



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9202

Recommandations concernant les indications thérapeutiques, les procédures, la sécurité et la qualité de la transplantation de matériel fécal

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on the safety and quality of fecal transplantation in humans. The recommended indication for fecal transplantation is recurrent or refractory Clostridium difficile infection.

Mars 2015

1. INTRODUCTION ET QUESTIONS

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu, sous la fin de la législature précédente, une demande d'avis de Madame la Ministre Onkelinx concernant la transplantation de matériel fécal. Cette demande et les questions y afférentes faisaient suite à la publication dans le journal *The New England Journal of Medicine* d'un article relatif à la *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile* par van Nood E. et collaborateurs en 2013.

Madame la Ministre Onkelinx souhaitait l'avis du CSS sur les aspects suivants :

- les indications actuelles et basées sur les preuves ;
- les normes de qualité et de sécurité, y compris les normes microbiologiques, auxquelles le donneur et le don doivent satisfaire ;
- les normes de qualité et de sécurité auxquelles la préparation de l'implant destiné à être administré doit satisfaire ;
- les normes de qualité et de sécurité auxquelles un receveur potentiel doit satisfaire ;
- les normes de qualité et de sécurité auxquelles la suspension par voie entérale (duodénale, transanale) doit satisfaire ;
- le suivi médical et microbiologique nécessaire du receveur et éventuellement du donneur, la traçabilité du microbiome ;
- la nécessité éventuelle d'un suivi épidémiologique ;
- les conditions sanitaires auxquelles ce type de dons et de transplantations doit satisfaire (locaux, instruments) ;
- la préparation psychosociale des donneurs et receveurs potentiels ;
- les conditions professionnelles nécessaires pour les médecins et le personnel ancillaire ;
- les conditions à remplir pour une éventuelle mise en banque des microbiotes fécaux.

Enfin, la Ministre demandait au CSS si cet implant doit ou non être considéré comme un médicament comme décrit dans la loi du 25 mars 1964.

Le groupe de travail a jugé que la problématique de la transplantation de matériel fécal était couverte en répondant aux interrogations de Mme la Ministre. Toutefois, le CSS a estimé également opportun d'attirer l'attention des autorités et de l'actuelle Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, sur les aspects financiers qu'engendre cette pratique innovante.

2. CONCLUSION

La transplantation de matériel fécal consiste en l'introduction du matériel fécal d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de l'hôte (ANSM, 2014).

2.1. Réponses aux questions

Le CSS formule les réponses suivantes aux questions posées :

- A l'heure actuelle, la seule **indication** reposant sur une certaine évidence scientifique est le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* ; l'efficacité de la transplantation de matériel fécal est démontrée dans ce cas. Les traitements par la transplantation de matériel fécal d'autres pathologies en sont encore au stade expérimental et doivent s'inscrire dans le cadre de la production de données scientifiquement étayées. Il n'existe pas de contre-indications à la transplantation de matériel fécal ; le risque par rapport à l'avantage potentiel doit toujours être évalué de façon individuelle. Toutefois, des points d'attention supplémentaires doivent être pris en compte comme notamment un statut immunitaire diminué, des allergies alimentaires, etc.
 - La décision de procéder à une transplantation fécale dans le cadre des infections récidivantes au *Clostridium difficile* dépendra dans une large mesure de la préférence du médecin en accord avec le patient, mais doit toujours être envisagée à partir du troisième épisode.
 - Le gastro-entérologue ou le pédiatre avec des compétences spécifiques en gastro-entérologie et/ou l'infectiologue pose l'indication d'une transplantation du matériel fécal en concertation avec le microbiologiste. En cas d'infection sévère à *Clostridium difficile* (avec menace de mégacolon toxique), le chirurgien est également consulté. La prise de décision est documentée dans le dossier médical.
- Une standardisation de la transplantation de matériel fécal est nécessaire.
- La sélection du **donneur** se fait sur la base d'une analyse rigoureuse des données cliniques (récoltées par l'intermédiaire d'une anamnèse et sur base d'un questionnaire), sur la base de la sérologie, du contrôle des selles et des contrôles microbiologiques. Le donneur devra prendre connaissance et signer le document relatif au consentement éclairé et remplir un questionnaire d'informations. Le CSS privilégie le don allogénique anonyme.
- Les normes de qualité et de sécurité du donneur s'appliquent également au **receveur** potentiel ; une analyse rigoureuse des données cliniques et sérologiques est également réalisée. Le receveur devra prendre connaissance et signer le document relatif au consentement éclairé. La préparation de l'intestin du receveur dépend principalement du mode d'administration de la transplantation de matériel fécal et elle doit être évaluée sur une base individuelle.

- La préparation de la **suspension** est en grande partie déterminée par la voie d'administration et doit s'effectuer dans des conditions standardisées, contrôlées et validées.
- Le **donneur et le receveur** doivent être suivis médicalement. Tout incident indésirable grave (IIG) ou réaction indésirable grave (RIG) doivent être notifiées auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS). La notification de ces événements fait partie de la traçabilité.
- Un **suiti épidémiologique** via, par exemple, un enregistrement central des patients traités et des donneurs s'avère utile, éventuellement par l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP).
- Le don et la transplantation de matériel fécal doit se dérouler dans un hôpital et dans des **conditions** adéquates.
- Pour éviter la contamination du matériel de base ou de la suspension, les manipulations doivent se dérouler sous une hotte à flux laminaire (LAF).
- La **préparation psychosociale** des donneurs et receveurs potentiels englobe une information claire des procédures, du traitement et des effets secondaires potentiels, un espace de discussion tant pour le choix de la voie d'administration que pour le ressenti psychologique, le cas échéant.
- Toutes les personnes impliquées dans la transplantation de matériel fécal doivent posséder les **qualifications** nécessaires et doivent recevoir à cet effet la formation nécessaire. L'administration de la suspension doit être effectuée sous la responsabilité d'un gastro-entérologue ou d'un pédiatre qui possède des compétences spécifiques en gastrologie, ou d'un médecin spécialisé en médecine interne et ayant des compétences spécifiques en maladies infectieuses.
- Il n'existe pas de preuve scientifique quant à la **technique d'administration** qui mérite la préférence. La décision finale concernant la technique à utiliser est prise par le médecin en concertation avec le patient en fonction des avantages et inconvénients potentiels de la technique, de l'expertise du médecin et de la préférence du patient.
- Le CSS privilégie la centralisation dans des banques pour **le matériel fécal** car elle offre des avantages surtout d'un point de vue sécurité (traçabilité) et qualité ainsi qu'une disponibilité rapide des suspensions fécales. Ces banques devraient satisfaire aux critères des banques de MCH.

Si le matériel fécal était composé en grande partie de cellules humaines vivantes, il pourrait être considéré comme *un Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)*. Ce n'est pas le cas. De même, il peut difficilement être qualifié de médicament, car aucun composant actif bien identifié n'est connu. Dans le cadre d'un usage médical, il est donc préférable de ne pas considérer le matériel fécal comme un médicament. Le matériel fécal est en partie composé de substances étrangères au corps (aliments, produits de dégradation des médicaments, etc.) et de substances propres au corps humain. Le matériel provenant du corps humain consiste en sécrétions comme

par exemple les glaires, le suc gastrique de l'estomac, la bile du foie, les cellules desquamées du tractus gastro-intestinal, qui, il est vrai, sont essentiellement mortes, et des produits de décomposition provenant de leurs propres protéines. Etant donné que le principe actif n'est pas connu, il est préférable de considérer le matériel fécal comme un MCH, et donc de le traiter comme tel.

Le CSS considère le matériel fécal, en l'état actuel de la science et de l'application clinique, sur la base de la réglementation actuelle et après analyse de la position des autres pays, comme un MCH. La réglementation du MCH ainsi que les recommandations du CSS (CSS 8716 ; 2013) devraient donc s'appliquer à la transplantation de matériel fécal. Cela suppose toutefois une adaptation de la réglementation. Dans la loi du 19 décembre 2008 il est clairement précisé que cette loi n'est pas d'application pour les selles. Pour des raisons de santé publique, cela devrait être pris en considération.

Dans l'avenir, quand les formes d'administration évoluent vers un produit plus spécifique au point de vue principe actif (sélection et culture de bactéries spécifiques) ou vers une forme permettant la production industrielle, le microbiote fécal pourrait éventuellement être considéré comme un médicament. A l'heure actuelle ce n'est pas le cas.

2.2. Recommandations complémentaires

Si l'on considère la transplantation de matériel fécal dans le cadre du traitement de l'infection à *Clostridium difficile*, le CSS recommande une intervention de l'Institut National d'Assurance Maladie Invalidité (INAMI) dans la prise en charge des coûts de cette intervention.

Le CSS recommande un délai suffisant permettant aux différents hôpitaux de s'organiser et de s'adapter aux mesures prises dans le cadre de cet avis.

Un point important mérite également l'attention ; à savoir le rôle croissant des média sociaux et des sites vidéo sur *Internet* qui mettent à disposition de plus en plus d'informations afin de réaliser des transplantations de matériel fécal à domicile. Le manque de contrôle microbiologique des échantillons et la préparation de la suspension de matériel fécal par des personnes non qualifiées sont sources de risques infectieux potentiels.

La transplantation de matériel fécal est un sujet en pleine évolution. Sur la base de nouvelle(s) publication(s) ou étude(s), le CSS pourrait être amené à revoir sa position.

En ce qui concerne la recherche, il serait intéressant d'étudier les différences éventuelles entre le microbiote fécal administré et celle qui s'implante suite à la transplantation, afin de mieux comprendre le fonctionnement de ce traitement.

Mots clés

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Fecal transplantation	Transplantation, feces	Fecale transplantatie	Transplantation fécale	
Fecal microbiota		Fecale microbiota	Microbiote fécal	
Dysbiosis	Dysbiosis	Dysbiose	Dysbiose	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	
Fecal preparation		Fecale suspensie	Suspension fécale	
Recurrence		Recidief	Réccurrence	
Fecal material	Feces	Fecaal materiaal	Matériel fécal	
Microbiome	Microbiota	Microbioom	Microbiome	

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AESA	Autorité européenne de Sécurité des Aliments
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et produits de santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (France)
ATMP	<i>Advanced therapy medicinal products</i>
CD4	<i>Cluster de différenciation 4</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMV	Cytomegalovirus
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DACD	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>
EBV	Virus Epstein-Barr
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
US	<i>United States - Etats-Unis</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI	Gastro-intestinal
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
HBc	<i>Hepatitis B core</i>
HBsAg	Antigène de surface de l'hépatite B
HBV	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'hépatite C
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HTLV	Virus T-lymphotropique humain
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IBS	<i>Irritable bowel syndrome</i>
ICCBBA	<i>International Council for Commonality in Blood Banking Automation</i>
iFOBT	<i>Immunological Fecal Occult Blood Test</i>
IIG	Incident indésirable grave
IMC	Indice de masse corporel
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie Invalidité
IND	<i>Investigational New Drug</i>
ISBT	<i>International Society of Blood Transfusion</i>
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
LAF	<i>Laminar air flow</i>
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MCH	Matériel corporel humain
NAT	<i>Nucleic acid amplification test</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RIG	Réaction indésirable grave
SFC	Syndrome de fatigue chronique
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
UE	Union européenne
vCJD	<i>Variant Creutzfeldt-Jakob disease</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Afin de répondre aux questions, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué au sein duquel des expertises en gastro-entérologie, pédiatrie, en infectiologie, en pratique de transplantation fécale, en microbiologie, en hygiène hospitalière, en parasitologie, en psychologie, en pratique de banque de matériel corporel humain (MCH) étaient représentées.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation du projet d'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Terminologie

Microbiote : ensemble de micro-organismes commensaux, symbiotiques et pathogènes présents dans le corps (Lederberg & McCray, 2001).

Microbiome : ensemble de matériel génétique propre au microbiote.

Matériel fécal : tout matériel dérivé des fèces.

Transplantation de microbiote fécal : le transfert d'une suspension fécale, y compris de microbiote, d'un donneur vers un receveur.

Suspension fécale : ensemble composé de microbiote, de déchets et de métabolites obtenu en mélangeant les fèces avec des liquides stériles.

Fèces : La majeure partie du poids des selles consiste en eau. La partie restante est composée de matériel fixe constitué comme suit : des fibres saturées et des sécrétions insolubles du tractus gastro-intestinal (30 %), de bactéries (30 %), de graisses (10 – 20 %), matériel inorganique (10 - 20 %) et de protéines (2 – 3 %). Chez l'homme, les selles contiennent des cellules desquamées de la paroi abdominale (jusqu'à 10 g par jour).

Validation: le fait d'apporter la preuve, au moyen de documents, qu'un processus, selon des modes opératoires normalisés, un équipement ou partie d'équipement ou un environnement spécifique permettra de fabriquer avec un degré de certitude élevé et de manière constante, un produit conforme à ses spécifications et de qualité déterminée au préalable. Un processus est validé afin d'évaluer le fonctionnement d'un système sur la base de son efficacité par rapport à l'utilisation prévue;

3.3 Elaboration

3.3.1. Introduction

3.3.1.1. Microbiote intestinal humain

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de micro-organismes dont la composition reste encore incomplètement définie (seulement environ 30 % des micro-organismes qui le compose sont caractérisés). La diversité microbienne est estimée à l'heure actuelle à environ 10^3 espèces bactériennes composant le microbiote intestinal dominant d'un individu adulte avec une abondance de 10^{14} bactéries, représentant un génome bactérien d'environ 10^8 gènes soit 100 à 150 fois le génome humain (ANSM, 2014 ; Turnbaugh et al., 2009 ; Qin et al., 2010).

A la naissance, l'intestin est stérile puis est colonisé dès les premiers jours de vie pour évoluer vers un microbiote individuel unique. Chaque personne possède des bactéries relativement proches en termes d'espèces, mais la composition exacte de son microbiote (espèces, proportions) est pour une large part (environ $\frac{2}{3}$ des espèces) spécifique de l'hôte. Ainsi, le microbiote intestinal humain est un écosystème très diversifié, complexe et spécifique de chaque individu (ANSM, 2014).

Dans des situations physiologiques, on peut considérer que la composition générale du microbiote est globalement stable. Il n'y a pas de différence raciale ou ethnique. L'alimentation n'influence pas la composition globale du microbiote, mise à part chez le tout jeune nourrisson, où il y a une nette différence de la composition entre le nourrisson allaité exclusivement ou celui nourri avec une formule infantile standard. Cette première colonisation est aussi influencée par la naissance (voies naturelles, césarienne) (Biasucci et al., 2010; Grönlund et al., 1999; Mackie et al., 1999; Penders et al., 2006). L'impact de cette première colonisation sur la composition du microbiote gastro-intestinal (GI) à un âge plus avancé est peu connu. La prise modérée d'antibiotiques au cours de la vie n'influencent pas sa composition globale. Certaines études ont démontré que chaque prescription d'antibiotique engendre une perturbation du microbiote pendant une période de 3 à 6 mois, avec un nouvel équilibre par la suite (qui ne sera pas forcément le même que le point d'équilibre initial) (Dethlefsen et al., 2008; Jernberg et al., 2007).

Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré et présente une composition modifiée avec une perte de diversité. Une **dysbiose** du microbiote intestinal peut apparaître par conséquent comme un facteur étiologique ou de prédisposition à certaines maladies comme une infection à *Clostridium difficile*, une *Inflammatory bowel disease* (IBD), etc.) (Adamu et al., 2013; Frank et al., 2007; Gevers et al., 2014; Hevia et al., 2014; Jalanka-Tuovinen et al., 2014; Jeffery et al., 2012; Joossens et al., 2011; Machiels et al., 2014; Pham & Lawley, 2014; Rajilić-Stojanović et al., 2011; Sobhani et al., 2013; Williams et al., 2011). Le terme « dysbiose » peut cependant ne pas être défini et/ou quantifié de façon uniforme. C'est pour cette raison, que lors de la découverte d'une dysbiose dans un syndrome déterminé, une relation absolue de cause à effet de la dysbiose ne peut être avancé avec le syndrome.

3.3.1.2. Transplantation de matériel fécal

La transplantation de matériel fécal consiste en l'introduction du matériel fécal d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de celui-ci (ANSM, 2014).

Dans l'histoire de la médecine humaine et animale des précédents similaires peuvent être retrouvés (Eiseman et al., 1958 ; Zhang et al., 2012). Aujourd'hui, cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études montrant des résultats certes encourageants mais qui restent néanmoins limités (500-700 patients, rapportés dans la littérature : Aroniadis & Brandt, 2013 ; Bakken et al., 2011 ; Cammarota et al., 2014 ; Rohlke & Stollman, 2012 ; van Nood et al ; 2013).

3.3.1.3. Standardisation de la transplantation de matériel fécal

La revue de littérature démontre un manque certain de standardisation. Une standardisation de cette approche thérapeutique permet de garantir des conditions de sécurité optimales pour le receveur mais aussi de faciliter l'interprétation de résultats d'études cliniques. Quel que soit le traitement envisagé, la sécurité des patients (donneurs et receveurs) doit être garantie. Un aspect important de cet avis est de préconiser une standardisation.

Il est vrai que certains critères de sélection pourraient être différents selon l'approche thérapeutique, tout comme les voies d'administration de ce matériel fécal pourraient être différentes en fonction de l'indication. Ces variations et déviations de la standardisation seront captées dans le contexte d'une étude clinique qui en permettra la documentation.

3.3.1.4. Le futur de la transplantation de matériel fécal

Bien que l'application d'une transplantation de matériel fécal en cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DADC) augmente les chances de succès thérapeutique de manière significative (> 90 %), la composition microbienne mal caractérisée du matériel de transplantation en constitue l'inconvénient majeur.

Il est pratiquement impossible de contrôler le matériel du donneur quant à la présence de toutes les bactéries pathogènes et tous les virus possibles. En outre, la grande diversité des bactéries dans le matériel du donneur peut faire en sorte que ce matériel contienne une quantité inconnue de gènes codant pour de l'antibiorésistance ou des facteurs de virulence. De ce fait, il existe un risque de transmission d'une maladie ou de matériel génétique problématique ce qui suscite de nombreuses questions quant à l'avenir des implants fécaux, certainement dans le contexte d'autres affections comme la souffrance intestinale inflammatoire, l'obésité, le syndrome de l'intestin irritable, etc. Dans le cadre d'affections où la fonction de la barrière intestinale épithéliale elle-même est mise en danger, différents cas d'accès de fièvre et de transmission de pathologies ont déjà été décrits (Aas et al., 2003 ; Angelberger et al., 2013 ; de Leon et al., 2013).

Même si le mécanisme d'action n'est pas connu, on suppose que ce sont uniquement les micro-organismes qui sont responsables du succès thérapeutique de la transplantation de matériel fécal. Ceci n'a toutefois pas été prouvé scientifiquement. Pour éviter les effets négatifs éventuels occasionnés par cette transplantation, différentes institutions et entreprises travaillent à des

produits alternatifs composés d'un mélange de bactéries cultivées en laboratoire (Smith et al., 2014). Le principe est relativement similaire à un probiotique à la différence que dans ces préparations ou dans la transplantation de matériel fécal, la diversité des bactéries est beaucoup plus importante et que l'origine phylogénétique des bactéries utilisées ne correspond absolument pas à celle des ferments lactiques classiques dont font partie la plupart des probiotiques bactériens. La première publication scientifique concernant cette approche date du début de 2013 (Petrof et al., 2013) et décrit le traitement couronné de succès de patients DACD au moyen d'un produit contenant 33 bactéries différentes. Par ailleurs, un certain nombre de firmes ont déjà terminé des essais cliniques de phase I/II au moyen d'un produit thérapeutique oral à base de microbiote atteignant un pourcentage de guérison de 97 % chez les patients DACD (2014, *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - FOX, 2014). Le concept de tels produits est relativement similaire à celui des implants fécaux. Il repose sur l'introduction d'une grande diversité de bactéries phylogénétiques différentes qui restaureraient l'écosystème naturel dans l'intestin. Il se distingue toutefois de l'implant fécal classique par la composition bactérienne parfaitement caractérisée, éliminant ainsi les facteurs de risque d'origine inconnue. Ces produits sont souvent décrits comme la génération future de probiotiques. Une évaluation poussée du risque concernant les souches individuelles présentes dans le produit probiotique semble toutefois indiquée.

Un développement similaire de produits s'est déroulé dans le domaine de la santé des animaux de rente (élevage) notamment. Depuis plus de 20 ans, des produits fabriqués à partir de matières fécales d'animaux exempts de micro-organismes pathogènes spécifiques ont été testés et ont donné naissance à des produits commerciaux utilisés, notamment, pour l'établissement du microbiote digestif initiale chez les volailles afin de les protéger de l'infection par des agents pathogènes ou pour augmenter leurs performances zootechniques (Kerr et al., 2013). De plus en plus, le secteur s'oriente vers la sélection d'un cocktail de souches d'origine digestive plutôt que vers des populations microbiennes non définies pour des raisons de reproductibilité et de sécurité (Bhaskaran et al., 2011 ; Kerr et al., 2013). La législation européenne a fixé les règles pour l'autorisation de tels produits via le Règlement CE N°1831/2003 relatifs aux additifs utilisés en alimentation animale et ses textes d'application. Un examen scientifique des demandes par l'Autorité européenne de Sécurité des Aliments (AESAs) est également requis (EU, 2003 ; EU 2008).

L'évolution touche également la voie d'administration et donc la formulation de ce type de transplant. En octobre 2014, Youngster et collaborateurs, ont publié une étude sur 20 patients atteints d'une infection récidivante à *Clostridium difficile* en leur administrant des capsules de matériel fécal préalablement congelé de donneurs non apparentés. Les résultats, bien que sur une petite cohorte de patients, se sont révélés encourageants.

La transplantation de matériel fécal connaît une grande dynamique et est actuellement envisagée pour d'autres affections mais - en l'absence à la fois d'un mécanisme d'action spécifique et de protocoles standardisés - des alternatives sont recherchées utilisant des mélanges microbiens bien caractérisés. Bien que ces alternatives en soient encore actuellement à leurs premiers balbutiements, les facteurs de risque qui en découlent devront à l'avenir être évalués et mis en parallèle à ceux de la transplantation de matériel fécal.

3.3.2. Médicament ou matériel corporel humain

Dans le cadre de la préparation de cet avis, une analyse de ce qui se passe sur le terrain ainsi qu'une analyse de la littérature ont été faites permettant de documenter certains aspects de la pratique de la transplantation de matériel fécal. Pour pouvoir répondre de façon explicite à ces questions, il a donc été jugé plus opportun de répondre d'abord à la dernière question, à savoir le transplant doit-il ou non être considéré comme un médicament.

3.3.2.1. Réglementations

La loi sur les médicaments du 25 mars 1964 définit « le médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Est également médicament, toute substance ou composition destinée à être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou à restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques ».

Depuis lors, la loi Belge du 19 décembre 2008 intitulée « Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de MCH destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique » est entrée en vigueur. Elle explicite l'évaluation du risque et toutes les actions qu'il convient de prendre pour éviter le risque la contamination du MCH obtenu d'un donneur. Ces aspects ne sont pas repris dans la loi du 25 mars 1964. La loi du 19 décembre 2008 est donc d'application dans le cadre de cette pratique. De plus, elle définit le « MCH » comme tout matériel biologique humain, y compris les tissus et les cellules humains, les gamètes, les embryons, les fœtus, ainsi que les substances qui en sont extraites, et quel qu'en soit leur degré de transformation (Art.2. 1°). Le matériel fécal est en partie composé de substances étrangères au corps (aliments, produits de dégradation des médicaments, etc.) et de substances propres au corps humain. Le matériel provenant du corps humain consiste en sécrétions comme par exemple les glaires, le suc gastrique de l'estomac, la bile du foie, les cellules desquamées du tractus gastro-intestinal, qui, il est vrai, sont essentiellement morts, et des produits de décomposition provenant de leur propre protéines. Cette définition comme décrite dans la loi permet de considérer le matériel fécal comme du MCH (Loi, 2008). Cela suppose toutefois une adaptation de la réglementation. Dans la loi du 19 décembre 2008 il est clairement précisé que cette loi n'est pas d'application pour les selles. Pour des raisons de santé publique, cela devrait être pris en considération.

Selon la position du Parlement Européen du 25 avril 2007, les définitions suivantes ont été formulées :

- a) "**médicament de thérapie innovante**" : l'un des médicaments à usage humain suivants :
- un médicament de thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE ;
 - un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE ;
 - un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point b) ;
- b) "**produit issu de l'ingénierie tissulaire**" : un produit :
- qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué ; et

- qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellule ou tissu viable et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques sont exclus de la présente définition.

- c) sont considérés comme "**issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire**" les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :
- les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Les manipulations énumérées à l'annexe I, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles ;
 - les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la(les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

L'annexe 1 de ce même document définit les manipulations visées à l'article 2, paragraphe 1, point c), premier tiret

- découpage ;
- Broyage ;
- Façonnage ;
- Centrifugation ;
- trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes ;
- stérilisation ;
- irradiation ;
- séparation, concentration ou purification de cellules ;
- filtration ;
- lyophilisation ;
- congélation ;
- cryoconservation ;
- vitrification.

3.3.2.2. Position des autres pays

Il existe une hétérogénéité entre les différents pays concernant le statut du matériel fécal et donc du cadre législatif et du contexte réglementaire applicable.

Etats-Unis (US pour *United States*)

Ce pays a mené la discussion la plus longue et permanente à ce sujet. Il a revu son point de vue à plusieurs reprises durant ces années. La *Food and Drug Administration* (FDA) a en première instance interdit la transplantation de matériel fécal. En un deuxième temps ce produit a été considéré comme un médicament expérimental à condition que l'application soit répertoriée dans une banque de données centrale ou dans des études contrôlées.

En mai 2013, la FDA américaine a annoncé que le matériel fécal serait réglementé comme un médicament (produit médicamenteux dans l'Union européenne (UE)). Cette classification signifierait que les médecins doivent introduire une demande de *Investigational New Drug* (IND) exigeante en temps et en argent avant de pouvoir procéder à des transplantations de matériel fécal. Le raisonnement de la FDA est que cette exigence rendrait les transplantations de matériel fécal plus sûres grâce à la surveillance et la standardisation accordées à cette thérapie et stimulerait finalement le développement de médicaments commerciaux pour la transplantation de matériel fécal. Le matériel fécal se distingue toutefois très fortement des médicaments conventionnels, produits dans des conditions contrôlées avec des ingrédients consistants connus. Ils constituent un mélange complexe et variable de microbes, métabolites, restant de nourriture et cellules humaines et ne peuvent donc satisfaire à des normes strictes applicables aux médicaments conventionnels. Le matériel fécal de transplantation est également disponible partout - il provient de volontaires en bonne santé plutôt que d'usines chimiques ou de cultures cellulaires contrôlées.

Lors d'une autre réunion publique organisée par la FDA et le *National Institutes of Health* (NIH) américain, des patients, médecins et représentants des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et différentes associations médicales professionnelles ont exprimé leur inquiétude quant à la limitation de l'accès aux transplantations de matériel fécal pour des infections de plus en plus fréquentes à *Clostridium difficile*. Six semaines plus tard, la FDA a revu sa position. L'agence a décidé que, pour l'instant, le IND ne serait pas réclamé pour les indications d'infections récurrentes à *Clostridium difficile*. Cette exception permet aujourd'hui aux US de proposer une transplantation de matériel fécal à certains patients. Néanmoins, le contrôle de la qualité en sera toutefois limité.

Le statut à long terme de la transplantation de matériel fécal aux US est toutefois incertain et la discussion concernant la terminologie à employer est en cours (transplantation versus *microbial restoration therapy*). Des voix s'élèvent maintenant aux US pour classer le matériel fécal comme tissu humain (qui dispose d'un cadre législatif adéquat aussi bien aux US que dans l'UE) ou d'attribuer à ces « produits » un cadre spécifique au même titre que celui des dérivés sanguins et du MCH. Ceci pourrait garantir un large accès à des produits sûrs et faciliter la recherche scientifique (FDA, 2014 ; Smith et al., 2014).

France

L'Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) considère ce produit comme un médicament dans une indication unique. Ceci étant basé sur la définition d'un

médicament conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique qui définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] ». Toutefois il est évident, de par les recommandations de l'ANSM, que l'aspect du don – qui est étranger au domaine des médicaments et part entière de la transplantation de tissus et cellules – nécessite une grande attention (ANSM, 2014).

Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la discussion se limite surtout à la terminologie mais ne concerne pas le procédé. Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) considère qu'il ne s'agit pas à strictement parler d'une transplantation mais étant donné que le terme « transplantation fécale » est internationalement accepté, il accepte ce terme.

Europe

L'*European Medicines Agency* (EMA) n'a pas encore pris de position.

Le problème de classification de la transplantation fécale a été discutée au niveau européen, plus précisément lors des réunions de la « *competent authorities for tissues and cells* » : http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/events/index_en.htm#anchor2

Dans le rapport des réunions du mois de juin 2014 (point 3.6.2.) il est indiqué que l'avis du service juridique de la commission allait être demandé. Il semble indiqué de suivre de près les résultats des discussions au niveau européen.

International Council for Commonality in Blood Banking Automation

L'*International Council for Commonality in Blood Banking Automation* (ICCBBA¹) a indiqué clairement le 26 septembre 2013 que le matériel utilisé pour la transplantation de matériel fécal, à savoir un produit médical d'origine humaine, devait être identifié conformément à l'ISBT128 (*International Society of Blood Transfusion*). L'ISBT128 constitue un standard global utilisé au niveau international pour l'identification, l'étiquetage et le transfert d'informations concernant le sang humain, les cellules, tissus et organes. Celui-ci opte clairement pour "tissus".

¹ ICCBBA is an international standards organization responsible for the management and development of the ISBT 128 Standard, is a not-for-profit nongovernmental organization in official relations with the World Health Organization.

Conclusion : CSS pour la Belgique

Le CSS considère le matériel fécal, en l'état actuel de la science et de l'application clinique, sur la base de la réglementation actuelle et après analyse de la position des autres pays, comme un MCH. La réglementation du MCH ainsi que les recommandations du CSS (CSS 8716 ; 2013) devraient donc s'appliquer à la transplantation de matériel fécal.

Dans l'avenir, si les formes d'administration évoluent vers un produit plus spécifique au point de vue principe actif (sélection et culture de bactéries spécifiques) ou vers une forme permettant la production industrielle, le microbiote fécal pourrait alors être considéré comme un médicament. A l'heure actuelle ce n'est pas le cas.

3.3.3. Indications / contre-indications

3.3.3.1. Indications

À l'heure actuelle, la seule indication reposant sur une certaine évidence scientifique est le traitement des infections récidivantes ou réfractaires à *Clostridium difficile* (voir tableau 1).

Les infections à *Clostridium difficile* (et particulièrement celles récidivantes ou réfractaires à un traitement antibiotique conventionnel) sont parmi les pathologies les plus étudiées, s'agissant d'un modèle d'altération écologique du microbiote par des facteurs généralement iatrogènes (antibiotiques) (ANSM 2014 ; NICE, 2014).

De récentes recommandations internationales proposent ce traitement dans les infections à *Clostridium difficile* multirécidivantes (grade A1) (ANSM, 2014 ; Bakken et al., 2011 ; Debast et al., 2014 ; NICE, 2014).

Tableau 1 : Indications pour une transplantation de matériel fécal en cas d'infections à *Clostridium difficile* (Holvoet et al., 2014 ; Moore et al., 2014)

1	Infections récidivantes à <i>Clostridium difficile</i>
	Après plusieurs récurrences*
2	Infections réfractaires à <i>Clostridium difficile</i>
	Ne réagissant pas à une antibiothérapie adéquate prise depuis au moins 7 jours (Vancomycine, métronidazole, fidaxomicin).
3	Infections sévères à <i>Clostridium difficile</i>
	Ne réagissant pas à une antibiothérapie dans les 48 heures et patient dont l'état s'aggrave

Les définitions d'infection sévère et ses caractéristiques sont reprises en annexe 1 du présent document.

*En cas d'infections récidivantes au *Clostridium difficile*, il n'y a pas d'évidence scientifique claire quant au nombre de récurrences nécessaires avant que ne doive être envisagée la transplantation fécale (Bagdarsarian, 2015). En effet, nous ne disposons d'aucune étude comparative directe et dans la plupart des études qui ont été menées à ce jour, le nombre de récurrences considérées varie fortement (entre 1 et 9 récurrences) (Cammarota et al., 2014). Actuellement, les directives les plus récentes préconisent d'envisager le traitement par transplantation fécale à partir de la 3^e récurrence (Surawicz et al., 2013 ; Brandt, 2011). Par contre, une étude récente dans le domaine de l'économie de la santé considère que la transplantation fécale par colonoscopie est plus rentable après une première récurrence que le traitement par vancomycine (Konijeti et al., 2014). La décision de procéder à une transplantation fécale dans le cadre des infections récidivantes au *Clostridium difficile* dépendra donc dans une large mesure de la préférence du médecin en accord avec le patient, mais doit toujours être envisagée à partir du troisième épisode.

Le gastro-entérologue ou un pédiatre avec des compétences spécifiques en gastro-entérologie et/ou l'infectiologue pose l'indication d'une transplantation du matériel fécal en concertation avec le microbiologiste. En cas d'infection sévère à *Clostridium difficile* (avec menace de mégacôlon toxique), le chirurgien est également consulté. La prise de décision est documentée dans le dossier médical.

Dans le cas d'une infection à *Clostridium difficile* sévère (3^e situation), la transplantation est urgente. Le caractère urgent, dans ce cas précis, induit des problèmes logistiques et opérationnels nécessitant des méthodes standardisées de sélection, de prélèvement et de transplantation. En outre, ces cas urgents, démontrent l'importance /l'utilité d'avoir des banques de matériel fécal.

Pour toute indication autre que les trois situations cliniques décrites pour le *Clostridium difficile*, l'évidence scientifique est préliminaire et donc l'application ne peut se faire que dans le cadre d'une étude clinique (recherche scientifique approuvée par un comité d'éthique). D'autres pathologies (caractérisées par une dysbiose) représentent des indications potentielles, telles que par exemple les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes, les troubles neuropsychiatriques (ANSM, 2014 ; Aroniadis et al., 2014) et l'autisme (Aroniadis et al., 2013 ; Holvoet et al., 2014). Il s'agit essentiellement d'études cliniques de petite taille, généralement non contrôlées ou de cas isolés rapportés (*case reports*). Ces approches thérapeutiques restent donc à l'heure actuelle à l'état expérimental (Jalanka-Tuovinen et al., 2014; Jeffery et al., 2011; Joossens et al., 2011; Machiels et al., 2014; Pham & Lawley, 2014; Rajilić-Stojanović et al., 2011; Sobhani et al., 2013; Williams et al., 2011).

La transplantation de matériel fécal pourrait également représenter un intérêt potentiel dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries potentiellement pathogènes (ANSM, 2014). A ce jour, il n'y a pas de preuve scientifique.

3.3.3.2. Contre-indications

En l'état actuel des connaissances, il ne semble pas exister de contre-indications absolues à la transplantation de matériel fécal (ANSM, 2014). Par contre, un nombre de contre-indications relatives doivent être considérées comme des points d'attention pour le médecin (Bakken et al., 2014).

Il faut toujours évaluer sur une base individuelle le risque par rapport à l'avantage potentiel d'une transplantation de matériel fécal en prenant en compte notamment les éléments suivants :

- Une immunité fortement diminuée : chimiothérapie récente, médicaments immunosuppresseurs, neutropénie < 1000/µl, infection par le HIV² avec des CD4³ <250, transplantation récente de moelle, cirrhose hépatique décompensée, etc. Si une transplantation fécale est pratiquée chez un patient immunodéprimé. Il faudra au préalable déterminer le statut sérologique concernant le cytomegalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (EBV) chez le patient/receveur.

² VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

³ CD4 : Cluster de différenciation 4

- La grossesse : Si une transplantation de matériel fécal est pratiquée chez une femme enceinte, il faudra au préalable déterminer le statut sérologique concernant le CMV, l'EBV et la rubéole chez la patiente / receveur (femme enceinte).
- Une allergie alimentaire grave : p. ex. noix, crustacés, mollusques, etc. susceptibles d'être présents dans la nourriture du donneur. Maintenir éventuellement une fenêtre suffisante entre la prise de l'allergène, le don et la transplantation.
- En cas de colonoscopie : un mégacolon toxique menaçant. Dans ces cas, la préférence va à l'administration nasogastrique / duodénale / jéjunale.
- En cas de d'administration nasogastrique : aspiration récidivante (pneumonie), vidange gastrique ralentie.
- En cas de lavements : le dysfonctionnement des sphincters peut influencer le temps de contact lors de la transplantation.

Cependant, il est à noter qu'en l'absence d'un rapport bénéfice / risque clairement établi, cette approche doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée (ANSM, 2014).

En ce sens, il est souhaitable qu'une information quant au caractère expérimental de ce traitement et aux risques connus et hypothétiques qui lui sont associés soit délivrée aux patients-receveurs par le biais d'un consentement éclairé écrit (ANSM, 2014) (Annexe 2 – Consentement éclairé).

Les facteurs de risque précités et les contre-indications relatives dans le chef du patient et le choix du matériel du donneur nécessitent dès lors que les transplantations de matériel fécal se déroulent à l'hôpital sous la direction d'un médecin. La préparation, la conservation et la réalisation de suspension de matériel fécal sans aucun encadrement médical sont fortement déconseillées. Un point important mérite l'attention ; à savoir le rôle croissant des média sociaux et des sites vidéo sur *Internet* qui mettent à disposition de plus en plus d'informations afin de réaliser des transplantations de matériel fécal à domicile (Hart, 2014 ; Hohmann et al., 2014). Le manque de contrôle microbiologique des échantillons et la préparation de la suspension de matériel fécal par des personnes non qualifiées sont sources de risques infectieux potentiels (Hohmann et al., 2014).

3.3.4. Normes de qualité et de sécurité du donneur

Les critères de sélection de donneurs reposent sur une analyse des risques liés à l'utilisation du matériel fécal. L'examen physique, les antécédents médicaux et l'évaluation d'un comportement potentiellement à risque en ce qui concerne les maladies infectieuses, les examens biologiques et tout examen jugé utile donneront des indications quant à l'existence de tels risques.

Le donneur devra prendre connaissance et signer le document relatif au consentement éclairé (exemple en annexe 2) ainsi qu'un questionnaire d'informations (exemple en annexe 3).

Dans la situation clinique actuelle, le don doit être effectué dans les 5 jours ouvrables qui suivent le *screening*. Conformément avec la réglementation existante, chez les donneurs vivants, les premiers tests sérologiques doivent être réalisés au moment du don ou à défaut endéans les 7 jours après le don. Lorsque l'on travaille avec du matériel fécal frais, l'intervalle de temps entre le prélèvement et la transplantation du matériel fécal ne permet pas d'obtenir les résultats du dépistage dans les temps voulus (cfr 3.3.6.2. maximum 6 heures). La situation actuelle implique une *window-phase*. C'est un des arguments décisif pour ne plus travailler avec du matériel frais mais bien avec du matériel fécal congelé, ce qui permet un dépistage correct et un traitement plus sûr. Le CSS recommande donc le don via une banque de matériel fécal.

3.3.4.1. Donneur idéal

Selon l'ANSM, le profil du donneur **idéal** de matériel fécal est le suivant (adapté de l'article de l'ANSM 2014) :

- Age : 18-65 ans* ;
- Indice de masse corporel (IMC) < 30 ;
- Absence de pathologie chronique (exemple : *Inflammatory bowel syndrome* (IBD), *Irritable bowel syndrome* (IBS), diabète, obésité, autisme, Syndrome de fatigue chronique (SFC), etc.) ;
- Absence de traitement curatif au long cours ;
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don ;
- Absence de séjour à l'étranger dans les zones à risque dans les 3 mois précédant le don ;
- Absence de résidence de plusieurs années en zone tropicale ;
- Absence d'hospitalisation dans les 12 mois précédant le don ;
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don ;
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde ;
- Aspect macroscopique normal des selles ;
- Dépistage négatif d'agents infectieux (cf point 3.2.3.2.).

* Si les receveurs sont des enfants, la transplantation de matériel fécal sera réalisée de préférence avec des donneurs d'âge similaire (*age-matched*). Il n'y a pas vraiment d'évidence scientifique à cette démarche toutefois compte tenu de l'évolution du microbiote avec l'âge, cette pratique est courante.

3.3.4.2. Don familial / don allogénique non apparenté

Actuellement, on privilégie le donneur apparenté qui n'habite pas sous le même toit ; toutefois le donneur est toujours évalué. Dans cette pratique, il peut être admis que le donneur puisse être connu sans être apparenté.

Le don allogénique anonyme dans le contexte des banques de matériel fécal est techniquement possible et peut offrir une quantité d'avantages opérationnels en plus d'augmenter la qualité et la sécurité.

3.3.4.3. Contre-indications

Les critères d'exclusion du donneur sont basés sur des contre-indications absolues et relatives (Bakken et al., 2011 ; annexe 3).

Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- Risques d'agents infectieux comme
 - HIV, virus hépatite B (HBV), virus de l'hépatite C (HCV) ou virus T-lymphotropique humain (HTLV) connu ;
 - exposition connue à HIV et hépatites virales (dans les 12 mois) ;
 - comportements sexuels à risque ;
 - utilisation illicite de drogues ;
 - piercing et tatouage dans les 6 mois ;
 - histoire d'incarcération ou incarcération ;
 - maladie transmissible connue ;
 - risque de *variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD)* ;
 - voyage dans des zones à risques.

- Comorbidités gastro-intestinales :
 - souffrance intestinale inflammatoire ;
 - constipation chronique ;
 - diarrhée chronique ;
 - IBS ;
 - malignité gastro-intestinale ;
 - polypes du côlon ;
 - *immunological Fecal Occult Blood Test (iFOBT)* positif.

- Facteurs affectant la composition du microbiote intestinal : utilisation d'antibiotiques durant les 3 derniers mois (Bakken et al., 2011), d'immunosuppresseurs ou chimiothérapie dans le passé (voir annexe 3).

- Considérations additionnelles spécifiques au patient/receveur : ingestion d'allergènes potentiellement dangereux pour le receveur (p. ex. noix).

Les contre-indications relatives sont les suivantes : (Bakken et al., 2011)

- obésité et syndrome métabolique ;
- chirurgie gastro-intestinale (p. ex. *gastric bypass*) ;
- maladies auto-immunes (sclérose en plaque, maladies du tissu conjonctif) ;

- atopie (eczéma, asthme) ;
- SFC, fibromyalgie ;
- parent au 1er degré d'une personne ayant une malignité GI.

3.3.4.4. Contrôles sérologiques

L'ANSM suggère une liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (adaptée de l'article de l'ANSM, 2014).

A. Généralités (CSS 8716, 2013)

- Les tests sérologiques utilisés sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* portant le label CE ou validés à cet effet. Ces tests sont réalisés dans un laboratoire agréé à cet effet.
- Les examens biologiques sont effectués sur un échantillon de sang du donneur.
- L'échantillon de sang présentant une hémodilution supérieure à 50 % est écarté (sauf technique d'examen validée à cet effet). Un algorithme est utilisé pour évaluer cette hémodilution.
- Il est souhaitable, dans le cadre du don allogénique, d'entreposer du sérum et/ou du plasma dans une sérothèque afin de pouvoir compléter les tests sérologiques et/ou le *nucleic acid amplification test* (NAT).

B. Exigences minimales en matière de tests sérologiques

Dans la situation idéale, comme la création d'une banque, le CSS recommande de réaliser les tests repris ci-dessous. Lorsque du matériel fécal frais (non congelé) est utilisé pour la transplantation, un certain nombre de problèmes sont susceptibles de se poser pour des raisons logistiques et opérationnelles. Néanmoins, il est toujours de la responsabilité du médecin d'assurer une sécurité maximale pour le receveur.

Tableau 2 : Contrôles sérologiques

	SANG
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Treponema pallidum</i>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> • HIV¹ • HTLV • Virus des hépatites A (IgM), B¹ et C¹ • CMV / EBV²
Parasites ³	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloïdes stercoralis</i>³

1. De préférence recherche de virus (via une *Polymerase chain reaction* (PCR)) en plus de la sérologie
2. Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur (receveur immuno-déprimé, femme enceinte)
3. Recherche facultative : uniquement si l'anamnèse du donneur le justifie (retour de zones à risque)

- **anti-HIV1 et 2** : un test positif constitue une raison d'exclusion.
- **HBs Ag⁴** : un test positif constitue une raison d'exclusion.
- **anti-HBc** : si le test HBsAg est négatif et l'anti-HBc⁵ est positif, il est procédé à une détermination anti-HBs. Si ce dernier test est également positif, on peut considérer que le donneur est rétabli d'une infection antérieure. Si, par contre, l'anti-HBs est négatif ou douteux, il y a lieu alors de rejeter le donneur.
- **anti-HCV** : un test positif constitue une raison d'exclusion.

Dans la pratique actuelle de la transplantation de matériel fécal, les données scientifiques et dans la littérature sont limitées. Les listes citées plus haut peuvent servir de base à la réflexion mais une évaluation individuelle du donneur reste le critère de choix d'une sélection de donneur. Cette évaluation peut se faire sur base d'un questionnaire, anamnèse du donneur ainsi que sur base de résultats d'analyse (annexe 3).

3.3.4.5. Contrôle du matériel fécal

Comme pour le contrôle sérologique (cfr. 3.3.4.4), dans la situation idéale, le CSS recommande de réaliser les tests repris ci-dessous. Lorsque l'on travaille avec du matériel fécal frais, l'intervalle de temps entre le prélèvement et la transplantation du matériel fécal ne permet pas d'obtenir les résultats du dépistage dans les temps voulus (cfr 3.3.6.2. maximum 6 heures). La situation actuelle implique une *window-phase*. C'est un des arguments décisif pour ne plus travailler avec du matériel frais mais bien avec du matériel fécal congelé, ce qui permet un dépistage correct et un traitement plus sûr. Le CSS recommande donc le don via une banque de matériel fécal.

Lorsqu'un contrôle approfondi du matériel fécal, pour des raisons logistiques et opérationnelles n'est pas possible, la recherche de certains pathogènes est facultative. Le médecin se doit de réaliser une analyse approfondie du risque et doit explicitement en informer le patient.

⁴ HBsAg Antigène de surface de l'hépatite B

⁵ HBc *Hepatitis B core*

Tableau 3 : Contrôle du matériel fécal

	Matériel fécal
Bactéries	<p>Coproculture standard et orientée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Clostridium difficile</i> toxigène ▪ <i>Salmonella</i> ▪ <i>Shigella</i> ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques ▪ <i>Campylobacter</i> spp. • <i>Helicobacter pylori</i>¹
Virus ²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exclusion de tout parasite pathogène

1. Détection de l'antigène *Helicobacter pylori* dans le cas d'une administration du transplant par voie nasogastrique.

2. Recherche facultative : uniquement si l'anamnèse du donneur le justifie ; de préférence via un PCR ou détection des antigènes

De plus, les méthodes de biologie clinique de routine ne permettent pas d'identifier tous les porteurs, notamment les porteurs sains. La limite de détection de ces méthodes n'est pas suffisamment basse et il serait souvent nécessaire de passer par une phase d'enrichissement pour les bactéries. Le risque d'une contamination du receveur ne peut donc pas être totalement exclu / évalué même si ces recherches de pathogènes sont réalisées et négatives.

Un échantillon de selles doit être soumis à un examen macroscopique et microscopique standard effectué dans un laboratoire et être considéré comme normal. Le sang doit être recherché dans les selles. Le donneur est exclu jusqu'à l'identification de la cause de la perte de sang.

Chez le donneur âgé de plus de 50 ans, une colonoscopie est recommandée.

L'ANSM en France propose une liste exhaustive de pathogènes à rechercher. Selon les experts, il n'y a pas d'évidence scientifique à rechercher ou non ces pathogènes. De plus, en pratique, cela n'est pas faisable hors du contexte du *banking* allogénique.

Idéalement, un screening rapide et approfondi (haute résolution) est absolument indiqué pour limiter les risques lors de l'utilisation de transplants de matériel fécal. Les méthodes moléculaires pour les pathogènes semblent dans ce cas les plus appropriées car elles ne dépendent pas d'une étape de culture nécessitant beaucoup de temps (Peters et al., 2004). Des outils diagnostiques tels que la PCR *next generation multiplex* semblent très prometteurs afin de

détecter dans les selles des bactéries pathogènes spécifiques p. ex. et de les identifier. L'application de telles techniques sur les échantillons fécaux de donneurs ne semble pas exclue à l'avenir.

3.3.4.6. Préparation du donneur

Il n'y a pas de préparation particulière du donneur. On peut lui conseiller de ne pas manger de produits allergisants qui peuvent être potentiellement dangereux pour le receveur les jours qui précèdent le don. Ces produits sont, notamment, les noix, les arachides, les crustacés ou les mollusques.

Eventuellement, le donneur peut prendre, le soir précédent, une dose unique d'un laxatif osmotique.

3.3.5. Normes de qualité et de sécurité du receveur potentiel

Les contrôles sérologiques du receveur sont identiques à celui du donneur.

Le receveur devra prendre connaissance et signer le document relatif au consentement éclairé (exemple en annexe 2). Le document comprend également une description des effets secondaires potentiels.

En ce qui concerne la préparation du receveur, des publications existent mais sont contradictoires. Il y a 4 aspects de préparation potentiels :

Préparation de l'intestin: celle-ci dépend principalement de la voie d'administration. En cas d'administration par colonoscopie, la préparation de l'intestin doit bien entendu être réalisée mais pour d'autres techniques d'administration (rectale, nasogastrique, nasojejunale) l'avantage n'est que théorique étant donné que des traces éventuelles de *Clostridium difficile* seraient plus efficacement enlevées à l'eau. Jusqu'à présent, aucun avantage d'une préparation de l'intestin n'a été constaté, même lors du traitement de la DCAD. Il ressort d'une revue systématique - sans études comparatives directes - que les patients ayant subi un lavage d'intestin au préalable connaîtraient même un pourcentage de guérison plus faible (Gough et al., 2011).

Antibiotiques: Avant la transplantation, le patient suit une cure d'antibiotiques dans la plupart des cas. Jusqu'à présent, il n'existe pas ou trop peu de preuves que l'utilisation d'antibiotiques influence de manière significative le taux de réussite de la transplantation de matériel fécal dans le cas de l'infection à *Clostridium difficile*. Toutefois, l'administration d'antibiotiques est stoppée au plus tôt 72h et au plus tard la veille de la transplantation de matériel fécal pour ne pas influencer le transplant (Aas et al., 2003 ; Rubin et al., 2013 ; van Nood et al., 2013 ; Youngster et al., 2014b)

Inhibiteur de la pompe à protons : seulement si la transplantation est effectuée par sonde nasogastrique alors de l'omeprazole 20 mg sera donné comme suit : au minimum le matin de la transplantation, au maximum la veille au soir et le matin de la transplantation (Aas et al., 2003; MacConnachie et al., 2009; Rubin et al., 2009; Russell et al., 2010). En théorie, le rationnel est qu'un pH acide peut détruire le microbiote administré.

Loperamide : il peut être indiqué d'administrer au receveur du loperamide afin de maintenir le transplant plus longtemps dans le système gastro-intestinal du receveur (Brandt et al., 2012; Rohlke et al., 2010). En principe, le loperamide reste contre-indiqué chez les jeunes enfants.

3.3.6. Normes de qualité et de sécurité de la suspension

3.3.6.1. Mode d'administration

Il existe différentes manières de réaliser la transplantation, chacune présentant ses propres avantages et inconvénients :

- **Nasogastrique / duodénale / jéjunale** : administration par gastroduodéoscopie ou sonde. Il peut être indiqué d'utiliser une fluoroscopie lors de la mise en place de la sonde. Si cette option est choisie pour des enfants en bas âge, la voie naso-duodénale (naso-jéjunale) est à préférer, compte tenu du danger de vomissements avec l'aspiration.
- **Lavement** : l'administration par des lavements est une technique nécessitant peu de travail et bon marché qui se prête de manière idéale aux administrations répétitives. Le transplant n'atteint que le côlon gauche (Lee et al.; 2014). Chez les jeunes enfants, le risque de non rétention du lavement existe.
- **Colonoscopie gauche** : par rapport au lavement, la colonoscopie gauche présente l'avantage que des volumes plus importants peuvent être administrés.
- **Iléo-colonoscopie** : l'administration par colonoscopie dans l'iléum terminal et le côlon droit permet l'administration d'importants volumes et a comme avantage complémentaire la réalisation d'une évaluation du colon. Le risque d'une colonoscopie (e.a. risque de perforation 1/1500) doit être pris en compte surtout chez les patients présentant une colite pseudomembraneuse (Cammarota et al, 2014).

Il n'existe pas de preuve scientifique quant à la technique qui mérite la préférence. La décision finale concernant la technique à utiliser est prise par le médecin en concertation avec le patient en fonction des avantages et inconvénients potentiels de la technique, de l'expertise du médecin et de la préférence du patient.

3.3.6.2. Volume à administrer et préparation de la suspension fraîche

La quantité de selles nécessaire et le volume de liquide infusé varient selon les études et la méthode de transplantation de matériel fécal utilisée. Il n'existe pas de preuve actuellement d'une valeur seuil d'un de ces deux paramètres permettant d'obtenir de meilleurs résultats. En intégrant les données les plus récentes de la littérature, et sur base de l'expérience et de l'expertise des experts, le CSS préconise l'attitude pratique suivante :

- Les selles du donneur doivent être émises le jour de la transplantation de matériel fécal, manipulées et instillées dans les 6 heures maximum (sauf si les selles ont été congelées préalablement).
- Il faut utiliser entre 30 g (minimum pour une administration nasoduodénale / naso-jéjunale / naso-gastrique) et 150 g (maximum pour une transplantation par colonoscopie) de selles.
- Les selles doivent être diluées avec une solution stérile de NaCl 0,9 % ajouté progressivement (100 mL / 100 mL pour un maximum de 500 mL).

- La dilution des selles peut se faire par agitation et/ou écrasement, éventuellement aussi en utilisant un mixer (*blender*) dédié spécifiquement à cet usage (et qui sera nettoyé comme le matériel réutilisable souillé par les selles comme par exemple les pannes ou bien avec le matériel d'endoscopie à usage digestif, et qui pourra être stérilisé complètement par après).
- La filtration se fera en utilisant des compresses.
- Une fois filtrée, la suspension fécale est recueillie dans des seringues de 50 mL dont le nombre dépendra de la méthode d'instillation choisie.
- La seringue d'injection sera fermée et ensuite transportée vers la salle d'endoscopie
- **Pour instillation par voie nasoduodénale / naso-jéjunale / naso-gastrique :**
 - o instiller 50 mL minimum 1 fois, si possible 2 fois en l'espace de quelques instants, puis retirer la sonde naso-gastrique et autoriser à boire un verre d'eau ou de limonade (van Nood et al., 2013).
 - o En ce qui concerne l'administration naso-duodénale (naso-jéjunale) (placement sous assistance endoscopique et/ou contrôle radiologique de la position de la sonde), le CSS propose qu'un volume plus important soit administré (Van Nood et al., 2013), à savoir au moins 250 mL, à répartir en doses de 50 ml tout en respectant un intervalle de 3 minutes entre deux administrations.
- **Pour instillation par colonoscopie :** 250-500 mL.
- **Cas pédiatrique :**
 - o instillation par voie nasoduodénale / naso-jéjunale / naso-gastrique : instiller 25 mL minimum 1 fois, si possible 2 fois en l'espace de quelques instants, puis retirer la sonde naso-gastrique et autoriser de boire un verre d'eau ou de limonade (van Nood et al 2013).
 - o Pour instillation par colonoscopie : 100-200 mL.

3.3.6.3. Volume à administrer et préparation de la suspension congelée

Un protocole standardisé doit être appliqué lorsque l'échantillon est congelé. L'utilisation de glycérol ou d'un protocole de conservation équivalent est préconisé.

La suspension fécale **congelée** doit être dégelée de façon adéquate selon une méthode qui doit être validée et documentée (Didyk et al. 2014 ; Hamilton et al., 2012 ; Hamilton et al., 2013 ; Shankar et al., 2014 ; Youngster et al., 2014a ; Youngster et al., 2014b).

3.3.6.4. Sécurité et traçabilité de la suspension fécale

Pour éviter la contamination du matériel de base ou de la suspension, les manipulations doivent se dérouler sous une hotte à flux laminaire (LAF) dans un environnement D. La classe A est décrite dans la version actuelle de l'annexe 1 de l'*European Guide to GMP* et l'annexe 4 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire. L'environnement doit être approprié pour la manipulation du matériel corporel humain concerné. En ce qui concerne la quantité de particules et la quantité d'unités de colonies formées, l'environnement doit correspondre au moins à une classe-GMP D.

La préparation de la suspension s'effectue dans une armoire à LAF et le produit fini est aspiré dans des seringues qui seront utilisées pour l'administration. A ce moment, un échantillon de la solution est congelé (- 80 °C) pour contrôle éventuel, de préférence avec les échantillons sérologiques.

Il faut assurer la traçabilité de l'échantillon (van Nood et al., 2013). Un échantillon du transplant doit être conservé pendant 30 ans mais pas au-delà de 50 ans pour assurer une traçabilité en cas de problème (- 80 °C). Le temps de conservation des échantillons (30 ans) est basé sur celui exigé pour le MCH.

La préparation de la suspension est effectuée sous la responsabilité du gestionnaire de la banque. Ce dernier peut déléguer des responsabilités pour autant qu'il existe des documents écrits qui l'attestent.

Le stockage de la suspension doit être réalisé dans des conditions contrôlées comme celles exigées pour le MCH c'est-à-dire dans des congélateurs avec un système de contrôle de la température, monitoring et enregistrement de la température ainsi qu'un système d'alarme.

L'administration doit s'effectuer consécutivement à la préparation et dans un environnement adéquat (privacy, risques, environnement propre, sanitaires, etc.) dans un hôpital (ANSEM , 2014).

3.3.6.5. Pooling

En général, la constitution de *pools* (mélange) d'échantillons de selles de différents individus est déconseillée. D'une part se pose le problème de la traçabilité si des problèmes devaient survenir avec l'échantillon du donneur. D'autre part, le principe de la transplantation de matériel fécal semble reposer sur la transmission du microbiote fécal d'un individu en bonne santé à un patient. L'efficacité d'une transplantation de matériel fécal poolée n'est dès lors pas connue.

3.3.7. Suivi du donneur, du receveur et traçabilité du microbiome

3.3.7.1. Suivi du donneur

Lorsque des problèmes de santé importants, et surtout de nature infectieuse, ou des affections gastro-intestinales surviennent dans les mois qui suivent le don, le donneur doit contacter son médecin.

3.3.7.2. Suivi du receveur

Durant les premières 24 heures après la transplantation, le receveur est observé de façon intensive dont 6 heures minimum dans un contexte hospitalier. Pour les patients ambulatoires, un contrôle téléphonique doit s'effectuer après 24 heures en les interrogeant sur les éventuels effets secondaires. Après un mois, tous les patients / receveurs sont revus par le médecin. A ce moment, un échantillon de selles et/ou de sang est prélevé si indiqué en fonction de la situation clinique.

A long terme (6 mois - 1 an), les patients sont contactés par téléphone pour une consultation générale.

3.3.7.3. Incident indésirable grave (IIG) / Réaction indésirable grave (RIG)

Il convient de :

- notifier à l'AFMPS tout IIG survenu lors de l'évaluation de l'adéquation du donneur, du prélèvement ou de toute opération du MCH dans l'établissement ainsi que toute RIG se manifestant chez un donneur vivant et le rapport des causes et conséquences ;
- notifier à l'AFMPS toute RIG chez un receveur et tout IIG notifié par un hôpital à l'établissement de MCH ;
- notifier les mesures à prendre à l'égard d'un autre MCH déjà distribué ;
- notifier la conclusion de l'investigation ;
- notifier des effets sur d'autres tissus / organes : si l'incident ou la réaction est susceptible d'avoir des répercussions sur les receveurs d'organes et/ou les receveurs de MCH provenant du même donneur, le gestionnaire du MCH doit prendre contact avec le coordinateur de transplantation ou le gestionnaire d'autres MCH concernés.

3.3.7.4. Traçabilité du microbiome

La traçabilité est définie dans la loi du 19 décembre 2008 comme suit : « la capacité de localiser et d'identifier le MCH, à toutes les étapes du processus, depuis son obtention jusqu'à sa distribution en vue de son utilisation ou sa destruction, en passant par le traitement, le contrôle et le stockage. Ceci implique la capacité d'identifier le donneur et les structures ou l'installation de production impliquées qui reçoivent, transforment ou stockent le MCH, et la capacité d'identifier les receveurs dans les hôpitaux qui appliquent le MCH. Ceci implique également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant les produits et les matériaux entrant en contact avec ce matériel corporel humain au cours du processus » (Loi, 2008).

3.3.8. Suivi épidémiologique

Idéalement, il devrait exister un enregistrement central pour les patients traités et les donneurs. Etant donné que l'ISP s'occupe de la surveillance de l'infection au *Clostridium difficile*, cela semble rationnel de lier les deux surveillances.

Dans le cadre de l'étude clinique, en vue d'accroître les connaissances scientifiques concernant la transplantation du matériel fécal, il est recommandé de réaliser une analyse de suivi du microbiote (et ce certainement dans le cadre d'indications ne concernant pas *Clostridium difficile*). Pour ce faire, la composition du matériel fécal et/ou des biopsies éventuelles (microbiotes adhérents) est analysée, par exemple, au moyen du 16S rRNA *amplicon sequencing* et/ou du *shotgun metagenomics*.

La préférence est accordée à l'analyse de :

- (1) l'échantillon du donneur ;
- (2) l'échantillon du patient avant transplantation et ;
- (3) le suivi du patient dans le temps.

3.3.9. Conditions sanitaires

La transplantation de matériel fécal doit se dérouler dans un hôpital et dans des conditions adéquates.

La préparation de la suspension doit être réalisée sous flux laminaire dans un environnement D. La classe A est décrite dans la version actuelle de l'annexe 1 de l'*European Guide to GMP* et l'annexe 4 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire. L'environnement doit être approprié pour la manipulation du matériel corporel humain concerné. En ce qui concerne la quantité de particules et la quantité d'unités de colonies formées, l'environnement doit correspondre au moins à une classe-GMP D.

Contrairement à la majorité des MCH, le matériel fécal contient par définition des bactéries (comme par exemple la peau). Il est donc nécessaire de prendre les mesures adéquates pour éviter toute contamination croisée pour le matériel fécal mais aussi pour le personnel et ce, tout au long du processus.

3.3.10. Préparation psychosociale des donneurs et des receveurs potentiels

Il existe un manque général d'études scientifiques publiées concernant l'impact psychosocial de la transplantation de matériel fécale sur le donneur et le receveur. La réaction la plus naturelle de la part du receveur est peut-être un dégoût (anticipé), dont on peut s'attendre qu'il soit plus grand en cas de transplantation par sonde gastrique que par lavement ou colonoscopie (Fessler & Haley, 2006).

En pratique, les patients ne semblent exprimer spontanément que peu de difficultés psychologiques. Cela peut sans doute se comprendre par le fait que les patients devant faire face à des affections à *Clostridium difficile* récidivantes, chroniques ou sévères connaissent des problèmes de santé sérieux et qu'il manque de traitements alternatifs efficaces.

Néanmoins, il est par prudence conseillé de :

- (1) informer clairement le patient de la procédure exacte et de la manière dont elle est généralement vécue, des effets attendus et des effets secondaires possibles ;
- (2) leur donner l'opportunité de faire connaître et de discuter des difficultés psychologiques ou des sentiments intenses de rejet ;
- (3) dans la mesure du possible de lui laisser la possibilité d'exprimer ses préférences potentielles quant à l'identité du donneur.

En ce qui concerne le donneur, les deux premiers avis sont également d'application. Ces avis doivent être réévalués à la lumière des connaissances scientifiques futures concernant les effets psychologiques de la transplantation de matériel fécal tant chez le donneur que chez le receveur.

3.3.11. Conditions professionnelles et personnel ancillaire

Toutes les personnes impliquées dans la transplantation de matériel fécal doivent posséder les qualifications nécessaires (infirmier, médecin, technologue de laboratoire, pharmacien) et doivent recevoir à cet effet la formation nécessaire.

L'administration de la suspension doit être effectuée sous la responsabilité d'un gastro-entérologue ou d'un pédiatre avec des compétences spécifiques en gastro-entérologie ou d'un médecin spécialisé en médecine interne et ayant des compétences spécifiques en maladies infectieuses.

3.3.12. Mise en banque du matériel fécal

Quatre études ont examiné la possibilité d'utiliser des échantillons congelés de la suspension de matériel fécal (conservation à – 80 °C) (Didyk et al. 2014 ; Hamilton et al., 2012 ; Shankar et al., 2014 ; Youngster et al., 2014a ; Youngster et al., 2014 b).

Bien que cette approche soit prometteuse principalement parce qu'elle permet un dépistage plus approfondi du donneur, ce qui diminue les risques de transmission d'agents infectieux, les preuves disponibles à ce sujet sont encore limitées bien qu'encourageantes. A l'exception des avantages de nature logistique, cette procédure permettrait de mettre en place une "banque" pour la transplantation de matériel fécal en particulier pour application allogénique sans lien de parenté (Didyk et al. 2014 ; Hamilton et al., 2012 ; Hamilton et al., 2013 ; Shankar et al., 2014 ; Youngster et al. 2014a ; Youngster et al., 2014b). Un autre avantage du banking est la relative rapide disponibilité de la suspension fécale.

La mise en banque d'échantillons représentatifs des suspensions fécales utilisées, des échantillons de contrôle des fèces du receveur après la transplantation et des échantillons de sang du donneur et du receveur permettent le contrôle *post-factum* (ANSM) et une étude en fonction des résultats obtenus.

La centralisation dans des banques de MCH, et plus particulièrement pour des banques pour le matériel fécal conformément à la loi du 19 décembre 2008, offre d'importants avantages en ce qui concerne la sécurité (traçabilité) et le suivi de la qualité. La composition de la suspension fécale étant tellement variable, on peut tenter de standardiser le traitement du matériel fécal ainsi que le *screening* des donneurs :

- travailler avec un certain nombre de donneurs « universels » (anonyme, allogénique) ;
- faire effectuer le screening du donneur par un laboratoire clinique certifié ;
- traiter le matériel fécal selon 1 protocole fixe par mode d'administration ;
- congeler un échantillon de contrôle et un échantillon pour l'analyse du microbiome via la transplantation de matériel fécal ;
- suivre les événements négatifs éventuels par échantillon utilisé.

3.3.13. Coûts

Si l'on considère la transplantation de matériel fécal dans le cadre du traitement de l'infection à *Clostridium difficile*, le CSS recommande une intervention de l'INAMI dans la prise en charge des coûts de cette intervention. Les coûts se rapportent à la sélection et au *screening* du donneur et du receveur, la préparation et la transplantation en soi et finalement au banking.

Par contre, si la transplantation de matériel fécal entre dans le cadre d'une étude clinique, les coûts sont à charge du chercheur ou de l'institution qui réalise les recherches.

4. REFERENCES

- Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):580-5.
- Adamu BO, Lawley TD. Bacteriotherapy for the treatment of intestinal dysbiosis caused by *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(5):596-601.
- 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. *Am J Gastroenterol* 2013;108(10):1620-30.
- ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques; 2014. Internet: www.ansm.sante.fr
- Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):79-84.
- Aroniadis OC, Pinn D, Brandt LJ. Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for the Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Am J Gastroenterol* 2014;109, 1831-1832.
- Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Impact of cesarean section delivery and breastfeeding on infant gut microbiota at one year of age. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014;10(Suppl 1):A24.
- Bagdasarian N. [Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* in Adults: A Systematic Review](#). *JAMA.* 2015;313(4):398-408.
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):634-42.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(12):1044-9.
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:13-5.
- Bhaskaran HP, Donoghue AM, Arsi K, Wooming A, Reyes-Herrera I, L.R. Bielke LR et al. In vitro Selection of Enteric Microflora for Potential Use as a Competitive Exclusion Culture Against *Campylobacter* in Poultry. *Int J in poultry* 2011;10(12):940-5.
- Brandt LJ. Ismar Boas: father of gastroenterology and founder of the oldest surviving publication in digestive diseases. *Am J Gastroenterol* 2011;106(1):171-2.
- 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. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1079-87.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Sep;48(8):693-702.
- Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation: a new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol* 2014;48 Suppl 1:S80-4.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(8):693-702.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Standards de qualité pour les différents types de matériels corporels humains destinés à une application humaine ; les tissus. Bruxelles : CSS ; 2013. Avis n°8716.
- 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* 2014;20 Suppl 2:1-26.

- De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):1036-8.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008 18;6(11):e280..
- Didyk E, Smith M, Perrotta A, Burgess J, Barto A, Murphy D, Burgess J, Ray K, Alm E. A New, Effective Method for Preparing Frozen Stool from Universal Donors for Fecal Microbiota Transplantation. Poster presented at the American Society of Microbiology meeting in 2014.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44(5):854-9.
- EU – European Union. Regulation n° 1831/2003 of the European Parliament and the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition (Text with EEA relevance). *OJ L* 268 of 18 October 2003; p. 29-43.
- EU – European Union. Regulation n° 429/2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 25 april 2008 as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives. *OJ L* 133/1 of 25 May 2008; p. 1-65.
- FDA – Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies; 2013. Internet: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm361379.htm>
- Fessler D, Haley K. Guarding the perimeter: The outside-inside dichotomy in disgust and bodily experience. *Cognition and Emotion* 2006;20(1):3-19.
- Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S6-S16.
- FOX News; 2014. Internet: <http://www.foxnews.com/health/2014/08/26/grossed-out-by-fecal-transplants-now-there-pill-instead/>
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780-5.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15(3):382-92.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):994-1002.
- GOV.UK. *Clostridium difficile* : guidance, data and analysis. Public Health England. 2014 www.gov.uk/government/collections/clostridiumdifficile-guidance-data-and-analysis.
- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):19-25.
- Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes* 2013;4(2):125-35.
- Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107(5):761-7.
- Hart A. Treatment of IBD and clinical applications panel session. Microbiome/microbiota R&D business collaboration forum; 2014 April 28-29, London, UK.

- Hevia A, Milani C, Lopez P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014;5(5):e01548-14.
- Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. *N Engl J Med* 2014;371(7):668-75.
- Holvoet T, Van de Wiele T, Boelens J, Raes J, Hindryckx P, De Vos M et al. Transplantatie van fecale microbiota: oude wijn in nieuwe zakken? *Tijdschr. Voor geneeskunde* 2014;70(6):289-97.
- ICCBBA - International Council for Commonality in Blood Banking Automation. Internet: <http://www.iccbba.org/about-iccbba/press-releases3>.
- ICCBBA - International Council for Commonality in Blood Banking Automation. Internet: <http://www.iccbba.org/home/isbt-128-basics/what-is-isbt-128>.
- ICAAC – Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014.
- ISP – Institut de Santé Publique. Surveillance des infections à Clostridium Difficile. Protocole, version 5; 2014.
- Jalanka-Tuovinen J, Salojarvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014;63(11):1737-45.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012 Jul;61(7):997-1006.Epub 2011 Dec 16.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1(1):56-66.
- Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60(5):631-7.
- Kerr AK, Farrar AM, Waddell LA, Wilkins W, Wilhelm BJ, Bucher O, et al. A systematic review-meta-analysis and meta-regression on the effect of selected competitive exclusion products on Salmonella spp. prevalence and concentration in broiler chickens. *Prev Vet Med* 2013;111(1-2):112-25.
- Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN. Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent Clostridium difficile infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1507-14.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Toussaint NC, Ling L, Pamer E et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2014;5;98(7):697-705.
- MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM* 2009;102(11):781-4.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1035S-45S.
- Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275-83.
- Megerlin F, Fouassier E, Lopert R, Bourlioux P. Faecal microbiota transplantation: a sui generis biological drug, not a tissue. *Ann Pharm Fr* 2014;72(4):217-20.
- Moore TA, Rodriguez A, Bakken JS. Reply to Solari et al. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):319-20.
- Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(1):48-54.

- NICE – National Institut for Health and Care Excellence. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection NICE interventional procedure guidance 485; 2014. Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.
- Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):751-60.
- 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* 2013;1(1):3.
- Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol* 2014;17:67-74.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
- Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1792-801. Epub 2011 Aug 5.
- Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(8):567-70.
- Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(6):403-20.
- Royaume de Belgique. Loi du 25 mars 1964 relative à la loi sur les médicaments. MB 17 avril 1964.
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008, p. 68774.
- Rubin TA, Gessert CE, Aas J. Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(12):2386.
- Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe* 2013;19:22-6.
- Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010;126(1):e239-42.
- Shankar V, Hamilton MJ, Khoruts A, Kilburn A, Unno T, Paliy O, et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome* 2014;2:13.
- SHEA - Society for Healthcare Epidemiology of America. IDSA – Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults; 2010.
- Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506(7488):290-1.
- Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, Levy M, Auriault ML, Van Nhieu JT, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(3):215-29.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):478-98; quiz 99.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480-4.

- 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* 2013;368(5):407-15.
- Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011;6(9):e24585.
- 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* 2014;58(11):1515-22 (a).
- Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 2014 (b).
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107(11):1755; author reply p -6.

5. ANNEXE(S)

ANNEXE 1. DÉFINITION INFECTION A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

1.1. Légère / modérée versus sévère

Il existe de grandes divergences quant aux définitions et critères utilisés dans les essais contrôlés randomisés, ce qui rend difficile toute comparaison au sein des études (Debast et al., 2014). Dans les directives américaines (SHEA, 2010), les cas légers et modérés étaient repris dans la même catégorie, tandis que les directives récentes (GOV.UK, 2013) et du ESCMID (Debast et al., 2014) opèrent une distinction entre une infection à *Clostridium difficile* sévère versus non sévère uniquement.

Vu le contexte européen ainsi que le fait que la distinction léger / modéré est susceptible de prêter à confusion, il est préférable de ne prendre en compte qu'une distinction entre une infection à *Clostridium difficile* sévère et non sévère (sur la base des directives du GOV.UK et de l'ESCMID).

1.2. Infection à *Clostridium difficile* non sévère

Aucun signe / symptôme d'infection à *Clostridium difficile* sévère.

1.3. Infection à *Clostridium difficile* récurrent

Un épisode d'infection à *Clostridium difficile* qui se manifeste dans les 8 semaines après le début d'un épisode antérieur, pour autant qu'il y ait eu entretemps résolution des symptômes du premier épisode, avec ou sans traitement.

Un cas récurrent peut être attribué à :

- une rechute par la même souche ;
- une réinfection par une autre souche.

Dans la pratique clinique, il est impossible de faire la différence entre rechute et réinfection : le terme « cas récurrent » est donc utilisé pour les deux (ISP, 2014).

1.4. Infection à *Clostridium difficile* sévère

Présence d'un ou de plusieurs marqueurs cliniques et/ou d'un ou de plusieurs facteurs de pronostic défavorables.

A. Signes physiques

- fièvre (température corporelle > 38,5 °C) ;
- frissons (tremblements incontrôlables et sensation de froid suivis d'une hausse de la température corporelle) ;
- instabilité hémodynamique, y compris signes de choc ;
- insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ;
- signes et symptômes d'une péritonite ;
- signes et symptômes d'un iléus colique (mégacolon toxique).

Les infections à *Clostridium difficile* s'accompagnent rarement de la présence de sang dans les selles et aucune certitude n'existe quant au lien avec la gravité de la maladie.

B. Recherches en laboratoire

- leucocytose marquée (numération des leucocytes $> 15 \times 10^9/L$) ;
- déplacement marqué vers la gauche (neutrophiles non segmentés > 20 % des leucocytes) ;
- hausse du taux de créatinine sérique (> 50 % au-dessus de la valeur de référence) ;
- taux sériques élevés de lactate (≥ 5 mM) ;
- taux fortement réduits d'albumine sérique (< 30 g/L).

C. Imagerie médicale

- distension du gros intestin (> 6 cm dans le sens transversal du colon) ;
- épaissement de la paroi colique, y compris épaissement mural à faible atténuation ;
- infiltration de la graisse péricolique ;
- ascite non imputable à d'autres causes.

Il n'existe aucune certitude quant au lien entre un épaissement des haustrations ou de la muqueuse (y compris images en "empreinte de pouce", pseudo-polypes et plaques) avec la gravité de la maladie.

Les infections à *Clostridium difficile* sans signes de colite sévère mais survenant chez les patients plus âgés (≥ 65 ans), avec comorbidité grave, admis en unité de soins intensifs ou avec immunodéficience peuvent également être considérées comme constituant un risque accru de développer une infection à *Clostridium difficile* sévère.

Un épisode d'infection à *Clostridium difficile* se définit comme suit :

- Un tableau clinique compatible avec l'infection à *Clostridium difficile* ainsi que l'existence de preuves microbiologiques quant à la présence de toxines libres et de *Clostridium difficile* dans les selles sans preuve suffisante d'une autre cause de la diarrhée.

ou

- Colite pseudomembraneuse telle que diagnostiquée à l'endoscopie, à l'issue d'une colectomie ou à l'autopsie (ESCMID 2014).

ANNEXE 2. CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

2.1. Consentement éclairé pour le don de matériel fécal

Madame, monsieur,

Votre médecin vous a parlé du don de selles. Il/Elle vous a déjà fourni quelques explications à ce propos. Pour pouvoir consentir ou vous opposer à ce don, des informations de qualité de notre part ainsi qu'une réflexion approfondie de la vôtre sont nécessaires. C'est pourquoi nous vous faisons parvenir ces informations par écrit. Vous pouvez ainsi les (re)lire à votre aise et en discuter avec votre entourage. Par la suite, vous aurez toujours la possibilité de poser des questions aux médecins dont les coordonnées figurent en bas de ces informations.

a. Contexte

La microflore intestinale joue un rôle important dans le fonctionnement normal de l'appareil gastro-intestinal. Une perturbation de la flore normale peut être à l'origine d'une maladie : c'est notamment le cas de la diarrhée associée à une infection à *Clostridium difficile*. La transplantation de matériel fécal permet de restaurer cet équilibre en transférant les selles d'une personne en bonne santé (avec une microflore équilibrée) chez un patient malade. Vous avez été sélectionné comme donneur de selles saines par votre médecin. Si vous consentez à ce don, vos selles seront transplantées dans l'intestin d'un patient afin de rétablir sa microflore et ainsi de le guérir.

b. Déroulement du don

Si vous acceptez de faire un don de matériel fécal, vous serez dans un premier temps soumis à un dépistage approfondi visant à vérifier si vous êtes un donneur approprié. Vous serez invité à répondre à un questionnaire pour déterminer si vous répondez bien aux critères de sélection des donneurs. En outre, une prise de sang et un échantillon de selles permettront de vérifier l'absence de certaines maladies transmissibles telles que le HIV et l'hépatite. Si les résultats s'avèrent positifs, votre médecin en sera averti.

Idéalement, le don doit être effectué endéans le nombre de jours spécifié par le médecin qui suivent le screening.

Il vous est également demandé de ne pas manger de produits allergisants qui peuvent être potentiellement dangereux pour le receveur les jours qui précèdent le don. Ces produits sont, notamment, les noix, les arachides, les crustacés ou les mollusques.

Eventuellement, vous pouvez prendre, le soir précédent le don, une dose unique d'un laxatif osmotique.

Si vous êtes sélectionné comme donneur, vous devrez apporter des selles complètes dès que possible le jour de la transplantation prévue. Celles-ci seront ensuite préparées sous forme de produit pouvant être administré au patient. Votre don peut être utilisé dans le traitement de plusieurs patients. La décision peut éventuellement être prise de congeler votre don afin de l'utiliser ultérieurement. Entretemps, votre don sera conservé dans une banque au sein de l'hôpital.

Si, dans les jours ou semaines qui suivent le don, un problème de santé de quelque nature que ce soit devait se développer chez vous, vous avez l'obligation d'en informer votre médecin dans les plus brefs délais.

c. Protection de la vie privée

Les données cliniques permettant de vous identifier ne peuvent être consultées que par des personnes compétentes et ce, moyennant votre autorisation. Toutes les données sont traitées conformément à la loi sur la protection de la vie privée. Un échantillon de vos selles sera conservé pendant trente ans pour un contrôle de qualité éventuel.

d. Risques et responsabilité

Le don des selles est sans risque pour vous. De plus, vous ne pouvez pas être tenu responsable d'éventuels problèmes médicaux qui seraient constatés ultérieurement chez le patient et qui seraient dus à la transplantation.

e. Recherche scientifique

Je donne/ne donne pas* l'autorisation, en lieu et place de leur destruction pure et simple, d'utiliser mes échantillons (selles et/ou* sang) à des fins de recherche scientifique si, pour l'une ou l'autre raison, ceux-ci ne peuvent pas être utilisés pour la transplantation. * Veuillez entourer ce qui convient.

f. Formulaire de consentement

Je confirme avoir lu le formulaire d'information relatif au don de matériel fécal (version de janvier 2015). Je comprends ces informations et consens aux examens requis par ce don. J'ai eu l'occasion de poser des questions complémentaires. J'y ai reçu des réponses satisfaisantes. J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation.

Je suis conscient du fait que, conformément à la loi du 19/12/2008, j'ai le droit de révoquer mon consentement à l'utilisation de mon don à tout moment avant que le matériel n'ait subi le moindre traitement. Dans ce cas, je dois contacter mon médecin ou le médecin-chef de l'hôpital qui héberge la banque.

Je confirme que si je devais contracter un problème de santé dans les jours/semaines qui suivent le don, j'en avertirai mon médecin.

Je confirme que j'ai complété le questionnaire médical et répondu aux questions complémentaires du médecin en mon âme et conscience.

Nom du donneur :

Signature :

Date : __ / __ / __

Nom du médecin responsable :

Signature :

Date : __ / __ / __

2.2. Consentement éclairé pour le receveur de matériel fécal

Madame, monsieur,

Votre médecin vous a parlé du traitement par transplantation de matériel fécal. Il/Elle vous a déjà fourni quelques explications à ce propos. Pour pouvoir consentir ou vous opposer à ce don, des informations de qualité de notre part ainsi qu'une réflexion approfondie de la vôtre sont nécessaires. C'est pourquoi nous vous faisons parvenir ces informations par écrit. Vous pouvez ainsi les (re)lire à votre aise et en discuter avec votre entourage. Par la suite, vous aurez toujours la possibilité de poser des questions aux médecins dont les coordonnées figurent en bas de ces informations.

a. Contexte

La microflore intestinale joue un rôle important dans le fonctionnement normal de l'appareil gastro-intestinal. Une perturbation de la flore normale peut être à l'origine d'une maladie : c'est notamment le cas de la associée à une infection à *Clostridium difficile*. La transplantation de matériel fécal permet de restaurer cet équilibre en transférant les selles d'une personne en bonne santé (avec une microflore équilibrée) chez un patient malade. Votre médecin vous a proposé une transplantation de matériel fécal dans le cadre du traitement de votre maladie. Si vous consentez à ce traitement, des selles provenant d'un donneur en bonne santé seront transplantées chez vous dans le but de rétablir votre microflore et ainsi, de vous guérir.

b. Déroulement de la transplantation

Si vous consentez à cette transplantation, vous serez, dans un premier temps, soumis à un dépistage approfondi. Une prise de sang et un échantillon de selles permettront de vérifier l'absence de certaines maladies transmissibles telles que le HIV et l'hépatite. Si les résultats s'avèrent positifs, votre médecin en sera averti.

La veille du jour de la transplantation, vous pourriez éventuellement subir une préparation intestinale visant à vider votre intestin. La transplantation se fera soit par un examen de l'intestin ou colonoscopie (examen au cours duquel l'intestin est examiné à l'aide d'une caméra flexible), soit par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique / duodénale (il s'agit d'une sonde insérée par le nez pour atteindre l'estomac ou le duodénum), en fonction des circonstances cliniques, des préférences de votre médecin et des vôtres. Une fois l'endroit désiré atteint, les selles du donneur seront administrées sous forme liquide. Ensuite, vous serez invité à vous allonger pendant quelques heures. Vous pourrez quitter l'hôpital le jour même. Votre médecin discutera avec vous du suivi du traitement.

Si, dans les jours ou semaines qui suivent la transplantation, un problème de santé de quelque nature que ce soit devait se développer chez vous, vous avez l'obligation d'en informer votre médecin dans les plus brefs délais.

c. Protection de la vie privée

Les données cliniques permettant de vous identifier ne peuvent être consultées que par des personnes compétentes et ce moyennant votre autorisation. Toutes les données sont traitées conformément à la loi sur la protection de la vie privée. Un échantillon de vos selles sera conservé pendant trente ans pour un contrôle de qualité éventuel.

d. Risques

La transplantation de matériel fécal est une technique connue avec laquelle une expérience suffisante a été acquise entre-temps. Jusqu'à présent, la plupart des transplantations de matériel fécal ont été effectuées chez des patients atteints de diarrhée associée à l'infection à *Clostridium difficile*. Elles sont généralement bien tolérées. Vous pourriez éventuellement être incommodé par les gênes suivantes, qui seront toutes de courte durée : une légère fièvre après l'intervention, des ballonnements et de la diarrhée. A plus long terme également, aucun effet indésirable n'a été signalé, alors que plus de 400 patients dans le monde ont été traités par cette technique. Les risques de maladies transmissibles existent mais sont minimes puisqu'un dépistage rigoureux des affections les plus importantes est effectué chez chaque donneur.

La transplantation s'effectuera par une colonoscopie ou sonde ou tube nasogastrique. Ces deux techniques sont généralement sûres et comportent peu de risques de complication. Dans le cas de la colonoscopie, il existe un risque faible, mais réel, de perforation de la paroi intestinale (1/1500). L'administration par une sonde nasogastrique peut entraîner des dommages au niveau du nez et/ou de la gorge. En outre, les deux techniques comportent un risque théorique de transmission infectieuse qui est toutefois réduit au minimum possible grâce à une stérilisation rigoureuse de tout le matériel.

e. Recherche scientifique

Je donne/ne donne pas* l'autorisation, en lieu et place de leur destruction pure et simple, d'utiliser mes échantillons (selles et/ou* sang) à des fins de recherche scientifique si, pour l'une ou l'autre raison, ceux-ci ne peuvent pas être utilisés pour la transplantation. * Veuillez entourer ce qui convient.

f. Formulaire de consentement

Je confirme avoir lu le formulaire d'information relatif à la transplantation de matériel fécal (version de janvier 2015). Je comprends ces informations et consens aux examens requis par cette transplantation. J'ai eu l'occasion de poser des questions complémentaires. J'y ai reçu des réponses satisfaisantes. J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir.

Je confirme que si un problème de santé devait se développer dans les jours/semaines qui suivent la transplantation, j'en avertirai mon médecin.

Je confirme que j'ai répondu aux questions complémentaires du médecin en mon âme et conscience.

Nom du patient :

Signature :

Date : __ / __ / __

Nom du médecin responsable :

Signature :

Date : __ / __ / __

ANNEXE 3. Questionnaire pour les donneurs de fèces destinés à une transplantation du matériel fécal.

DONNEES PERSONNELLES

Nom du donneur _____

Date (jour où le questionnaire a été complété) : _____

Date de naissance ___/___/____(jj/mm/aaaa)

Sexe masculin - féminin

Adresse : _____

Numéro de téléphone : _____

Adresse e-mail : _____

Répondez aux questions suivantes en entourant “oui” ou “non. Toutes les réponses sont tenues secrètes et ne seront pas transmises à une tierce personne. Veuillez répondre aux questions posées en toute honnêteté.

Actuellement...

1. Vous vous sentez bien / en bonne santé / en forme ? OUI / NON

2. Prenez-vous des médicaments pour l'une ou l'autre affection ? OUI / NON
Si oui, quel médicament prenez-vous pour le moment ? _____

3. Avez-vous une des affections ou plaintes suivantes ?

Syndrome du côlon irritable (intestin sensible, mal au ventre) OUI / NON

Obstruction (constipation) OUI / NON

Diarrhée OUI / NON

Maladie de Crohn OUI / NON

Colite ulcéreuse OUI / NON

Maladie cœliaque (hypersensibilité au gluten) OUI / NON

Perte sanguine dans les selles OUI / NON

HIV-SIDA OUI / NON

Affection maligne (cancer) OUI / NON

Autre affection chronique OUI / NON

Si oui, laquelle ? _____

Durant les trois derniers mois

4. Avez-vous pris des antibiotiques (comprimés, sirop) ou vous en a -t-on administré (injection, perfusion) ? OUI / NON

5. Avez-vous été hospitalisé ? OUI / NON

6. Avez-vous manifesté des signes d'une infection (fièvre, vomissement, diarrhée, etc.) ? OUI / NON
7. Avez-vous été vacciné ou avez-vous reçu une injection ? OUI / NON
8. Quelle a été votre activité professionnelle durant cette période ? _____

Durant l'année écoulée (12 mois)

9. Avez-vous été hospitalisé ? OUI / NON
10. Avez-vous reçu une transfusion sanguine ou autres produits sanguins ? OUI / NON
11. Avez-vous subi une transplantation d'organe ou de tissu ? OUI / NON
12. Avez-vous été directement en contact avec le sang de quelqu'un d'autre ? OUI / NON
13. Avez-vous été piqué par une aiguille d'un patient ou d'une autre personne (accident de piqûre) ? OUI / NON
14. Avez-vous eu des contacts sexuels (protégés ou non protégés) avec une personne qui est VIH séropositive ou une personne atteinte du SIDA ? OUI / NON
15. Avez-vous eu des relations sexuelles avec une prostituée ou une personne qui accepte des relations sexuelles en échange d'argent ou de drogues ? OUI / NON
16. Avez-vous eu des relations sexuelles avec une personne qui, autrefois ou à ce moment, a utilisé des drogues au moyen d'aiguilles pour injection ? OUI / NON
17. Avez-vous eu des relations sexuelles avec une personne qui souffre d'hémophilie ou qui est traitée avec des facteurs de coagulation ou autres produits sanguins ? OUI / NON
18. Avez-vous eu des relations sexuelles avec un homme qui a des rapports sexuels avec un autre homme ou avec un homme bisexuel ? OUI / NON
19. Avez-vous eu des relations sexuelles avec une personne atteinte d'hépatite (inflammation du foie) ? OUI / NON
20. Avez-vous habité avec une personne atteinte d'hépatite (inflammation du foie) ? OUI / NON
21. Vous êtes-vous fait tatouer ? OUI / NON
22. Vous êtes-vous fait placer un piercing (par exemple dans le corps ou dans l'oreille) cette année ? OUI / NON
23. Avez-vous été traité cette année pour une MST (maladie sexuellement transmissible) comme la syphilis, la gonorrhée (chaude-pisse), des verrues génitales, un Chlamydia ? OUI / NON
24. Etes-vous resté incarcéré dans une prison plus de 3 jours au cours de l'année écoulée ? OUI / NON

Durant les 3 années écoulées....

25. Avez-vous été malade à l'étranger et avez-vous dû prendre un traitement pour cela ? OUI / NON
Si oui, pour quelle affection ? _____
26. Avez-vous été hospitalisé à l'étranger ? OUI / NON
Si oui, pour quelle affection ? _____

Dans le passé (quelle que soit la période)....

27. Avez-vous séjourné en Grande-Bretagne plus de 3 mois entre 1980 et 1996 ? OUI / NON
28. Avez-vous séjourné pour une longue durée en Afrique ou dans une autre région tropicale ? OUI / NON
29. Avez-vous été refusé comme donneur de sang ? OUI / NON
Si oui, pourquoi ? _____
30. Avez-vous reçu une transfusion sanguine ou d'autres produits sanguins ? OUI / NON
Si oui, en quelle année et dans quel pays ? _____
31. Avez-vous utilisé des drogues que vous vous êtes injectées à l'aide d'une aiguille? OUI / NON
32. Avez-vous reçu des injections qui n'ont pas été prescrites par un médecin ? OUI / NON
33. Avez-vous reçu des injections d'hormone de croissance ? OUI / NON
34. Avez-vous été traité pour une des maladies suivantes :
- | | |
|--|-----------|
| Hépatite virale (inflammation du foie, jaunisse) | OUI / NON |
| Affection maligne | OUI / NON |
| Leucémie ou maladie du sang | OUI / NON |
| Maladie auto-immune (rhumatisme, lupus, sclérose en plaques, etc.) | OUI / NON |
| Autisme | OUI / NON |
| Syndrome de la fatigue chronique et/ou fibromalgie | OUI / NON |
| Diabète sucré | OUI / NON |
| Corpulence (obésité) | OUI / NON |
| Tuberculose | OUI / NON |
35. Avez-vous été opéré au niveau du tube digestif (par exemple enlèvement de l'appendice, de la vésicule biliaire, diminution de l'estomac, bypass) ? OUI / NON
36. Avez-vous subi une opération d'amaigrissement ? OUI / NON
37. Avez-vous travaillé comme prostitué(e) ? OUI / NON
38. Avez-vous eu la malaria ? OUI / NON
39. Quel est votre poids en kg ? _____ kg
40. Quelle est votre taille ? _____ m

41. Y-a-t-il encore des choses concernant votre santé que vous souhaitez mentionner ?
OUI / NON

Si oui, lesquelles ? _____

Je soussigné, _____ déclare que les données ci-dessus sont vraies.

Date : ___/___/20___

Signature :

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et les déclarations générales d'intérêts des experts sont disponibles sur notre site web www.hgr-css.be (page : [composition et fonctionnement](#) - page : [Conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BAUDOUX Etienne	Médecine, thérapie cellulaire	ULg
CHRISTIAENS Geneviève	Hygiène hospitalière	ULg
DE LOOZE Danny	Gastro-entérologie	UGent
DAUBE Georges	Microbiologie	ULg
DELMEE Michel	Microbiologie, <i>Clostridium difficile</i>	UCL
ECTORS Nadine	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
FRIPPIAT Frédéric	Médecine interne, maladies infectieuses	ULg
FRANCHIMONT Denis	Gastro-entérologie	ULB Erasme
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
HOLVOET Tom	Gastro-entérologie	UGent
JOOSSENS Marie	Microbiologie	KUL VUB
LOPES dSS Guido	Microbiologie	
LOUIS Edouard	Gastro-entérologie	ULg
PIRNAY Jean-Paul	Sciences médicales	MHKA
RAES Jeroen	Microbiologie	KUL VUB
SIMON Anne	Microbiologie, hygiène hospitalière	UCL
VAN DE WIELE Tom	Sciences du bio ingénieur	UZGent
VAN DIEST Ilse	Psychologie de santé	KULeuven
VANDENPLAS Yvan	Gastro-entérologie pédiatrique	UZBrussel
VERMEIRE Severine	Gastro-entérologie	KUL

Le groupe de travail a été présidé par Nadine ECTORS et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.