

# La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques

Novembre 2016 (Actualisation de la version de juin 2015)

## INTRODUCTION

---

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a engagé avec la communauté scientifique une réflexion collégiale et multidisciplinaire sur le sujet émergent de la transplantation de microbiote fécal. L'encadrement de cette pratique par des recommandations nationales répond à un enjeu de santé publique permettant notamment de garantir la sécurité des patients concernés.

Dans cet objectif, le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Transplantation de microbiote fécal » a été mis en place par l'ANSM au mois d'octobre 2013. Ses conclusions sont présentées ci-après sous forme de questions/réponses et concernent **principalement la minimisation du risque associé à la transplantation de microbiote fécal dans le cadre de la recherche biomédicale.**

Ce document a été élaboré en se fondant sur le dernier état des connaissances scientifiques et est donc susceptible d'évoluer au cours du temps. Cette note d'encadrement est la troisième version du document initial de mars 2014.

## SOMMAIRE

---

1. En quoi consiste la transplantation de microbiote fécal ?
2. Dans quelles situations la transplantation de microbiote fécal peut-elle être envisagée ?
3. Quel est le contexte réglementaire applicable ?
4. Pourquoi la mise en place d'essais cliniques est-elle encouragée ?
5. Quels sont les points critiques à prendre en compte concernant la sélection des donneurs ?
  - Quels items doivent être renseignés dans le(s) questionnaire(s) de sélection ?
  - Quels agents infectieux doivent être obligatoirement dépistés (et comment) ?
  - Quels sont les délais optimaux à respecter à chaque étape ?
  - Faut-il préférer un don anonyme ou un don dirigé ?
  - Faut-il préférer un donneur unique ?
6. Quels sont les points critiques à prendre en compte concernant la préparation du produit ?
  - Où la préparation du produit doit-elle être réalisée ?
  - Comment le produit doit-il être préparé ?
7. Quelle traçabilité doit être mise en place ?

Annexe 1 - Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

Annexe 2 - Méthodes de dépistage des agents infectieux dans les selles des donneurs sains

## 1. En quoi consiste la transplantation de microbiote fécal?

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de micro-organismes dont la composition reste encore incomplètement définie (seuls environ 30 % des micro-organismes qui la composent 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.

À la naissance l'intestin est stérile puis se colonise dès les premiers jours de vie jusqu'à 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.

Des données récentes montrent que les individus seraient répartis en trois groupes ou « entérotypes » selon la signature bactérienne caractérisée par un genre prépondérant : bactéries du groupe Bacteroïdes, Prevotella ou Clostridiales.

Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré et présente une composition modifiée avec une perte de diversité. Une **dysbiose** du microbiote intestinal apparaît par conséquent comme un facteur de prédisposition à certaines maladies.

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

Ainsi, s'agissant d'un écosystème complexe, la connaissance plus approfondie du microbiote et les moyens efficaces pour le rééquilibrer ou le modifier afin d'influer sur l'évolution de pathologies associées à une dysbiose restent à l'heure actuelle un enjeu important.

## 2. Dans quelles situations la transplantation de microbiote fécal peut-elle être envisagée ?

Les infections à *Clostridium difficile* (et particulièrement celles 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 iatrogènes (antibiotiques).

De récentes recommandations internationales<sup>1</sup> proposent ce traitement dans les infections à *Clostridium difficile* multirécidivantes (grade A1).

D'autres pathologies représentent des cibles 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 désordres neuropsychiatriques. La transplantation de microbiote fécal pourrait également représenter une indication potentielle dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries indésirables.

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de situations contre-indiquant la transplantation de microbiote fécal.

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.

Ainsi, pour des patients receveurs immunodéprimés<sup>2</sup> une évaluation individuelle du risque encouru doit être particulièrement prise en compte au regard du bénéfice escompté compte-tenu de la situation clinique du patient.

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.

### 3. Quel est le cadre législatif et le contexte réglementaire applicable ?

#### En France

A ce jour, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal.

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

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

#### Au niveau international

Il existe une hétérogénéité entre les différents pays concernant le statut du microbiote fécal.

Les Etats-Unis considèrent qu'il s'agit d'un médicament alors que certains Etats membres (Royaume-Uni, Danemark et Pays-Bas) ne le qualifient pas comme tel (certains comme un tissu).

---

<sup>1</sup>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment - Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection CMI, 20, 2, March 2014 - Suppl. 1-26.

<sup>2</sup>Exemples de situations à prendre en compte :

- Traitement diminuant la résistance à l'infection : traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie ≥ 30 jours, corticothérapie récente à hautes doses (≥ 5 mg/kg de prednisone pendant plus de 5 jours).

- Maladie évoluée : hémopathie, cancer métastatique, VIH+ avec CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, transplantation d'organe solide et greffe de moelle osseuse

#### 4. Pourquoi la mise en place d'essais cliniques est-elle encouragée ?

Le risque associé à la transplantation de microbiote fécal doit être encadré, qu'il s'agisse du risque immédiat (infectieux, allergique...) ou des risques à long terme plus méconnus, liés au remplacement d'une communauté complexe de micro-organismes par une autre.

A ce stade de développement, la standardisation de cette approche thérapeutique représente un moyen de définir des conditions de sécurité optimales pour le patient-receveur.

En ce sens, la réalisation d'essais cliniques contrôlés et rigoureux apparaît comme une étape incontournable à la viabilité de la pratique permettant la collecte de données exploitables et informatives.

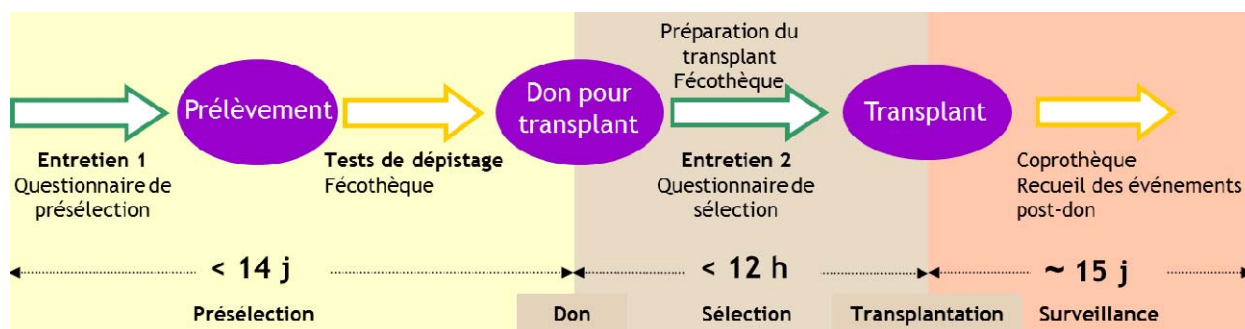
En sus des informations obtenues, la mise en place de tels essais permettra notamment de garantir :

- une évaluation, par l'autorité compétente (ANSM) et un Comité de protection des personnes, notamment des conditions d'utilisation préalablement à la mise en œuvre de l'essai clinique ;
- la protection des participants avec une information adéquate délivrée au patient quant au caractère expérimental de cette approche et aux risques connus et hypothétiques associés (consentement éclairé des receveurs) ;
- un enregistrement dans le répertoire européen dédié aux essais cliniques de médicaments ;
- une pharmacovigilance (avec déclaration des événements et effets indésirables graves et des faits nouveaux) ;
- un suivi au long cours des données de tolérance.

*Les mesures de sécurité décrites dans ce document correspondent aux exigences requises dans le cadre des essais cliniques portant sur la transplantation de microbiote fécal. Cette procédure peut également être utilisée en dehors des essais cliniques, par le biais de préparations magistrales sous la responsabilité d'une PUI (Pharmacie à usage intérieur). Dans ce cas, l'application rigoureuse des mesures définies ci-après est laissée à l'appréciation du médecin, au cas par cas, selon le caractère urgent de la situation et sur la base d'une évaluation du bénéfice escompté chez un patient donné eu égard aux risques liés à la transplantation de microbiote fécal. A ce jour, le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* représente la seule indication pour laquelle nous disposons de données relativement bien étayées concernant l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal.*

## 5. Quels sont les points critiques à prendre en compte concernant la sélection des donneurs ?

### Chronologie (versant « donneur ») de la transplantation fécale (en l'absence de congélation)



#### ▪ Quels items doivent être renseignés dans le(s) questionnaire(s) de (pré)sélection ?

En application du principe de précaution, les candidats au don doivent être interrogés minutieusement, par le biais d'un questionnaire associé à un entretien médical, afin de diminuer la probabilité d'une transmission d'agents pathogènes (infectieux et autres).

Le questionnaire existant<sup>1,2</sup>, tel que prévu pour le dépistage réalisé dans le cadre du don de sang, représente une base solide permettant de limiter le risque infectieux. Toutefois, des mesures additionnelles doivent être envisagées afin d'adapter ce questionnaire au don de selles et au contexte de la transplantation de microbiote fécal. Notamment, il est important de recueillir, en sus des informations prévues pour le don de sang, les informations mentionnées dans le tableau suivant (tableau 1).

A l'issue de l'analyse des informations recensées dans le questionnaire de présélection et au cours de l'entretien qui s'ensuit, il appartient aux investigateurs de décider de l'inclusion ou de la non inclusion des candidats pour effectuer un don.

Cet entretien de présélection représente également l'occasion de sensibiliser le donneur potentiel sur l'importance de limiter toute contamination jusqu'au jour du don en lui fournissant des recommandations dans ce sens (notamment alimentation, voyage, comportements à risque).

<sup>1</sup>Décision du 28 février 2006 fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique

<sup>2</sup><http://www.dondusang.net/rewrite/nocache/site/37/etablissement-francais-du-sang.htm?idRubrique=756>

Tableau 1 – Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donneur avec une <b>pathologie chronique connue</b></li> <li>▪ Antécédent de <b>fièvre typhoïde</b></li> <li>▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don</li> </ul>	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- MICI (lien de parenté)</li> <li>- maladies auto-immunes (lien de parenté)</li> <li>- cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)</li> </ul>
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un <b>traitement curatif au long cours</b>	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don <sup>3</sup>
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Séjour en zone intertropicale</b> au cours des 3 mois précédant le don</li> <li>▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale</li> <li>▪ <b>Hospitalisations à l'étranger</b> de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)<sup>1</sup></li> </ul>	/
Âge	Donneur mineur <sup>2</sup>	Donneur âgé (>65 ans) <sup>4</sup>
Statut pondéral	/	Donneur avec IMC>30 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes» (BHRé), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013

<sup>2</sup> En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

<sup>3</sup> Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

<sup>4</sup> Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

<sup>5</sup> D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

Considérant la fenêtre de contamination possible entre le jour de la présélection et le jour effectif du don, un second questionnaire « allégé » accompagné d'un entretien médical est **requis** immédiatement **avant le don**.

Les items listés dans le tableau ci-après ([tableau 2](#)) doivent être recueillis. A l'issue du second entretien médical, le donneur sera ou non sélectionné définitivement pour le don, selon l'appréciation de l'investigateur ayant conduit cet entretien.

Un recueil des événements cliniquement pertinents survenant après le don (environ 2 semaines) est fortement recommandé (par exemple, maladie infectieuse déclarée chez le donneur).



Tableau 2 – Questionnaire de sélection / Evènements depuis la visite de présélection

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRECIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Episode de diarrhée</b> (&gt;3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage</li> <li>▪ Situations à <b>risque de contamination</b> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Voyage à l'étranger</b></li> <li>- <b>Contact avec du sang humain</b> (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...)</li> <li>- <b>Comportement sexuel à risque</b></li> <li>- Présence de <b>lésions anales</b> (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Recherche des évènements suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consultation médicale (motif)</li> <li>▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée)</li> <li>▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)</li> </ul>

▪ **Quels agents infectieux doivent être obligatoirement dépistés (et comment) ?**

Le don doit être caractérisé par un aspect normal c'est-à-dire :

- selles moulées ;
- et examen macroscopique normal (absence d'urine, de sang, ou de pus).

Dans le cadre d'un don de selles, sont réalisés auprès du donneur, les tests de dépistage de maladies transmissibles listés en [annexes 1 et 2](#). Un test de dépistage du cancer colorectal est également préconisé chez les donneurs de plus de 50 ans.

Cette liste est évolutive et devra être réévaluée en fonction des données disponibles. Elle a été établie en prenant en compte à la fois la probabilité du risque de transmission d'agents infectieux, les moyens disponibles pour dépister ces agents sur des selles moulées issues de personnes asymptomatiques et la gravité d'une hypothétique transmission au receveur.

Toute dérogation à cette liste devra impérativement être justifiée.

La prévention de la transmission d'agents infectieux issus d'un donneur vers un receveur bénéficiant d'une transplantation de microbiote fécal repose sur des données d'anamnèse et des tests microbiologiques.

Aucune des procédures décrites ([annexe 2](#)) ne garantit totalement contre une éventuelle transmission d'un agent présent en très faible quantité et/ou excrété de façon intermittente. La probabilité d'une telle présence résiduelle est impossible à quantifier mais est considérée comme très faible. Ses conséquences éventuelles doivent être mentionnées dans le consentement éclairé du receveur.

## Pour résumer : profil « idéal » du donneur

- Age : 18-65 ans
- IMC<30
- Absence de pathologies chroniques
- 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 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger 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. liste proposée en annexe 1)

### ▪ Quel sont les délais optimaux à respecter à chaque étape ?

#### Entre le dépistage et le don

Dans le cas d'utilisation de selles fraîches pour le don, les selles faisant l'objet du dépistage ne sont pas celles effectivement administrées au receveur.

Le délai entre le dépistage et le don doit alors correspondre au délai d'obtention des résultats d'analyse et être le plus court possible sans dépasser 14 jours, afin de minimiser le risque de contamination pendant cette période critique.

La congélation permettrait de limiter le risque de transmission d'agents infectieux et de s'affranchir de l'étape de présélection (le bilan de dépistage étant alors effectué sur le transplant lui-même). Dans le cas où une même personne effectue des dons répétés, la fenêtre de prélèvements est de maximum 14 jours. Au-delà, un bilan de dépistage complet doit être réitéré. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe pas de donnée concernant l'impact de la congélation et de la décongélation sur une possible dénaturation ou dérive de composition du microbiote viable et donc sur l'efficacité de la transplantation d'un microbiote fécal préalablement congelé. En ce sens, le recueil de ce type de données est encouragé.

#### Entre le don et la transplantation

Le don destiné à la transplantation doit être administré, une fois préparé, dans le délai le plus court possible et en tout état de cause le jour de l'émission de selles.

- **Faut-il préférer un don anonyme ou un don dirigé ?**

Il n'existe actuellement aucun argument scientifique en faveur d'un don anonyme par rapport à un don dirigé (c'est-à-dire une personne de l'entourage du receveur partageant le même environnement micro-organique, voire même un membre apparenté).

Toutefois, le choix d'un **donneur anonyme** est préconisé considérant les principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain doivent s'appliquer ici et notamment l'anonymat du don (cf. art. 16 et suivants du Code civil, art. L. 1211-5 du CSP pour les éléments et produits du corps humain et art. L. 1221-7 du CSP pour le sang).

A cet égard, il est rappelé que le don de sang dirigé est interdit en France pour des raisons de sécurité médicale et d'éthique.

Par ailleurs, dans le cadre d'un don dirigé de selles, bien que possiblement plus facile à accepter psychologiquement par le receveur puisqu'il choisit son donneur, deux points doivent être considérés :

- d'une part, la véracité des réponses fournies par le donneur est compromise par la crainte de ne pas être sélectionné pour le don. Or, la sécurisation du don repose en partie sur l'honnêteté du donneur lors de l'entretien médical et de la complétude du questionnaire ;
- d'autre part, il convient de prendre en compte la difficulté que représente l'annonce de l'exclusion d'un proche et ses conséquences.

- **Faut-il préférer un donneur unique ?**

Un donneur pour plusieurs receveurs

L'unicité du don n'est pas un pré-requis indispensable. Le(s) don(s) d'un même donneur peu(ven)t être destiné(s) à des receveurs différents.

En l'état actuel des connaissances, aucune donnée ne permet de définir chez les sujets sains des microbiotes qui seraient à privilégier et il n'existe aucun argument en faveur d'un donneur unique dirigé vers un seul receveur.

Le choix d'un donneur anonyme pouvant effectuer un don destiné à plusieurs receveurs permettrait de disposer d'un don standardisé et d'alléger les contraintes logistiques associées à la sélection des donneurs.

Plusieurs donneurs pour un receveur

De la même façon, il n'existe pas d'argument en faveur d'un don unique par rapport à des dons « poolés ».

## 6. Quels sont les points critiques à prendre en compte concernant la préparation du produit ?

- **Où la préparation du produit doit-elle être réalisée ?**

Le microbiote répondant à la définition d'un médicament, sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé.

Au vu des nombreux contrôles microbiologiques requis et de l'accueil des donneurs pour le don de selles au laboratoire de microbiologie de l'hôpital, il est envisageable que le contrôle des préparations de selles notamment soit effectué au laboratoire de microbiologie.

## ▪ Comment le produit doit-il être préparé ?

A ce stade précoce de développement et au vu du faible degré de complexité du procédé de fabrication (mise en suspension ± filtration et mise en seringues), il n'apparaît pas nécessaire de standardiser les modalités de préparation.

Cependant le protocole de fabrication (notamment les locaux, le matériel utilisé, les étapes du procédé de fabrication) relève de la responsabilité de la PUI et doit être décrit dans le dossier du médicament expérimental correspondant à celui déposé dans la demande d'autorisation d'essai clinique et qui aura fait l'objet d'une autorisation d'essai clinique délivrée par l'ANSM.

Il importe que le protocole de fabrication garantisse le maintien de la qualité du don et l'absence de contamination depuis son obtention jusqu'à son administration.

Les recherches permettant de comprendre quels éléments composant le microbiote fécal sont doués d'effets thérapeutiques sont à encourager. Elles sont indispensables au développement de produits contenant ces éléments actifs purifiés, et dont la fabrication garantirait la reproductibilité et la stabilité.

## 7. Quelle traçabilité doit être mise en place ?

Il est essentiel qu'une traçabilité rigoureuse soit mise en place par les centres investigateurs permettant d'identifier et de faire le lien entre :

- les différentes étapes : du prélèvement pour dépistage au don, et du don au transplant ;
- le(s) donneur(s) et receveur(s).
- 

Ainsi, une coprothèque (ou « fécothèque ») doit être réalisée à partir des selles brutes émises par le donneur (lors du 1<sup>er</sup> bilan de dépistage et le jour du don) ainsi qu'une coprothèque sur le transplant lui-même, *i.e* le don administré après préparation. Ces échantillons doivent être conservés durant au minimum 2 ans à -80°C.

De même, dans le cas où une congélation de selles serait prévue, il est conseillé de recueillir des données relatives au temps de décongélation et au délai entre la décongélation et la transplantation.

Par ailleurs, il convient de prévoir une surveillance des patients faisant l'objet d'une transplantation fécale :

- dans les heures suivant la procédure ;
- à long terme (au minimum 2 ans, cette durée étant corrélée à celle de la conservation des coprothèques), selon les modalités précisées dans le protocole d'essai clinique.

## Conclusions

1. Le microbiote fécal répond à la définition d'un **médicament** dont la préparation relève de la responsabilité d'une **Pharmacie à Usage Intérieur**.

2. L'encadrement du risque pour un patient faisant l'objet d'une transplantation de microbiote fécal repose sur les éléments suivants :

a) **Utilisation dans le cadre d'essais cliniques** autorisés par l'ANSM

b) **Sélection rigoureuse et standardisée des donneurs** : questionnaire, entretien médical et dépistage d'agents infectieux dans le sang et les selles

c) **Traçabilité** du produit

1

---

<sup>1</sup> Les comptes rendus des comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) « Transplantation de microbiote fécal » et des groupes de travail de sécurité virale et sécurité microbiologique sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

## ANNEXES

### Annexe 1 – Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs

Toute dérogation à cette liste devra impérativement être justifiée.

	SANG	SELLES
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Treponema pallidum</i></li> </ul>	<p>Coproculture standard <b>et</b> orientée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Clostridium difficile</i></li> <li>▪ <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>▪ <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahemolyticus</i></li> <li>▪ <i>Salmonella</i></li> <li>▪ <i>Shigella</i></li> <li>▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques</li> <li>▪ <i>Campylobacter</i> sp</li> </ul>
Virus <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)<sup>2</sup></li> <li>▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV)</li> <li>▪ Virus des hépatites B et C (HVB<sup>2</sup> HVC<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénovirus</li> <li>▪ Astrovirus</li> <li>▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus)</li> <li>▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi)</li> <li>▪ Rotavirus</li> <li>▪ Virus des hépatites A et E</li> </ul>
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i></li> <li>▪ <i>Toxoplasma gondii</i><sup>3</sup></li> <li>▪ <i>Trichinella</i> sp.</li> <li>▪ Amibiase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i></li> <li>▪ <i>Cryptosporidium</i> sp.</li> <li>▪ <i>Cyclospora</i> sp.</li> <li>▪ <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>▪ <i>Giardia intestinalis</i></li> <li>▪ <i>Isospora</i> sp.</li> <li>▪ <i>Microsporidies</i></li> <li>▪ <i>Blastocystis hominis</i></li> <li>▪ <i>Dientamoeba fragilis</i></li> </ul>

<sup>1</sup>Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR

<sup>2</sup>Charge virale (PCR) en plus de la sérologie

<sup>3</sup>Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur

## Annexe 2 – Méthodes de dépistage des bactéries dans les selles de donneurs sains

Les techniques d'identification des bactéries pathogènes ou multirésistantes aux antibiotiques évoquées ci-dessous doivent prendre en compte la particularité que représente un isolement sur des selles moulées de donneurs asymptomatiques.

Les méthodes de dépistage mentionnées sont réalisées à l'aide de produits commercialisés.

Recherches bactériennes sur un prélèvement de selles émis dans la semaine précédant le don

Bactéries	Méthode recommandée (sur selle) <sup>1</sup>
Bactéries productrices de carbapénémases	Culture sur deux milieux spécifiques différents
Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	
Entérocoques résistants aux glycopeptides	
<i>Campylobacter sp.</i>	Recherche d'antigènes par technique ELISA <sup>2</sup>
<i>C. difficile</i>	Culture sur milieu spécifique permettant la germination des spores
<i>E. coli</i> producteur de vérotoxine	Recherche des gènes stx1 et stx2 par PCR <sup>2</sup>
<i>Listeria sp.</i>	Culture d'une selle sur milieu spécifique ALOA (Agar Listeria selon Ottaviani et Agosti)
<i>Salmonella sp.</i>	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
<i>Shigella sp.</i>	Culture sur milieux spécifiques
<i>Vibrio sp.</i>	Culture sur milieu spécifique après enrichissement en bouillon spécifique commercialisé
<i>Yersinia sp.</i>	Culture sur milieu CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin)

<sup>1</sup>Chaque procédure fait appel à du matériel commercialisé et sera réalisée en suivant les recommandations du fabricant

<sup>2</sup>L'utilisation de tests immunochromatographiques n'est pas jugée assez spécifique