aux yeux du grand public (296). Cette situation peut créer des conflits entre médecin et patients qui réclament d'utiliser la TMF pour des indications où les preuves manquent.

Le site internet américain *The Power of Poop*, un site de patient faisant la promotion de la TMF, propose à ses lecteurs une démarche pour convaincre les médecins de la réaliser ainsi qu'une liste d'établissements pratiquant la TMF dans plusieurs pays.

Il est important de surveiller les comportements des patients, car ceux qui souhaitent désespérément une TMF sont aussi plus susceptibles que les autres de subir des effets indésirables notamment par des conduites à risque.

8.3.2. « Greffe maison »

La TMF s'inscrit pour certain dans la mouvance du "do it yourself" ou fait le toi-même en français. Ainsi certains patients n'hésitent pas à partager leurs tutoriels et recettes pour pratiquer sa propre transplantation à domicile. Le site *The Power of Poop* propose une liste des outils nécessaires et étapes pour réaliser une TMF chez soi. Bien que le site contient étonnement beaucoup d'informations sur la sécurité, avec un message de prévention, une foire aux questions à lire avant de réaliser la procédure, un lien vers des laboratoires pour réaliser des tests d'échantillon de selle et des étapes très détaillées pour sa réalisation, ce

procédé reste très problématique. Le patient tenté par l'expérience peut se lancer sans aucun encadrement médical, sans comprendre ni respecter les mesures de sécurité décrites et pour des utilisations selon ses envies. On retrouve également ce genre de tuto sur YouTube et d'autres réseaux sociaux, bien souvent sans aucun message de prévention. Les commentaires sous ces vidéos témoignent des risques de dérive avec des utilisations pour les troubles bipolaires, la sclérose en plaque ou encore la maladie de Lyme. Ces expériences de TMF faite à la maison sont même parfois relayées par de grand média comme la BBC.

Un sondage réalisé sur les sites internet *Peggy Lillis Foundation*, *The Fecal Transplant Foundation* et *The Power of Poop* ainsi que sur Facebook concernant les gens ayant pratiqué des greffe maison a obtenu 84 réponses dont 61,3% provenant des Etats Unis (300), suivie par le Canada à 10% et l'Australie à 7,5%. La France représente 2,5% des résultats. 12% des participants avaient même réalisé une TMF sur leurs enfants. La majorité des répondants déclarent avoir trouvé les informations sur internet mais la moitié précise avoir reçu des conseils de professionnels de santé et 65% répondent avoir réalisé un dépistage d'une manière ou d'une autre. Les TMF auraient principalement été effectués par lavement, 3 personnes ont confectionné des capsules et il y aurait eu une ingestion orale. Sur les 16 personnes qui ont déclaré avoir aidé quelqu'un d'autre avec une greffe de selles, la moitié l'avait fait plus de 10 fois. L'utilisation pour l'ICD ne représente que 26% des usages. Les principales autres utilisations relevées sont le syndrome du côlon irritable, les allergies et intolérances alimentaires, les troubles auto-immuns et l'autisme.

La grande proportion de « TMF maison » aux Etats-Unis est en partie expliquée par la difficulté de l'accès et le coût de la pratique, notamment dû à son statut de médicament biologique, ainsi que les frais de traitement en général dans ce pays (65).

9 DISCUSSION

La pratique de la TMF a pour particularité de ne pas être homogène. A la fois par les nombreuses indications à l'étude, la préparation, les voies d'administration, mais aussi sur la réglementation dans chaque pays. Si la diversité des applications peut être considérée comme une force, cela rend difficile la comparaison des études entre elles. D'autant plus que les protocoles employés manquent souvent d'harmonisation d'un établissement à l'autre. Il faut cependant rappeler que la TMF est uniquement recommandée pour le moment dans les ICD récidivantes.

De nombreux paramètres demeurent difficiles à évaluer. Le mécanisme d'action de la TMF n'est pas complètement compris, de même que le lien entre le microbiote intestinal et les pathologies. La dysbiose intestinale est généralement retrouvée dans les troubles étudiés sans toujours pouvoir définir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la pathologie. Les résultats peuvent également varier en fonction des donneurs et des receveurs.

La revue des EI se heurte au problème de la sous-déclaration de ces événements (224). Il existe un biais de publication évident où les résultats positifs sont davantage mis en valeur. Une méta-analyse arrivait à la conclusion que les résultats étaient généralement moins bons dans les essais randomisés que dans les études ouvertes (301). Les EI ne sont d'ordinaire pas observés avec la même attention que l'efficacité. Il n'est pas rare de constater un manque de détails dans l'analyse de EI, si toutefois elle est abordée dans la publication.

Beaucoup d'études ne sont pas randomisées et compte un nombre restreint de patients. Les études rétrospectives sont nombreuses et souvent très enthousiastes envers la TMF. Les études sur le long terme se font encore rares malgré les craintes à ce sujet.

La TMF est un sujet dense avec un nombre croissant de publications chaque année. Il est difficile d'en aborder toutes les facettes en profondeur et sans en omettre des points importants. La recherche sur cette pratique requiert un travail de groupe avec des compétences multidisciplinaires pour en avoir la meilleure approche possible.

10 CONCLUSION

La TMF est une technique qui a rapidement gagné en intérêt ces dernières années. Sa recommandation par les sociétés savantes et les autorités de santé en tant que traitement des ICD récidivantes a permis de nouveaux espoirs à des patients à court de solution. De nombreux autres usages sont actuellement à l'étude et semblent prometteurs.

La pratique se révèle relativement sûre avec des effets indésirables en majorité attendus et non graves. La plupart sont d'ordre gastrique comme les diarrhées, douleurs abdominales, troubles abdominaux, flatulences, constipations et ballonnements. On retrouve aussi des nausées et vomissements, ainsi que quelques sensations de malaise. Une particularité est que les principaux EI retrouvés sont également des symptômes courant des pathologies étudiées rendant plus difficile l'évaluation de leurs liens avec la TMF. La procédure semble également être bien supportée chez les enfants et les immunodéprimés.

Les principaux EIG retrouvés sont de natures infectieuses et les premières causes d'hospitalisations sont les diarrhées. Mais un nombre non négligeable de ces événements est aussi imputable aux pathologies traitées, notamment les ICD. Parmi les EIG ayant engendrés des décès ou mettant en jeu le pronostic vital à la voie d'administration, le risque de d'aspiration de matière fécale dans les poumons lors de TMF réalisés par voie haute est préoccupant. Ce type de complication peut remettre en question la pertinence de certains outils comme la sonde nasogastrique. L'information des praticiens sur le choix de la voie d'administration est un élément important de mesure de réduction des risques liés à la TMF. Les EIG restent néanmoins peu nombreux dans les essais cliniques et on retrouve peu de cas d'effets indésirables graves liés faisant l'objet de publication dans la littérature qui leurs sont dédiés.

Les effets sur le long terme restent cependant la plus grande source de questionnement sur la sécurité de la TMF. Si le rôle du microbiote se révèle important dans de nombreuses maladies, sa modification peut aussi bien être un soin qu'une cause de nouvelles pathologies.

Les précédents scandales rencontrés avec d'autres pratiques comme celui du sang contaminé ont amené une méfiance légitime envers les thérapies innovantes, d'autant plus si elle concerne l'utilisation de ressources biologiques. C'est également une thérapie sensible aux imprévues comme l'apparition de nouveaux agents infectieux.

Pour ces raisons, une sélection plus drastique des donneurs est demandée, surtout ciblée sur les agents infectieux. De nouvelles restrictions pourraient voir le jour comme des contrôles plus stricts visant les bactéries résistantes aux antibiotiques ou un abaissement de l'âge des candidats. Mais peu de volontaires au don de selles réussissent les étapes de sélection pour devenir donneur avec les contraintes actuelles. Une plus grande sévérité des contrôles pose également le risque d'une pénurie de donneur tout aussi néfaste pour la qualité des soins du patient.

Le manque de connaissance sur la sécurité de la pratique peut être responsable d'une sous-utilisation pouvant engendrer une perte de chance pour le patient malgré les avis favorables des experts. Il est intéressant de constater que la perception de la TMF par les médecins semble finalement plus négative que celle des patients.

Il est important que la pratique parvienne à s'harmoniser, que ce soit au niveau réglementaire, et dans les techniques de préparation. De nombreuses initiatives sont prises par des groupes d'experts pour proposer un meilleur encadrement et le développement de structure comme

les banques de selles sont aussi un moyen d'uniformiser les préparations et de surveiller l'activité.

Cet aspect est nécessaire pour permettre l'optimisation de la pratique et faciliter le suivi de la chaîne de soin, mais cela peut aussi préparer le terrain à de nouvelles innovations biologiques comme l'utilisation d'autres microbiotes (pulmonaire, cutanée, vaginal...) ou de sélection bactérienne à transplanter dans un but thérapeutique.

Il est aussi nécessaire de surveiller la communication autour de la TMF. Le risque de surinterprétation autour de son efficacité peut amener à des conduites à risque. À l'ère des réseaux sociaux où la désinformation circule rapidement, il est important de fournir une information de qualité sur les sujets liés à la santé qui soit facilement accessible au grand public.

La TMF, par sa nature, amène beaucoup de nouvelles interrogations qui ne pourront être résolues que par une meilleure connaissance du sujet. Les résultats actuels sur l'ICD en font une thérapie qui doit pouvoir être proposée aux patients en cas d'échec des traitements de première intention. Mais cette réussite ne garantit pas les mêmes résultats dans d'autres indications. Quel que soit le futur de la TMF, son utilisation nécessitera une surveillance constante, ne serait-ce que par le caractère imprévisible de son origine.

11 BIBLIOGRAPHIE

1. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 8 avr 2017;15:73.
2. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J Nutr.* 1 juin 1995;125(6):1401-12.
3. 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.
4. Du H, Kuang T ting, Qiu S, Xu T, Gang Huan CL, Fan G, et al. Fecal medicines used in traditional medical system of China: a systematic review of their names, original species, traditional uses, and modern investigations. *Chin Med.* 13 sept 2019;14(1):31.
5. 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.
6. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect.* 1 mars 2014;20:1-26.
7. Guarner F, Malagelada J. Gut flora in health and disease. *The Lancet.* 2003;
8. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 janv 2019;7(1):14.
9. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
10. Gregory AC, Zablocki O, Zayed AA, Howell A, Bolduc B, Sullivan MB. The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut. *Cell Host Microbe.* 11 nov 2020;28(5):724-740.e8.
11. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 1 juin 2017;66(6):1039-48.
12. Nkamga VD, Henrissat B, Drancourt M. Archaea: Essential inhabitants of the human digestive microbiota. *Hum Microbiome J.* 1 mars 2017;3:1-8.
13. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High Prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* Detected in the Human Gut Using an Improved DNA Detection Protocol. *Dobrint U, éditeur. PLoS ONE.* 17 sept 2009;4(9):e7063.
14. Stensvold CR, van der Giezen M. Associations between Gut Microbiota and Common Luminal Intestinal Parasites. *Trends Parasitol.* 1 mai 2018;34(5):369-77.
15. Scanlan PD, Hill CJ, Ross RP, Ryan CA, Stanton C, Cotter PD. The intestinal protist *Blastocystis* is not a common member of the healthy infant gut microbiota in a Westernized country (Ireland). *Parasitology.* sept 2018;145(10):1274-8.
16. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* août 2019;572(7769):329-34.
17. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* juin 2016;37(6):418-23.
18. Quigley EMM. Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterol Hepatol.* sept 2013;9(9):560-9.

19. Fitzpatrick Z, Frazer G, Ferro A, Clare S, Bouladoux N, Ferdinand J, et al. Gut-educated IgA plasma cells defend the meningeal venous sinuses. *Nature*. nov 2020;587(7834):472-6.
20. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota–gut–brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol*. 2014;592(14):2989-97.
21. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*. févr 2019;7(2):41.
22. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ*. 23 févr 2016;352:i227.
23. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2017;171(7):647-54.
24. Mancino R, Albenzio M, Caroprese M. Dairy Products: Influence on Gut Microbiota. *Int J Nutr Sci*. 2016;1(1):1005.
25. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. avr 2010;464(7290):908-12.
26. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
27. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. août 2018;15(8):1679.
28. Jhingi S, Gandhi R, Glanz B, Cook S, Nejad P, Ward D, et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects (S24.001). *Neurology*. 8 avr 2014;82(10 Supplement):S24.001.
29. Geurts L, Neyrinck A m., Delzenne N m., Knauf C, Cani P d. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 1 mars 2014;5(1):3-17.
30. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2021;78(12):1343-54.
31. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol Endocrinol*. août 2014;28(8):1221-38.
32. Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-Promoting Effects of Microbial Dysbiosis. *Curr Oncol Rep*. oct 2014;16(10):406.
33. Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLOS Biol*. 12 juill 2016;14(7):e1002503.
34. Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* Enterocolitis Cured by Rectal Infusion of Normal Faeces. *Scand J Infect Dis*. 1 janv 1984;16(2):211-5.
35. Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2016;13(9):508-16.
36. Cowardin CA, Kuehne SA, Buonomo EL, Marie CS, Minton NP, Petri WA. Inflammasome Activation Contributes to Interleukin-23 Production in Response to *Clostridium difficile*. *mBio*. 27 janv 2015;6(1):e02386-14.

37. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017. *Eurosurveillance*. 29 août 2019;24(35):1800638.
38. Duarte-Chavez R, Wojda TR, Zanders TB, Geme B, Fioravanti G, Stawicki SP. Early Results of Fecal Microbial Transplantation Protocol Implementation at a Community-based University Hospital. *J Glob Infect Dis*. 2018;10(2):47-57.
39. van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, Nieuwdorp M, Keller JJ, Goorhuis A. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(6):868-79.
40. 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.
41. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. 1 mai 2014;146(6):1489-99.
42. 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.
43. Borody TJ, Clancy A. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis—where to from here? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 26 juin 2019;4:48.
44. Holster S, Hooiveld GJ, Repsilber D, de Vos WM, Brummer RJ, König J. Allogenic Faecal Microbiota Transfer Induces Immune-Related Gene Sets in the Colon Mucosa of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Biomolecules*. 8 oct 2019;9(10):586.
45. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1136.
46. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 13 juin 2016;16(1):62.
47. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. déc 2018;67(12):2107-15.
48. Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Kalra P, Patel C, Desai P, et al. Preliminary experience with single fecal microbiota transplant for treatment of recurrent overt hepatic encephalopathy—A case series. *Indian J Gastroenterol*. 1 nov 2018;37(6):559-62.
49. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatol Baltim Md*. déc 2017;66(6):1727-38.
50. Bajaj JS, Salzman N, Acharya C, Takei H, Kakiyama G, Fagan A, et al. Microbial functional change is linked with clinical outcomes after capsular fecal transplant in cirrhosis. *JCI Insight*. 19 déc 2019;4(24):133410.
51. Taur Y, Coyte K, Schluter J, Robilotti E, Figueroa C, Gjonbalaj M, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med*. 26 sept 2018;10(460):eaap9489.
52. Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage

- after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect.* 1 août 2018;99(4):481-6.
53. Dai M, Liu Y, Chen W, Buch H, Shan Y, Chang L, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Crit Care.* 21 oct 2019;23(1):324.
 54. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* oct 2012;143(4):913-916.e7.
 55. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism -- comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 16 mars 2011;11:22.
 56. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 23 janv 2017;5(1):10.
 57. Ge X, Tian H, Ding C, Gu L, Wei Y, Gong J, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Combination with Soluble Dietary Fiber for Treatment of Slow Transit Constipation: A Pilot Study. *Arch Med Res.* 1 avr 2016;47(3):236-42.
 58. Ding C, Fan W, Gu L, Tian H, Ge X, Gong J, et al. Outcomes and prognostic factors of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation: results from a prospective study with long-term follow-up. *Gastroenterol Rep.* mai 2018;6(2):101-7.
 59. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut.* oct 2016;65(10):1681-9.
 60. Liu SX, Li YH, Dai WK, Li XS, Qiu CZ, Ruan ML, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. *World J Gastroenterol.* 28 déc 2017;23(48):8570-81.
 61. Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome.* 23 juin 2016;4(1):30.
 62. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol WJG.* 7 janv 2015;21(1):102-11.
 63. Huang J, Zheng X, Kang W, Hao H, Mao Y, Zhang H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal synergistic effects of fecal microbiota transplantation and anti-PD-1 therapy on treating colorectal cancer. *Front Immunol.* 15 juill 2022;13:874922.
 64. 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.* 1 sept 2020;2(3):100069.
 65. Scheeler A. Where Stool is a Drug: International Approaches to Regulating the use of Fecal Microbiota for Transplantation. *J Law Med Ethics.* 2019;47(4):524-40.
 66. CSS-9202-fecale.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://www.absymbvas.be/images/spf_sante/Conseil_superieur_de_la_sante/CSS-9202-fecale.pdf
 67. Fecal Microbiota Transplantation Is Poised for a Makeover [Internet]. *The Scientist Magazine®.* [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.the-scientist.com/bio-business/fecal-microbiota-transplantation-is-poised-for-a-makeover-68805>

68. EUR-Lex - 12008E168 - FR [Internet]. Journal officiel n° 115 du 09/05/2008 p. 0122 - 0124; OPOCE; [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:12008E168&from=EN>
69. Article 35 - LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1) - Légifrance [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000043884442
70. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1e536942f646a1d6104773b8aeb440c4.pdf
71. Actualité - Décision du 20/08/2020 - Fixant Des conditions particulières de collecte des selles, de réalisation des préparations magistrales et hospitalières et de fabrication des médicaments, y compris expérimentaux, à partir de microbiote fécal dans le c... - ANSM [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-20-08-2020-fixant-des-conditions-particulieres-de-collecte-des-selles-de-realisation-des-preparations-magistrales-et-hospitalieres-et-de-fabrication-des-medicaments-y-compris-experimentaux-a-partir-de-microbiote-fecal-dans-le-c>
72. Décision DG n°2013-316 [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2013/08/02/e3f17805d68b6325df3c70f968ba9285.pdf>
73. New Shit: Bacteriotherapy and the universe in your gut [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.theindy.org/270>
74. Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, De Spiegeleer B. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle? *BMC Gastroenterol.* 28 nov 2017;17(1):128.
75. Prior AR, Kevans D, McDowell L, Cudmore S, Fitzpatrick F. Treatment of *Clostridium difficile* infection: a national survey of clinician recommendations and the use of faecal microbiota transplantation. *J Hosp Infect.* 1 avr 2017;95(4):438-41.
76. Keller JJ, Vehreschild MJ, Hvas CL, Jørgensen SM, Kupciskas J, Link A, et al. Stool for fecal microbiota transplantation should be classified as a transplant product and not as a drug. *United Eur Gastroenterol J.* déc 2019;7(10):1408-10.
77. Évènement - Comité transplantation de microbiote fécal – mise à jour des recommandations - ANSM [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-transplantation-de-microbiote-fecal-mise-a-jour-des-recommandations>
78. Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases.* 15 avr 2020;8(2):9.
79. 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* mars 2016;48(3):242-7.
80. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur.* oct 2021;9:100181.
81. Transplantation de Microbiote Fécal [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <http://saintantoine.aphp.fr/transplantation-de-microbiote-fecal/>
82. Suis-je éligible au don de selles ? [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <http://saintantoine.aphp.fr/suis-je-eligible-au-don-de-selles/>

83. Decker BK, Lau AF, Dekker JP, Spalding CD, Sinaii N, Conlan S, et al. Healthcare personnel intestinal colonization with multidrug-resistant organisms. *Clin Microbiol Infect.* 1 janv 2018;24(1):82.e1-82.e4.
84. Bibbò S, Settanni CR, Porcari S, Bocchino E, Ianiro G, Cammarota G, et al. Fecal Microbiota Transplantation: Screening and Selection to Choose the Optimal Donor. *J Clin Med.* juin 2020;9(6):1757.
85. Dubois N, Ling K, Osman M, Burns L, Mendolia G, Blackler D, et al. Prospective Assessment of Donor Eligibility for Fecal Microbiota Transplantation at a Public Stool Bank: Results From the Evaluation of 1387 Candidate Donors. *Open Forum Infect Dis.* 1 déc 2015;2(suppl_1):962.
86. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Wang J, Machiels K, Sabino J, et al. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* avr 2016;10(4):387-94.
87. Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2018;47(1):67-77.
88. Kazerouni A, Wein LM. Exploring the Efficacy of Pooled Stools in Fecal Microbiota Transplantation for Microbiota-Associated Chronic Diseases. *PloS One.* 2017;12(1):e0163956.
89. Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol.* 21 janv 2019;9:2.
90. Ponce-Alonso M, García-Fernández S, Aguilera L, Rodriguez de santiago E, Foruny J, Roy G, et al. P782 A new compatibility test for donor selection for faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2017;11:S480-1.
91. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The Microbiome and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Therapeutic Role for Fecal Microbiota Transplantation? *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* oct 2012;107(10):1452-9.
92. European Directorate for the Quality of Medicines, Consell d'Europa. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/news/new-guide-quality-and-safety-tissues-and-cells-human-application>
93. Takahashi M, Ishikawa D, Sasaki T, Lu Y j., Kuwahara-Arai K, Kamei M, et al. Faecal freezing preservation period influences colonization ability for faecal microbiota transplantation. *J Appl Microbiol.* 2019;126(3):973-84.
94. Ianiro G, Maida M, Burisch J, Simonelli C, Hold G, Ventimiglia M, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* oct 2018;6(8):1232-44.
95. Ianiro G, Valerio L, Masucci L, Pecere S, Bibbò S, Quaranta G, et al. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: results from a 3-year, single-centre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2017;23(5):337.e1-337.e3.
96. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, et al. The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated *Clostridium difficile* Infection in 146 Elderly Individuals. *J Clin Gastroenterol.* juin 2016;50(5):403-7.
97. Peng Z, Xiang J, He Z, Zhang T, Xu L, Cui B, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota. *Endosc Int Open.* juin 2016;4(6):E610-613.

98. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 1 juill 2015;149(1):102-109.e6.
99. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, et al. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2016;62(5):596-602.
100. Zhang T, Long C, Cui B, Buch H, Wen Q, Li Q, et al. Colonic transendoscopic tube-delivered enteral therapy (with video): a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 6 mai 2020;20(1):135.
101. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/la-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf-da>
102. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection*. 1 déc 2012;40(6):643-8.
103. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect*. 1 avr 2017;95(4):433-7.
104. Link A, Lachmund T, Schulz C, Weigt J, Malfertheiner P. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. *Dig Liver Dis*. 1 nov 2016;48(11):1336-9.
105. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 9 sept 2016;14(1):134.
106. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule–vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 28 nov 2017;318(20):1985-93.
107. Youngster I, Gerding DN. Editorial: Making Fecal Microbiota Transplantation Easier to Swallow: Freeze-Dried Preparation for Recurrent *Clostridium difficile* Infections. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. juin 2017;112(6):948-50.
108. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis*. 17 avr 2015;15:191.
109. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 20 oct 2021];9. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpe/article/PIIS2666-7762\(21\)00158-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpe/article/PIIS2666-7762(21)00158-7/fulltext)
110. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 25 mars 2017;389(10075):1218-28.
111. Galpérine DT. Quel avenir pour la Transplantation de Microbiote Fécal en thérapeutique ? :38.
112. Martel B, Saint-Lorant G. Circuit pharmaceutique, transplantation de microbiote fécal : Des pratiques hétérogènes. *Ann Pharm Fr*. 1 sept 2019;77(5):435-42.
113. Cohen NA, Livovsky DM, Yaakovovitch S, Yehoyada MB, Ami RB, Adler A, et al. A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. 2016;18:6.

114. Kenyon JN, Coe S, Izadi H. A retrospective outcome study of 42 patients with Chronic Fatigue Syndrome, 30 of whom had Irritable Bowel Syndrome. Half were treated with oral approaches, and half were treated with Faecal Microbiome Transplantation. *Hum Microbiome J.* 1 août 2019;13:100061.
115. Karolewska-Bochenek K, Grzesiowski P, Banaszekiewicz A, Gawronska A, Kotowska M, Dziekiewicz M, et al. A Two-Week Fecal Microbiota Transplantation Course in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1047:81-7.
116. Brumbaugh DE, De Zoeten EF, Pyo-Twist A, Fidanza S, Hughes S, Dolan SA, et al. An Intra-gastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive. *J Pediatr.* 1 mars 2018;194:123-127.e1.
117. Leung V, Vincent C, Edens TJ, Miller M, Manges AR. Antimicrobial Resistance Gene Acquisition and Depletion Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 18 janv 2018;66(3):456-7.
118. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, et al. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion.* 2017;96(1):29-38.
119. Chehri M, Christensen AH, Halkjær SI, Günther S, Petersen AM, Helms M. Case series of successful treatment with fecal microbiota transplant (FMT) oral capsules mixed from multiple donors even in patients previously treated with FMT enemas for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Medicine (Baltimore).* août 2018;97(31):e11706.
120. Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, et al. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2017;23(1):116-25.
121. Li X, Gao X, Hu H, Xiao Y, Li D, Yu G, et al. Clinical Efficacy and Microbiome Changes Following Fecal Microbiota Transplantation in Children With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Front Microbiol.* 2 nov 2018;9:2622.
122. Mazzawi T, Hausken T, Hov JR, Valeur J, Sangnes DA, El-Salhy M, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. *Scand J Gastroenterol.* juin 2019;54(6):690-9.
123. Gundacker ND, Tamhane A, Walker JB, Morrow CD, Rodriguez JM. Comparative effectiveness of faecal microbiota transplant by route of administration. *J Hosp Infect.* août 2017;96(4):349-52.
124. Barnes D, Ng K, Smits S, Sonnenburg J, Kassam Z, Park KT. Competitively Selected Donor Fecal Microbiota Transplantation: Butyrate Concentration and Diversity as Measures of Donor Quality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2018;67(2):185-7.
125. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol.* sept 2010;44(8):551-61.
126. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):156-64.
127. Smits LP, Kootte RS, Levin E, Prodan A, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived

Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 26 mars 2018;7(7):e008342.

128. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, et al. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* avr 2017;52(4):476-82.
129. Dutta SK, Girotra M, Garg S, Dutta A, von Rosenvinge EC, Maddox C, et al. Efficacy of Combined Jejunal and Colonic Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 sept 2014;12(9):1572-6.
130. Sood A, Mahajan R, Juyal G, Midha V, Grewal CS, Mehta V, et al. Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis. *Intest Res.* janv 2019;17(1):78-86.
131. Emanuelsson F, Claesson BEB, Ljungström L, Tvede M, Ung KA. Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective evaluation of 31 patients. *Scand J Infect Dis.* févr 2014;46(2):89-97.
132. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 sept 2019;4(9):675-85.
133. Lui RN, Wong SH, Lau LHS, Chan TT, Cheung KCY, Li A, et al. Faecal microbiota transplantation for treatment of recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection in Hong Kong. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* juin 2019;25(3):178-82.
134. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 janv 2018;3(1):17-24.
135. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatol Baltim Md.* nov 2019;70(5):1690-703.
136. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal Microbial Transplant Effect on Clinical Outcomes and Fecal Microbiome in Active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2015;21(3):556-63.
137. Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2015;60(1):27-9.
138. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. *Anaerobe.* 1 févr 2013;19:22-6.
139. Tauxe WM, Haydek JP, Rebolledo PA, Neish E, Newman KL, Ward A, et al. Fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in older adults. *Ther Adv Gastroenterol.* mai 2016;9(3):273-81.
140. Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK, Orenstein R. Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Mayo Clinic in Arizona Experience. *Mayo Clin Proc.* 1 août 2013;88(8):799-805.
141. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2014;58(11):1515-22.

142. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients. *Am J Gastroenterol*. juill 2014;109(7):1065-71.
143. Hagel S, Stallmach A, Vehreschild M. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Dtsch Arztebl Int*. sept 2016;113(35-36):583-9.
144. Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, et al. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 1 janv 2020;65(1):150-7.
145. Alghamdi AA, Tabb D. Fecal Microbiota Transplantation After Oral Vancomycin for Recurrent Clostridium difficile Infection. *Infect Dis Clin Pract*. nov 2019;27(6):356-9.
146. Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, Ruggeri A, Mamez AC, Brissot E, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*. août 2019;104(8):1682-8.
147. Reigadas E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L, Marín M, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection: Experience, protocol, and results. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. oct 2018;31(5):411-8.
148. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection in 26 Patients: Methodology and Results. *J Clin Gastroenterol*. févr 2012;46(2):145-9.
149. Cheng YW, Phelps E, Ganapini V, Khan N, Ouyang F, Xu H, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and severe Clostridium difficile infection in solid organ transplant recipients: A multicenter experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2019;19(2):501-11.
150. Tian Y, Zhou Y, Huang S, Li J, Zhao K, Li X, et al. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a prospective clinical study. *BMC Gastroenterol*. 4 juill 2019;19(1):116.
151. Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 4 juin 2015;2015:e517597.
152. Pierog A, Mencin A, Reilly NR. Fecal Microbiota Transplantation in Children With Recurrent Clostridium difficile Infection. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2014;33(11):1198-200.
153. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2017;65(3):364-70.
154. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, Mullish BH, Marchesi JR, Pechlivanis A, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. juill 2019;114(7):1071-9.
155. Tian H, Ge X, Nie Y, Yang L, Ding C, McFarland LV, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. *PLOS ONE*. 3 févr 2017;12(2):e0171308.
156. Laszlo M, Pascu O, Daniel-Corneliu L, Andreica V. Fecal microbiota transplantation in recurrent clostridium difficile infection: The first prospective study of 30 patients in Romania. *Rev Romana Med Lab*. 1 avr 2018;26:201-10.
157. Ponte A, Pinho R, Mota M, Silva J, Vieira N, Oliveira R, et al. Fecal microbiota transplantation in refractory or recurrent Clostridium difficile infection: a real-life experience

- in a non-academic center. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* mai 2018;110(5):311-5.
158. Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, et al. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 oct 2016;22(10):2402-9.
 159. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 1 avr 2019;156(5):1324-1332.e3.
 160. Alrabaa S, Jariwala R, Zeitler K, Montero J. Fecal microbiota transplantation outcomes in immunocompetent and immunocompromised patients: A single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(4):e12726.
 161. Zou M, Jie Z, Cui B, Wang H, Feng Q, Zou Y, et al. Fecal microbiota transplantation results in bacterial strain displacement in patients with inflammatory bowel diseases. *FEBS Open Bio.* janv 2020;10(1):41-55.
 162. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(1):51-8.
 163. Davido B, Batista R, Fessi H, Michelon H, Escaut L, Lawrence C, et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak. *Médecine Mal Infect.* 1 mai 2019;49(3):214-8.
 164. Gweon TG, Kim J, Lim CH, Park JM, Lee DG, Lee I, et al. Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country. *Gastroenterol Res Pract.* 5 avr 2016;2016:1-6.
 165. Allegretti JR, Korzenik JR, Hamilton MJ. Fecal Microbiota Transplantation via Colonoscopy for Recurrent *C. difficile* Infection. *JoVE J Vis Exp.* 8 déc 2014;(94):e52154.
 166. Kronman MP, Nielson HJ, Adler AL, Giefer MJ, Wahbeh G, Singh N, et al. Fecal Microbiota Transplantation Via Nasogastric Tube for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2015;60(1):23-6.
 167. Jorup-Rönström C, Håkanson A, Sandell S, Edvinsson O, Midtvedt T, Persson AK, et al. Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1 mai 2012;47(5):548-52.
 168. Russell GH, Kaplan JL, Youngster I, Baril-Dore M, Schindelar L, Hohmann E, et al. Fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in children with and without inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2014;58(5):588-92.
 169. Hourigan SK, Ahn M, Gibson KM, Pérez-Losada M, Felix G, Weidner M, et al. Fecal Transplant in Children With *Clostridioides difficile* Gives Sustained Reduction in Antimicrobial Resistance and Potential Pathogen Burden. *Open Forum Infect Dis.* oct 2019;6(10):ofz379.
 170. Friedman-Korn T, Livovsky DM, Maharshak N, Aviv Cohen N, Paz K, Bar-Gil Shitrit A, et al. Fecal Transplantation for Treatment of *Clostridium Difficile* Infection in Elderly and Debilitated Patients. *Dig Dis Sci.* janv 2018;63(1):198-203.
 171. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1 juill 2015;149(1):110-118.e4.

172. Wang JW, Wang YK, Zhang F, Su YC, Wang JY, Wu DC, et al. Initial experience of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease: A case series. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019;35(9):566-71.
173. Ponte A, Pinho R, Mota M, Silva J, Vieira N, Oliveira R, et al. Initial experience with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection – transplant protocol and preliminary results. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:6.
174. Garza-González E, Mendoza-Olazarán S, Morfin-Otero R, Ramírez-Fontes A, Rodríguez-Zulueta P, Flores-Treviño S, et al. Intestinal Microbiome Changes in Fecal Microbiota Transplant (FMT) vs. FMT Enriched with *Lactobacillus* in the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 31 déc 2019;2019:e4549298.
175. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* juill 2012;107(7):1079-87.
176. Goloshchapov OV, Olekhnovich EI, Sidorenko SV, Moiseev IS, Kucher MA, Fedorov DE, et al. Long-term impact of fecal transplantation in healthy volunteers. *BMC Microbiol.* 30 déc 2019;19(1):312.
177. Ding X, Li Q, Li P, Zhang T, Cui B, Ji G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis. *Drug Saf.* 1 juill 2019;42(7):869-80.
178. Moss EL, Falconer SB, Tkachenko E, Wang M, Systrom H, Mahabamunuge J, et al. Long-term taxonomic and functional divergence from donor bacterial strains following fecal microbiota transplantation in immunocompromised patients. *PloS One.* 2017;12(8):e0182585.
179. He Z, Li P, Zhu J, Cui B, Xu L, Xiang J, et al. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. *Sci Rep.* 6 juill 2017;7(1):4753.
180. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2017;64(3):265-71.
181. Wei Y, Gong J, Zhu W, Tian H, Ding C, Gu L, et al. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *BMC Microbiol.* 3 nov 2016;16(1):255.
182. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(2):152-9.
183. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):835-43.
184. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2017;45(7):899-908.
185. Camacho-Ortiz A, Gutiérrez-Delgado EM, Garcia-Mazcorro JF, Mendoza-Olazarán S, Martínez-Meléndez A, Palau-Davila L, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. *PloS One.* 2017;12(12):e0189768.

186. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *J Dig Dis.* août 2019;20(8):401-8.
187. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 1 déc 2010;42(11-12):857-61.
188. López-Sanromán A, Rodríguez de Santiago E, Cobo Reinoso J, del Campo Moreno R, Foruny Olcina JR, García Fernández S, et al. Resultados de la implementación de un programa multidisciplinar de trasplante de microbiota fecal por colonoscopia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol.* 1 nov 2017;40(9):605-14.
189. Allegretti JR, Kassam Z, Fischer M, Kelly C, Chan WW. Risk Factors for Gastrointestinal Symptoms Following Successful Eradication of *Clostridium difficile* by Fecal Microbiota Transplantation (FMT). *J Clin Gastroenterol.* 1 oct 2019;53(9):e405-8.
190. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 27 sept 2019;13(10):1311-7.
191. Hefazi M, Patnaik MM, Hogan WJ, Litzow MR, Pardi DS, Khanna S. Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients With Cancer Treated With Cytotoxic Chemotherapy: A Single-Institution Retrospective Case Series. *Mayo Clin Proc.* nov 2017;92(11):1617-24.
192. Alukal J, Dutta SK, Surapaneni BK, Le M, Tabbaa O, Phillips L, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplant in 9 critically ill patients with severe and complicated *Clostridium difficile* infection with impending colectomy. *J Dig Dis.* juin 2019;20(6):301-7.
193. Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *PLOS ONE.* 2 nov 2018;13(11):e0205064.
194. Zhang XY, Wang YZ, Li XL, Hu H, Liu HF, Li D, et al. Safety of fecal microbiota transplantation in Chinese children: A single-center retrospective study. *World J Clin Cases.* 26 déc 2018;6(16):1121-7.
195. Goyal A, Yeh A, Bush BR, Firek BA, Siebold LM, Rogers MB, et al. Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 18 janv 2018;24(2):410-21.
196. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juin 2013;56(6):597-601.
197. Zhang T, Cui B, Li P, He Z, Long C, Wei L, et al. Short-Term Surveillance of Cytokines and C-Reactive Protein Cannot Predict Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis. *PloS One.* 2016;11(6):e0158227.
198. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PET. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection--an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2015;41(1):46-53.
199. Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, Viladomiu M, Putzel GG, Schneider Y, et al. Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2017;23(6):903-11.

200. Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med.* 12 sept 2015;13:298.
201. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of Self-Administered Home Fecal Transplantation for Chronic *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 mai 2010;8(5):471-3.
202. Konturek PC, Koziel J, Dieterich W, Haziri D, Wirtz S, Glowczyk I, et al. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 1 déc 2016;67(6):859-66.
203. Bamba S, Nishida A, Imaeda H, Inatomi O, Sasaki M, Sugimoto M, et al. Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory *Clostridium difficile* infection: A prospective case series. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* août 2019;52(4):663-6.
204. Woodworth MH, Kraft CS, Meredith EJ, Mehta AK, Wang T, Mamo YT, et al. Tacrolimus concentration to dose ratio in solid organ transplant patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2018;20(2):e12857.
205. Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* oct 2013;108(10):1620-30.
206. Lee S, Drennan K, Simons G, Hepple A, Karlsson K, Lowman W, et al. The « ins and outs » of faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea at Wits Donald Gordon Medical Centre, Johannesburg, South Africa. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 25 avr 2018;108(5):403-7.
207. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, et al. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol.* avr 2019;10(4):e00034.
208. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang K ching, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord.* 1 août 2018;235:506-12.
209. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLOS ONE.* 14 nov 2018;13(11):e0194904.
210. Wang H, Cui B, Li Q, Ding X, Li P, Zhang T, et al. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. *Adv Ther.* 1 nov 2018;35(11):1935-44.
211. DeFilipp Z, Peled JU, Li S, Mahabamunuge J, Dagher Z, Slingerland AE, et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity. *Blood Adv.* 28 mars 2018;2(7):745-53.
212. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol.* sept 2010;44(8):562-6.
213. Tian H, Ding C, Gong J, Ge X, McFarland LV, Gu L, et al. Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study. *J Clin Gastroenterol.* déc 2016;50(10):865-70.

214. Landy J, Walker AW, Li JV, Al-Hassi HO, Ronde E, English NR, et al. Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep.* 12 août 2015;5(1):12955.
215. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 16 avr 2015;372(16):1539-48.
216. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection. *Ann Intern Med.* 1 nov 2016;165(9):609-16.
217. Vígvári S, Vincze Á, Solt J, Sipos D, Feiszt Z, Kovács B, et al. Experiences with fecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infections via upper gastrointestinal tract. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 1 juin 2019;66(2):179-88.
218. Gutin L, Piceno Y, Fadrosch D, Lynch K, Zydek M, Kassam Z, et al. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. *United Eur Gastroenterol J.* juill 2019;7(6):807-14.
219. Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, et al. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *PLoS ONE.* 19 août 2015;10(8):e0133925.
220. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm BOWEL Dis.* 2017;5.
221. Marcella C, Cui B, Kelly CR, Ianiro G, Cammarota G, Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2021;53(1):33-42.
222. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2015;61(1):136-7.
223. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150-63.
224. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLOS ONE.* 16 août 2016;11(8):e0161174.
225. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 1 févr 2016;92(2):117-27.
226. Research C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. FDA [Internet]. 22 oct 2021 [cité 7 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>
227. European database of suspected adverse drug reaction reports - Search [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html
228. VigiAccess [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vigiaccess.org/>
229. 国家药品监督管理局 [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nmpa.gov.cn/>
230. Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis.* 1 mars 2014;8(3):252-3.

231. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):2043-50.
232. Research C for BE and. Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. FDA [Internet]. 12 avr 2020 [cité 11 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>
233. Serious AEs linked with investigational faecal microbiota. *React Wkly*. 1 juin 2019;1759(1):3-3.
234. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR. Tempered Enthusiasm for Fecal Transplant. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2014;59(2):319.
235. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient Flare of Ulcerative Colitis After Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 août 2013;11(8):1036-8.
236. Zellmer C, Sater MRA, Huntley MH, Osman M, Olesen SW, Ramakrishna B. Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Transmission via Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2021;72(11):e876-80.
237. Research C for BE and. Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms. FDA [Internet]. 3 déc 2020 [cité 11 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely>
238. Harsch IA, Konturek PC. Adhesion Ileus after Fecal Microbiota Transplantation in Long-Standing Radiation Colitis. *Case Rep Gastrointest Med*. 2 janv 2019;2019:2543808.
239. Azimirad M, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H, Kelly CR. Enterotoxigenic *Clostridium perfringens* Infection as an Adverse Event After Faecal Microbiota Transplantation in Two Patients With Ulcerative Colitis and Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Neglected Agent in Donor Screening. *J Crohns Colitis*. 25 juill 2019;13(7):960-1.
240. Malnick SDH, Oppenheim A, Melzer E. Immune Thrombocytopenia Caused by Fecal Microbial Transplantation in a Patient With Severe Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*. déc 2015;49(10):888-9.
241. Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 1 janv 2015;2(1):ofv004.
242. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kocielek LK, Pai N, Hansen R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2019;68(1):130-43.
243. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, Jehangir A, Fadahunsi O, Shogbesan G, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2 sept 2018;2018:e1394379.
244. Telford JJ. Inappropriate Uses of Colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol*. mai 2012;8(5):342-4.
245. Le sondage naso-gastrique [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <http://urgencemonastir.com/upload/files/files/Sonde.N.G.pdf>

246. Zhang Y, Yu X, Yu E, Wang N, Cai Q, Shuai Q, et al. Changes in gut microbiota and plasma inflammatory factors across the stages of colorectal tumorigenesis: a case-control study. *BMC Microbiol.* 29 août 2018;18:92.
247. Drewes JL, Corona A, Sanchez U, Fan Y, Hourigan SK, Weidner M, et al. Transmission and clearance of potential procarcinogenic bacteria during fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*. *JCI Insight.* 3 oct 2019;4(19):130848.
248. Ren L, Ye J, Zhao B, Sun J, Cao P, Yang Y. The Role of Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol.* 19 avr 2021;12:674807.
249. Leshem A, Horesh N, Elinav E. Fecal Microbial Transplantation and Its Potential Application in Cardiometabolic Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1341.
250. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, Prodan A, Levin E, Khan MT, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut.* mars 2020;69(3):502-12.
251. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* janv 2018;32(1):9-25.
252. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci.* 2 août 2005;102(31):11070-5.
253. Zhi C, Huang J, Wang J, Cao H, Bai Y, Guo J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 nov 2019;38(11):1987-98.
254. Saha S, Mara K, Pardi DS, Khanna S. Long-term Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology.* 1 mai 2021;160(6):1961-1969.e3.
255. Parker A, Romano S, Ansorge R, Aboelnour A, Le Gall G, Savva GM, et al. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. *Microbiome.* 29 avr 2022;10(1):68.
256. Clark RI, Salazar A, Yamada R, Fitz-Gibbon S, Morselli M, Alcaraz J, et al. Distinct Shifts in Microbiota Composition during *Drosophila* Aging Impair Intestinal Function and Drive Mortality. *Cell Rep.* 8 sept 2015;12(10):1656-67.
257. Smith P, Willemsen D, Popkes M, Metge F, Gandiwa E, Reichard M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *Dillin A, éditeur. eLife.* 22 août 2017;6:e27014.
258. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2 nov 2017;8(6):574-88.
259. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
260. Al-Ali D, Ahmed A, Shafiq A, McVeigh C, Chaari A, Zakaria D, et al. Fecal microbiota transplants: A review of emerging clinical data on applications, efficacy, and risks (2015–2020). *Qatar Med J.* 22 févr 2021;2021(1):5.
261. El-Salhy M, Mazzawi T, Hausken T, Hatlebakk JG. Irritable bowel syndrome patients who are not likely to respond to fecal microbiota transplantation. *Neurogastroenterol Motil.* n/a(n/a):e14353.
262. El-Salhy M, Casen C, Valeur J, Hausken T, Hatlebakk JG. Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2021;27(18):2219-37.

263. Gallo A, Cancelli C, Ceron E, Covino M, Capoluongo E, Pocino K, et al. Fecal calprotectin and need of multiple microbiota transplantation infusions in *Clostridium difficile* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(11):1909-15.
264. Actualité - Microbiote fécal dans le contexte de la COVID-19 : restrictions concernant la collecte, la préparation et la transplantation - ANSM [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/microbiote-fecal-dans-le-contexte-de-la-covid-19-restrictions-concernant-la-collecte-la-preparation-et-la-transplantation>
265. Actualité - Microbiote fécal dans le contexte de la COVID-19 : collecte et préparation à nouveau autorisées sous certaines conditions, transplantation envisageable dans des situations exceptionnelles et sous réserve d'un test PCR négatif - ANSM [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/microbiote-fecal-dans-le-contexte-de-la-covid-19-collecte-et-preparation-a-nouveau-autorisees-sous-certaines-conditions-transplantation-envisageable-dans-des-situations-exceptionnelles-et-sous-reserve-dun-test-pcr-negatif>
266. Concas G, Barone M, Francavilla R, Cristofori F, Dargenio VN, Giorgio R, et al. Twelve Months with COVID-19: What Gastroenterologists Need to Know. *Dig Dis Sci*. 1 juill 2022;67(7):2771-91.
267. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. sept 2020;159(3):944-955.e8.
268. Zhang L, Xu Z, Mak JWY, Chow KM, Lui G, Li TCM, et al. Gut microbiota-derived synbiotic formula (SIM01) as a novel adjuvant therapy for COVID-19: An open-label pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2022;37(5):823-31.
269. Future of FMT for recurrent *C. difficile* infection still unclear [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.healio.com/news/gastroenterology/20210615/future-of-fmt-for-recurrent-c-difficile-infection-still-unclear>
270. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, Kassam Z, Kuijper EJ, Ng SC, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. sept 2020;69(9):1555-63.
271. Repici A, Aragona G, Cengia G, Cantù P, Spadaccini M, Maselli R, et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut*. 1 nov 2020;69(11):1925-7.
272. Sturrock BR, Fanning SJ, Khan M, Sajid MS. Should nasogastric tube insertion during the COVID-19 pandemic be considered as an aerosol-generating procedure? *Br J Hosp Med*. 2 juin 2020;81(6):1-6.
273. Keller JJ, Ooijevaar RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Högenauer C, et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United Eur Gastroenterol J*. 9 mars 2021;9(2):229-47.
274. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, Seegers JFML, Bauer MP, van Nood E, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect*. 1 déc 2017;23(12):924-30.
275. OpenBiome [Internet]. OpenBiome. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.openbiome.org>
276. Don de selles [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/dondeselles/>
277. Ianiro G, Porcari S, Bibbò S, Giambò F, Quaranta G, Masucci L, et al. Donor program for fecal microbiota transplantation: A 3-year experience of a large-volume Italian stool bank. *Dig Liver Dis*. 1 nov 2021;53(11):1428-32.

278. Osman M, O'Brien K, Stoltzner Z, Ling K, Koelsch E, Dubois N, et al. Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection From An International Public Stool Bank: Results From a 2050-Patient Multicenter Cohort. *Open Forum Infect Dis.* 1 déc 2016;3(suppl_1):2120.
279. Chen J, Zaman A, Ramakrishna B, Olesen SW. Stool Banking for Fecal Microbiota Transplantation: Methods and Operations at a Large Stool Bank. *Front Cell Infect Microbiol.* 15 avr 2021;11:622949.
280. RBX2660 for Recurrent *Clostridium difficile* Infection | Rebiotix Inc. [Internet]. Rebiotix. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rebiotix.com/clinical-trials/rbx2660-clinical-trials/>
281. RBX7455 Oral C diff Prevention | Rebiotix Inc. [Internet]. Rebiotix. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rebiotix.com/clinical-trials/rbx7455-oral-c-diff-prevention/>
282. Pipeline [Internet]. Finch Therapeutics. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.finchtherapeutics.com/pipeline/>
283. EnteroBiotix [Internet]. EnteroBiotix. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.enterobiotix.com>
284. Home [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bacthera.com/>
285. PRI [Internet]. Pharmabiotic Research Institute (PRI). [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmabiotic.org/>
286. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med.* 20 janv 2022;386(3):220-9.
287. VE303 : [Internet]. Vedanta Biosciences, Inc. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vedantabio.com/pipeline/ve303>
288. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome.* 9 janv 2013;1(1):3.
289. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 1 mars 2017;152(4):799-811.e7.
290. Stallmach A, Grunert P, Stallhofer J, Löffler B, Baier M, Rödel J, et al. Transfer of FROzen Encapsulated multi-donor Stool filtrate for active ulcerative Colitis (FRESCO): study protocol for a prospective, multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Trials.* 22 févr 2022;23:173.
291. Gerding DN, Sambol SP, Johnson S. Non-toxicogenic *Clostridioides* (Formerly *Clostridium*) *difficile* for Prevention of *C. difficile* Infection: From Bench to Bedside Back to Bench and Back to Bedside. *Front Microbiol.* 26 juill 2018;9:1700.
292. Ma Y, Liu J, Rhodes C, Nie Y, Zhang F. Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice. *Am J Bioeth AJOB.* mai 2017;17(5):34-45.
293. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* avr 2013;108(4):500-8.
294. Al-Bakri AG, Akour AA, Al-Delaimy WK. Knowledge, attitudes, ethical and social perspectives towards fecal microbiota transplantation (FMT) among Jordanian healthcare providers. *BMC Med Ethics.* 27 févr 2021;22(1):19.

295. AUTISME AG. ARTICLE LE POINT AUTISME ET MICROBIOTE [Internet]. AGA. 2020 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.approcheglobaleautisme.org/post/article-le-point-autisme-et-microbiote>
296. Ma Y, Yang J, Cui B, Xu H, Xiao C, Zhang F. How Chinese clinicians face ethical and social challenges in fecal microbiota transplantation: a questionnaire study. *BMC Med Ethics*. 31 mai 2017;18(1):39.
297. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism. *Ann Intern Med*. 16 avr 2019;170(8):513-20.
298. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*. 6 janv 2011;342:c7452.
299. Qiu R. Cross cultural perspectives on ethics and regulation of fecal microbiota for transplantation. *AME Med J*. 2017;2:88.
300. Ekekezie C, Perler BK, Wexler A, Duff C, Lillis CJ, Kelly CR. Understanding the Scope of Do-It-Yourself Fecal Microbiota Transplant. *Am J Gastroenterol*. avr 2020;115(4):603-7.
301. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 avr 2019;68(8):1351-8.

12 ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des études randomisées TMF versus placebo.

Evènements indésirables	Total	Design de l'étude					Indication			Voie d'administration			
		Transplantation fécale (étude ouverte)	Transplantation fécale (étude randomisée)	Transplantation fécale autologue	Placebo	Non précisé	Rectocolite hémorragique	Syndrôme du côlon irritable	Encéphalopathie hépatique	Coloscopie	Lavement	Gélule	Nasogastrique
Abcès rectal	3	0	2	0	1	0	3	0	0	0	3	0	0
Aggravation de la rectocolite hémorragique	16	0	1	2	0	13	16	0	0	16	0	0	0
Allergie à l'Infliximab	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Anémie	4	0	1	2	0	1	4	0	0	4	0	0	0
Anxiété	3	1	0	0	1	1	3	0	0	3	0	0	0
Arthralgie	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Arthrite entéropathique	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Arthrite psoriasique	2	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0
Asthme	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Augmentation de la fréquence de défécation	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
Augmentation des ALAT	9	0	3	3	2	1	9	0	0	9	0	0	0
Augmentation des ASAT	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Augmentation des phosphatases alcalines	2	0	2	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0
Ballonnement	42	3	19	3	17	0	22	19	1	28	0	14	0
Bouffées de chaleur	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Carcinome du col utérin	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Cellulite infectieuse	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Cholécystite	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Colite	27	3	10	0	10	4	27	0	0	26	1	0	0
Constipation	10	0	8	1	1	0	1	6	3	1	0	8	1
Crampes abdominales	6	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	0	6
Décoloration des matières fécales	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Dépression	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Dermatite	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Diarrhée	39	1	22	3	13	0	15	21	3	13	0	20	6
Diverticulite	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Douleur abdominale	72	5	33	9	24	1	53	19	0	56	0	10	6
Douleur anal	4	0	2	0	2	0	3	1	0	4	0	0	0

Douleur dorsale	3	0	2	0	0	1	3	0	0	3	0	0	0
Douleur musculaire	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Dysmotilité œsophagienne	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Effets indésirables liés à la procédure (aucun détail)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Encéphalopathie hépatique	8	0	1	0	7	0	0	0	8	0	0	8	0
Entérocolite	4	0	1	0	3	0	4	0	0	4	0	0	0
Eructation	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Eruption cutanée	6	0	4	0	2	0	3	3	0	3	0	3	0
Etourdissement	9	0	5	1	3	0	7	2	0	6	0	2	1
Evènement indésirable inconnu	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Fatigue	10	0	3	1	6	0	1	9	0	2	0	8	0
Fièvre	26	0	15	2	9	0	11	14	1	11	0	13	2
Fissure anale	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Flatulence	40	2	20	0	18	0	31	9	0	31	0	9	0
Fracture du pied	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Frisson	5	0	2	0	2	1	5	0	0	5	0	0	0
Grippe	2	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0
Hémorroïdes	2	0	1	1	0	0	1	1	0	2	0	0	0
Herpes genital	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Inconfort	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
Inconfort au placement du tube	2	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Incontinence fécale	3	0	0	0	1	2	3	0	0	3	0	0	0
Infection à <i>C. difficile</i>	3	0	1	0	0	2	3	0	0	3	0	0	0
Infection des lèvres	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Infection des tissus mous	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Infection d'une dent de sagesse	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Infection pulmonaire	2	1	0	0	1	0	2	0	0	2	0	0	0
Infection respiratoire virale	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Infection urinaire	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Infections des voies respiratoires supérieures	19	4	7	0	6	2	19	0	0	19	0	0	0
Inflammation du colon	3	0	2	0	1	0	3	0	0	0	3	0	0
Insomnie	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Intervention chirurgicale non urgente	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Intervention non chirurgicale non urgente	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Irritabilité	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Mal de gorge	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Maladie de Crohn	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Malaise	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Maux de tête	19	2	8	4	5	0	10	9	0	11	0	6	2
Maux de ventre	12	0	7	0	5	0	0	12	0	0	0	12	0
Mucus dans les selles	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0

Myalgie	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Nausée	37	1	20	1	15	0	11	25	1	11	0	23	3
Otite moyenne	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Palpitation	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Peau sèche	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Perforation intestinale	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Perte d'Appetit	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Perte de matériel du donneur	2	0	1	1	0	0	0	2	0	2	0	0	0
Perte de poids	8	0	0	0	0	8	8	0	0	8	0	0	0
Pétéchies	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Pneumonie	4	0	2	0	1	1	2	0	2	2	0	2	0
Primo-infection à cytomégalovirus	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Prise de poids	13	0	0	0	0	13	13	0	0	13	0	0	0
Reflux (TMF)	6	0	3	0	3	0	1	5	0	1	0	5	0
Régurgitation	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Rétention urinaire	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Sinusite	2	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0
Soif	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Souffle abdominal	12	0	4	8	0	0	12	0	0	0	0	0	12
Symptômes grippaux	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Syndrome pseudo grippal	8	3	1	0	4	0	8	0	0	8	0	0	0
Toux productive	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Tremblement	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
Trouble abdominal	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Urticaire	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Vertige	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Vision trouble	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Vomissement	7	0	5	0	2	0	4	2	1	3	0	3	1
Vomissement de matériel fécal	3	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
Total d'évènements indésirables	575	35	240	55	175	70	378	175	22	360	8	158	49
Patients avec EI	186	18	83	26	50	9	131	55	0	110	5	37	34
Patients sans EI (étude avec EI)	213	19	85	42	18	49	98	115	0	184	0	15	14
Patients au statut inconnu	320	0	162	35	123	0	204	96	20	134	70	116	0
Nombre total de patients	719	37	330	103	191	58	433	266	20	428	75	168	48

Annexe 2 : Tableau des EIG ayant entraînés l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation.

Indication	Total	Lié à la TMF	Possible lié	Probablement non lié à la TMF	Information inconnue	Décès	Mise en jeu du pronostic vital	Récidive d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn	Syndrome du côlon irritable	Encéphalopathie hépatique	Coloscopie	Voie basse (sans détail)	Géule	Nasogastrique	Gastroscopie	Inconnue
Bactériémie à klebsiella	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bronchopneumonie	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Colectomie	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Colite à CMV	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Diarrhée	8	8	0	0	0	0	0	6	0	2	0	0	2	0	6	0	0	0
Diarrhée à <i>clostridium difficile</i>	6	0	6	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Douleur abdominale	5	4	0	0	1	0	0	3	0	2	0	0	4	0	1	0	0	0
Encéphalopathie hépatique	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0
Exacerbation de la MICI	5	0	3	0	2	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0
Fièvre	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Grippe	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Infection à Yersinia	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Infection liée au cathéter	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Inhalation de matière fécale	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Myasthénie grave	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nausée	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Occlusion intestinale	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Pancréatite	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Perforation intestinale	2	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Péritonite bactérienne	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Pneumonie	2	1	1	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Poussée de la maladie de Crohn	3	3	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0
Récidive d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	8	6	0	0	2	0	0	8	0	0	0	0	0	2	6	0	0	0
Reflux (TMF)	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Septicémie	3	2	0	0	1	2	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0
Vertige	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Total général	63	31	12	2	18	8	7	46	2	6	2	7	26	8	13	3	5	8

Annexe 3 : Extraction des effets indésirables de la TMF de la base FAERS.

Sexe	Age	Indication	Effets indésirables	Gravité	Conséquence
Femme	32 ans	Non rapporté	Constipation; Malaise; Douleur	Sérieux	Handicap
Femme	26 ans	Maladie du greffon contre l'hôte	Septicémie	Sérieux	Pronostic vital engagé
Femme	26 ans	Maladie du greffon contre l'hôte	Septicémie	Sérieux	Pronostic vital engagé
Homme	32 ans	Rectocolite hémorragique	Giardia Test Positive; Diarrhée	Sérieux	Autre
Femme	53 ans	Infection à Clostridium Difficile	Incontinence anal; Néphropathie; Diarrhée; Malnutrition; Entérocite hémorragique; Nausée; Diminution du nombre de globules rouges; Infarctus du myocarde; Augmentation du nombre de globules blancs; Diarrhée Haemorrhagique; Eructation; Douleur abdominal	Sérieux	Handicap;Pronostic vital engagé;Hospitalisation
Femme	62 ans	Colite à Clostridium Difficile	Gastro-entérite à Escherichia Coli; Thérapie probiotique	Sérieux	Autre
Femme	92 ans	Infection à Clostridium Difficile	Fatigue; Hypoxie; Pneumonie; Diarrhée; Sars-Cov-2 Test Positive	Sérieux	Décès
Femme	87 ans	Infection à Clostridium Difficile	Echec thérapeutique	Non-sérieux	Non-sérieux
Femme	19 ans	Infection à Clostridium Difficile	Polyradiculonévrite Démyélinisante Inflammatoire Chronique; Syndrome de Guillain-Barre ; Malaise; Paralysie; Médicament inefficace	Sérieux	Hospitalisation;Handicap;Pronostic vital engagé
Femme	56 ans	Colite à Clostridium Difficile	Contamination du produit	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	30 ans	Colite à Clostridium Difficile	Thérapie probiotique; Contamination microbale du produit	Non-sérieux	Non-sérieux
Femme	39 ans	Infection à Clostridium Difficile	Thérapie probiotique; Transmission d'un agent infectieux; Contamination microbale du produit; Complication post-procédurale	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	62 ans	Infection à Clostridium Difficile	Diarrhée; Douleur abdominal; Asthenie; Gastro-entérite à Escherichia Coli	Sérieux	Hospitalisation
Femme	63 ans	Thérapie probiotique	Gastro-entérite à Escherichia Coli; Médicament inefficace	Sérieux	Intervention requise
Femme	63 ans	Infection à Clostridium Difficile	Douleur; Diarrhée; Rectite; Colite; Produit rappelé administré; Spasmes musculaires; Malaise	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	Non spécifié	Infection à Clostridium Difficile	Infection à Escherichia; Produit rappelé administré	Sérieux	Autre
Homme	100 ans	Infection à Clostridium Difficile	Prurit	Sérieux	Handicap
Homme	34 ans	Thérapie probiotique	Infection à Clostridium difficile; Infection;Complication post-procédurale	Sérieux	Autre;Handicap

Femme	63 ans	Infection à Clostridium Difficile	Fibrillation auriculaire; Hémoculture positive; Acidose; Refus de traitement par le patient; Tachycardie ventriculaire; Infection à Enterobacter; Choc septique	Sérieux	Décès
Homme	Non spécifié	Infection à Clostridium Difficile	Campylobacter Test Positive; Entérite; Changements de l'état mental; Douleur; Diarrhée	Sérieux	Hospitalisation
Femme	39 ans	Infection à Clostridium Difficile	Douleur abdominal; Vomissement	Sérieux	Hospitalisation
Homme	5 ans	Non rapporté	Infection liée au dispositif médical; Thérapie probiotique; Pyrexie; Septicémie	Sérieux	Intervention requise; Pronostic vital engagé; Hospitalisation
Femme	62 ans	Syndrome du côlon irritable	Plainte liée au produit; Génital Herpès Simplex	Sérieux	Handicap
Femme	39 ans	Pochite	Hémorragie rectale; Ulcère intestinal; Douleur abdominale; Nausée; Distension abdominale	Sérieux	Hospitalisation
Femme	39 ans	Rectocolite hémorragique; Pochite	Nausée; Distension abdominale; Hémorragie rectale; Douleur abdominale	Non-sérieux	Non-sérieux
Femme	38 ans	Rectocolite hémorragique; Pochite	Asthénie; Nausée; Trouble de l'appétit; Selles fréquentes	Non-sérieux	Non-sérieux
Femme	38 ans	Pochite	Douleur abdominale; Distension abdominale; Hémorragie rectale	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	47 ans	Colite à Clostridium Difficile	Abcès musculaire; Fasciite nécrosante; Récidive de la maladie; Diminution de la production d'urine; Colite à Clostridium Difficile; Perforation du gros intestin	Sérieux	Autre; Hospitalisation
Femme	57 ans	Infection à Clostridium Difficile	Vomissement	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	86 ans	Colite à Clostridium Difficile	Décès	Sérieux	Décès
Homme	86 ans	Infection à Clostridium Difficile	Infection bactérienne; Hypotension; Hypoxie; Hémoculture positive	Sérieux	Décès
Femme	73 ans	Colite à Clostridium Difficile	Pyrexie; Fièvre post-procédurale	Sérieux	Hospitalisation
Femme	73 ans	Colite à Clostridium Difficile	Douleur abdominal; Hypotension; Pyrexie	Sérieux	Hospitalisation
Femme	59 ans	Infection à Clostridium Difficile	Arrêt respiratoire; Pneumonie; Vomissement; Obstruction de l'intestin grêle	Sérieux	Décès
Femme	52 ans	Infection à Clostridium Difficile	Pyrexie; Nombre de globules blancs anormal	Sérieux	Autre
Femme	74 ans	Infection à Clostridium Difficile	Fatigue; Diarrhée; Diminution de l'appétit	Sérieux	Décès
Femme	87 ans	Infection à Clostridium Difficile	Thérapie probiotique; Détérioration générale de la santé physique; Douleur; Distension abdominale; Changements de l'état mental; Diarrhée; Asthénie; Procédure chirurgicale répétée; État confusionnel; Leucocytose	Sérieux	Décès

Homme	74 ans	Infection à Clostridium Difficile	Diarrhée Haemorrhagique; Anémie; Hémorroïdes; Ulcère du gros intestin; Infection à Escherichia; Colite; Perforation du gros intestin; Septicémie abdominal	Sérieux	Autre;Hospitalisation;Pronostic vital engagé;Handicap
Homme	56 ans	Infection à Clostridium Difficile	Salmonellosis; Récidive de la maladie; Urosepsie; Infection post-interventionnelle; Cystite emphysémateuse; Colite à Clostridium Difficile; Klebsiella Test Positive	Sérieux	Hospitalisation
Homme	81 ans	Infection à Clostridium Difficile	Malaise; Hypoxie; Acidose	Sérieux	Décès
Femme	71 ans	Non rapporté	État aggravé; Douleur abdominal	Sérieux	Hospitalisation
Femme	92 ans	Infection à Clostridium Difficile	Infection localisée; Distension abdominale; Selles fréquentes; Plaie; Douleur abdominale; Flatulence; Tachycardie; Absence de pouls; Ne répond pas aux stimuli; Asthenie; Fatigue	Sérieux	Décès
Femme	99 ans	Infection à Clostridium Difficile	Déshydratation; Fatigue; Crise épileptique focale; Flatulence; Changements de l'état mental; Dysphagie; Léthargie; Augmentation de la température corporelle; Congestion pulmonaire	Sérieux	Décès
Homme	23 ans	Colite à Clostridium Difficile	Infection à Clostridium difficile; Giardiase; Test faux positif; Récidive de la maladie	Non-sérieux	Non-sérieux
Femme	80 ans	Infection à Clostridium Difficile; Trouble mal défini	Hypotension; Colite pseudomembraneuse; Non-répondeur au traitement; Détérioration générale de la santé physique	Sérieux	Décès
Homme	23 ans	Infection à Clostridium Difficile	Culture des selles positif; Giardia Test Positive; Clostridium Test Positive; Transmission suspectée d'un agent infectieux via un produit; Diarrhée	Non-sérieux	Non-sérieux
Homme	2 ans	Infection à Clostridium Difficile	Pétéchies; Diminution du nombre de plaquettes	Sérieux	Hospitalisation; Intervention requise
Femme	64 ans	Infection à Clostridium Difficile	Colite pseudomembraneuse; Récidive de la maladie; Infection à Clostridium difficile	Sérieux	Décès
Homme	52 ans	Colite à Clostridium Difficile	Choc septique; Iléus; Hémoculture positive; Escherichia Test Positive	Sérieux	Hospitalisation; Pronostic vital engagé

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : VANDERLYNDEN

Prénom : Marc-Antoine

Titre de la thèse : La sécurité et l'encadrement de la transplantation de microbiote fécal

Mots-clés : Transplantation de microbiote fécal, bactériothérapie fécale, greffe fécale, pharmacovigilance, évènement indésirable, effet indésirable, sécurité.

Résumé :

La technique de transplantation de microbiote fécale a rapidement pris de l'importance dans la recherche contre les maladies gastro-intestinales depuis sa recommandation en tant que traitements dans les infections à *Clostridium difficile* récidivantes. Mais il s'agit d'une pratique basée sur un produit biologique particulièrement sensible, les selles humaines. La crainte d'une affaire similaire à celle du sang contaminé est légitime quant à son utilisation.

C'est également une technique qui n'est pas adaptée aux définitions actuelles des produits de santé et pratiques médicales.

Afin d'estimer les risques connus, une revue globale des évènements indésirables et une revue plus en détail des évènements indésirables graves survenues dans les essais cliniques recourant à la transplantation de microbiote fécale ont été effectuées.

Les résultats suggèrent que les effets indésirables sont majoritairement non graves et ne remettent pas en question les bénéfices de la pratique. Toutefois, il serait possible de minimiser certains risques par le choix de la méthode d'administration et la sélection des donneurs. Le manque de données sur les effets indésirables à long terme demeure à ce jour un point faible des essais cliniques et doit constituer l'une des préoccupations majeures des acteurs de la sécurité de la pratique.

Membres du jury :

Président :

Monsieur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités en Bactériologie et Virologie, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur MARTIN MENA Anthony, Enseignant contractuel, Ingénieur développement, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Assesseur :

Monsieur LANNOY Damien, Maître de Conférences Université de Lille, Praticien Hospitalier, CHRU Lille.

Membres extérieurs :

Madame GAUTIER Sophie, Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilances, CHU de Lille.

Madame Marie-Charlotte Chopin-Alamartine, Infectiologue, Service des maladies infectieuses et Tropicales, CH Boulogne-sur-Mer.