

Transplantation de microbiote fécal: de l'évidence aux réalités du terrain

AURÉLIE BALLIF^a, Dre SUSANNA GERBER^b, Dr LAURENT CARREZ^{b,c}, MAXIME AUDRY^b, Pr FARSHID SADEGHIPOUR^{b,c}, ALEXANDRA MITOUASSIWOU^a, Dr ANTONY CROXATTO^d, Dr ONYA OPOTA^d, Dr GUY PROD'HOM^d, Dre SARAH HENCHOZ^e, Pr ALAIN SCHOEPFER^e, Pr MATTHIAS CAVASSINI^a et Dre TATIANA GALPÉRINE^{a,f}

Rev Med Suisse 2021; 17: 726-31

En pratique clinique, la transplantation de microbiote fécal (TMF) s'est établie comme une thérapie sans équivalent à ce jour pour les infections à *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) multirécidivantes. La mise en place de la TMF en pratique demande un investissement important pour répondre aux exigences légales, sécuritaires et financières. La recherche sur le microbiote est en plein essor et de multiples recherches sur la TMF dans d'autres indications que pour l'infection à *C. difficile* sont en cours.

Fecal microbiota transplantation: from the evidence to the reality of the field

In clinical practice, fecal microbiota transplantation (FMT) has been established as an unparalleled therapy to date for multiple recurrent Clostridioides difficile infections (CDI). The implementation of the FMT in practice requires a significant investment to meet legal, security and financial requirements. Research on the microbiota is booming and multiple investigations on FMT in indications other than CDI are ongoing.

INTRODUCTION

Clostridioides difficile (*C. difficile*) est le principal micro-organisme responsable des diarrhées associées aux soins.¹ Depuis plusieurs années, cette bactérie est également impliquée dans la survenue d'infections communautaires avec notamment des patients considérés comme à faible risque d'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) (patient jeune, sans antécédent d'antibiothérapie).² Le tableau clinique peut aller d'une simple diarrhée à des formes sévères (leucocytose > 15 G/L, augmentation de la créatinine > 1,5 fois la valeur de base)³, voire compliquées (hypotension, choc, iléus, mégacolon toxique).³ En outre, dans une étude récente, les patients ayant une ICD ont une surmortalité à 30 jours et à 1 an significativement supérieure (odds ratio: 1,58; p < 0,001) par rapport aux témoins sans ICD appariés pour l'âge, le motif d'hospitalisation et les comorbidités notamment.⁴ La grande particularité

de l'ICD est son taux de récurrences élevé (dans les 8 semaines du précédent épisode), allant de 22% lors de la première récurrence⁵ jusqu'à 65% après plusieurs épisodes.⁶

Dans les formes multirécidivantes (≥ 2 récurrences), la transplantation de microbiote fécal est devenue le traitement recommandé.^{7,8} La mise en place d'un centre effectuant ce traitement est complexe. Après un bref rappel sur les essais cliniques, l'objectif principal de cet article est de décrire les étapes clés pour l'implémentation d'un centre de TMF en Suisse à partir de l'exemple du CHUV.

INDICATION DE LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL DANS LES INFECTIONS À CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE MULTIRÉCIDIVANTES

La TMF consiste à transférer le microbiote fécal d'un donneur sain dans le tractus digestif d'un patient receveur. Depuis l'essai clinique de Van Nood en 2013,⁹ 9 autres études randomisées ont été publiées, avec des résultats en faveur de la TMF (avec prétraitements antibiotiques anti-ICD) versus antibiotiques seuls.¹⁰⁻¹⁸ Le **tableau 1** résume les résultats issus de ces études, dont la méthodologie n'est pas identique concernant la voie d'administration (sonde naso-/duodéno-gastrique-jéjunale, coloscopie, lavement, capsule), la méthode de production (transplant frais, congelé ou lyophilisé) ou encore la durée de suivi après la TMF.⁹⁻¹⁸

Malgré cette hétérogénéité, toutes parlent en faveur de la TMF, avec une efficacité entre 85 et 90%, hormis l'étude de Hota et coll.¹⁴ Dans cette dernière, les patients transplantés n'ont reçu qu'une seule TMF par lavement, avec un échec de la procédure dans 37,5% des cas (défini par moins de 80% du transplant retenu).¹⁹ Ces résultats probants ont permis d'inscrire la TMF comme traitement de choix de l'ICD multirécidivante, dans les recommandations européennes^{3,7} et américaines^{8,20}.

EN PRATIQUE: LES ÉTAPES DIFFICILES POUR UNE IMPLÉMENTATION D'UN CENTRE DE TMF EN SUISSE

Depuis janvier 2019, le CHUV développe un centre de TMF sous la responsabilité du Service des maladies infectieuses avec un objectif de finalisation en 2023. Le taux de guérison du centre est comparable aux essais thérapeutiques, avec 85% de succès (17/20 patients). Depuis novembre 2020, le centre est fonctionnel pour un nombre limité de patients (environ 2 par mois) pour le traitement des ICD multirécidivantes.

^aService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cÉcole de pharmacie Genève-Lausanne, UNIGE, 1211 Genève 4, ^dInstitut de microbiologie, Département de médecine de laboratoire et pathologie (DMLP), CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de gastro-entérologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^fGroupe français de transplantation fécale (GFTF; www.gftf.fr) aurelie.ballif@chuv.ch | susanna.gerber@chuv.ch | laurent.carrez@chuv.ch maxime.audry@chuv.ch | farshid.sadeghipour@chuv.ch alexandra.mitouassiowou@chuv.ch | antony.croxatto@chuv.ch onya.opota@chuv.ch | guy.prod'hom@chuv.ch | sarah.henchoz@chuv.ch alain.schoepfer@chuv.ch | matthias.cavassini@chuv.ch katerina-tatiana.galperine@chuv.ch

TABLEAU 1 Résultats des essais thérapeutiques sur la TMF dans les ICD multirécidivantes

 ICD: *Clostridioides difficile*; j = jours; sem = semaines; SNG = sonde nasogastrique; TMF = transplantation de microbiote fécal.

aLe schéma tapering de vancomycine dans cette étude comprend 2 semaines de vancomycine (125 mg 4 fois par jour), suivies d'un schéma dégressif sur 4 semaines.

Études	Indication	Mode d'administration	Méthode de production	Groupes	Nombre de patients	Résolution clinique de l'ICD	Suivi
Van Nood, 2013 Pays-Bas ⁹	ICD récidivante	SNG	Frais	Vancomycine 14 j	13	31%	10 sem
				Vancomycine 14 j + lavement colique	13	23%	
				Vancomycine 4-5 j + lavement colique + 1 TMF	16	81%	
Youngster, 2014 États-Unis ¹⁰	ICD récidivante	Coloscopie, SNG	Congelé	TMF par coloscopie	10	80%	8 sem
				TMF par SNG	10	60%	
Cammarota, 2015 Italie ¹¹	ICD récidivante	Coloscopie	Frais	Vancomycine 3 j + lavement colique + 1 TMF	20	65%	10 sem
				Après ≥ 1 TMF	20	90%	
				Vancomycine schéma pulsé	19	26%	
Lee, 2016 Canada ¹²	ICD récidivante ou réfractaire	Lavement par voie rectale	Frais, congelé	TMF par transplant frais	87	85,1%	13 sem
				TMF par transplant congelé	91	83,5%	
Kelly, 2016 États-Unis ¹³	ICD récidivante	Coloscopie	Frais	TMF hétérologue	22	90,9%	8 sem
				TMF autologue	24	62,5%	
Hota, 2016 Canada ¹⁴	ICD récidivante	Lavement par voie rectale	Frais	TMF	16	43,8%	120 j
				Vancomycine schéma tapering ^a 6 sem	12	58,3%	
Jiang, 2017 États-Unis ¹⁵	ICD récidivante	Coloscopie	Frais, congelé, lyophilisé	TMF par transplant frais	25	100%	2 mois
				TMF par transplant congelé	24	83%	
				TMF par transplant lyophilisé	23	78%	
Kao, 2017 Canada ¹⁶	ICD récidivante	Coloscopie, capsule	Congelé	TMF par coloscopie	52	96,2%	12 sem
				TMF par capsule	53	96,2%	
Ianiro, 2018 Italie ¹⁷	ICD sévère réfractaire	Coloscopie	Frais, congelé	1 TMF, puis 14 j de vancomycine	28	75%	8 sem
				≥ 1 TMF, puis 14 j de vancomycine	28	100%	
Hvas, 2019 Danemark ¹⁸	ICD récidivante	Coloscopie, sonde nasojéjunale	Congelé	TMF	24	92%	8 sem
				Fidaxomycine 10 j	24	42%	
				Vancomycine 10 j	16	19%	

La **figure 1** résume les 5 piliers nécessaires à la création et au fonctionnement d'un centre de TMF (la mise en place/réglementation, la clinique, la pharmacie, la coordination multidisciplinaire et la gestion du centre). Nous allons plus particulièrement aborder les aspects réglementaires, le parcours du donneur et les aspects financiers.

Aspects réglementaires

Deux aspects réglementaires sont développés: la classification de la production des transplants de microbiote fécal et les obtentions d'autorisation de fabrication.

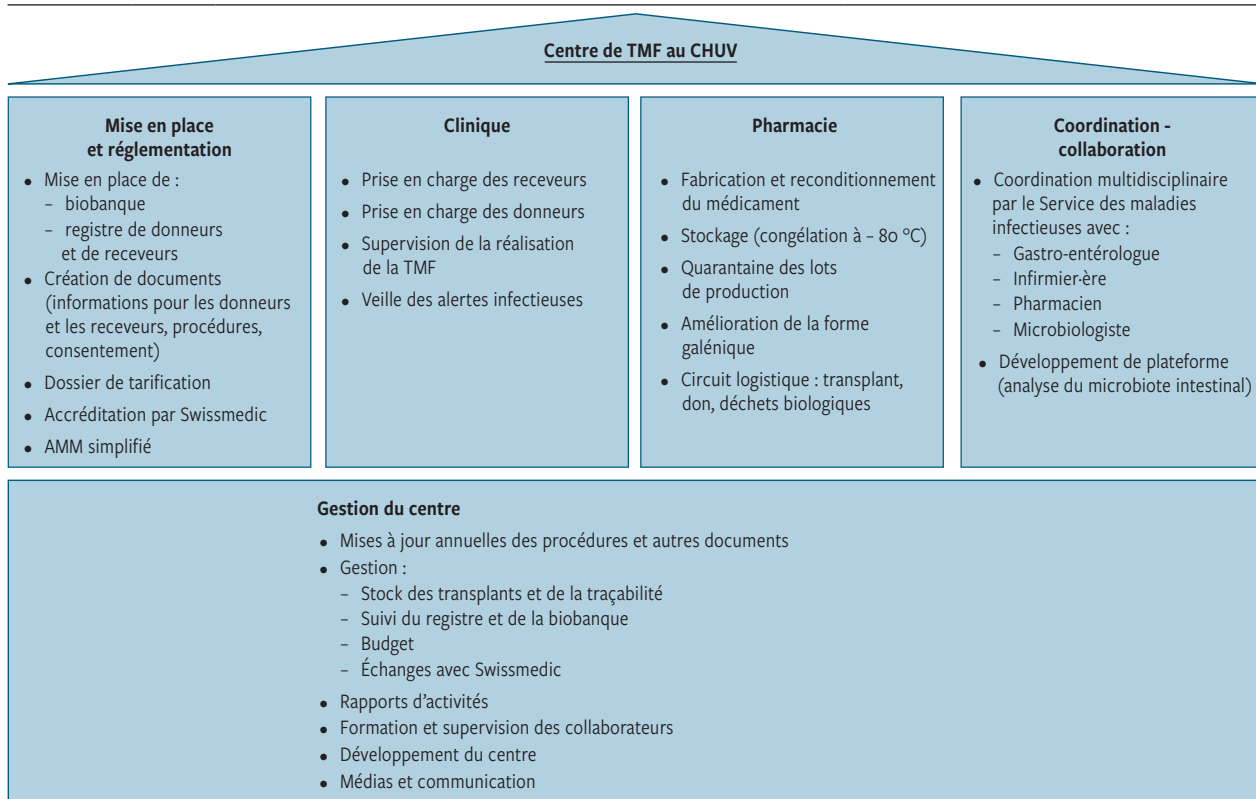
Il n'existe actuellement pas de consensus européen ou international concernant la législation sur le transplant de microbiote fécal. En Europe, la France, l'Allemagne et la Grande-Bretagne le considèrent comme un médicament et recommandent l'application de la législation sur les médicaments.²¹ À l'inverse, les Pays-Bas l'ont enregistré comme un tissu, alors que d'autres pays européens ne disposent d'aucune législation spécifique.

En Suisse, le transplant de microbiote fécal est considéré comme un médicament «non standardisé», étant donné la composition et la texture de la matière première. Ainsi, lors de la révision récente (2019) de la loi sur les produits thérapeutiques, le législateur a mis le transplant de microbiote fécal sur la liste des médicaments non standardisés dont le procédé de fabrication standardisé est soumis à autorisation. L'obligation d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure simplifiée est entrée en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2020.²² Dans ce but, un groupe de travail au CHUV a été créé, associant une juriste, un pharmacien spécialisé dans les demandes d'AMM et les infectiologues responsables du projet.

La question de la classification du transplant de microbiote fécal continue de faire débat, car le microbiote est unique à chaque individu. Le groupe de travail de gastro-entérologie européen recommande qu'il soit considéré comme un tissu et réglementé par la commission de l'Union européenne sur les tissus et les cellules.²³ L'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) a intégré le transplant de

FIG 1 Piliers du centre de transplantation de microbiote fécal au CHUV

AMM: autorisation de mise sur le marché; TMF: transplantation de microbiote fécal.



microbiote fécal dans le *Guide to the Quality and Safety of Tissue and Cells for Human Application*²⁴ appliquant la même logique que les gastro-entérologues européens.

Le second aspect réglementaire essentiel est l'obtention de l'autorisation de fabriquer de Swissmedic. Il faut répondre aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (infrastructure, équipements, procédures, système d'assurance qualité, etc.) et les appliquer à la fabrication du transplant de microbiote fécal. En 2019, le CHUV a été le premier centre en Suisse à obtenir cette autorisation. Son obtention a nécessité la création et la qualification d'une salle de production avec des équipements spécifiques pour la préparation du transplant, la structuration d'un parcours donneur sécurisé et une collaboration essentielle entre médecin, pharmaciens-préparateurs en pharmacie, infirmier-ère de coordination et biologiste-microbiologiste. Sur le plan pratique, la difficulté a été de trouver un local de production indépendant des locaux de la pharmacie, par souci d'hygiène hospitalière. À noter que ce local nous permet de produire un maximum de 180 TMF par an vu sa petite superficie. Depuis l'inspection initiale et l'obtention de l'autorisation de fabriquer, Swissmedic procède à une inspection de suivi tous les 2 ans pour s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication.

Le donneur: recrutement et sélection

La phase de recrutement du donneur est particulièrement complexe. Initialement, au CHUV, nous recrutons des donneurs apparentés (conjoint, fratrie), avant d'effectuer une

transition vers des donneurs non apparentés, principalement des étudiants en médecine. Notre objectif à terme est de recruter parmi la population de donneurs de sang. Cette population a l'avantage d'être moins exposée à des résistances bactériennes potentielles (personnels de santé) et d'être déjà dans un processus de don sécurisé.

La sélection des donneurs est un élément majeur dans la sécurité du processus de don et fait l'objet de recommandations par des panels d'experts, sans qu'il n'existe, toutefois, de consensus international sur le sujet. Cette sélection (pour l'indication des ICD) repose actuellement sur le risque potentiel de transmission du donneur vers le receveur de pathologies infectieuses via la voie féco-orale mais aussi de maladies qui seraient médiées par le microbiote intestinal. Pour limiter ce risque, le respect d'une procédure stricte standardisée est nécessaire.⁷ Par exemple, en juin 2019, la Food and Drug Administration (FDA) a émis une alerte de sécurité concernant la transmission, chez 2 patients, de bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) lors d'une TMF effectuée dans le cadre d'un essai thérapeutique. L'un des deux patients est décédé des suites de cette transmission.²⁵ Nous précisons qu'en Europe, ce dépistage est inclus depuis 2014.

Par ailleurs, en mars 2020, la FDA a diffusé une seconde alerte sur la transmission d'*Escherichia coli* productrice de shigatoxines (STEC, de l'anglais Shigatoxigenic *Escherichia coli*; aussi appelées *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC)) et d'*E. coli* entérotoxigènes (EPEC) à plusieurs patients lors

de TMF.²⁶ Auparavant il n'existait pas de recommandation de la FDA pour la recherche de ces pathogènes (STEC, EPEC par PCR et BLSE). Suite à ces événements, tous les protocoles de screening les ont inclus. Rappelons que ces alertes sont rares (< 50 événements graves rapportés par Openbiome sur > 50 000 TMF, www.openbiome.org/safety).

Ces 2 exemples illustrent l'importance de la mise en place d'une traçabilité des selles du donneur et du receveur. Cela implique la création d'un registre de donneurs et de receveurs pour la traçabilité des effets indésirables liés ou non à la TMF en association avec la pharmacovigilance et d'une biobanque avec un système LIMS (Laboratory Information Management System) (permet l'analyse postérieure des selles du donneur et du receveur en cas de doute de transmissions d'un agent pathogène post-TMF). Le registre et la biobanque sont donc des outils obligatoires dans le fonctionnement d'un centre de TMF.

La dernière alerte infectieuse en date est le SARS-CoV-2, qui a provoqué l'arrêt de la sélection des donneurs dans les centres américains et européens, y compris au CHUV de mars à mai 2020. La formation rapide d'un groupe de travail a permis d'actualiser les procédures de sélection des donneurs, avec notamment l'ajout de questionnaires spécifiques et d'analyses microbiologiques SARS-CoV-2 à différentes étapes. Ces nouvelles mesures rejoignent les recommandations édictées par un panel d'experts internationaux.²⁷ La mise à jour des procédures a permis de reprendre l'activité TMF dès juin 2020 en accord avec Swissmedic.

Au CHUV, la sélection des donneurs respecte un parcours composé de plusieurs étapes (figure 2). Lors de chaque étape, un certain nombre de donneurs seront exclus en raison de la non-conformité aux critères requis (clinique et biologique, tableau 2). Nous estimons à 468 le nombre de consultations

TABLEAU 2 Analyses du bilan biologique de screening du donneur

Agp24: antigène p24; BLSE: bêta-lactamases à spectre élargi; CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; ELISA: test immunoenzymatique sur support solide; HTLV: virus T-lymphotrope humain; TPHA: *Treponema Pallidum* Hemagglutination Assay; VRE: entérocoques résistant à la vancomycine.

Analyse sanguine

- **Hématologie:** formule sanguine complète
- **Chimie:** créatinine, CRP, albumine, ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatase alcaline, hémoglobine glyquée
- **Virus:** hépatites A (IgM anti-HAV), B (HBsAg, anti-HBc totaux, anti-HBs), C (anti-HCV totaux) et E (IgM), VIH (anti-VIH 1/2, Agp24), HTLV-1/2 (anti-HTLV-1/2), CMV (sérologie), EBV (sérologie), SARS-CoV-2 (sérologie)
- **Bactérie:** syphilis (TPHA)
- **Parasites:** *Strongyloides* spp (ELISA) (uniquement si voyage en pays tropical), *Entamoeba* spp (ELISA)

Analyse des selles

- **Bactéries:** *Clostridioides difficile* (toxine B, toxine binaire, ribotype 027, PCR), *Campylobacter jejuni/coli* (PCR), *Salmonella* spp (PCR), *Shigella* spp (PCR), *E. coli* entéro-invasive (PCR), shigatoxines STx1 et STx2 (PCR), *Yersinia enterocolitica* (culture)
- **Virus:** adénovirus (antigène), rotavirus (antigène), norovirus des groupes I et II (PCR), hépatite E (PCR), SARS-CoV-2 (PCR)
- **Parasites:** *Giardia lamblia* (PCR), *Cryptosporidium hominis/parvum* (PCR), *Entamoeba histolytica* (PCR), Helminthes x 3 (microscopie)
- **Bactéries multirésistantes:** carbapénémase (culture), VRE (culture), BLSE: *E. coli*, *Enterobacterales* (culture)
- **Marqueur immunologique:** calprotectine

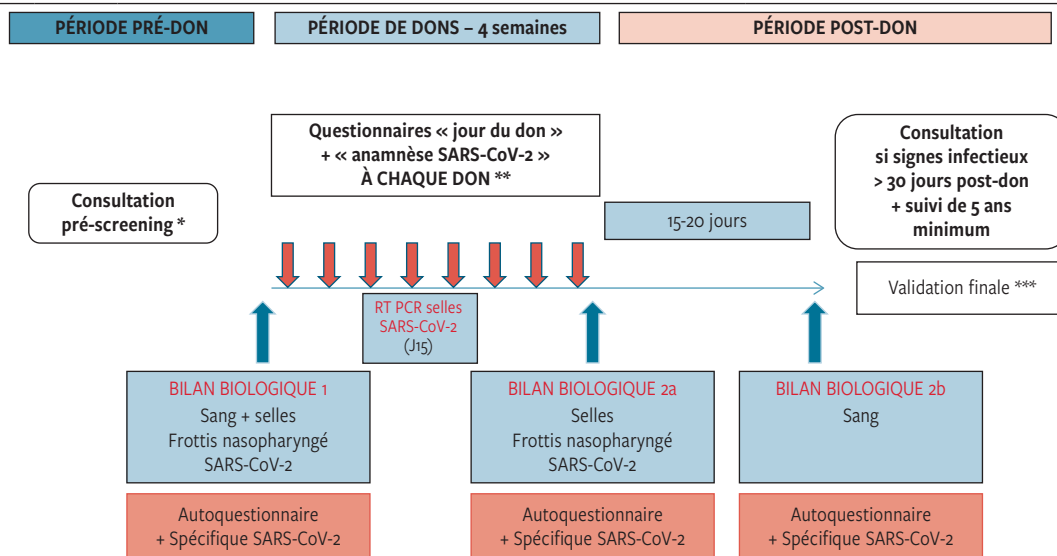
Autres

- *Frottis nasopharyngé:* SARS-CoV-2 (PCR)

nécessaires pour recruter, au final, 10 donneurs éligibles. Chaque donneur nécessite environ 40 heures de travail médico-infirmier. Selon la littérature actuelle, seuls 3 à 10% des donneurs volontaires sont finalement éligibles pour un don de microbiote fécal.^{28,29} Au CHUV, nous notons actuellement un taux d'éligibilité final de 10%.

FIG 2 Parcours de sélection des donneurs au CHUV après recrutement

* Validation de l'éligibilité au don sur les données cliniques (questionnaire et examen clinique).
 ** Chaque don est encadré par un questionnaire vérifiant l'absence d'événements intercurrents et un questionnaire spécifique pour le SARS-CoV-2.
 *** La validation finale comprend la vérification de l'ensemble les étapes clinique (questionnaire) et biologiques.



Aspects financiers: absence de tarification

Dans l'implémentation d'un centre de TMF, les aspects financiers jouent un rôle déterminant pour sa pérennisation.

Le coût des consultations des donneurs (screening, jour du don, suivi) ainsi que les bilans biologiques (sanguins, selles, frottis nasopharyngés) ne leur sont pas facturés puisque le transplant de microbiote fécal n'est pas reconnu comme un tissu en Suisse mais comme un médicament. Même si un même donneur fait plusieurs dons, le coût de l'ensemble du bilan de sélection reste élevé. Pour finir, le coût d'une TMF implique de prendre en compte l'ensemble du circuit, du don à l'administration. En Suisse, la problématique est qu'il n'existe pas, pour le moment, de tarification ambulatoire pour la TMF. Au CHUV, cette dernière est actuellement à l'étude. Aujourd'hui, le coût estimé d'un transplant de microbiote fécal au CHUV, sans compter son administration, se chiffre autour 15000 CHF selon la voie d'administration. Cela correspond au tarif retrouvé dans plusieurs pays, avec notamment une enquête européenne en cours sur ce sujet. À noter encore que ce coût permet d'éviter plusieurs hospitalisations d'une dizaine de jours.

Malgré l'ensemble des coûts engendrés par la TMF, ce traitement reste le plus avantageux pour les ICD multirécidivantes.³⁰ Une étude canadienne a déterminé qu'il faut faire entre 15 et 47 TMF par an, selon la voie d'administration choisie, pour que la TMF soit coût-efficace dans un même centre.³¹

PERSPECTIVES D'AVENIR

La TMF est un domaine en plein développement et de nombreuses perspectives sont à mettre en évidence.

Premièrement, la galénique du transplant de microbiote fécal est en constante évolution dans le but d'améliorer la sécurité,

l'efficacité, le coût et le confort du patient. Le développement de la lyophilisation en est un bon exemple. En 2017, Jiang et coll. ont montré une guérison chez 78% des patients qui avaient reçu une TMF par capsule lyophilisée en raison d'ICD multirécidivantes.¹⁵ La lyophilisation apporte de nombreux avantages: un stockage des transplants facilité (dans un réfrigérateur à +4 °C par rapport aux transplants congelés devant être conservés à -80 °C), une concentration augmentée de matière fécale dans une capsule (réduction de la taille et du nombre de capsules à ingérer).³²

Deuxièmement, au-delà de la recherche sur l'ICD, la TMF fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses études dans des domaines variés tels que: l'oncologie, la gastro-entérologie, les troubles métaboliques, la neurologie et l'immunologie (figure 3).³³⁻³⁶ Pour le moment, ces indications potentielles sont uniquement du domaine de la recherche.³³

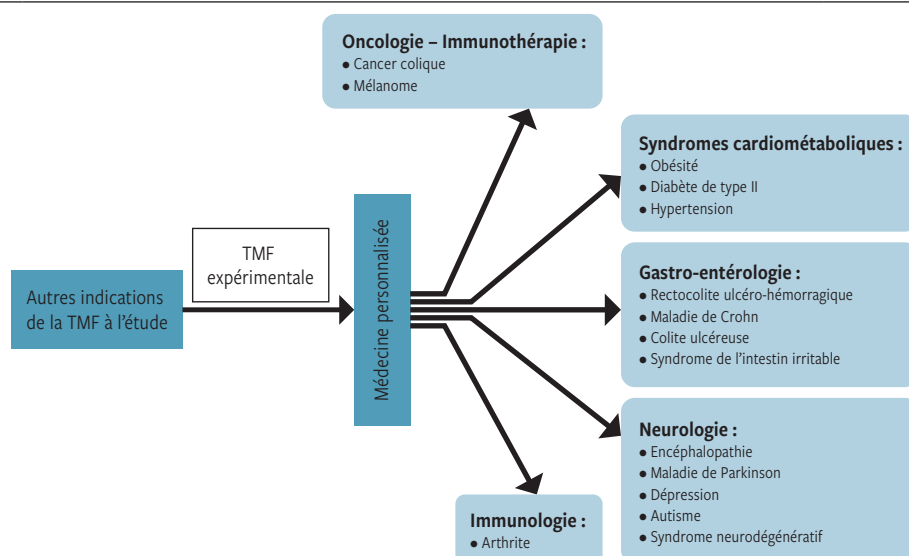
Troisièmement, les thérapies innovantes, dont fait partie la TMF, permettent le développement d'une médecine personnalisée avec une approche «sur mesure». Cela implique d'avoir le contrôle sur la production du transplant et la sélection des donneurs. Des études au sujet de la rectocolite ulcéro-hémorragique ont permis de développer le concept de super-donneurs.³³⁻³⁴ La composition et la fonction du microbiote varient d'un donneur à un autre et pourraient influencer l'efficacité de la TMF dans d'autres indications que l'ICD. À l'avenir, la sélection du donneur ne se fera plus uniquement sur des aspects sécuritaires, mais également en fonction des caractéristiques de son microbiote intestinal justifiant la création de plateforme de haute technicité comprenant l'analyse de la composition et de la fonction du microbiote intestinal.

CONCLUSION

La TMF est une thérapie dont l'efficacité est prouvée dans les ICD multirécidivantes. La création d'un centre de TMF est

FIG 3 Exemples de domaines de la transplantation de microbiote fécal en cours d'études

TMF: transplantation de microbiote fécal.



complexe et son développement demande la mise en place d'un parcours organisé du don à la transplantation, en respectant les aspects sécuritaires. En parallèle, la recherche sur la TMF est en plein essor avec de nombreuses études en cours sur son utilisation dans diverses pathologies.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Depuis l'essai Van Nood en 2013, il n'y a pas eu de remise en question de l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal (TMF) dans les infections à *Clostridioides difficile* multirécidivantes
- La mise en place d'un centre de TMF est complexe, en particulier les aspects réglementaires, la sélection des donneurs et les aspects financiers
- Une collaboration multidisciplinaire étroite est nécessaire pour la création et le fonctionnement d'un centre de TMF

1 European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018.

2 Crobach MJT, Notermans DW, Harmanus C, et al. Community-Onset *Clostridioides Difficile* Infection in Hospitalized Patients in The Netherlands. *Open Forum Infect Dis* 2019;12:ofz501. DOI:10.1093/ofid/ofz501

3 * Josbert JK, Ooijsvaar RE, Hvas CL, et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J* 2020. DOI:10.1177/2050640620967898

4 Barbut F, Bouée S, Longepierre L, et al. Excess mortality between 2007 and 2014 among patients with *Clostridium difficile* infection: a French health insurance database analysis. *J Hosp Infect* 2018;98:21-28. DOI:10.1016/j.jhin.2017.07.006.

5 Vardakas KV, Polyzos KA, Patouni K, et al. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:1-8. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004

6 Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18:21-27. DOI:10.1111/1469-0691.12046

7 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-80. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313017

8 *McDonald CL, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017

Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66: e1-48. DOI:10.1093/cid/cix1085

9 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15. DOI:10.1056/NEJMoa1205037

10 Youngster I, Sauk J, Pindar C, 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;58:1515-22. DOI:10.1093/cid/ciu135

11 Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:835-43. DOI:10.1111/apt.13144

12 Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:142-49. DOI:10.1001/jama.2015.18098

13 Kelly CL, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Ann Intern Med* 2016;165:609-16. DOI:10.7326/M16-0271

14 Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2017;64:265-71. DOI:10.1093/cid/ciw731

15 Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF,

et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – fresh, or frozen, or lyophilized microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:899-908. DOI:10.1111/apt.13969

16 Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of Oral Capsule – vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1985-93. DOI:10.1001/jama.2017.17077

17 Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection – single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:152-9. DOI:10.1111/apt.14816

18 Hvas CL, Jørgensen SMD, Jørgensen SP, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology* 2019;156:1324-32.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.019

19 Zachariah DeFilipp, Patricia P Bloom, Elizabeth L Hohmann, FMT Study Group. Drug-Resistant Bacteremia after Fecal Microbiota Transplant. *New England Journal of Medicine* 382, no. 20 (2020/05/14 2020): 1960-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2002496>

20 Janice MC, Pardi DS, Khanna S. Update on Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Mayo Clin Proc* 2020;95:758-69. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.08.006

21 **Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect* 2017;23: 924-30. DOI:10.1016/j.cmi.2017.05.015

22 Médicaments et groupes de médicaments dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation. OASMed (RS 812.212.23), Annexe 3 (Art. 42a) www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/vazv-anh3-art42a-zulassungspflichtige_herstellungsverfahren.pdf.download.pdf/20200701_Anh_3_VAZV_FR_Arzneimittel_und_Arzneimittelgruppen_mit_zulassungspflichtigem_Herstellungsverfahren.pdf

23 Keller JJ, Vehreschild MJGT, Hvas CL, et al. Stool for fecal microbiota transplantation should be classified as a transplant product and not as a drug. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:1408-10. DOI:10.1177/2050640619887579

24 EDQM; Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application. ISBN 978-92-871-8945-5. Disponible sur : www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides

25 Food and Drug Administration. Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. Silver Spring, MD: June 13, 2019. Disponible sur : www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse

gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse

26 Food and Drug Administration. Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms, March 12, 2020. Disponible sur : www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely

27 Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:430e2. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30082-0

28 Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor Screening for Fecal Microbiota Transplantation. *N Engl J Med* 2019;381:2070-2. DOI:10.1056/NEJMc1913670

29 Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation. *Inflamm Sbowel Dis* 2015;21:1600-6. DOI:10.1097/MIB.0000000000000405

30 *Baro E, Galperine T, Denies F, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Five Competing Strategies for the Management of Multiple Recurrent Community-Onset *Clostridium difficile* Infection in France. *PLoS One* 2017;12:e0170258. DOI:10.1371/journal.pone.0170258

31 Shaffer SR, Witt J, Targownik LE, et al. Cost-effectiveness analysis of a fecal microbiota transplant center for treating recurrent *C. difficile* infection. *J Infect* 2020;81:758-65. DOI:10.1016/j.jinf.2020.09.025

32 Reigadas E, Bouza E, Olmedo M, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: experience with lyophilized oral capsules. *J Hosp Infect* 2020;105: 319-24. DOI:10.1016/j.jhin.2019.12.022

33 Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, et O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9. DOI:10.3389/fcimb.2019.00002

34 Ooijsvaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, et Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med* 2019;70:335-51. DOI:10.1146/annurev-med-111717-122956

35 Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021;371:595. DOI:10.1126/science.abf3363

36 Gilbert B, Schrenzel J. Transplantation de microbiote fécal : état actuel et perspectives. *Rev Med Suisse* 2019;15:976-83. PMID:31066530.

* à lire

** à lire absolument