



# ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris*

*Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

## « Traitement par transfert de microbiote fécal des infections récidivantes à *Clostridium difficile* »

### RECOMMANDATIONS

préparées par le Groupe de travail « Transfert de flore »  
du Groupe "Projet Santé-environnement"  
adoptées par le Conseil du 26 novembre 2014

#### Considérant que :

- ✓ les infections récidivantes à *Clostridium difficile* constituent un problème de santé publique, du fait d'échecs fréquents des antibiothérapies conventionnelles chez les patients atteints ;
- ✓ au cours de ces infections apparaît une modification de la composition du microbiote fécal, caractérisée par une diminution du nombre de gènes bactériens et d'espèces microbiennes (dysbiose) ;
- ✓ au plan international, la littérature confirme de manière croissante le succès du traitement des infections récidivantes à *C. difficile* par le transfert de microbiote fécal (TMF) venant d'un donneur sain ;
- ✓ les préparations effectuées en vue du TMF relèvent en France de la qualification de médicament (L. 5111-1 CSP), et, en l'absence de spécialité disponible et adaptée, du cadre des préparations magistrales et hospitalières (art. L. 5121-1 CSP) à titre dérogatoire ;
- ✓ le microbiote transféré n'étant ni caractérisable ni évaluable, et ne pouvant donc relever de la catégorie des médicaments biologiques au sens du Code de la Santé Publique (L. 5121-1-14° CSP), le TMF relève de la qualification transitoire de médicament biologique « *sui generis* » ;
- ✓ ce médicament est de composition complexe et variable selon les dons, et comporte un éventuel risque pathogène qui impose de garantir la sécurité du receveur par une procédure contrôlée ;
- ✓ sous réserve d'une autorisation par l'Agence Régionale de Santé, les pharmaciens hospitaliers exerçant au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), sont tenus de préparer le TMF dans des

locaux adaptés et en conformité avec des bonnes pratiques nécessitant d'être complétées par des dispositions spécifiques ;

- ✓ selon les circonstances, la préparation du TMF par un pharmacien d'une PUI peut faire appel à une sous-traitance formalisée du recueil, contrôle et traitement de la matière première par une autre PUI autorisée ou par des biologistes médicaux ;
- ✓ le lot est libéré sous l'autorité du pharmacien, que ce dernier ait intégralement préparé le TMF lui-même, ou qu'il ait utilisé à cette fin une matière première traitée dans les conditions précitées.

**L'Académie nationale de Pharmacie recommande :**

**1 - en ce qui concerne la qualification du don en vue du TMF que :**

- un questionnaire, et le cas échéant un examen clinique, soient pratiqués permettant de contribuer à la sécurisation du don ;
- cette procédure soit standardisée au plan national ;
- les contrôles macroscopique, microscopique, biochimique et microbiologique soient déterminés et hiérarchisés en vue de l'élimination des risques pathogènes connus.

**2 - en ce qui concerne la préparation à administrer que :**

- un guide des bonnes pratiques de préparation spécifiques soit élaboré en prenant en compte notamment : le recueil, le traitement et la formulation de la matière première, ainsi que le contrôle microbiologique du don ;
- l'éventualité d'une sous-traitance du traitement, de la formulation et du contrôle de la matière première soit formalisée par un service de pharmacie hospitalière ou de biologie médicale selon l'organisation hospitalière et les besoins cliniques.

**3 - en ce qui concerne l'information du patient que :**

- la réflexion sur la sémantique à utiliser, les explications à donner et le consentement à recueillir soient approfondis.

**4 - en ce qui concerne l'imputabilité d'effets secondaires éventuels que :**

- la traçabilité du don soit assurée au moyen ;
- de fichiers permettant de conserver la mémoire des prélèvements et des dons effectués dans le cadre du TMF (pendant dix ans) ;
- d'échantillothèques assurant la conservation à moins 80°C des fèces et de la préparation utilisée pour le TMF (pendant 3 ans) par les équipes ayant effectué la préparation ou par une bio-banque dédiée ;
- un registre national voire européen des différents TMF réalisés par les équipes médicales, soit mis en place tant dans les cas d'infections récidivantes à *C. difficile* que pour d'autres applications en recherche biomédicale ;
- un réseau coopératif national, européen et international de retour d'expériences et de surveillance soit structuré en vue d'évaluer les bénéfices et les risques du TMF.

## 5 -en ce qui concerne la recherche biomédicale que :

- ces recommandations soient préconisées par les Agences de santé à l'occasion d'autorisation du TMF au titre de médicament expérimental (L. 5121-1-1 CSP) pour le traitement de maladies d'expression intestinale ou non ;
- des travaux soient entrepris :
  - pour aménager les protocoles, notamment en vue de réduire le délai entre le recueil de la selle du donneur et l'administration au receveur en situation d'urgence clinique ;
  - pour la compréhension du mécanisme d'action de tout ou partie de l'écosystème transféré, de façon à déterminer l'activité thérapeutique et les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité d'emploi.

---

## RÉFÉRENCES

- ✓ Bourlioux P, Megerlin F, Corthier G, Gobert JG, Butel MJ. Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament ? Ann Pharm Fr 2014; **72** : 325-329
- ✓ Barbut F, Collignon A, Butel MJ, Bourlioux P. Le transfert de flore digestive: une revue de la littérature. Ann Pharm Fr 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2014.05.004>
- ✓ Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ on behalf of the Committee. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; **20** (suppl. 2): 1-26
- ✓ 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**: 59-65
- ✓ Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012; **489**: 220-30
- ✓ 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**: 407-15
- ✓ Megerlin F, Fouassier E, Lopert R, Bourlioux P. Faecal Microbiota Transplantation: a *sui generis* biological drug, not a tissue. Ann Pharm Fr 2014; **72**: 217-20
- ✓ Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Ann Pharm Fr 2014; **72**: 15-21
- ✓ Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, Von Rosenvinge EC, Dutta A et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. PLoS One 2013; **8**: e81330
- ✓ Hargreaves KR, Kropinski AM, Clokie MRJ. What Does the Talking? *Quorum Sensing Signalling Genes Discovered in a Bacteriophage Genome*. PLoS One 2014; **9**: e85131
- ✓ Martin MJ, Clare S, Goulding D, Faulds-Pain A, Barquist L, Browne HP et al. The *agr*Locus Regulates Virulence and Colonization Genes in *Clostridium difficile* 027. J Bacteriol 2013; **195**: 3672-81
- ✓ Batista R, Kapel N, Megerlin F, Chaumeil JC, Barbut F, Bourlioux P, Chast F. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr 2014 soumis
- ✓ Ansm, Rapport. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques, mars 2014 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-information>
- ✓ Barbot L, Gobert JG, Kapel N. Analyse chimique et physique des selles (fécalogramme). Encyclopédie Médico-Chirurgicale 90-10-0140, 2006 Elsevier Masson SAS.
- ✓ Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. Tumour Biol 2013; **34**:1285-300
- ✓ McCoy AN, Araujo-Perez F, Azcarate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, et al. *Fusobacterium* is Associated with Colorectal Adenomas. PLoS One 2013; **8**: e53653
- ✓ Zackular JP, Rogers MAM, Ruffin JV MT, Schloss PD. The Human Gut Microbiome as a Screening Tool for Colorectal Cancer. Cancer Prev Res 7 août 2014 [Epub ahead of print]
- ✓ 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**: 761-7
- ✓ Younster 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**: 1515-22
- ✓ Lo Vecchio A, Cohen MB. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: benefits and barriers. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30**: 47-53
- ✓ Youngster I, Sauk J, Pindar C, Kaplan J L, Russel G H, Hohmann E L. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. JAMA October 11 2014 [Epub ahead of print]
- ✓ Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic fecal microbiota transplantation: current status and future developments. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30**: 97-10
- ✓ Lawley TD, Clare S, Walker AW, Stares MD, Connor TR, Raisen C et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *C. difficile* disease in mice. PLoS Pathog 2012; **8**: e1002995
- ✓ Yanni M. Rebiotix's *Clostridium difficile* drug, first bacteria-based drug to be approved by US FDA to enter clinical trials. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; **11**: 874
- ✓ De Vrieze J. The promise of poop. Science 2013; **341**: 954-7
- ✓ Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Carter D, Daignault MC, Brown EM et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: "RePOOPulating" the gut. Microbiome 2014; **1**: 3

- ✓ Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; **500**: 232-6
- ✓ Narushima S, Sugiura Y, Oshima K, Atarashi K, Hattori M, Suematsu M, Honda K. Characterization of the 17 strains of regulatory T cell-inducing human-derived Clostridia. *Gut Microbes* 2014; **5** (3) [Epub ahead of print]
- ✓ Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ *et al.* *Faecalibacteriumprausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *PNAS* 2008; **105**: 16731-36
- ✓ Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB *et al.* Cross-talk between *Akkermansiamuciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS* 2013; **110**: 9066-71
- ✓ Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; **69**: 75-86
- ✓ McFarland LV. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes* 2014; **2**: 1-6
- ✓ Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2013; **7**: e56-67
- ✓ McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 812-22
- ✓ Tillish K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B *et al.* Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1394-1401
- ✓ Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; **74**:720-6
- ✓ Armstrong GD, Pillai DR, Louie TJ, MacDonald JA, Beck PL. A potential new tool for managing *Clostridium difficile* infection. *J Infect Dis* 2013; **207**: 1484-6
- ✓ Mizrahi A, Collignon A, Péchiné S. Passive and active immunization strategies against *Clostridium difficile* infections : State of the art. *Anaerobe* 2014 Jul 29 [Epub ahead of print]
- ✓ Baliban SM, Michael A, Shammassian B, MudakhaS, Khan SA, Cocklin S, *et al.* An Optimized, Synthetic DNA Vaccine Encoding the Toxin A and Toxin B Receptor Binding Domains of *Clostridium difficile* Induces Protective Antibody Responses *In Vivo*. *Infect. Immun* 2014; **82**: 4080-91
- ✓ Kamada N, Seo SU, Grace Y, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 321-36
- ✓ Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi, S, Srinivasan S, *et al.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; **328**: 228-31
- ✓ DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; **83**: 460-9
- ✓ Finegold SM. State of the art: microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe* 2011; **17**: 367-8
- ✓ Ananthaswamy A. Fecal transplant eases symptoms of Parkinson's. *New Sci* 2011; **2796**: 8-9
- ✓ Megerlin F, Fouassier E. Le transfert de microbiote intestinal à finalité thérapeutique : quel droit applicable en France ? *Ann Pharm Fr* 2014; **72**: 363-374
- ✓ 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**: 1755-6

\*       \*

\*