

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie,  
en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Pôle : Dermatologie, hépato-gastro-entérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie Dumarcet

### **Comité Scientifique Temporaire « Transplantation de microbiote fécal – mise à jour des recommandations »**

**Séance du 21/01/2021**

#### **Liste des participants**

##### **Membres présents**

BLEIBTREU Alexandre  
BURUCOA Christophe  
HEYM Beate  
KAPEL Nathalie  
LANNOY Damien  
SCANZI Julien  
WASIAK Mathieu  
HOUZE Sandrine

##### **Membres excusés**

##### **Participants de l'ANSM**

BOHER Elsa  
DE LIGNIVILLE Laure  
DUMARCET Nathalie  
ROBIN Maeva  
SARGI Lama  
SIALA Alissa  
MATKO Caroline



## Ordre du jour réalisé

---

- Adoption de l'ordre du jour
- Validation du règlement intérieur
- Transplantation de microbiote fécal (TMF):
  - o Actualisation des recommandations concernant les tests de dépistage de C. difficile.
  - o Actualisation des recommandations concernant le délai entre les contrôles bactériologiques et parasitologiques des selles fraîches et le don effectif.
  - o Actualisation des recommandations concernant le délai entre deux séries de contrôles bactériologiques et parasitologiques des selles congelées.
  - o Actualisation des recommandations pour la TMF en zone intertropicale.

## 1. Présentation de la problématique

La transplantation de microbiote fécal (TMF) comme médicament expérimental est actuellement autorisée par l'ANSM dans différentes pathologies dans le cadre d'essais cliniques. Elle est également utilisée dans le soin courant sous forme de préparations magistrales dans les CHU pour traiter les infections récidivantes à *Clostridioides difficile*, seule indication validée à ce jour par des études cliniques.

Cette pratique présentant des risques de transmission d'agents infectieux qu'il convient d'encadrer, l'ANSM a élaboré des recommandations sous la forme d'une note « La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques » publiée en mars 2014 puis réactualisée en 2015 et 2016.

L'objectif de ce CST est d'actualiser la note au regard de la sécurisation microbiologique et bactériologique des dons et la mise en place de campagnes de dons avec des selles congelées.

En date du 16 novembre 2020, l'ANSM a transmis aux membres du CST un questionnaire regroupant les interrogations qui se sont posées lors de l'évaluation des essais cliniques portant sur la transplantation du microbiote fécal dans différentes indications.

Les réponses des membres ont permis de dégager un consensus sur la majorité des points soulevés. L'objectif de cette séance est d'échanger sur les quelques points restants pour lesquels les opinions étaient divergentes.

De plus, les conditions de réalisation de la TMF en zone intertropicale seront abordées suite à une question du CHU de Martinique. La note actuelle ne prévoit pas le cas d'une TMF réalisée en zone intertropicale avec des donneurs potentiels vivant dans cette zone. Dans le questionnaire de sélection des donneurs, le séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don et la résidence de plusieurs années en zone intertropicale sont des critères de non inclusion absolue.

### Questions posées :

- ◆ Tests de dépistage de *C. difficile*: un test glutamate déshydrogénase négatif est-il suffisant pour s'affranchir du test par culture ? Faut-il garder la culture en plus de la PCR ?
- ◆ Faut-il réviser le délai entre les contrôles bactériologiques et parasitologiques des selles fraîches et le don effectif, de 14 jours actuellement à 21 jours ?
- ◆ Pour les selles congelées, faut-il allonger le délai entre deux séries complètes de contrôles bactériologiques et parasitologiques de 14 jours actuellement à 8 semaines ou plus ? Si oui, quels contrôles seraient nécessaires entre les deux séries complètes ?
- ◆ Faut-il modifier le questionnaire de sélection des donneurs pour la TMF en zone intertropicale?

## 2. Discussion

### Tests de dépistage de *C. difficile* dans les selles:

Les experts soulignent que le test par culture pour le dépistage de *C. difficile* n'est plus effectué car long et difficile. Les algorithmes recommandés par la Société Européenne de Microbiologie en 2016 sont appliqués : ils recommandent soit le test glutamate déshydrogénase (GDH) soit la PCR pour le dépistage de *C. difficile*. La valeur prédictive négative du test GDH est supérieure à 99% et la spécificité de la PCR est élevée ( $\approx 96\%$ ). Si l'un des tests GDH ou PCR est négatif, une infection par *C. difficile* peut être fortement écartée.

En conclusion, le test par culture sera supprimé des recommandations de l'ANSM et les tests GDH et PCR seront maintenus en méthodes alternatives.

### Délai entre les contrôles bactériologiques et parasitologiques des selles fraîches et le don effectif :

Les experts soulignent que les selles fraîches ne sont pratiquement plus utilisées en France pour la TMF. Cette pratique est trop contraignante en termes d'organisation logistique, d'une part à cause de la durée de validité courte du don (6h), d'autre part à cause de la durée de 14 jours imposée entre le prélèvement pour dépistage et le don effectif. Dans le soin courant, une durée de 21 jours entre prélèvement pour dépistage et don effectif est appliquée.

Indépendamment des contraintes logistiques, et bien qu'à ce jour, aucun incident n'a été rapporté dans la littérature avec l'utilisation des selles fraîches, quel que soit le délai entre dépistage et don effectif (14 jours ou 21 jours), il est considéré que la TMF avec congélation des selles et campagne de dons est plus sécurisée que la TMF avec selles fraîches. En effet, chaque campagne est encadrée par une série complète de dépistage des agents pathogènes et la TMF n'est possible que si les deux séries de dépistage donnent des résultats conformes.

Sur la base de ces éléments, le groupe se pose la question de la pertinence de maintenir l'utilisation des selles fraîches dans les recommandations de l'ANSM. Après discussion, il s'avère que cette pratique pourrait être utile dans un contexte d'urgence dans le soin courant, dans une situation où le stock de selles congelées serait épuisé.

En conclusion, l'ANSM modifiera ses recommandations pour privilégier l'utilisation de selles congelées tout en maintenant la possibilité d'utilisation de selles fraîches pour des situations particulières, en gardant le délai de 14 jours actuellement indiqué.

### Délai entre deux séries complètes de contrôles bactériologiques et parasitologiques des selles congelées et nécessité de la mise en place de contrôles partiels entre ces deux séries :

Pour les selles congelées, il est souhaitable d'allonger le délai entre deux séries complètes de contrôles bactériologiques et parasitologiques dans le cadre du soin courant, afin de faciliter l'organisation logistique de la TMF et permettre une meilleure régulation des stocks de dons. Dans ces conditions, la sécurisation des dons n'est pas minimisée, puisque chaque campagne de dons est encadrée par deux séries complètes négatives de dépistage d'agents pathogènes et le donneur répond, avant chaque don, à un questionnaire excluant les pratiques à risque de contamination. Avec ces deux mesures, le risque de portage d'une bactérie ou d'un parasite transmissible sans symptômes cliniques est très faible. Il n'est donc pas nécessaire de mettre en place des contrôles microbiologiques ou parasitologiques partiels sur les selles entre deux séries complètes de dépistage.

Par ailleurs, la conservation d'un échantillon de chaque don de selles et de chaque préparation réalisée contribue à la sécurisation, puisqu'elle permet un retest en cas de crise sanitaire.

Un délai de 8 semaines entre deux séries complètes de dépistage semble un bon compromis répondant à la fois aux aspects organisationnels et de sécurisation des dons. Ce délai est en accord avec les recommandations européennes (8 à 12 semaines).

Le cas de selles poolées à partir de plusieurs donneurs est abordé. Il est confirmé que les tests de dépistage sont menés par donneur et non par produit ; ainsi les tests de dépistage sur les selles sont réalisés sur les selles fraîches non poolées, même si ensuite des tests intermédiaires sur le pool de selles entre deux séries complètes de dépistage sont réalisés.

#### Modification du questionnaire de sélection des donneurs pour la TMF en zone intertropicale

Les experts s'accordent à dire que la TMF peut être réalisée en zone intertropicale.

Il n'y a pas lieu de modifier la liste des agents pathogènes dépistés qu'il s'agisse des parasites ou des bactéries, les recommandations actuelles de sécurisation des dons étant basées sur les agents pathogènes potentiellement présents en milieu intertropical. La question des arboviroses (Zika, du Chikungunya, Dengue) est soulevée, et devra être discutée avec les experts virologues.

Une adaptation du questionnaire de sélection est nécessaire selon que la TMF est pratiquée en métropole ou en DOM-TOM. Plusieurs possibilités sont envisagées :

- maintenir le « séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don » et la « résidence de plusieurs années en zone intertropicale » en critères de non inclusion « absolue », mais pour la métropole uniquement. Cette option paraît la plus consensuelle auprès des experts présents.
- préciser qu'il s'agit de critères de non inclusion « relative », laissée à l'appréciation du clinicien, en tenant compte que les tests de dépistage d'agents pathogènes permettent par ailleurs de sécuriser le don. Cette option n'est pas avalisée par les experts.

Remarques :

- remplacer « séjour » par « voyage »
- s'inspirer du questionnaire du don de sang qui est adapté au lieu de résidence (métropole et DOM TOM).

Il est remarqué aussi que le critère «hospitalisation à l'étranger», actuellement en critère de non inclusion absolue, devrait être revu pour prendre en compte le lieu d'hospitalisation.