

Année: 2021

Thèse N°: 59

TRANSPLANTATION FECALE ET INFECTION A CLOSTRIDIUM DIFFICILE MISE EN PLACE D'UN CENTRE DE TRANSPLANTATION FECALE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Kenza EL KADIRI EL HASSANI EL YAMANI

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Microbiote fécal; Infection à *Clostridium difficile*; Médicament;
Transplantation de microbiote fécal

Membres du Jury :

Monsieur Taoufiq DAKKA

Professeur de Physiologie

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie Mycologie

Monsieur Mohamed MIEOUE

Professeur de Droit Pharmaceutique

Monsieur Hicham HARMOUCHE

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

«اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ ۚ

لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ ۚ لَهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ

وَمَا فِي الْأَرْضِ ۗ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ ۚ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ

أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ ۗ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِّنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ ۚ وَسِعَ

كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ ۗ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا ۚ

وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ.»

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ -HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique - [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie - [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
éphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie

Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Août 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina

Anatomie

Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae
Novembre 2019
Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



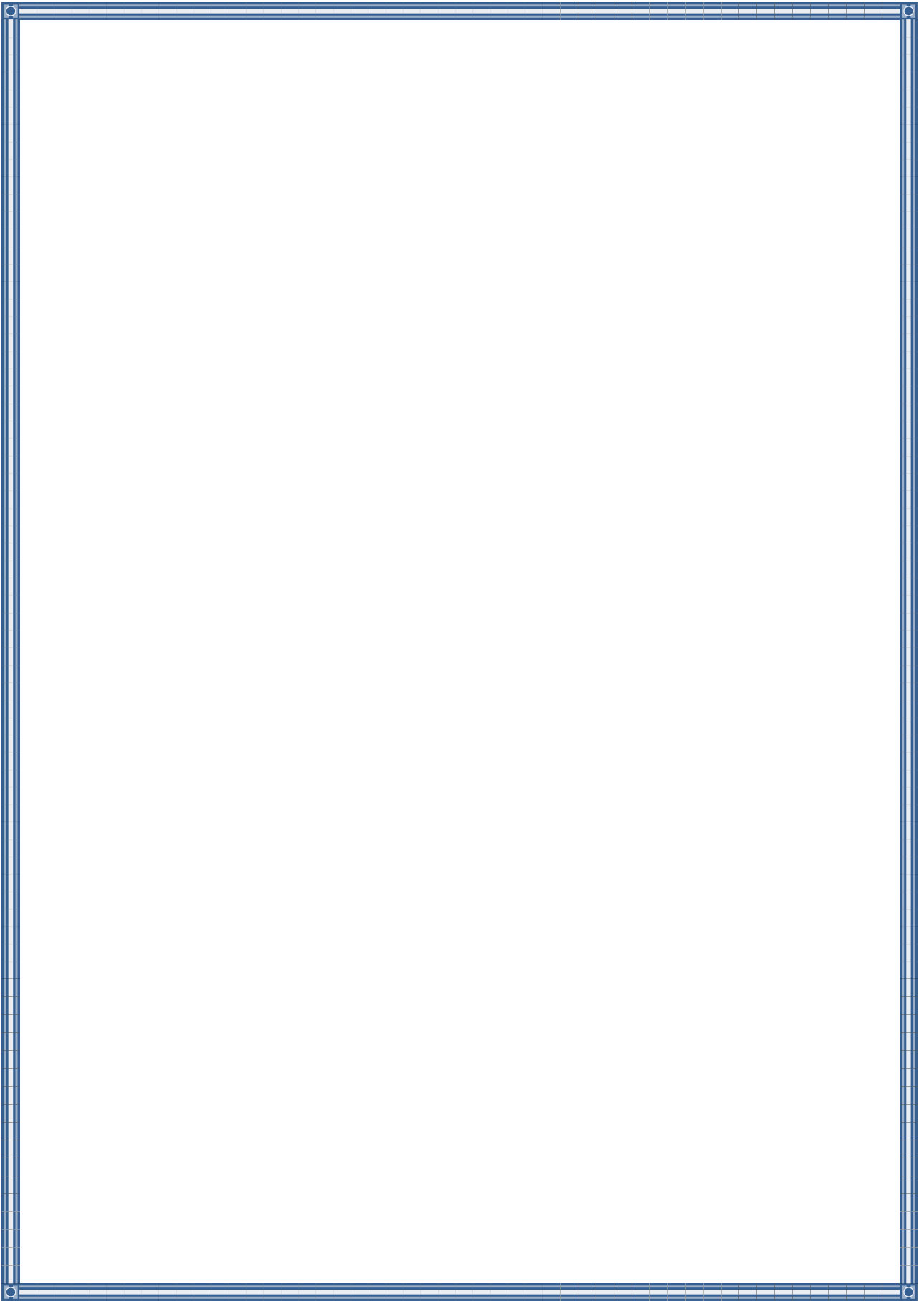
DEDICACES

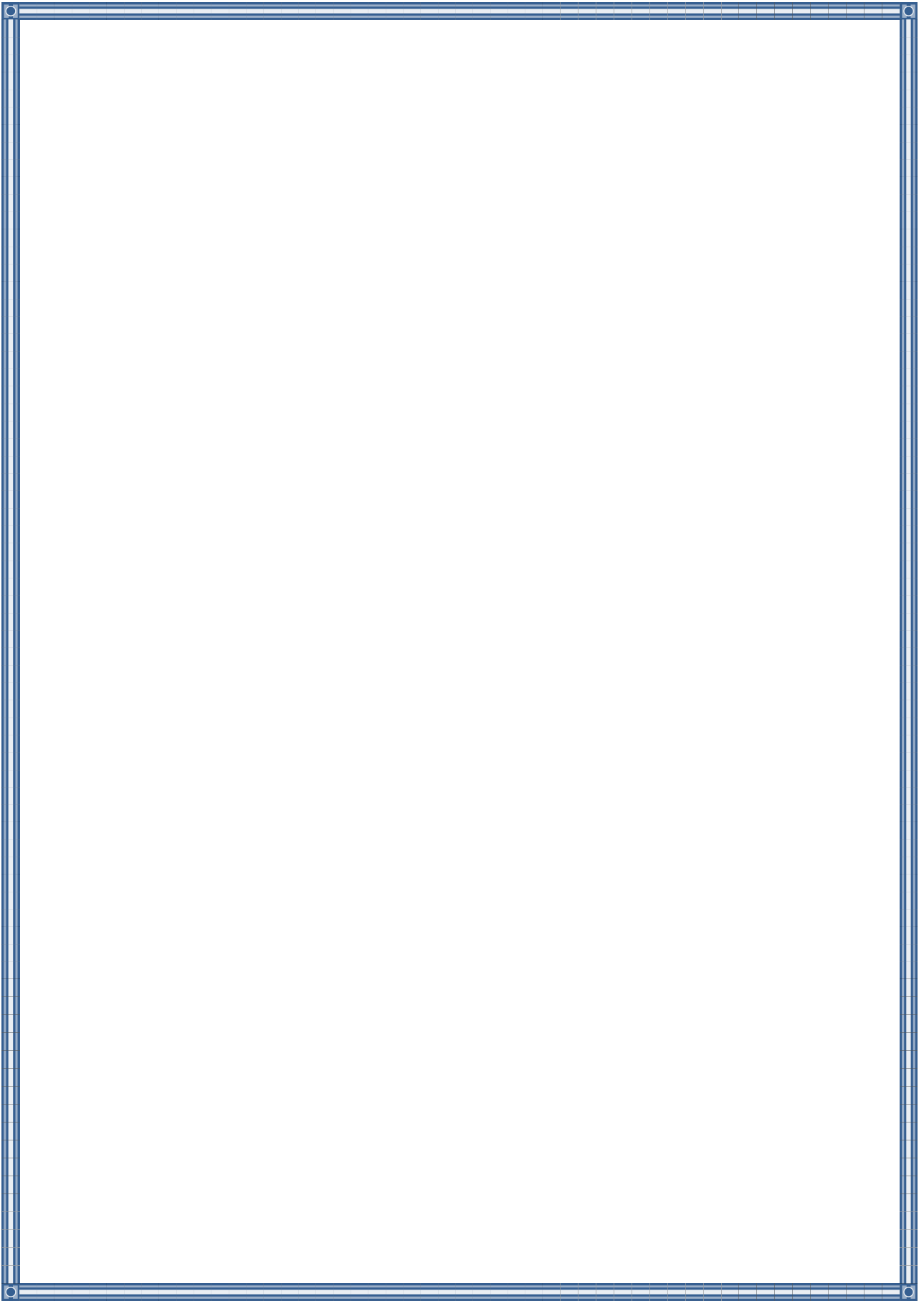


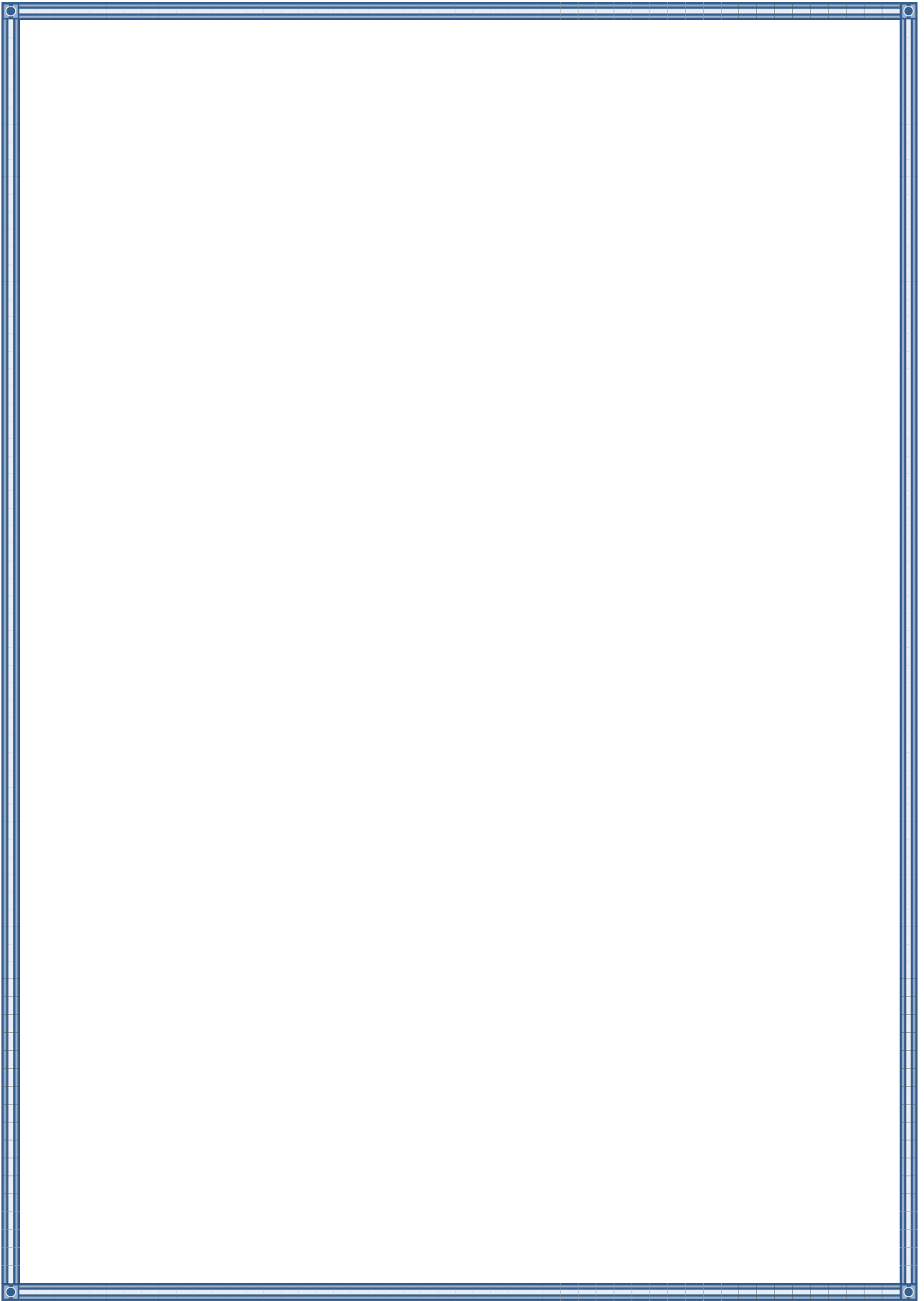


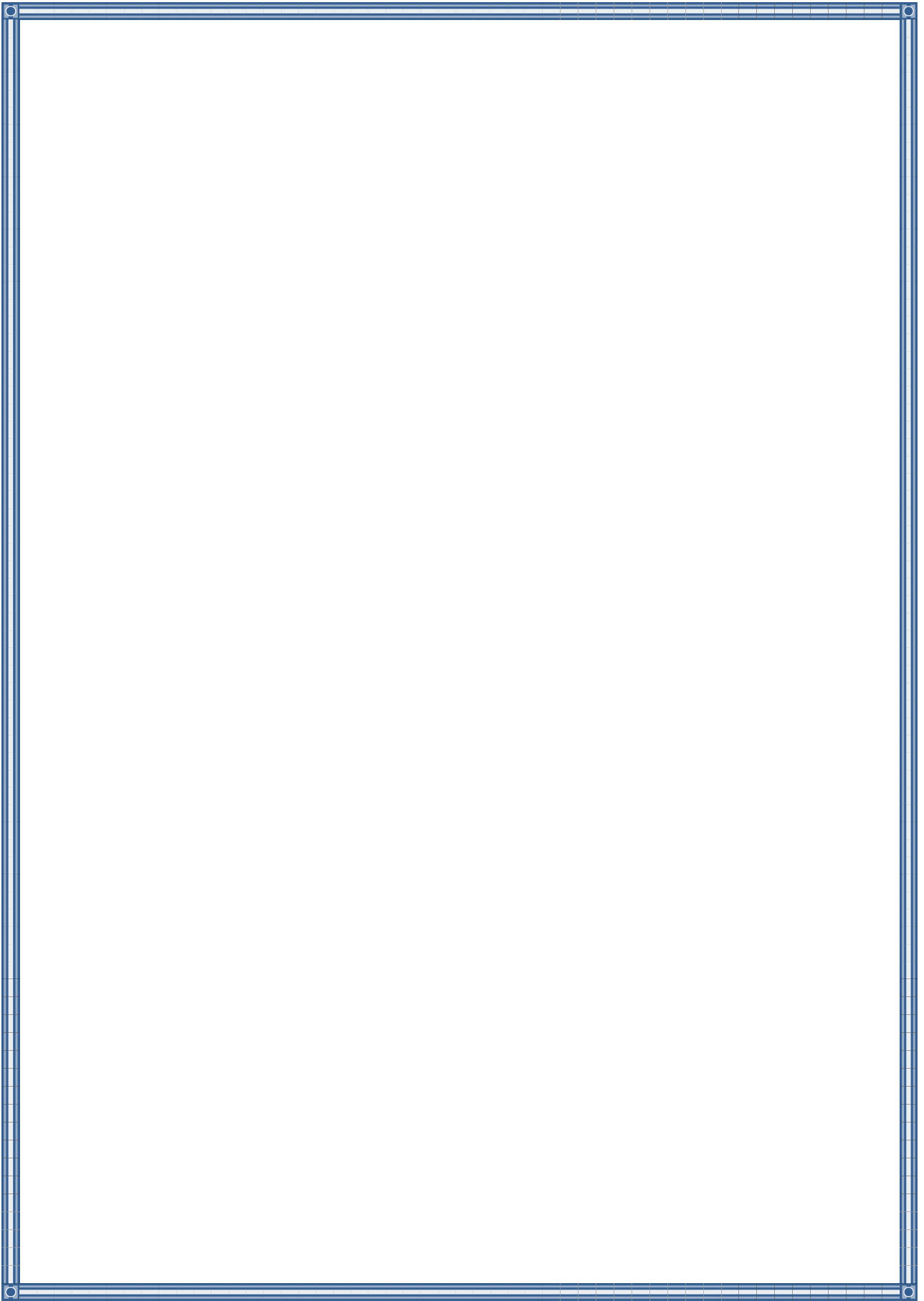
REMERCIEMENTS













LISTE DES ABREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
C	. <i>Difficile</i> : <i>Clostridium difficile</i>
CMV	: Cytomégalovirus
CPM	: Colite Pseudomembraneuse
CSP	: Code de Santé Public
DASRI	: Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
EBV	: Epstein Bar Virus
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
GDH	: Glutamate Déshydrogénase
GFTF	: Groupe Français de Transplantation Féciale
ICD	: Infection à <i>Clostridium difficile</i>
Ig A et B	: Immunoglobuline A et B
IgG	: Immunoglobulines G
IPP	: Inhibiteur de la Pompe à Protons
IV	: Intra Veineuse
LPS	: LipoPolySaccharide
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PO	: Per Os
PUI	: Pharmacie à Usage Intérieur

RCH : Rectocolite Hémorragique

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VO : Voie Orale

VPN : Valeur Prédictive Négative



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Clostridium difficile après coloration de gram	7
Figure 2: Clostridium difficile formant une spore ovale colorée en rouge observée au microscope électronique à transmission.....	7
Figure 3: C. difficile, aspect des colonies dans un milieu gélosé au sang (gélose Brucella avec 5 % de sang de cheval).....	8
Figure 4: C. difficile, aspect des colonies Observées à la lumière ultra-violette	8
Figure 5: Représentation schématique des gènes composant le locus de pathogénicité d'une souche toxigène de Clostridium difficile (Les flèches indiquent le sens de la transcription).....	12
Figure 6: Représentation schématique des 3 domaines des toxines A et B	13
Figure 7: Mécanisme d'action des toxines A et B de Clostridium difficile	15
Figure 8: Incidence des infections à Clostridium difficile liées aux soins dans le continent Européen (n/10 000 patients/jour) d'après Bauer et al.....	18
Figure 9: Évolution de l'incidence des ICD en fonction de l'âge	21
Figure 10: Aspect endoscopique d'une colite pseudomembraneuse : muqueuse recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes)	24
Figure 11: Radiographie d'un mégacôlon toxique : On parle de mégacôlon toxique lorsque le diamètre du colon transverse excède six centimètres de diamètre au niveau du cliché de l'abdomen sans préparation	25
Figure 12: Échelle de Bristol présentant l'aspect et la consistance des selles	27
Figure 13: Exemple de test rapide unitaire immuno-enzymatique détectant la toxine A	31
Figure 14: Observation de l'effet cytopathogène (ECP) de la toxine B de C. difficile à droite correspondant à une ballonnisation des cellules avec arrondissement du noyau et effondrement du cytoplasme observé après dépôt d'un filtrat de selles sur les cellules comparée à l'observation de gauche correspondant à un tapis cellulaire normal.	32
Figure 15: Algorithme utilisé pour le diagnostic des infections à C. difficile	34
Figure 16: Répartition des densités bactériennes le long du tractus digestif.....	42

Figure 17: Variabilité qualitative et quantitative du microbiote intestinal le long du tractus digestif.....	44
Figure 18: Observation au microscope électronique de bactéries du microbiote intestinale effectuant la dégradation du cholestérol.....	47
Figure 19: Résultats d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de la TMF dans le traitement des infections récidivantes à Clostridium difficile publiés par la FDA « Food and Drug Administration »	51
Figure 20: Statut de la transplantation de matière fécale selon l'article L. 5111-1 du code de la Santé Publique (CSP)	53
Figure 21: Schéma thérapeutique de TMF pour le traitement des infections récidivantes à Clostridium difficile	55
Figure 22: Questionnaire de pré-sélection spécifique au don de selles selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament	76
Figure 23: TMF par coloscopie : administration du transplant par le tube du coloscope et injecté au niveau de la paroi interne du côlon.....	80
Figure 24: TMF par voie orale : administration du transplant par ingestion de gélules de selles [Photo personnelle].....	81
Figure 25: Procédure de la TMF dans un CHU – chronologie de la préparation à l'administration du transplant au receveur	82
Figure 26: Pathologies associées à une altération du microbiote intestinal. En bleu, sont décrites les maladies auto-immunes et en noir les maladies inductibles.....	88



SOMMAIRE



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. LES INFECTIONS À <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	5
I.1 HISTORIQUE	5
I.2 BACTERIOLOGIE	5
I.3 POUVOIR PATHOGENE	9
I.3.1. La colonisation de l'intestin.....	9
I.3.2. La production de toxines.....	11
I.3.2.1 Les toxines A et B	11
I.3.2.2 La toxine binaire CDT.....	16
I.4 EPIDEMIOLOGIE	17
I.5 FACTEURS DE RISQUES.....	19
I.6 DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	22
I.6.1 Portage asymptomatique	22
I.6.2 Diarrhée simple	22
I.6.3 Colite pseudomembraneuse (CPM)	23
I.7 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	26
I.7.1 Diagnostic microbiologique des infections à <i>Clostridium difficile</i>	28
I.7.1.1 Détection de la bactérie <i>C. difficile</i> par dosage immuno-enzymatique de la Glutamate déshydrogénase (GDH).....	28
I.7.1.2 Mise en évidence de <i>C. difficile</i> par mise en culture toxigénique.....	29
I.7.1.3 Détection des toxines de <i>C. difficile</i> par technique immuno-enzymatique	30
I.7.1.4 Détection des toxines de <i>C. difficile</i> par test de cytotoxicité	32
I.7.1.5 Détection des gènes codant les toxines de <i>C. difficile</i> par PCR.....	33
I.7.2 Diagnostic endoscopique des infections à <i>Clostridium difficile</i>	35
I.8 TRAITEMENT.....	35
I.8.1 Traitement du premier épisode	35
I.8.2 Traitement des récurrences	36
I.8.3 Autres traitements : nouvelles approches thérapeutiques	37
I.9 MESURES PROPHYLACTIQUES DES ICD	39

II. TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL ET SON INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DES ICD	41
II.1 LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	41
II.1.1 Définition et composition	41
II.1.2 Les Fonctions du microbiote intestinal dans l'organisme	45
II.1.2.1 Fonction de barrière	45
II.1.2.2 Fonction métabolique.....	46
II.1.2.3 Fonction immunitaire.....	48
II.1.3 Dysbiose et pathologies associées	48
II.2 LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL	50
II.2.1 Historique	50
II.2.2 Définition.....	52
II.2.3 Statut règlementaire	52
II.2.4 Indications	54
III. MISE EN PLACE DE LA TMF DANS UN CHU	57
III.1 OBJECTIF	57
III.2 MATERIELS ET METHODE.....	58
III.3 RESULTATS	75
III.3.1. Le don.....	75
III.3.2. La préparation de la transplantation	77
III.3.3 L'administration du transplant au receveur.....	78
III.4 Discussion	83
IV. PERSPECTIVES	87
V. CONCLUSION	93
RESUMES	95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	99



INTRODUCTION



Le germe *Clostridium Difficile* (*C. difficile*) est considéré à ce jour comme étant une bactérie anaérobie de type bacille à Gram + dont le pouvoir pathogène serait à l'origine de nombreuses colites pseudomembraneuses (dans plus de 95% des cas) ainsi que de diarrhées post-antibiotiques (dans 10 à 25% des cas). En effet, les infections à *Clostridium difficile* représentent la première cause de colite liée à la prise d'antibiotiques à travers le monde (Bartlett JG, 2002).

Nous avons assisté, ces dernières années, à une nette augmentation de l'incidence des infections digestives à (ICD) associée à une sévère gravité des atteintes ainsi qu'à une hausse de la mortalité attribuable aux ICD.

On recense chaque année environ 15 000 décès par an causés par cette infection aux États-Unis ou en Europe avec une incidence en Europe d'environ 4 à 5,5/10 000 patients/jour (Bauer et al., 2011) contre une incidence de 7,5 à 12/10 000 patients/jour Aux États-Unis (Freeman et al., 2010).

Cette augmentation de l'incidence au niveau mondial se justifie par la propagation de souches épidémiques particulièrement virulentes ainsi que par des précautions de lutte contre l'infection insuffisantes dans de nombreux centres de soins de moyen ou long-séjour et enfin par un accroissement de la population à risque notamment les personnes âgées de plus de soixante-cinq ans.

Le protocole de traitement des infections à *Clostridium difficile* est bien défini dans les principales recommandations européennes et américaines, il repose sur l'administration de métronidazole qui est l'antibiothérapie de première intention et la vancomycine en deuxième intention pour les formes sévères ou en cas d'intolérance au métronidazole (ESCMID, 2009, SHEA/IDSA, 2010).

Nouvellement approuvée contre les ICD, la fidaxomicine peut être également donnée comme traitement de première intention pour les sujets à haut risque de récurrence (immunodéprimés, sujets très âgés...) car elle est associée à une diminution du taux de récurrence. Cependant le risque de récurrence demeure fréquent et est évalué aux environs de 35 %, quel que soit le traitement antibiotique choisi (Crook et al., 2012).

C'est pourquoi de nouvelles alternatives thérapeutiques prometteuses font actuellement l'objet d'études car elles présentent un intérêt particulier pour limiter ces récurrences c'est notamment le cas de la transplantation de microbiote fécal.

Selon Gough et van Nood, la transplantation de microbiote fécale a été plus efficace que le traitement par les antibiotiques : en effet 92 % des cas rétablis par greffe fécale contre seulement 30,8 % des cas rétablis par traitement à la vancomycine. On observe là une nette supériorité significative de l'efficacité du traitement par transplantation de microbiote fécal.

Depuis, les recommandations de la Société européenne de pathologie infectieuse ont inclus cette technique dans le schéma thérapeutique des formes récurrentes des infections digestives à *Clostridium difficile* (Sbahi H, Di Palma JA., 2016).



**LES INFECTIONS
À *CLOSTRIDIUM*
*DIFFICILE***



I. LES INFECTIONS à *Clostridium Difficile*

I.1 HISTORIQUE

Clostridium difficile, bactérie responsable des infections digestives à l'origine de nombreuses épidémies nosocomiales, a été décrite pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole ^[1] alors qu'ils effectuaient des recherches sur le développement de la flore bactérienne intestinale des nouveau-nés.

Mais ce n'est qu'en 1978 que sera démontrée l'implication de cette bactérie dans les colites pseudomembraneuses (CPM) post-antibiotiques et diarrhées. ^[2]

Puis sera mis en évidence en 1984 la présence de souches cytotoxiques pathogènes responsables de ces colites : la toxine A ou « entérotoxine » (TcdA) et la toxine B ou « cytotoxine » (TcdB) présentes dans les selles de patients atteints de colites pseudomembraneuses (CPM) associée à l'antibiothérapie.

Enfin depuis les années 2000 nous assistons à une augmentation de l'incidence des formes sévères des infections à *Clostridium difficile* (ICD) principalement localisée au niveau du continent européen et du continent nord- américain entraînant une mortalité élevée et de graves atteintes digestives. ^[3] ^[4]

I.2 BACTERIOLOGIE

Clostridium difficile est une bactérie de type bacille à Gram positif anaérobie stricte et sporulée (Figure 1) de taille variant de 0.5 à 2µm de diamètre sur 3 à 15µm de longueur qui doit sa mobilité à une ciliature péritriche.

Ce bacille forme des spores ovales, subterminales parfois terminales et déformantes (Figure 2).

En anaérobiose cette sporulation est obtenue sur un milieu gélosé au sang après 48 heures.

On observe alors de larges colonies plates de 3 à 5 mm de couleur grisâtre (Figure 3).

Observées à la lumière ultra-violette ces colonies apparaissent fluorescentes, opaques, arborant un pourtour filamenteux (Figure 4) et présentent un aspect de « verre brisé » à la loupe binoculaire et une odeur caractéristique de fumier.

Cette forme sporulée lui confère une résistance qui lui permet de survivre en milieu extérieur environnant notamment sur les surfaces.

Clostridium difficile se présente également sous forme végétative plus sensible lui permettant grâce aux sels biliaires d'atteindre et de coloniser l'intestin, l'acquisition de ce dernier se faisant par voie orale par ingestion de spores résistantes à l'acidité gastrique. ^[5]

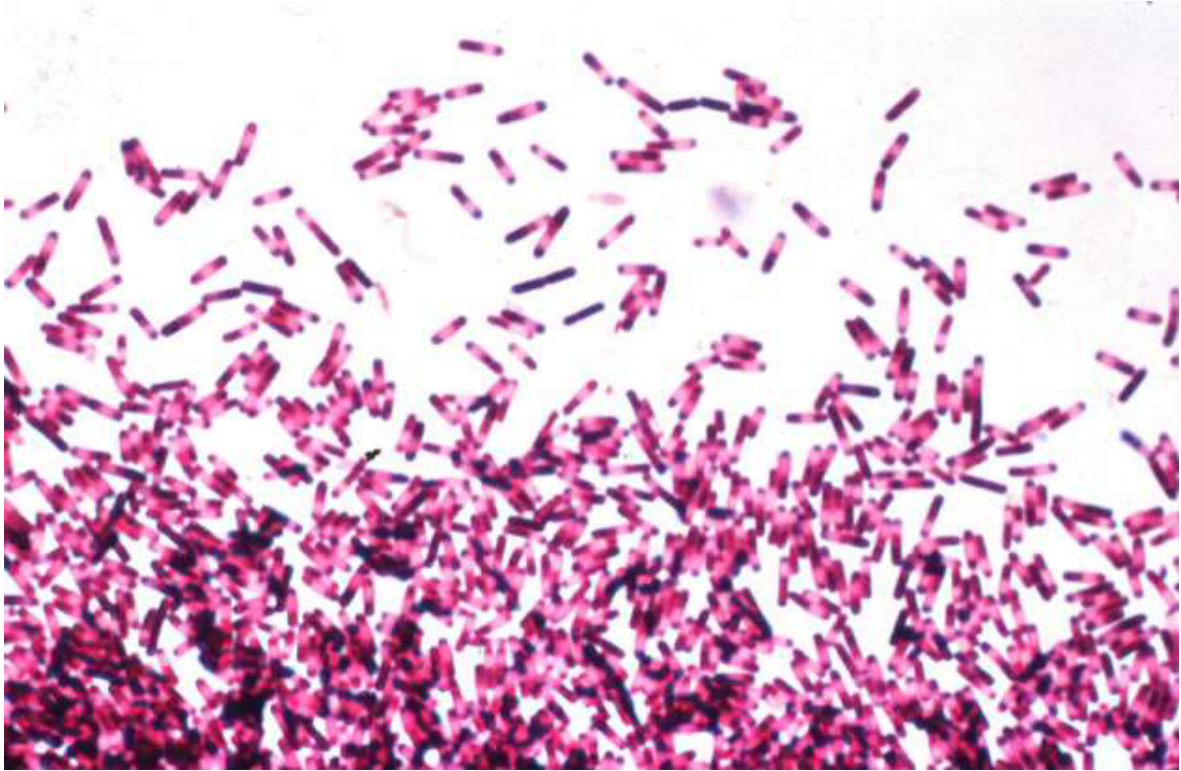


Figure 1: *Clostridium difficile* après coloration de gram ^[2]



Figure 2: *Clostridium difficile* formant une spore ovale colorée en rouge observée au microscope électronique à transmission ^[5]

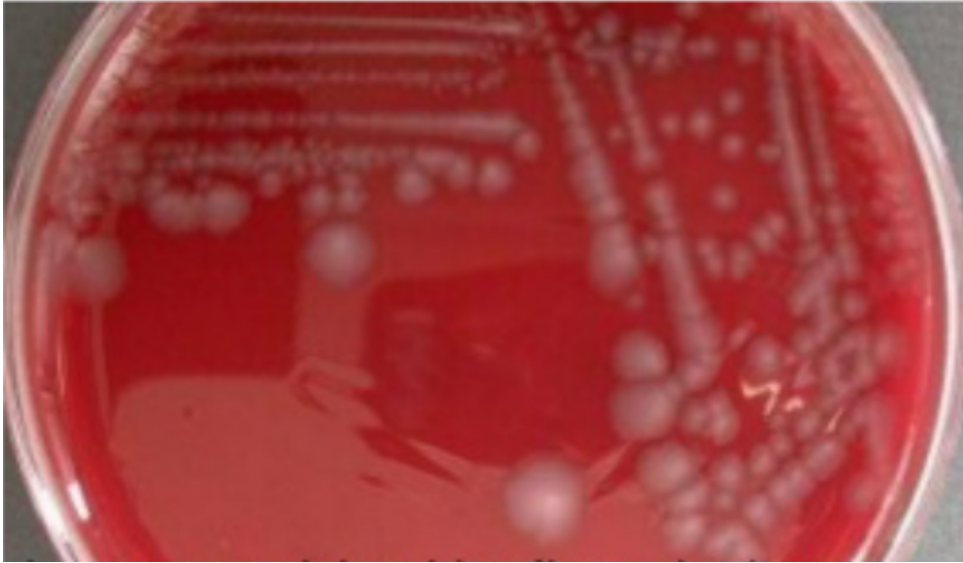


Figure 3: *C. difficile*, aspect des colonies dans un milieu gélosé au sang (gélose Brucella avec 5 % de sang de cheval) ^[45]

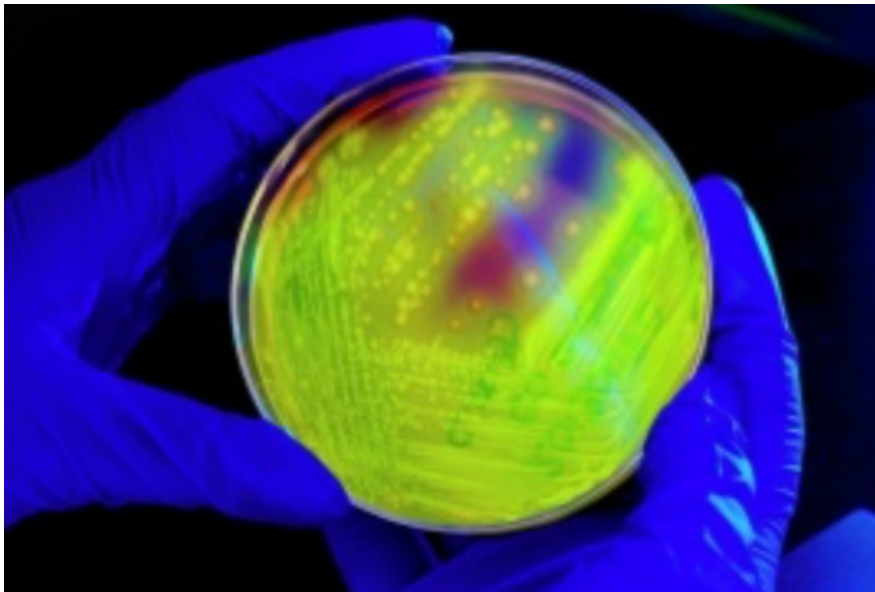


Figure 4: *C. difficile*, aspect des colonies Observées à la lumière ultra-violette ^[45]

I.3 POUVOIR PATHOGENE

Le pouvoir pathogène du *C. difficile* est dû à un certain nombre de facteurs de virulence et repose sur deux grandes étapes : la première est la colonisation de l'intestin et la seconde est la production de toxines à l'origine des lésions intestinales.

I.3.1. La colonisation de l'intestin

L'adhésion à la cellule hôte de la muqueuse intestinale marque le début de la colonisation digestive de *Clostridium difficile*.^[6]

Boriello a montré que dans la partie terminale de l'intestin et dans la partie initiale du colon au niveau du caecum l'adhésion est la plus importante.^[7]

Également impliquées dans ce mécanisme d'adhésion, les protéines de surface de *Clostridium difficile* joueraient aussi un rôle dans la colonisation de l'intestin selon Karjalainen et al. Et Calabi et al.^[8]

En effet, ces protéines de surface ont pu être identifiées et sont :

- Les protéines de la couche S : *C. difficile* présente à sa surface une couche S composée de deux couches protéiques superposées. La couche la plus externe est constituée d'une protéine de faible poids moléculaire la P36 et la couche interne plus épaisse que la précédente est constituée d'une protéine glycosylée de haut poids moléculaire appelée P47.
- La protéine Cwp66 : il s'agit de l'adhésine Cwp66, formée de deux domaines structurels le domaine C-terminal et le domaine N-terminal qui confèrent à *C. difficile* des propriétés d'adhésion.

- La protéine Cwp84,

La protéine de surface Cwp 84 est une cystéine protéase de 84 kDa identifiée comme une des enzyme à activité protéolytique de *C.difficile* .

Cette activité protéolytique permet à *C. difficile* de déstabiliser l'intégrité des cellules hôtes en jouant un rôle dans la dégradation tissulaire de ces dernières et à faciliter ainsi l'implantation du pathogène.

- La protéine de choc thermique Groel

La protéine GroEL de *C. difficile* est une protéine de 58 kDa qui est localisée à la surface de la bactérie après un choc thermique à 48°C et qui participe également au mécanisme d'adhésion.

D'autres facteurs participant au mécanisme d'adhésion ont pu être identifiés :

- Une protéine de liaison à la fibronectine : la Fbp68^[9]

Il s'agit d'une protéine de surface jouant un rôle important dans la colonisation intestinale en permettant l'adhésion de *Clostridium difficile* aux cellules de l'hôte en fixant la fibronectine.

En effet, *C. difficile* est capable de se lier à la fibronectine soluble ou immobilisée.

- Les flagelles

Les protéines flagellaires FliC et FliD sont capables d'adhérer au mucus caecal permettant ainsi à *Clostridium difficile* d'entamer la colonisation.

- Les pili

Il s'agit des fimbriae que l'on retrouve chez toutes les bactéries à Gram positif dont *Clostridium difficile*.

Ils sont polaires avoisinant les 6 µm de longueur et une largeur comprise entre 4 et 8 µm.

En plus de participer à la mobilité de *Clostridium difficile* ils jouent également un rôle dans l'adhésion de la bactérie aux cellules hôtes.

- Les toxines A et B

Il s'agit de deux toxines cytotoxiques agissant de manière complémentaire directement impliquées dans l'adhésion de *Clostridium difficile* aux cellules intestinales en entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire altérant ainsi la barrière épithéliale. [10]

I.3.2. La production de toxines

Après le processus de colonisation par *C. difficile*, la pathogénicité de ce dernier repose également sur la sécrétion des toxines A, B et CDT (*Clostridium difficile* *Transferase*).

En effet la sécrétion de ces toxines va entraîner la formation de lésions intestinales et l'apparition des signes cliniques de l'infection.

I.3.2.1 Les toxines A et B

Les toxines A et B sont des polypeptides de haut poids moléculaire : 308 kDa pour l'entérotoxine A et 269 kDa pour la cytotoxine B. [11]

Elles sont codées respectivement par les gènes TcdA et TcdB portés par un même locus de pathogénicité bien défini nommé PaLoc (19,6 kb) (Figure 5).

Ce locus retrouvé uniquement chez les souches toxigènes de *Clostridium difficile* comprend également trois autres gènes :

Deux gènes régulateurs

- tcdD => régulateur positif : régulant l'expression des toxines A et B
- Et tcdC => régulateur négatif : inhibiteur de la transcription des gènes des toxines A et B

Ainsi qu'un gène tcdE à l'origine de la sécrétion des toxines A et B dans le milieu extracellulaire.

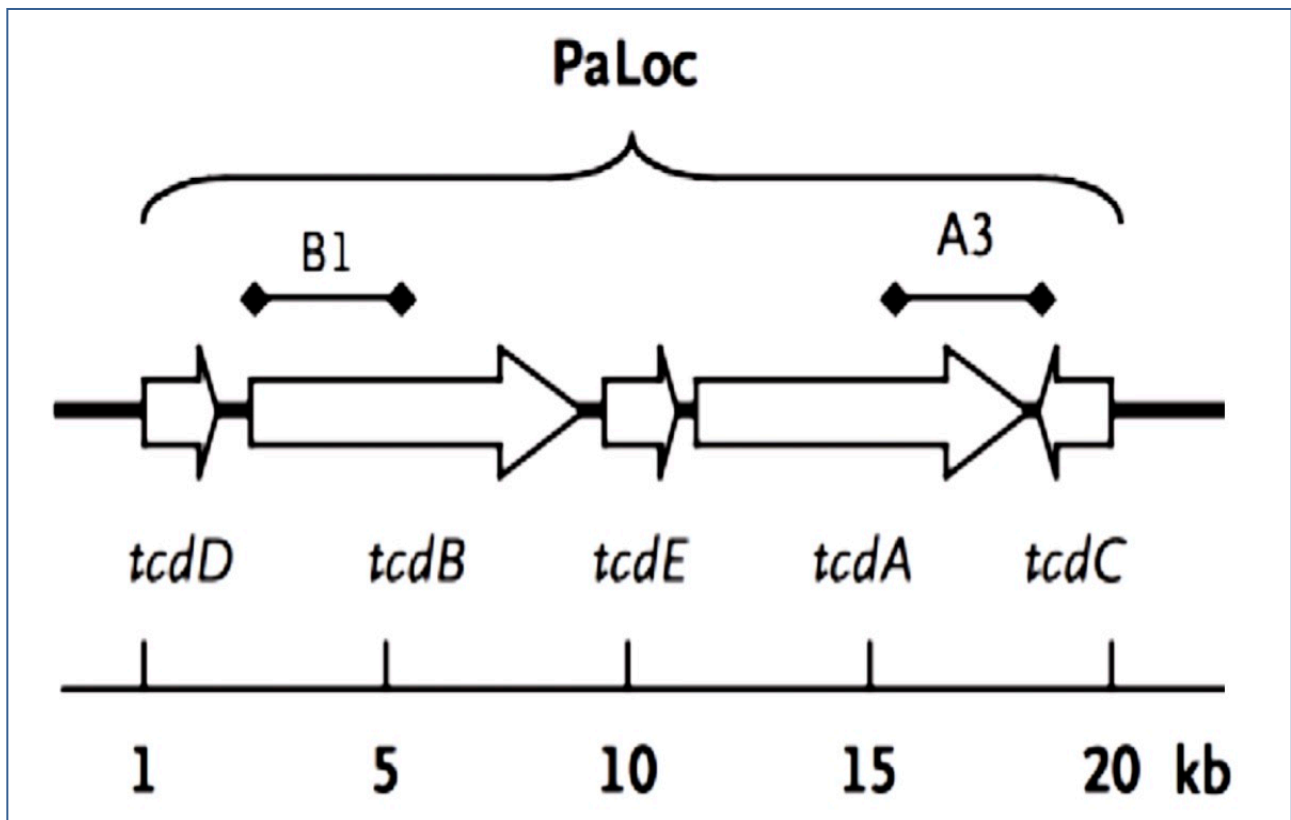


Figure 5: Représentation schématique des gènes composant le locus de pathogénicité d'une souche toxigène de *Clostridium difficile* (Les flèches indiquent le sens de la transcription) ^[46]

Les gènes *tcdD*, *tcdB*, *tcdE* et *tcdA* sont orientés dans le même sens, tandis que le gène *tcdC* codant un régulateur négatif est orienté dans le sens opposé ;

Les toxines A et B présentent une structure similaire caractérisée par trois domaines (Figure 6) : ^[13]

- 1) Le domaine N-terminal responsable de l'activité enzymatique toxique de la glycosyltransférase possède aussi un domaine auto catalytique avec une activité cystéine protéase
- 2) Le domaine C-terminal constitué d'oligopeptides répétitifs combinés (les CROPS : Combined Repeated Oligopeptides) permet la liaison des toxines à leurs récepteurs
- 3) Le domaine transmembranaire impliqué dans la translocation des toxines au niveau du cytosol

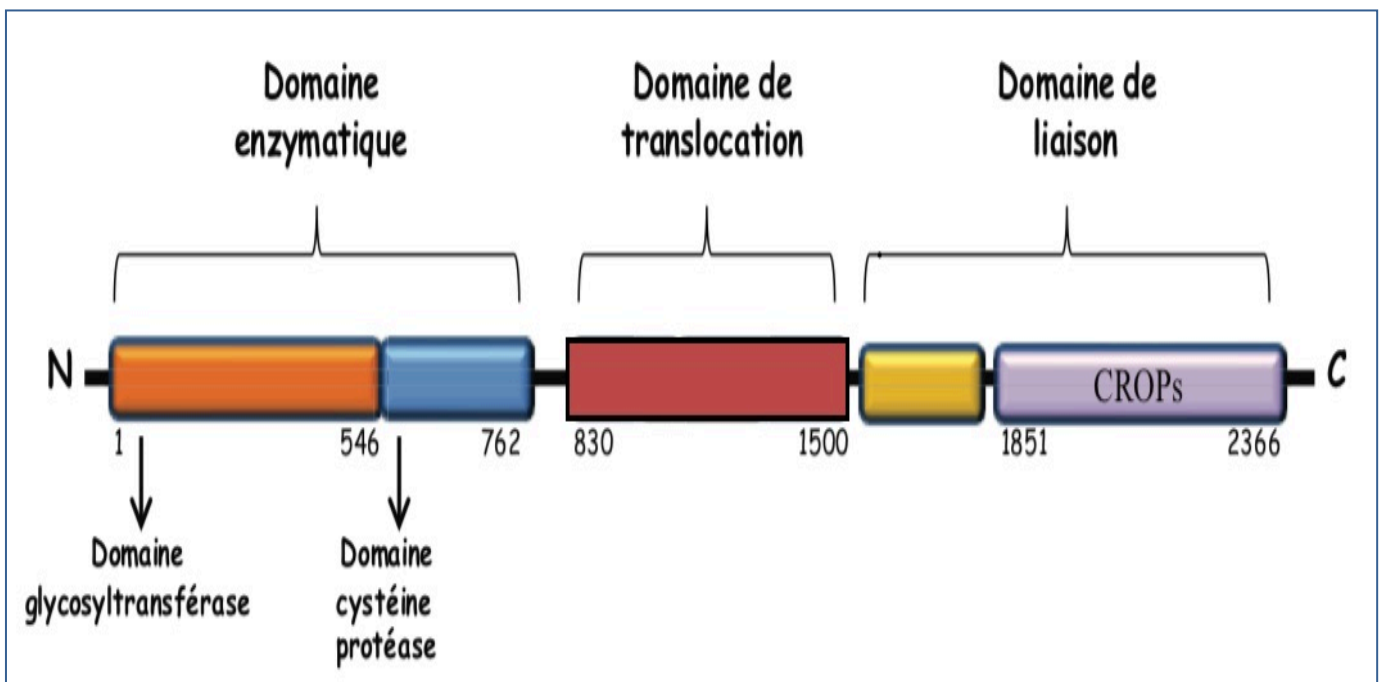


Figure 6: Représentation schématique des 3 domaines des toxines A et B ^[47]

Les deux toxines ont donc un rôle dans la virulence de *C. difficile*.

En effet, la toxine A, entérotoxique et létale, provoque des lésions importantes de la muqueuse et une inflammation avec infiltration massive induisant la production de cytokines pro-inflammatoires et neurokines, une altération des cellules de la barrière épithéliale, ainsi qu'une sécrétion liquidienne. [13]

La cytotoxine B quant à elle est mille fois plus puissante que la toxine A et renforce l'action de cette dernière. [14]

Elle provoque une altération des cellules épithéliales intestinales, une augmentation de la perméabilité des muqueuses, une stimulation de la synthèse d'interleukines et une réaction inflammatoire aigue selon Savidge et coll. [15]

Après fixation par leur domaine C-terminale sur leurs récepteurs cellulaires, les toxines A et B sont internalisées dans la cellule par endocytose avant d'être libérées dans le cytosol.

Elles perturbent alors en tant que glycosyltransférases l'organisation du cytosquelette d'actine et des jonctions intracellulaires des cellules intestinales en catalysant l'intégration d'une molécule de glucose sur les protéines de signalisation Rho, Rac et Cdc42 rendant inactives ces protéines Rho GTPases.

Elles provoquent aussi une production intense de cytokines pro-inflammatoires au niveau de la lamina propria entraînant ainsi une inflammation aigue. [11]

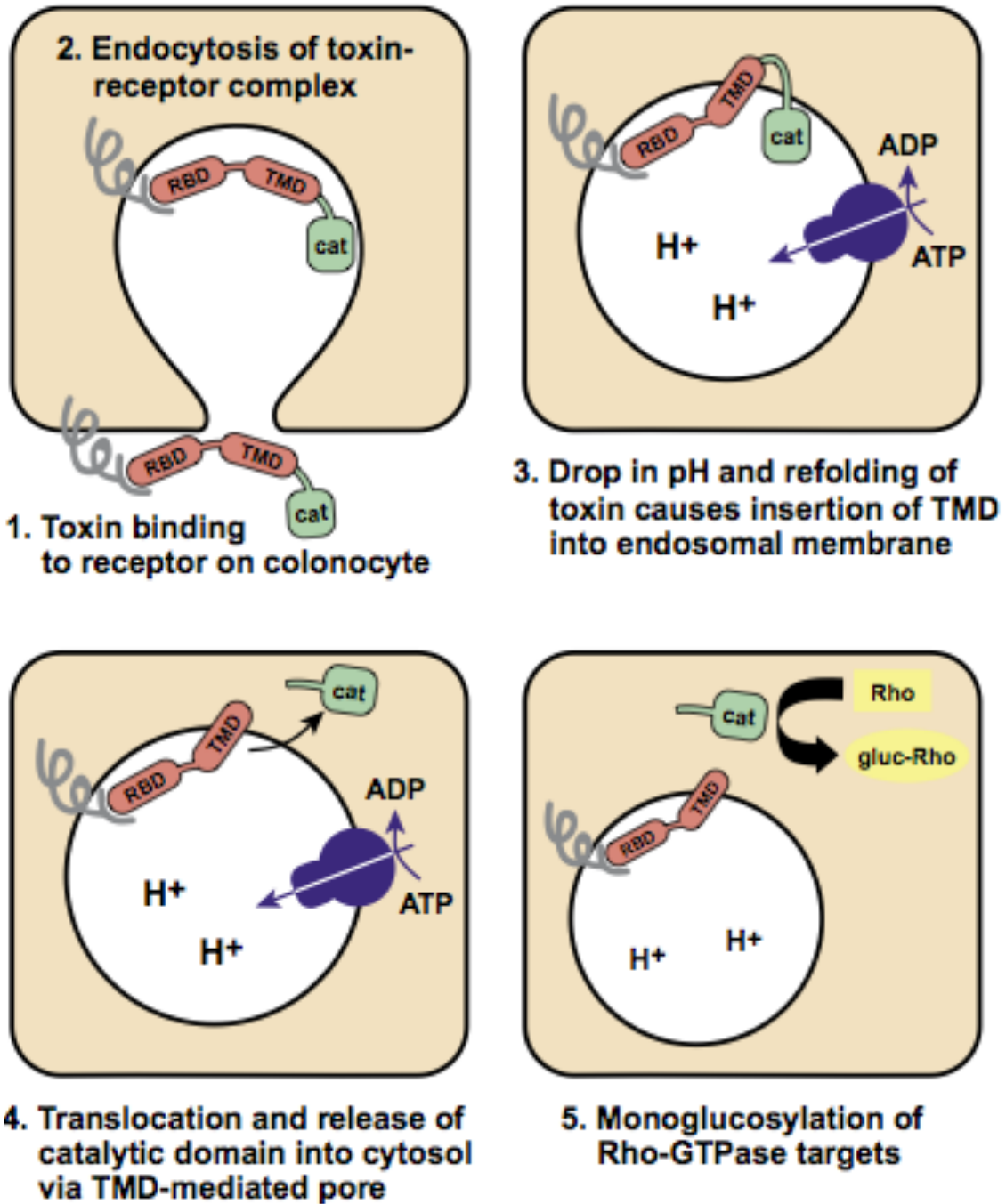


Figure 7: Mécanisme d'action des toxines A et B de *Clostridium difficile* ^[16]

1.3.2.2 La toxine binaire CDT

Une troisième toxine a été mise en évidence appelée la toxine binaire CDT (= *Clostridium difficile Transferase*) produite par le ribotype 027 de *Clostridium difficile*.

Cette toxine agit en synergie avec les toxines A et B en potentialisant les effets cytotoxiques de ces dernières au niveau du cytosquelette d'actine et serait associée à des formes sévères d'ICD.

Cette toxine est dite binaire car elle est formée de deux unités : une unité enzymatique le CDTa et une unité de liaison CDTb codées respectivement par les gènes TcdA et TcdB situés au sein du locus TcdLoc.

Le locus TcdLoc contient, en plus des gènes TcdA et TcdB, le gène TcdR qui active la production et l'expression de la toxine binaire. ^[12]

En matière de mécanisme d'action, cette toxine a une activité ADP-ribosyltransérase spécifique de l'actine.

En effet cette activité ADP-ribosyltransérase bloque la polymérisation de l'actine activant ainsi des mécanismes d'apoptose.

La souche 027 de *Clostridium difficile* à l'origine de la production de cette toxine binaire produit in vitro selon Warny et al. 16 fois plus de toxine A et 23 fois plus de toxine B que les souches habituelles isolées.

Cette hypersécrétion des toxines A et B est due à une délétion ponctuelle en position 117 du gène répresseur tcdC.

I.4 EPIDEMIOLOGIE

Clostridium difficile représente dans le monde 15 à 25 % des cas de diarrhées post-antibiotiques liées aux soins et est considéré comme étant la première cause de colites pseudomembraneuses (dans plus de 95% des cas).

En effet, cette bactérie est considérée comme la principale étiologie des maladies nosocomiales de l'adulte.

L'incidence dans le continent Européen est d'environ 4 à 5,5/10 000 patients/jour selon Bauer et al. (Figure 8) ^[17] contre une incidence plus élevée dans le continent Nord-Américain d'environ 7,5 à 12/10 000 patients/jour selon Freeman et al. ^[18]

Dans le continent océanien, une baisse de l'incidence des infections à *Clostridium difficile* significative a été observée dans les années 2000. Cette baisse de l'incidence serait liée selon Thomas et al. à une diminution de l'utilisation des céphalosporines à large spectre. Le ribotype 027, responsable de fortes épidémies dans plusieurs pays dans le monde a été observé dans ce continent en 2009 (Riley et al., 2009).^[19]

Dans le continent Asiatique, c'est le ribotype 017 qui a été responsable d'épidémies dans plusieurs pays selon Collins et al. alors que le ribotype 027 qui a provoqué de fortes épidémies dans d'autres régions du monde n'a pas été observé.

Malheureusement dans le continent Africain, les données disponibles sont rares, voire inexistantes.

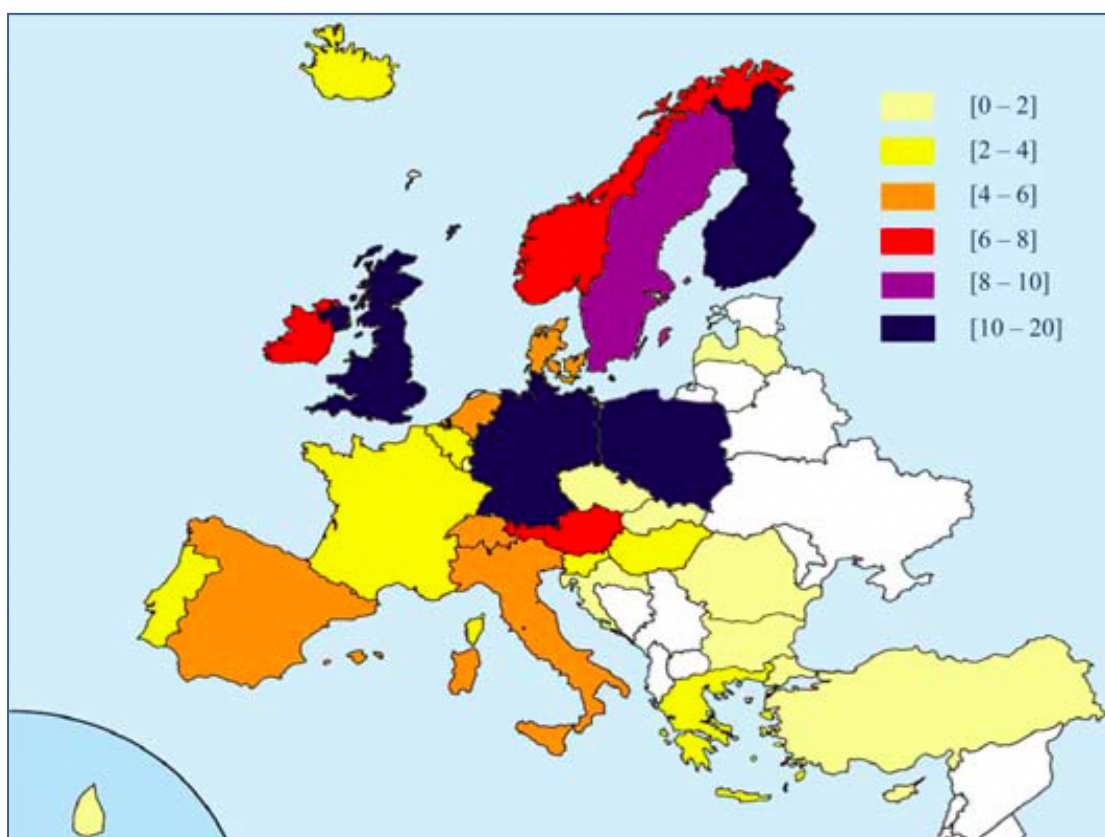


Figure 8: Incidence des infections à *Clostridium difficile* liées aux soins dans le continent Européen (n/10 000 patients/jour) d'après Bauer et al. ^[17]

Il est important de noter que l'incidence des ICD dans le monde est principalement due à la présence de la bactérie en milieu hospitalier mais durant ces dernières années a été rapportée une émergence d'infections à *Clostridium difficile* acquises dans la communauté.

En effet, une augmentation de ces infections à *Clostridium difficile* communautaires a été observée chez des sujets sains sans aucun antécédent d'hospitalisation (Wilcox et al., 2008). ^[20]

Mais dans la majorité des cas l'infection à *Clostridium difficile* communautaire demeure spontanément résolutive et sans fièvre.

En milieu hospitalier par contre, l'incidence des ICD est plus élevée à cause d'un portage élevé du germe chez les patients hospitalisés qui sont généralement atteints de comorbidités et plus âgés que la population générale.

Ce portage élevé du germe est observé également dans l'environnement hospitalier où évolue le patient.

En effet, sur 100 000 patients hospitalisés sous antibiothérapie, 60% vont développer une diarrhée nosocomiale liée environ une fois sur deux à *C. difficile*.

I.5 FACTEURS DE RISQUES

Parmi les facteurs de risque des ICD les plus fréquemment retrouvés chez les patients infectés on peut citer :

- L'Antibiothérapie : les patients sous antibiotiques présentent un fort risque d'ICD car les antibiotiques vont agir en perturbant le microbiote intestinal facilitant ainsi l'implantation de *Clostridium difficile*. Les antibiotiques associés à un risque accru d'ICD sont les fluoroquinolones, l'amoxicilline, l'ampicilline, les céphalosporines et la clindamycine.

Les trois derniers antibiotiques cités seraient impliqués dans 90% de cas hospitalisés pour ICD. ^[21] ^[22]

- L'âge et comorbidités : l'âge avancé généralement défini comme étant supérieur à 65 ans (Figure 9) est un facteur de risque majeur dans la survenue d'une infection à *Clostridium difficile* en raison de la présence à cet âge de pathologies sous-jacentes plus sévères comme les cancers, les pathologies rénales et cardiovasculaires etc.... ^[24]

- Le déficit immunitaire : l'immunodépression est également un facteur de risque de survenue d'une ICD en raison du faible taux d'IgG anti- toxine A observé lors de la réponse immunitaire des patients immunodéprimés. [25]
- La chimiothérapie : les chimiothérapies anticancéreuses par méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide ou 5-fluouracile sont des facteurs favorisant le développement d'ICD.
- Les traitements médicamenteux qui modifient l'écosystème digestif ou la motilité intestinale comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les laxatifs et les ralentisseurs de transit intestinal. En effet, le risque de rechute d'une ICD est augmenté de 42% chez un patient traité par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).
- Les séjours hospitaliers de longue durée ou répétés [27] Risque d'acquisition de *Clostridium difficile* par promiscuité avec des patients porteurs ou par contact avec le personnel soignant et par manque d'hygiène de l'environnement hospitalier (mains, locaux et matériel). Selon Spencer, 50 % des patients sont porteurs de la bactérie après quatre semaines d'hospitalisation. [26]
- Les interventions chirurgicales gastro-intestinales [22]
- L'alimentation entérale par sonde nasogastrique car elle entraîne une pullulation microbienne favorable à l'apparition de *Clostridium difficile*.

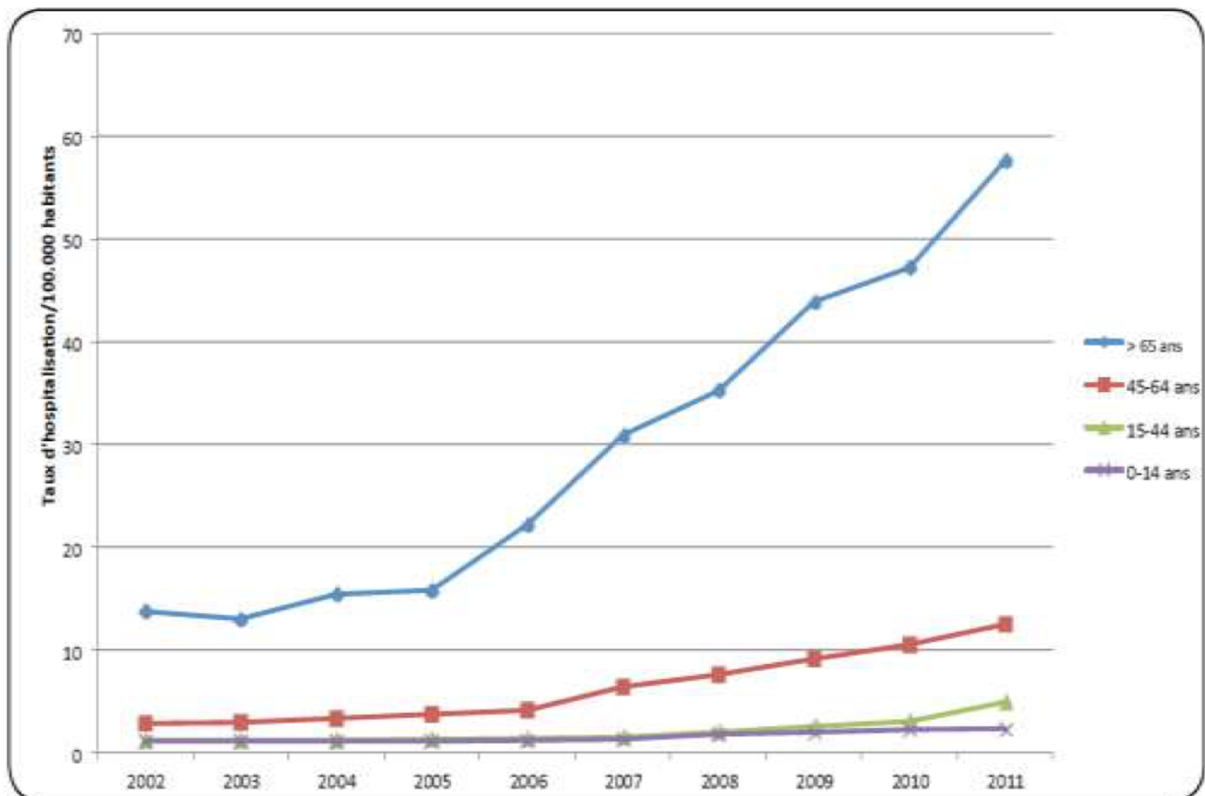


Figure 9: Évolution de l'incidence des ICD en fonction de l'âge ^[23]

I.6 DIAGNOSTIC CLINIQUE [28]

Le tableau clinique des infections à *Clostridium Difficile* est très variable et repose sur un large spectre de symptômes de différente gravité allant du portage asymptomatique à une simple diarrhée, non sanglante, sans altération de l'état général jusqu'à la colite pseudomembraneuse.

I.6.1 Portage asymptomatique

On retrouve un portage asymptomatique de *Clostridium difficile* chez seulement 3% de la population adulte saine et 1% de patients adultes asymptomatiques sont porteurs de toxines dans les selles.

En revanche, la fréquence du portage asymptomatique de souches toxinogènes est beaucoup plus élevée dans la population des nouveau-nés et celle des patients hospitalisés.

En effet cette dernière peut atteindre 5 à 70% dans une population de nourrissons et 10 à 25% dans une population de patients hospitalisés.

I.6.2 Diarrhée simple

Le principal signe clinique est une diarrhée modérée, pourvue d'une odeur nauséabonde, sans glaire, ni sang visible pouvant être accompagnée par une fièvre modérée et sans altération de l'état général.

Cette diarrhée survient trois à sept jours après le début du traitement par antibiotiques et peut durer jusqu'à plusieurs semaines. C'est pourquoi l'arrêt de l'antibiothérapie mise en cause entraîne une amélioration clinique en l'espace de 2 à 3 jours dans près de 25% des cas. ^[30]

Il est à noter également que l'on rencontre cette diarrhée simple le plus souvent chez l'enfant et chez l'adulte sans comorbidité associée.

I.6.3 Colite pseudomembraneuse (CPM)

La colite pseudomembraneuse est une forme sévère de l'infection à *Clostridium difficile*. Il s'agit d'une infiltration inflammatoire intense de la muqueuse du côlon et du rectum. Elle débute par une diarrhée liquide abondante non sanglante souvent accompagnée de forte fièvre (39,5 à 40,5°C) et de douleurs abdominales diffuses dans 70% des cas.

Au niveau des paramètres biologiques, on assiste à une augmentation de la CRP et une hyperleucocytose souvent supérieure à 20000/mm³. [29]

L'examen endoscopique révèle une muqueuse colique tapissée de plaques jaunes surélevées éparses ou confluentes selon l'évolution de l'infection. Ces plaques correspondent à des pseudomembranes formées de mucus, de fibrine, de leucocytes et de débris cellulaires (Figure 10). [29]

Ces pseudomembranes sont la cause d'ulcérations évoluant en nécrose superficielle de la muqueuse.

La complication la plus grave de la colite pseudomembraneuse est le mégacôlon toxique (Figure 11), qui peut donner lieu à une perforation intestinale et nécessiter une colectomie. Cette complication peut entraîner le décès du patient si ce dernier n'est pas pris en charge à temps.

Il s'agit là d'une urgence chirurgicale.

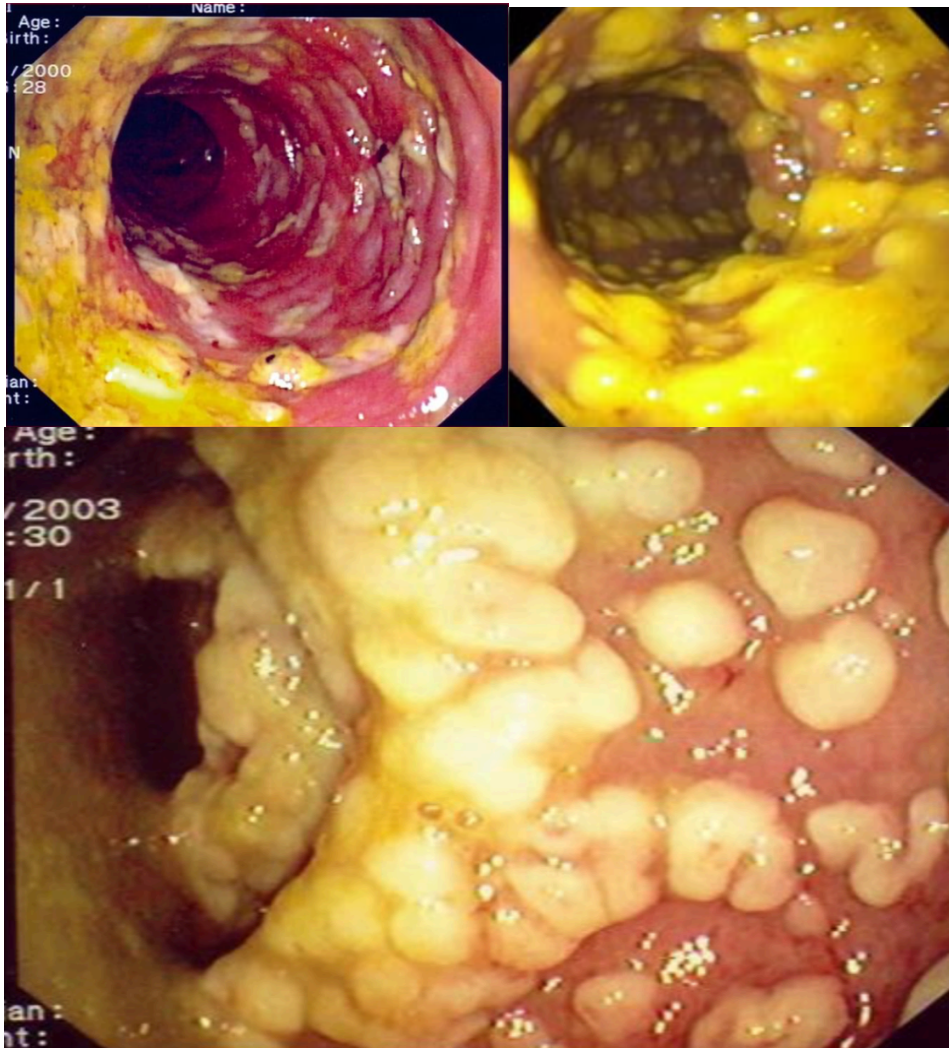


Figure 10: Aspect endoscopique d'une colite pseudomembraneuse : muqueuse recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes) [48] [49]

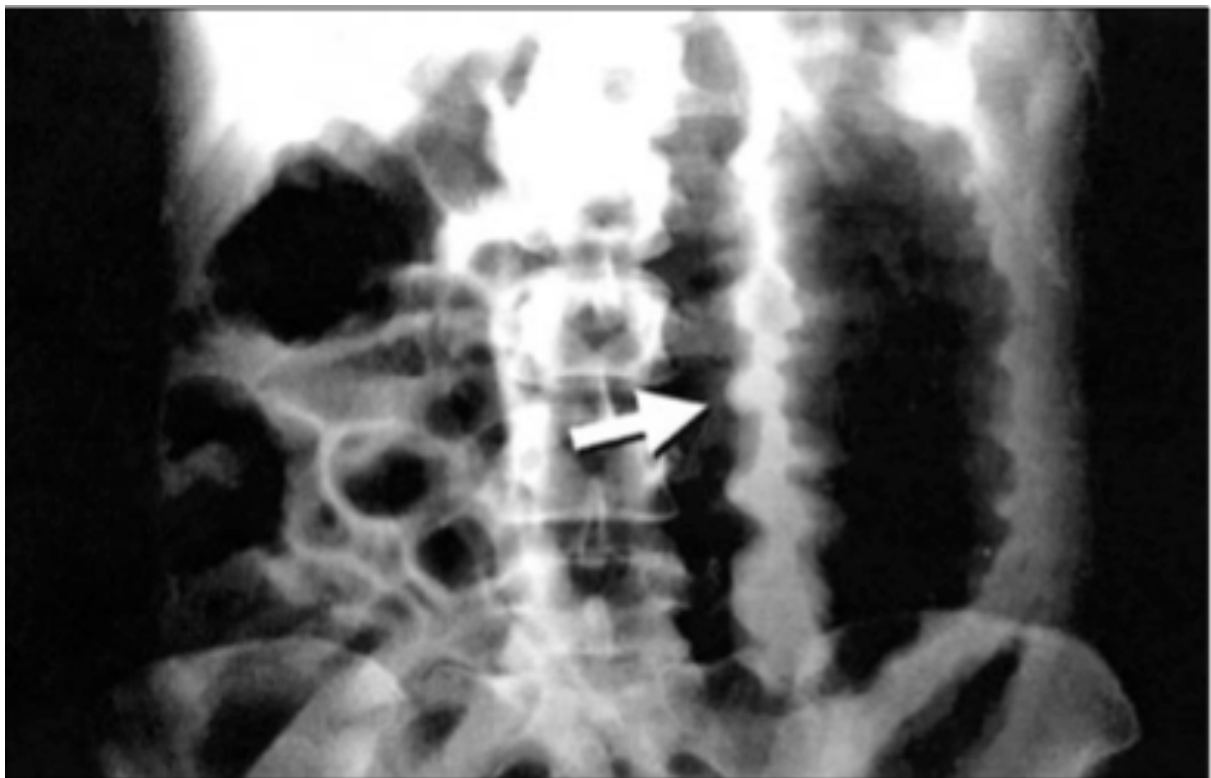


Figure 11: Radiographie d'un mégacôlon toxique : On parle de mégacôlon toxique lorsque le diamètre du colon transverse excède six centimètres de diamètre au niveau du cliché de l'abdomen sans préparation ^[50]


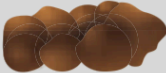



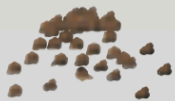

I.7 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic initial des infections à *Clostridium difficile* est basé sur la clinique puis afin de confirmer ce diagnostic on procède à un isolement de la bactérie et à une détection des toxines à partir de selles diarrhéiques. [31]

Le dépistage de *Clostridium difficile* ou de ses toxines doit être réalisé sur des selles diarrhéiques recueillies chez des patients hospitalisés présentant une diarrhée potentiellement infectieuse ou ayant suivi une antibiothérapie et présentant un tableau clinique en faveur d'une ICD.

Le prélèvement est donc automatique chez tout malade souffrant de diarrhée associée aux soins et s'effectue alors :

- Si les selles ont un aspect de type 5,6,7 sur l'échelle de Bristol (Figure 12),
- Et qu'au moins 3 selles molles ou liquides soient émises par 24 heures ou moins.

Type	Description	Image
Type 1	Boules dures séparées, ressemblant à des noix	
Type 2	Forme de saucisse mais grumeleuse	
Type 3	Aspect de saucisse ou de serpent mais craquelée en surface	
Type 4	Aspect de saucisse ou de serpent, lisse et molle	
Type 5	Morceaux mous clairement séparés les uns des autres	
Type 6	Selle pâteuse avec des bords non distincts, molle	
Type 7	Entièrement liquide	

D'après Lewis SJ, Heaton KW. Scand J Gastroenterol 1997

Figure 12: Échelle de Bristol présentant l'aspect et la consistance des selles ^[51]

Concernant la conservation des selles, ces dernières doivent être conservées à plus de 4 °C et ne doivent en aucun cas être conservées à température ambiante pendant plus de 2 heures.

En revanche, la congélation/décongélation provoque une dégradation des toxines selon Freeman et Wilcox (Freeman & Wilcox, 2003).

I.7.1 Diagnostic microbiologique des infections à *Clostridium difficile*

Les différentes techniques de diagnostic des infections à *Clostridium difficile*, reposant sur la mise en évidence microbiologique de cette dernière dans les selles en identifiant la bactérie ou en détectant ses toxines, sont :

- La détection des bactéries *C. difficile* en recherchant la GDH par technique immuno-enzymatique dans les selles
- La mise en évidence de *C. difficile* par mise en culture toxigénique
- La détection des toxines de *C. difficile* en recherchant les toxines par technique immuno-enzymatique
- La détection des toxines de *C. difficile* par test de cytotoxicité
- La détection des gènes codant les toxines de *C. difficile* par PCR

I.7.1.1 Détection de la bactérie *C. difficile* par dosage immuno-enzymatique de la Glutamate déshydrogénase (GDH) ^[32]

La glutamate déshydrogénase (GDH) est une enzyme produite en grande quantité par *Clostridium difficile*.

Elle est détectée dans les selles par un test immuno-enzymatique. Lorsque ce test est négatif, il peut être utilisé pour exclure une ICD selon Eckert car ce dernier présente une valeur prédictive négative élevée de plus de 99%.

En revanche, lorsque le test immuno-enzymatique est positif, il devra être confirmé par un deuxième test d'amplification des acides nucléiques ou immuno-enzymatique (IEA) recherchant les toxines car la GDH ne permet pas de déterminer le caractère toxigène ou non de la souche détectée. En effet, la GDH reste une technique peu spécifique car elle détecte les souches toxigènes et non toxigènes de *C. difficile*.

I.7.1.2 Mise en évidence de *C. difficile* par mise en culture toxigénique^[34]

Cette méthode, considérée comme étant une méthode de référence de par sa sensibilité élevée pour le diagnostic des ICD, se fait en deux étapes :

La première étape consiste à isoler une souche de *Clostridium difficile* puis la seconde consiste à déterminer son pouvoir toxigène. Cette seconde étape se fait soit par le test de cytotoxicité, soit par les méthodes de dosage immuno-enzymatique des toxines ou par PCR détectant les gènes des toxines. Les avantages de cette méthode sont qu'elle permet de réaliser un antibiogramme et d'effectuer également un typage des souches de *Clostridium difficile*.

Cependant l'inconvénient de cette méthode est qu'elle est particulièrement longue et peu spécifique dans le sens où elle permet la détection des porteurs asymptomatiques de souches toxigènes.

I.7.1.3 Détection des toxines de *C. difficile* par technique immuno-enzymatique^[33]

Il s'agit d'un test simple et rapide (20 minutes) permettant de détecter les toxines A et B de *Clostridium difficile*.

En effet, les toxines A et B sont détectées à l'aide d'anticorps monoclonaux présents sur un support solide (Figure 13).

L'avantage de ce test est qu'il présente une très bonne spécificité supérieure à 97% mais son inconvénient est que sa sensibilité reste faible (52-66%) comparée à d'autres techniques tel que le test de cytotoxicité.

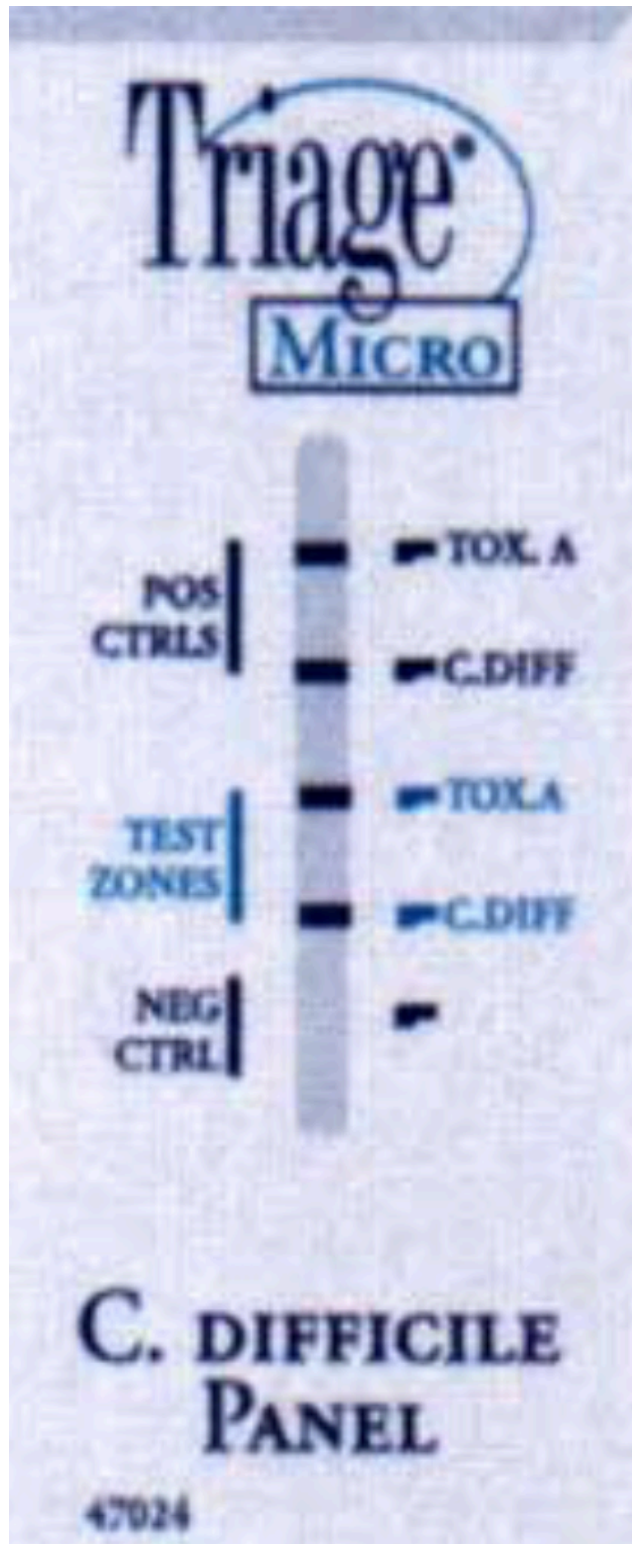


Figure 13: Exemple de test rapide unitaire immuno-enzymatique détectant la toxine A ^[52]

I.7.1.4 Détection des toxines de *C. difficile* par test de cytotoxicité ^[34]

Ce test, considéré comme méthode de référence, repose sur la détection de l'effet cytopathogène (ECP) de la toxine B à partir d'échantillons de filtrat de selles dans une culture cellulaire (Figure 14). Il nécessite une confirmation par un test de neutralisation de cet ECP par l'ajout d'un antisérum constitué d'anticorps antitoxines de *Clostridium difficile* (Planche et al., 2013).

L'avantage de ce test est qu'il présente une bonne sensibilité et spécificité faisant de ce test une méthode de référence.

Cependant l'inconvénient de ce test est que sa réalisation est particulièrement longue (24 à 48H).



Figure 14: Observation de l'effet cytopathogène (ECP) de la toxine B de *C. difficile* à droite correspondant à une ballonnisation des cellules avec arrondissement du noyau et effondrement du cytoplasme après dépôt d'un filtrat de selles sur les cellules comparée à l'observation de gauche correspondant à un tapis cellulaire normal. ^[53]

I.7.1.5 Détection des gènes codant les toxines de *C. difficile* par PCR ^[36]

Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire qui permet de détecter par amplification des acides nucléiques (PCR) le gène de la toxine B directement dans un échantillon de selles liquides.

Cette technique est rapide (2 heures), très sensible et spécifique de la présence de *Clostridium difficile* toxinogène.

Cependant sa bonne spécificité est contestée car cette dernière détecte également les porteurs de souches toxinogènes dont les gènes codant pour les toxines ne sont pas activés. Un autre inconvénient de cette technique est que sa réalisation reste très coûteuse.

Pour corriger les défauts de spécificité ou de sensibilité des tests énoncés ci-dessus, les recommandations américaines et européennes suggèrent l'utilisation d'un algorithme combinant deux ou trois méthodes successives (Figure 15). On procède alors à un premier test de screening généralement il s'agit du test immuno-enzymatique détectant la GDH puis on utilise une méthode de référence plus précise ou une PCR.

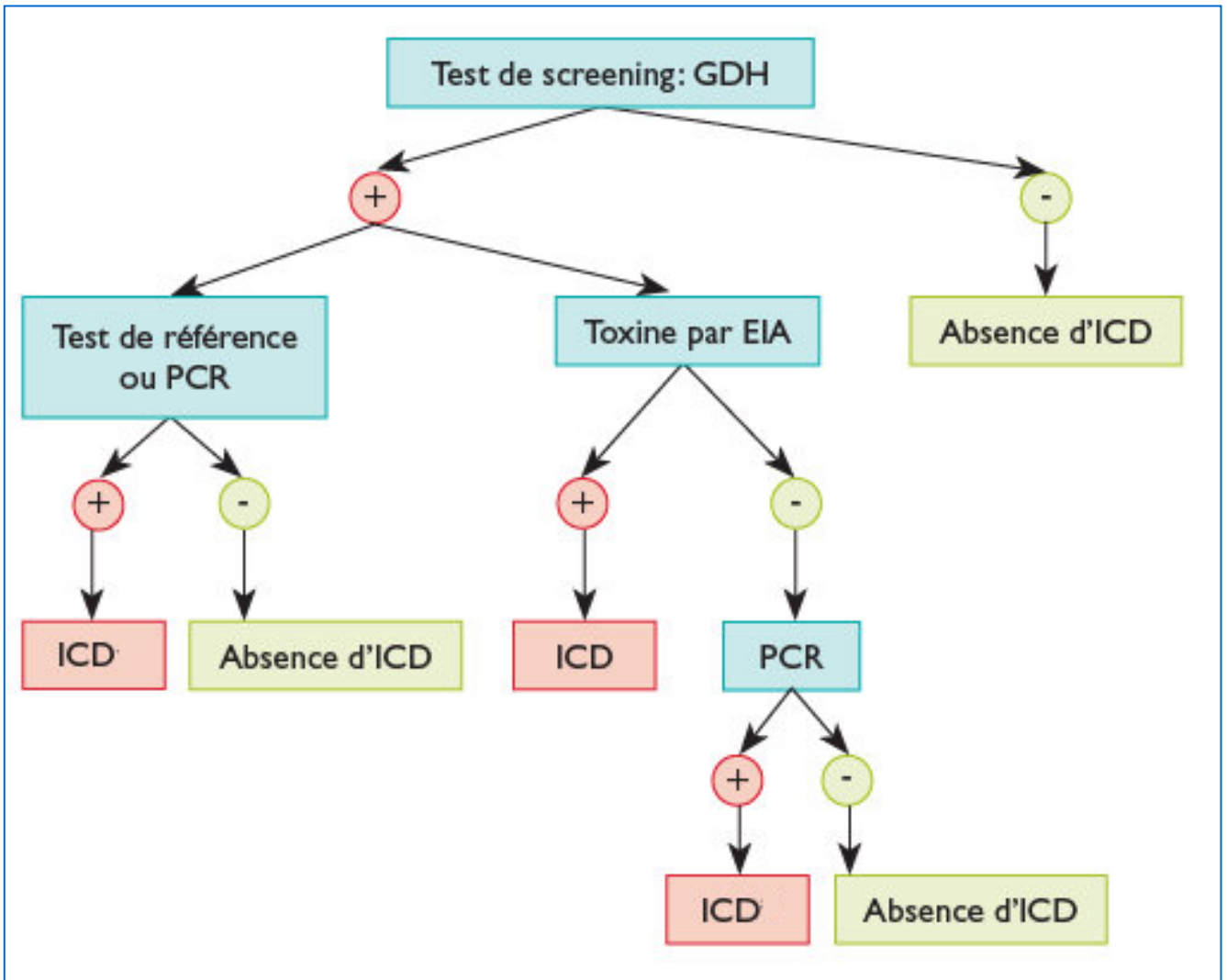


Figure 15: Algorithme utilisé pour le diagnostic des infections à *C. difficile* ^[54]

ICD : Infection à *C. difficile*

EIA : *Enzyme immunoassay*

GDH : Glutamate Déshydrogénase

I.7.2 Diagnostic endoscopique des infections à *Clostridium difficile*

Le diagnostic des infections à *Clostridium difficile* repose également sur la présence de pseudomembranes au cours d'un examen endoscopique ou histologique.

Cependant l'examen endoscopique reste un examen qui manque de sensibilité car les pseudomembranes ne sont pas systématiquement présentes en cas de diarrhée simple ou au stade initial de la maladie.

C'est pourquoi un résultat négatif ne peut pas exclure une infection à *Clostridium difficile*.

De plus il s'agit d'un examen invasif et long c'est pourquoi le diagnostic endoscopique est principalement utilisé pour confirmer les cas de colite pseudomembraneuses. [35]

I.8 TRAITEMENT

Le traitement des infections à *Clostridium difficile* varie en cas de premier épisode ou de récurrence : [37]

I.8.1 Traitement du premier épisode

Le traitement du premier épisode d'une ICD repose sur l'administration de métronidazole considéré comme antibiothérapie de première intention pour des épisodes initiaux sans gravité avec comme posologie utilisée 500 mg per os trois fois par jour pendant dix jours.

Par contre s'il s'agit d'épisodes initiaux d'ICD sévères ou si observation d'une évolution défavorable, le traitement repose alors sur l'administration de

vancomycine avec comme posologie 125 mg per os quatre fois par jour pendant dix jours.

En effet, la vancomycine est l'antibiothérapie de seconde intention en cas de contre-indication au métronidazole.

La vancomycine est également administrée par voie entérale (lavement ou sonde nasogastrique) à raison de 500mg quatre fois par jour pendant dix jours en association avec du métronidazole par voie intraveineuse à raison de 500mg/8h pendant dix jours également pour les épisodes initiaux d'ICD compliqués.

La vancomycine reste alors le traitement privilégié des formes d'ICD sévères cependant il demeure plus coûteux que le métronidazole et présente un risque de sélection plus élevée des bactéries résistantes à la vancomycine.

En cas d'échec de traitement de ces deux antibiotiques ou de complications graves (mégacôlon toxique, perforation du côlon, occlusion intestinale grave), la colectomie doit être envisagée.

I.8.2 Traitement des récurrences

Les récurrences demeurent très fréquentes de 10 à 30 % à la suite d'un premier épisode d'ICD traité. En effet, les récurrences surviennent en moyenne dans les huit jours suivant la fin du traitement du premier épisode.

Elles sont provoquées soit par une infection d'une nouvelle souche de *Clostridium difficile* différente de celle contractée lors du premier épisode ou soit par une infection de la même souche bactérienne que le premier épisode et dans ce cas cela montre l'inefficacité du traitement initial.

Le traitement pour une première récurrence d'ICD est le métronidazole 500mg pendant dix jours.

Il est important de noter que le métronidazole ne sera pas indiqué au-delà de cette première rechute en raison de sa neurotoxicité cumulée potentielle (Cohen et al. SHEA / IDSA, 2010).

En cas d'intolérance au métronidazole la vancomycine sera alors administrée par voie orale.

Dans le cas d'une seconde récurrence ou de récurrences multiples, le traitement de choix est la vancomycine per os à posologie dégressive (ESCMID, 2009, SHEA/IDSA, 2010) 125mg quatre fois par jour pendant dix jours puis 125mg deux fois par jour pendant dix jours et enfin 125mg/j pendant dix jours.

Ce même traitement peut être administré à doses intermittentes à raison de 125mg tous les 3 jours pendant une durée de 14 jours.

Récemment approuvé contre les infections à *Clostridium difficile* récidivantes, la fidaxomicine est également prescrite par voie orale à raison de 200mg deux fois par jour pendant dix jours. Elle est notamment indiquée aux sujets à haut risque de récurrence multiples comme les sujets immunodéprimés, les patients sous administration concomitante d'antibiotiques, les patients présentant une ICD récurrente et les sujets très âgés. (Crook et al., 2012). [38]

I.8.3 Autres traitements : nouvelles approches thérapeutiques [39]

Bien que les protocoles de traitements des infections à *Clostridium difficile* soient bien définis dans les principales recommandations européennes et américaines, la gestion de la récurrence d'une infection à *Clostridium difficile* demeure un problème de santé majeur.

C'est pourquoi les récurrences à *Clostridium difficile* font l'objet de nombreux travaux de recherche portant sur l'étude d'une variété de traitements prometteurs tels que les injections d'immunoglobulines par voie intraveineuse, l'administration de probiotiques, la transplantation de microbiote fécale ou bactériothérapie fécale et enfin la vaccination.

- Les injections d'immunoglobulines humaines par voie intraveineuse sont riches en anticorps antitoxines A et B et peuvent alors être utilisées en association avec la vancomycine pour traiter les formes d'ICD avec complications.
- L'usage des probiotiques plus précisément la souche *Saccharomyces boulardii* à raison de un gramme par jour pendant quatre semaines a démontré son efficacité lors d'ICD traitées par antibiothérapie également car *Saccharomyces boulardii* provoquerait la protéolyse des toxines A et B ainsi que de leurs récepteurs. ^[41]
- La transplantation de microbiote fécale consiste à prélever la flore intestinale provenant des selles d'un donneur sain afin de la transplanter chez le sujet infecté par sonde nasogastrique, coloscopie ou par lavement.

Cette nouvelle stratégie thérapeutique a fait apparaître des résultats prometteurs car elle permettrait d'interrompre les rechutes des ICD en restaurant une flore intestinale normale empêchant ainsi la croissance de *C. difficile*. Cette nouvelle approche thérapeutique sera détaillée dans la seconde partie. ^[40]

- Un vaccin contre les ICD est en développement en phase II d'essai aux États-Unis et au Royaume-Uni. Il permettrait de prévenir les rechutes d'ICD après un épisode initial en utilisant l'anatoxine afin de produire des anticorps capables de neutraliser les effets des toxines A et B.

I.9 MESURES PROPHYLACTIQUES DES ICD

Les mesures prophylactiques des ICD permettent la diminution de la prévalence des infections à *Clostridium difficile* dans les services hospitaliers. Elles reposent sur les recommandations suivantes :

- L'utilisation prudente et rationnelle de l'antibiothérapie
- La prescription raisonnée des antibiotiques (→ audits réguliers évaluant cette recommandation) ^[42]
- L'isolement géographique des patients infectés par *Clostridium difficile* si possible pendant toute la durée de l'épisode diarrhéique
- Le respect strict des règles d'hygiène des mains en effectuant des lavages soigneux régulièrement avec un savon antiseptique de type *Chlorhexidine* par exemple actif sur les spores dans les services hospitaliers particulièrement après contact avec un patient de long séjour ^[44]
- Le port de gants systématique pour tout soin effectué auprès de patient infecté ^[43]
- La désinfection quotidienne des locaux au moins deux fois par jour afin de diminuer la dissémination du germe dans le milieu environnant du patient avec une solution à base d'hypochlorite ou d'autres agents de nettoyage sporicides ^[43]
- L'usage de thermomètres jetables ^[43]



**TRANSPLANTATION DE
MICROBIOTE FECAL ET SON
INTERET DANS LA PRISE
EN CHARGE DES ICD**



II. TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL ET SON INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DES ICD

Dans cette seconde partie, il est important de définir la notion de microbiote intestinal de même que son état de dysbiose ainsi que ses fonctions pour bien comprendre l'intérêt de la transplantation de microbiote fécal dans la prise en charge des ICD.

II.1 LE MICROBIOTE INTESTINAL

II.1.1 Définition et composition ^[55]

Le microbiote intestinal est défini comme étant un écosystème regroupant un ensemble de micro-organismes unicellulaires comme les bactéries, les virus, les levures et les parasites qui sont non pathogènes.

Ces micro-organismes non seulement colonisent cet écosystème au niveau de notre tube digestif mais sont également responsables de nombreuses fonctions essentielles au maintien de notre santé.

En effet, les micro-organismes colonisent ce microbiote selon un gradient de concentration croissant, de l'estomac vers le côlon distal la concentration de bactéries présentes augmente de manière significative (Figure 16).

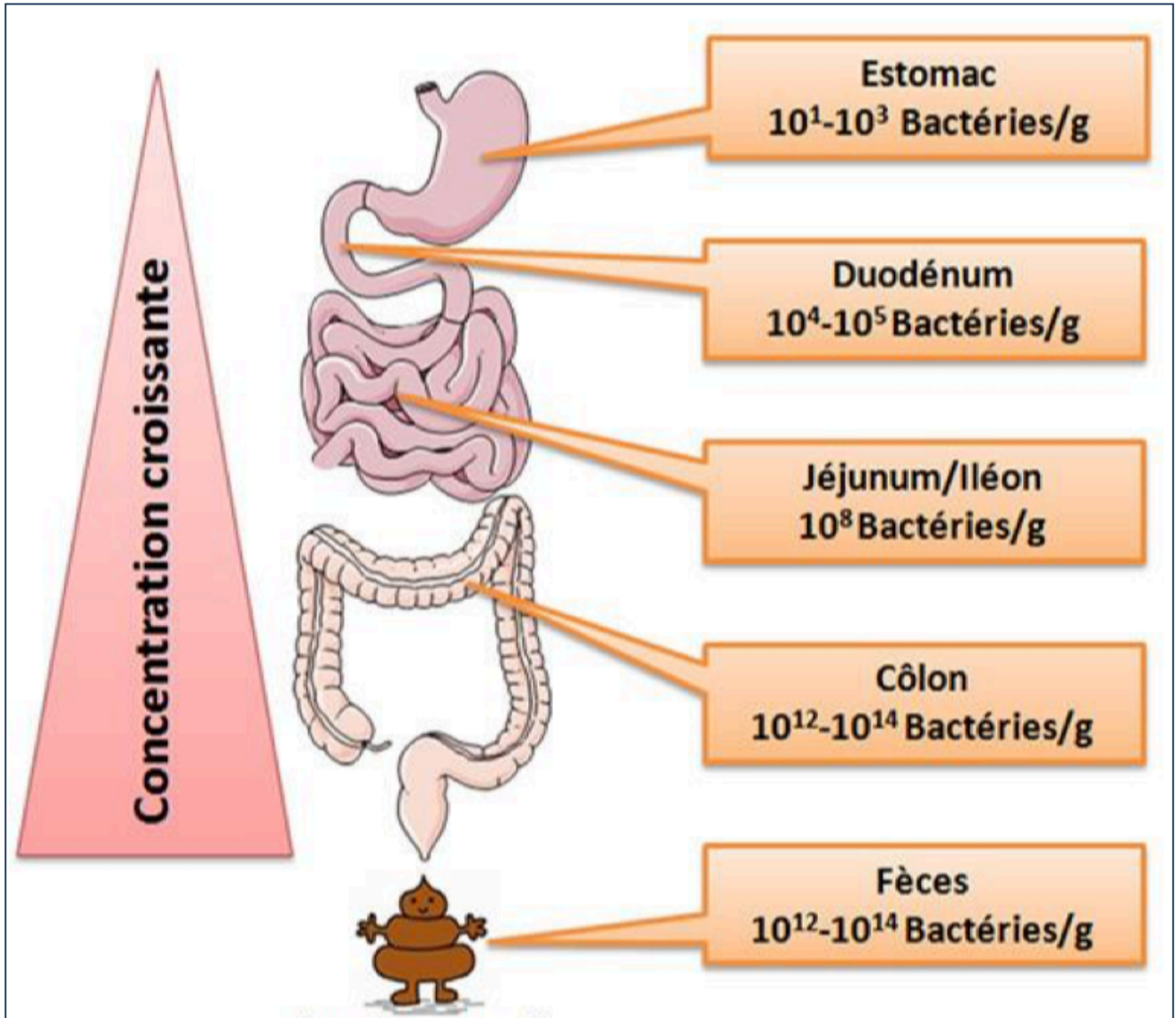


Figure 16: Répartition des densités bactériennes le long du tractus digestif^[56]

Le microbiote intestinal se compose de 100 000 milliards de bactéries soit dix fois plus environ que le nombre de cellules d'un corps humain.

Le microbiote intestinal humain pèse environ deux kilogrammes et comporte cent cinquante fois plus de gènes que le génome humain.

Le microbiote varie le long du tractus digestif non seulement quantitativement, comme on a pu le constater au niveau de la répartition des densités bactériennes le long du tube digestif, mais aussi qualitativement. (Figure 17)

En effet, les bactéries dominantes du microbiote intestinal peuvent être réparties selon 3 phyla bactériens majeurs qui sont les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria* (Barbut et Joly 2010) :

- Le phylum des *Firmicutes* est constitué de bactéries à Gram positif. Il représente plus de la moitié des bactéries présentes dans le microbiote. Ce phylum est organisé en trois classes de bactéries, dont la classe des *Clostridia* contenant les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*. Cette classe représenterait 14 à 31% des bactéries totales. La seconde classe de ce phylum est la classe des *Mollicutes* représentée par les bactéries du genre *Mycoplasma*. Et enfin la troisième classe est la classe des *Bacilli* représentée par les genres *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* et *Streptococcus*.^[57]
- Le phylum des *Bacteroidetes* est constitué de bactéries à Gram négatif des genres *Bacteroides* et *Prevotella*. Ce phylum représenterait 30 à 42% de la population bactérienne.

- Le phylum des *Actinobacteria* est constitué de bactéries à Gram positif des genres *Bifidobacterium*, *Actinomyces* et *Mycobacterium*. Ce phylum représenterait 10% des bactéries totales. [58]

D'autres bactéries sont retrouvées en faible quantité dans le microbiote, il s'agit des bactéries anaérobies facultatives du phylum des *Proteobacteria*, contenant l'ordre des *Entérobacterales*.

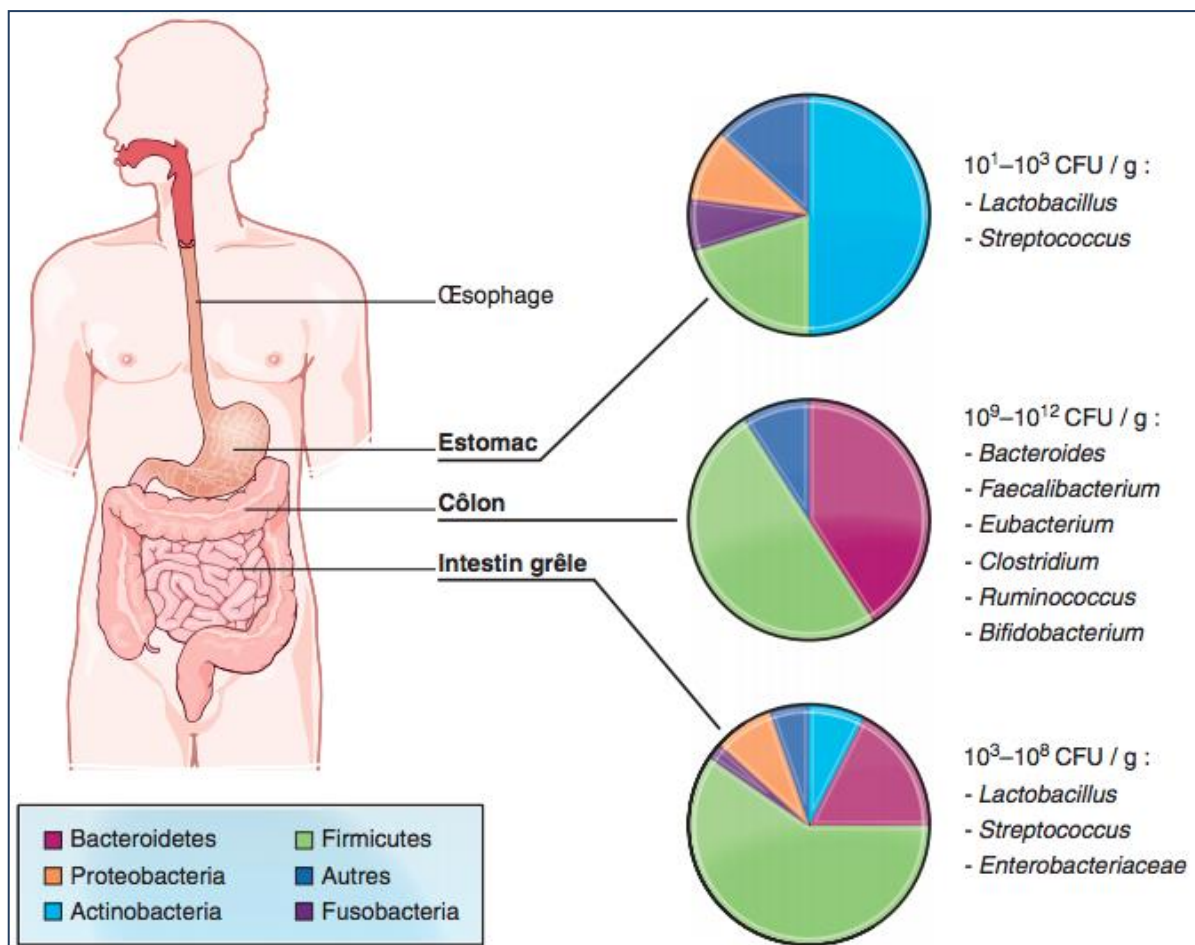


Figure 17: Variabilité qualitative et quantitative du microbiote intestinal le long du tractus digestif [59]

La composition du microbiote intestinal varie énormément selon chaque individu, selon l'âge ^[60] et enfin selon les différents stades de la vie ^[61]. A chaque individu correspond une diversité bactérienne dominante unique et stable dans le temps (Zoetendal et coll.).

Cependant la composition du microbiote peut être altérée temporairement et de manière réversible par plusieurs facteurs endogènes tels que le mucus, le pH intraluminal, le péristaltisme de l'intestin, le système immunitaire mais aussi des facteurs exogènes tels que l'alimentation, les pesticides, le rythme circadien, les médicaments (les antibiotiques particulièrement), le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse) et l'environnement (la localisation géographique pays industrialisés ou pays en voie développement). ^[62]

II.1.2 Les Fonctions du microbiote intestinal dans l'organisme ^[63]

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans les fonctions physiologiques de l'organisme tels que les fonctions métaboliques, digestives, immunitaires et neurologiques. C'est pourquoi dans la communauté scientifique, le microbiote intestinal est qualifié de « deuxième cerveau ».

II.1.2.1 Fonction de barrière

Le microbiote intestinal jouerait un rôle de barrière de protection au niveau digestif plus précisément à la surface de la muqueuse intestinale en empêchant la recolonisation par les souches pathogènes. En effet, cette protection résulte d'une adaptation des bactéries du microbiote dominant à leur écosystème intestinal en se fixant à des sites d'adhérence. C'est pourquoi il est difficile pour des bactéries pathogènes de s'y implanter simultanément. De plus les bactéries du microbiote dominant stimulent la synthèse de peptides antimicrobiens par les

cellules de l'épithélium intestinal telles que les bactériocines qui empêchent la prolifération de certaines bactéries pathogènes par effet bactéricide ou bactériostatique.

Lorsque cette barrière est altérée, cette muqueuse intestinale n'est plus suffisamment étanche et peut laisser passer des toxines, des virus ou des bactéries.

Le microbiote participerait également au renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, à la production de mucus, à la vascularisation épithéliale et l'activité enzymatique de la muqueuse.

II.1.2.2 Fonction métabolique

Les bactéries de notre microbiote intestinal auraient également une fonction métabolique en transformant les aliments consommés en métabolites assimilables par notre organisme. En effet, les bactéries du microbiote intestinal sont indispensables à la fermentation des résidus alimentaires non digestibles et jouent également un rôle fondamental dans la synthèse de vitamines comme la biotine, la vitamine K et folate. Elles joueraient également un rôle majeur dans le métabolisme des carcinogènes et la production d'énergie pour l'hôte, l'absorption d'ions ainsi que la dégradation du cholestérol en coprostanol éliminé dans les fèces car non absorbé (Figure 18).

De plus le microbiote puise son énergie dans les glucides et les protéines ingérés mais non digérés en les utilisant comme principaux substrats.



Figure 18: Observation au microscope électronique de bactéries du microbiote intestinale effectuant la dégradation du cholestérol ^[63]

II.1.2.3 Fonction immunitaire

Les bactéries de notre microbiote intestinal auraient également une fonction immunitaire en jouant un rôle primordial dans le développement de notre système immunitaire, muqueux et général ainsi que dans la maturation immunitaire adaptative intestinale. En effet, l'étude des souris sans microbiote dits axéniques a démontré que le système immunitaire était moins développé chez ce genre d'animaux. Cette démonstration fait suite à l'observation de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal, mais aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Des zones lymphocytaires atrophiées ont également été observées chez ces souris axéniques. Les bactéries de notre microbiote auraient alors la capacité de prévenir le développement de maladies inflammatoires et de susciter l'inflammation. Le microbiote intestinal est alors à l'origine de réponses pro-inflammatoires et anti- inflammatoires.

II.1.3 Dysbiose et pathologies associées

La dysbiose correspond à un déséquilibre de la symbiose microbiote-hôte. En effet, ce déséquilibre serait à l'origine de la perte de la fonction barrière du microbiote entraînant une restructuration de ce dernier provoquant ainsi une multitude de pathologies dont la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, les infections à *Clostridium difficile*, l'obésité et le diabète.

Afin de rétablir cette symbiose microbiote-hôte, plusieurs moyens thérapeutiques sont actuellement utilisés jouant un rôle bénéfique tels que :

- Les probiotiques : généralement bactéries ou levures non pathogènes administrées par voie orale capable de restaurer le microbiote intestinal tels que *Lactobacillus acidophilus*, *L casei*, *Saccharomyces*.^[64]

- Les prébiotiques : composants alimentaires non digestibles permettant la croissance de certaines bactéries.
- Les symbiotiques : combinaison de prébiotiques et probiotiques.
- L'alimentation : une bonne alimentation saine et équilibrée favoriserait le développement de bactéries bénéfiques pour le microbiote intestinal.
- Certains antibiotiques : agissent en bloquant le développement de bactéries néfastes en empêchant la formation de leurs enveloppes protectrices à savoir leurs membrane et paroi.
- La transplantation de microbiote fécal : nouvelle approche thérapeutique dans la prise en charge des pathologies qui repose sur l'administration d'une préparation de selles issue d'un donneur sain à un patient infecté. En effet, le microbiote sain du donneur est introduit dans l'intestin patient par voie orale (sous forme de gélules), par sonde, par coloscopie ou lavement. Cette approche thérapeutique permettrait de reconstituer le microbiote perturbé du patient receveur en rétablissant les fonctions indispensables de la flore intestinale permettant ainsi au patient de lutter contre les bactéries pathogènes.^[65]

La transplantation de matière fécale a démontré sa très grande efficacité dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*.

L'implication de cette nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des ICD fera l'objet de la prochaine partie de cette thèse et sera abordée plus en détail.

II.2 LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL

II.2.1 Historique ^[66]

La transplantation de microbiote fécal est utilisée depuis le IV^{ème} siècle dans la médecine chinoise traditionnelle pour le traitement de patients souffrant de diarrhée sévère et pour le traitement d'intoxications alimentaires. En effet, cette technique a été décrite pour la première fois il y'a 1700 ans dans le manuel de médecine chinoise « *Handy Therapy of Emergencies* » par le médecin chinois Ge Hong.

Puis au XVI^{ème} siècle, Li Shizhen décrit plusieurs modes de préparation des selles pour la réalisation de la transplantation de matière fécale telles que les solutions fécales fermentées, les suspensions fécales fraîches, ainsi que les préparations de selles sèches.

Plus tard au XVII^{ème} siècle, la transplantation de microbiote fécal a été utilisé sous le nom de « transfaunation » en médecine vétérinaire administrée par voie orale ou rectale pour le traitement de la diarrhée, le traitement des acidoses de la panse et le traitement de la dysenterie bacillaire ou shigellose des animaux d'élevage.

En 1958, le chirurgien américain Ben Eiseman reconnaît l'efficacité de la technique de transplantation de microbiote fécal par voie basse pour le traitement de la colite pseudo-membraneuse suite à une étude fructueuse sur quatre patients traités par des selles administrées par voie colique (lavement) provenant d'un donneur sain. En 1983, l'efficacité du traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* par la transplantation de microbiote fécal a été rapporté par le docteur Anna Schwan dans la revue « *The Lancet* ».

Depuis 2013, l'efficacité de cette technique est reconnue par les sociétés savantes américaines^[96] et européennes^[97] dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* suite à la publication de résultats d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de cette thérapie (Figure 25).

Table 3. CDI severity scoring system and summary of recommended treatments

Severity	Criteria	Treatment	Comment
Mild-to-moderate disease	Diarrhea plus any additional signs or symptoms not meeting severe or complicated criteria	Metronidazole 500 mg orally three times a day for 10 days. If unable to take metronidazole, vancomycin 125 mg orally four times a day for 10 days	If no improvement in 5–7 days, consider change to vancomycin at standard dose (vancomycin 125 mg four times a day for 10 days)
Severe disease	Serum albumin <3g/dl plus ONE of the following: WBC ≥15,000 cells/mm ³ , Abdominal tenderness	Vancomycin 125 mg orally four times a day for 10 days	
Severe and complicated disease	Any of the following attributable to CDI: Admission to intensive care unit for CDI Hypotension with or without required use of vasopressors Fever ≥38.5 °C Ileus or significant abdominal distention Mental status changes WBC ≥35,000 cells/mm ³ or <2,000 cells/mm ³ Serum lactate levels >2.2 mmol/l End organ failure (mechanical ventilation, renal failure, etc.)	Vancomycin 500 mg orally four times a day and metronidazole 500 mg IV every 8 h, and vancomycin per rectum (vancomycin 500 mg in 500 ml saline as enema) four times a day	Surgical consultation suggested
Recurrent CDI	Recurrent CDI within 8 weeks of completion of therapy	Repeat metronidazole or vancomycin pulse regimen	Consider FMT after 3 recurrences

CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, fecal microbiota transplant; IV, intravenous; WBC, white blood cell count

Figure 19: Résultats d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de la TMF dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* publiés par la FDA « *Food and Drug Administration* »^[96]

II.2.2 Définition

La transplantation de matière fécale est une nouvelle approche thérapeutique, reconnue par les sociétés savantes américaines et européennes dans la prise en charge de certaines pathologies telles que les infections à *Clostridium difficile* qui repose sur l'introduction d'une préparation de selles issue d'un donneur sain à un patient receveur.^[67] Cette technique permettrait de rééquilibrer un microbiote intestinal altéré. Actuellement la transplantation de microbiote fécal ne dispose que d'une seule indication documentée et réglementée dans les formes récurrentes multiples d'infections à *Clostridium difficile* qui ne répondent pas à des traitements antibiotiques répétés.^[68]

II.2.3 Statut réglementaire ^[69]

Le statut de la transplantation de microbiote fécal n'est pas le même à l'échelle mondiale.

En effet, des pays européens tels que le Danemark, les Pays-Bas et le Royaume-Uni considère le microbiote fécal comme étant un tissu de l'organisme alors que les États-Unis le considèrent comme étant un médicament. La France quant à elle ne prévoit de statut particulier pour le microbiote fécal si ce n'est qu'il répond à la définition du médicament conformément à l'article L. 5111-1 du code de la Santé Publique (CSP) (Figure 26). Comme le dispose l'article L. 5111-1 du CSP un médicament est défini 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 jour, le microbiote fécal est administré en tant que préparations magistrales et hospitalières ou en tant que médicament expérimental destiné à un essai clinique.

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).

TMF est un médicament.

Figure 20: Statut de la transplantation de matière fécale selon l'article L. 5111-1 du code de la Santé Publique (CSP) ¹⁶⁹

Ces utilisations du microbiote fécal sont bien définies dans un cadre législatif et réglementaire dans le code de la santé publique (article L. 5121-1) (Figure 26).

La réglementation et la sécurité sont assurées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. La préparation des selles destinée à la transplantation du microbiote fécal est obligatoirement réalisée et délivrée conformément aux textes en vigueur par un pharmacien responsable basé au sein d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé désirant réaliser une transplantation de microbiote fécal ayant préalablement reçu l'autorisation par l'ANSM de réaliser la TMF.

II.2.4 Indications ^[70]

A l'heure actuelle, la transplantation de microbiote fécal (TMF) ne dispose que d'une seule et unique indication réglementée et reconnue dans les recommandations américaines ^[96] et européennes ^[97] correspondant au traitement des formes récurrentes multiples d'infections à *Clostridium difficile* ainsi que les formes fulminantes ou graves d'infections à *Clostridium difficile* qui ne répondent pas aux traitements standards par antibiotiques.

La TMF constitue alors une bonne alternative thérapeutique potentielle puisqu'elle permettrait de restaurer la flore intestinale perturbée du patient à cause de l'ICD et des traitements standards par antibiotiques.

C'est pourquoi la TMF est fortement envisagée pour la prise en charge d'une infection à *Clostridium difficile* récidivante chez l'adulte réfractaire à l'antibiothérapie par la vancomycine associée ou non à un autre antibiotique.

Elle est également envisagée à partir de la seconde récurrence d'une ICD ayant entraîné une hospitalisation associée à une morbidité importante.

Et enfin elle peut également faire l'objet d'une prescription en prévention de la survenue d'un épisode d'ICD.

Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

- Une antibiothérapie de 4 jours par vancomycine per os à la dose de 125 à 500 mg, 4 fois par jour.
- Puis une préparation colique par polyéthylène glycol et l'administration de la suspension fécale elle-même. L'administration se fait soit par lavement, soit via une sonde nasoduodénale, soit pendant une coloscopie et enfin soit par la prise de gélules par voie orale.

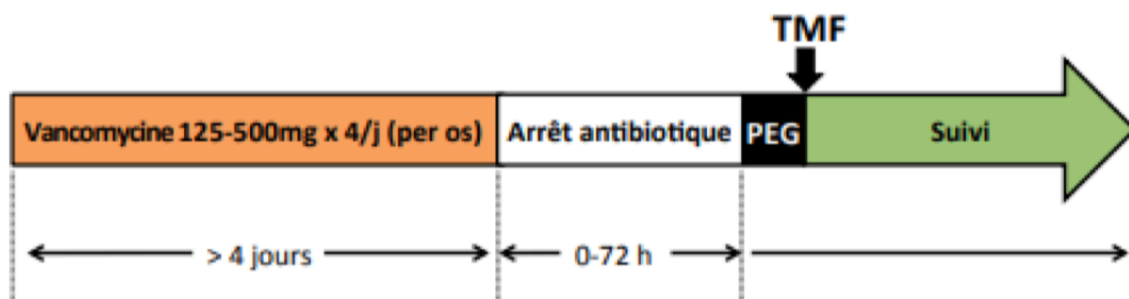


Figure 21: Schéma thérapeutique de TMF pour le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* ^[71]

De nombreuses études sont en cours pour évaluer l'efficacité de la TMF sur d'autres pathologies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable, l'obésité et le diabète ou bien encore les maladies psychiatriques, l'autisme et la maladie de Parkinson.



**MISE EN PLACE
DE LA TMF DANS
UN CHU**



III. MISE EN PLACE DE LA TMF DANS UN CHU ^[72]

- ◆ Préparation de suspension pour transplantation de microbiote fécal pour administration par lavement, sonde nasogastrique ou coloscopie.
- ◆ Préparation de gélules de microbiote pour transplantation fécale dans le cadre des soins courants des infections à *Clostridium difficile*.

Responsabilités ou Personnes compétentes :

- *Pharmacien production et contrôle*
- *Préparateur en Pharmacie Hospitalière*
- *Techniciens de Laboratoire*

III.1 OBJECTIF ^[72]

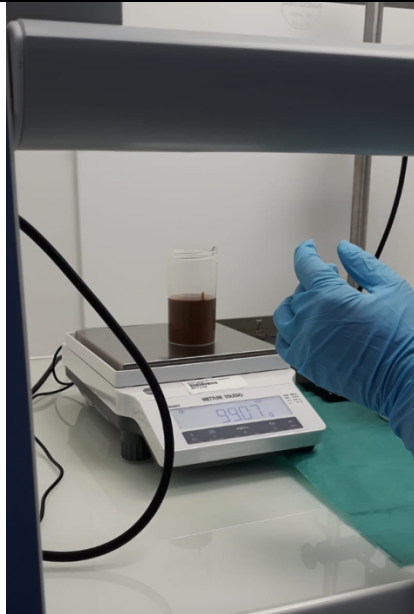
Ce mode opératoire décrit les étapes nécessaires à la réalisation et la dispensation de suspension de microbiote pour transplantation fécal (TMF) dans le cadre de soins courants ainsi que les étapes nécessaires à la réalisation de gélules de microbiote pour transplantation fécale dans le cadre de la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* (ICD) en soins courants.

III.2 MATERIELS ET METHODE ^[72]

	Préparation de suspension pour TMF pour <ul style="list-style-type: none"> ➤ Administration par lavement ➤ Sonde nasogastrique ➤ Coloscopie 	Préparation de gélules de microbiote fécal pour TMF dans le cadre des soins courants des infections à <i>Clostridium difficile</i>
Matières premières	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorure de sodium 0,9% versable 500 ml - Glycérol 99,5% - Selles du patient contrôlé - Pots à Parasitologie 	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorure de sodium 0,9% versable 500 ml - Glycérol 99,5% - Selles du patient contrôlé - Gélules 100% HPMC (hypromellose) de tailles 0 et 00
Équipements	<ul style="list-style-type: none"> - Sorbonne EquipLabo® - Homogénéisateur de type Ultraturax 	<ul style="list-style-type: none"> - Sorbonne EquipLabo® - Multi pipettes - Balance de précision 0,01g - Centrifugeuse réfrigérée - Gélulier manuel et deux plaques 0 et 00 - Homogénéisateur de type Ultraturax + tiges à usage unique
Matériels	Nécessaire à la préparation : <ul style="list-style-type: none"> - Compresse de gaz 10*10 cm - Passoire - Glace pilée (+4°C) contenue dans un bac en polystyrène - 4 pots à parasitologie - Bac blanc plastique - Tubes ependorff - Stylets en plastiques et abaisse langue pour prélèvements 	Nécessaire à la préparation : <ul style="list-style-type: none"> - 1 flacon en verre de 250ml - Tubes Falcon pour centrifugation stériles 50 ml à usage unique - Compresse tissées 10*10 cm - Boîtes de pétri stérile 100*15 mm - 1 béccher en verre 500 ml - 1 éprouvette graduée en verre

	<ul style="list-style-type: none"> - 2 pots à coprologie 1L - Poubelle DASRI - 1 entonnoir à usage unique <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Planches d'étiquettes dédiées - Désinfectants à spectre large (bactéries, virus, champignons) <p>Habillage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Champ stérile, gants en latex non stériles, casaque, masque (usage unique) 	<p>500 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubes endorff - Stylets en plastiques et abaisse langue pour prélèvements - Glace sèche (-80°C) - Glace pilée (+4°C) contenue dans un bac en polystyrène - Pot à coprologie 1 L - Poubelle DASRI - 1 entonnoir à usage unique <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vortex - Planches d'étiquettes dédiées - Désinfectants à spectre large <p>Habillage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Champ stérile - Gants en nitriles non stériles - Casaque - Masque à usage unique 								
<p>Mode opératoire</p>	<p>A réaliser la veille :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparer 1000 ml d'une solution de glycérol à 10% (V/V) dans un flacon en verre de 1000 ml. <table border="1" data-bbox="459 1458 871 1666"> <tr> <td>Glycérol</td> <td>100 ml</td> </tr> <tr> <td>99,5%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NaCl 0,9%</td> <td>QSP 1000 mL</td> </tr> <tr> <td>stérile</td> <td></td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Conserver à 4°C <p>A réaliser le jour même :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réception et contrôle du don : 	Glycérol	100 ml	99,5%		NaCl 0,9%	QSP 1000 mL	stérile		<p>A réaliser la veille :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparer 1 L d'une solution de glycérol à 80% (V/V). - Placer au réfrigérateur jusqu'au lendemain : <ul style="list-style-type: none"> o Le flacon de la solution de glycérol à 80% o Le gélulier : les 100 gélules de taille 0 placées dans le gélulier et 00 placées dans les boîtes à pétri o Les 15 tubes Falcon
Glycérol	100 ml									
99,5%										
NaCl 0,9%	QSP 1000 mL									
stérile										

	<p>dès réception du don, un contrôle préliminaire de la matière première permet de pouvoir passer à l'étape suivante de préparation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparation de l'homogénat des selles avec du glycérol à 10% - Allumer la Sorbonne - Remplir le registre de fabrication et la fiche de fabrication (N° de lot) - Préparer le matériel nécessaire à la fabrication - Compléter la fiche de fabrication avec le N° de lot des matières premières - Procéder à un lavage simple des mains - Mettre un masque, une casaque et des gants non stériles en latex - Protéger la paillasse de la Sorbonne par un champ stérile <p>Sur la paillasse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Noter l'heure de début de la préparation - Peser et mettre dans un pot à coprologie la quantité de selles reçue à l'aide d'une abaisse langue 	<p>A réaliser le jour même :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réception et contrôle du don : dès réception du don, un contrôle préliminaire de la matière première permet de pouvoir passer à l'étape suivante de préparation. - Préparation de l'homogénat des selles avec du glycérol à 80% - Allumer la Sorbonne - Remplir le registre de fabrication et la fiche de fabrication (N° de lot) - Préparer le matériel nécessaire à la fabrication - Compléter la fiche de fabrication avec le N° de lot des matières premières - Procéder à un lavage simple des mains - Mettre un masque, une casaque et des gants non stériles en latex - Protéger la paillasse de la Sorbonne par un champ stérile <p>L'expérience montre que 100g de selles permet de réaliser au moins 100 gélules.</p> <p>Sur la paillasse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Noter l'heure de début de la préparation - Peser et mettre dans un pot à coprologie la quantité de selles
--	--	---



[Photo personnelle]

[73]

- Récupérer un aliquot de 1g de selles pour la fécalothèque à l'aide d'un stylet en plastique dans un tube ependorf étiqueté avec le numéro d'ordre indiquant l'année et le numéro dans la fécalothèque. Exemple : 2018-F01 – A reporter sur la fiche de fabrication

Sous la sorbonne :

- Diluer la totalité de la selle restante 1/6^{ème} (500g) au maximum (à adapter en fonction de la consistance de la selle) de solution de glycérol 10% par 100g de selles en fonction de la consistance de la selle. Celle-ci doit être telle

reçue à l'aide d'une abaisse langue

- Récupérer un aliquot de 1g de selles pour la fécalothèque à l'aide d'un stylet en plastique dans un tube ependorf étiqueté avec le numéro d'ordre indiquant l'année et le numéro dans la fécalothèque. Exemple : 2018-F01 – A reporter sur la fiche de fabrication



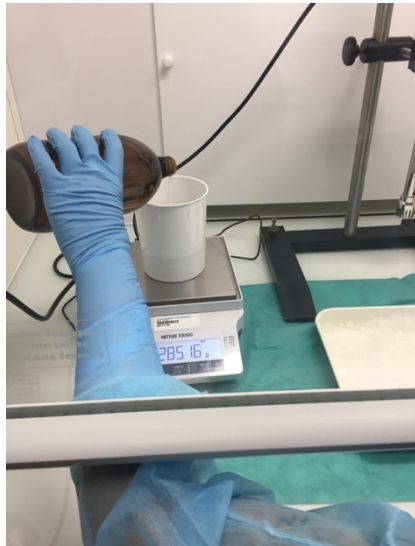
[Photo personnelle]

[73]

Sous la sorbonne :

- Diluer la totalité de la selle restante 1/6^{ème} (500g) de solution de glycérol 80% par 100g de selles en fonction de la

qu'elle soit facile à filtrer



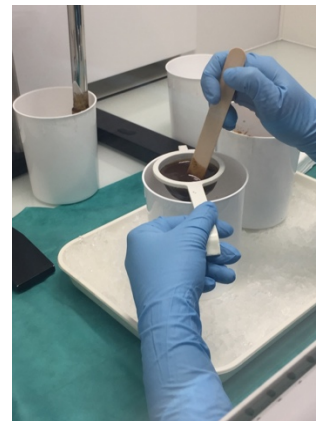
[Photo personnelle]

[73]

- Remettre au réfrigérateur la solution de glycérol à 10%
- Homogénéiser au moyen d'un Ultraturax dédié en évitant la formation de bulles d'air et ce jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

consistance de la selle. Celle-ci doit être telle qu'elle soit facile à filtrer

- Remettre au réfrigérateur la solution de glycérol à 80%
- Homogénéiser au moyen d'un Ultraturax dédié, équipé d'une tige à usage unique en évitant la formation de bulles d'air et ce jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
- Réaliser la filtration de l'homogénat à travers le filtre constitué par la compresse de gaze posée sur un entonnoir à usage unique ou sur une passoire à usage unique. Réaliser deux filtrations successives au minimum.
- Le filtrat est alors recueilli dans un pot de coprologie.



[Photo personnelle]

[73]

- Transférer l'homogénat issu de



[Photo personnelle]

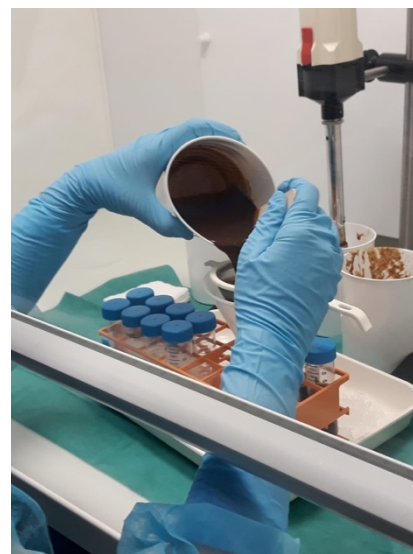
[73]

- Réaliser la filtration de l'homogénat à travers le filtre constitué par la compresse de gaze posée sur un entonnoir à usage unique ou sur une passoire à usage unique. Réaliser deux filtrations successives au minimum.
- Le filtrat est alors recueilli dans un pot de coprologie.

la dernière filtration dans des tubes Falcon stériles.

[Photo personnelle]

[73]

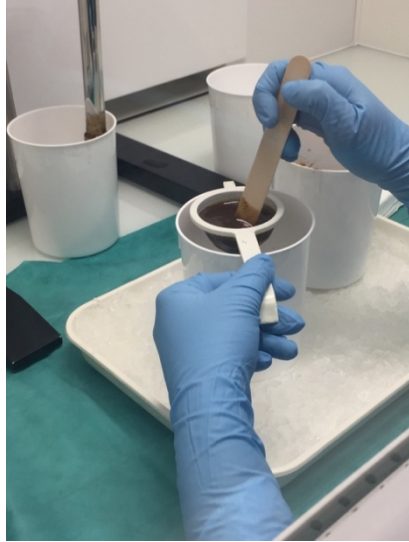


[Photo personnelle]

[73]

En dehors de la sorbonne :

- Centrifuger à 4000 tours/min pendant 20 minutes à 4°C.



[Photo personnelle]

[73]



[Photo personnelle]

[73]

- Prélever un aliquot pour l'échantillothèque – à reporter sur la fiche de fabrication



[Photo personnelle]

[73]

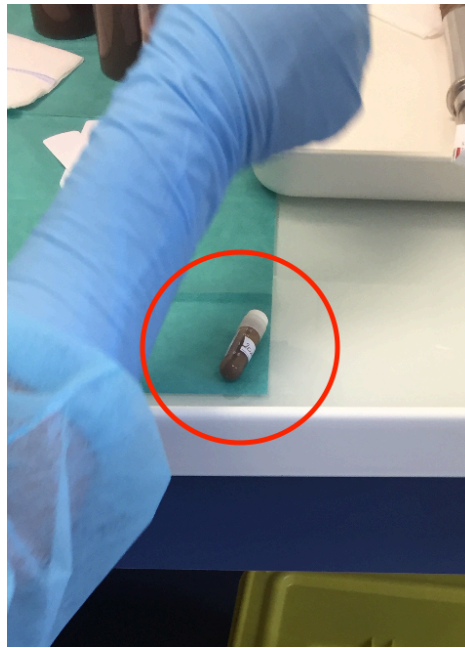
- Retirer de la centrifugeuse et placer les tubes dans de la glace pilée

[Photo personnelle]

[73]

- Éliminer le surnageant par simple retournement en le versant directement dans la poubelle DASRI

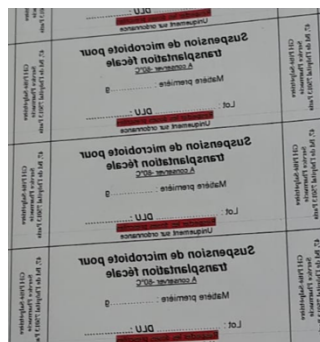
Sous la sorbonne :



[Photo personnelle]

[73]

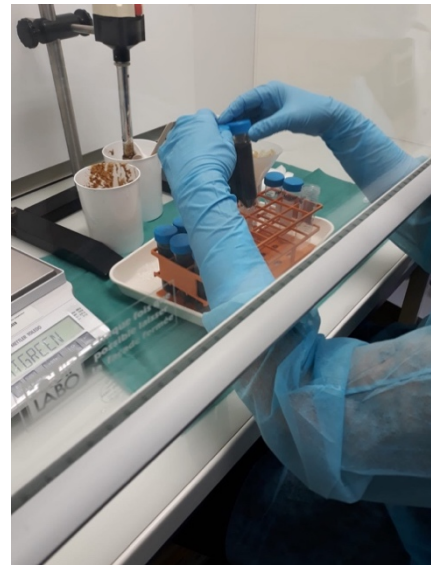
- Transférer le filtrat dans des pots à parasitologie
- Étiqueter les pots et les conserver à -80°C dans un emplacement dédié au congélateur situé dans le local TMF



[Photo personnelle]

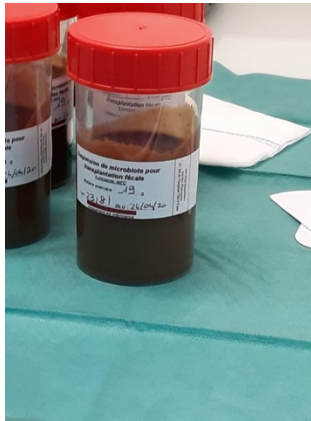
[73]

- Casser les culots si besoin en vortexant
- Récupérer et transvaser dans un même tube Falcon si volume $<$ ou $=$ 50 ml puis remettre en suspension les culots avec du glycérol 80% dans 1/10 du volume initial de cette solution de glycérol 80% refroidie à 4°C et homogénéiser.



[Photo personnelle]

[73]

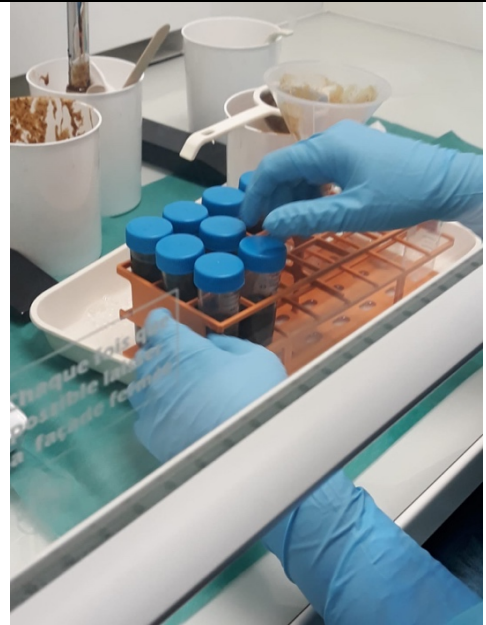


[Photo personnelle]

[73]

- Durée de conservation : 12 MOIS
- Noter l'heure de la fin de la préparation
- Désinfection et élimination des déchets dans une poubelle DASRI et nettoyer la sorbonne au moyen de désinfectant puis l'éteindre

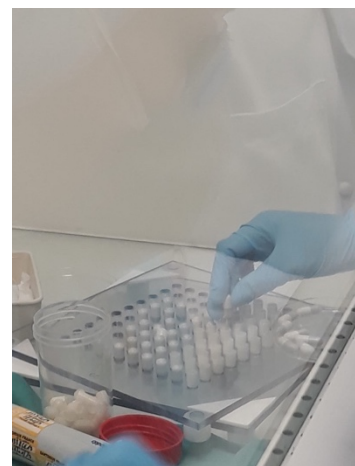
Les pots de préparation de selles pour TMF sont placés en quarantaine en attente de l'ensemble des résultats du dépistage des agents infectieux (bactéries, virus, parasites).



[Photo personnelle]

[73]

- Placer le ou les tubes Falcon dans de la glace pilée
- Sortir le gélulier placé la veille au réfrigérateur contenant les gélules de taille 0



[Photo personnelle]



[Photo personnelle]

[73]

La libération est réalisée au vu de la conformité de l'ensemble des items de la fiche de contrôle.

PREPARATION DE SUSPENSION POUR TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCALE POUR ADMINISTRATION PAR LAVEMENT, SONDE NASO-GASTRIQUE ou COLOSCOPIE

Annexe 3 : Fiche de libération des suspensions pour TMF
FICHE DE CONTRÔLE DU DON DE SELLES ET DE SUSPENSION POUR TRANSPLANTATION FÉCALE

Numéro de libération : _____

1. Contrôle du don (matière première)

CONTROLES PRELIMINAIRES	CONFORME	NON CONFORME
> Recherche de sang négative	o	o
> Selles moules	o	o
> Conditionnement (Pol en polypropylène opaque)	o	o
> Heure de réception de prélèvement (< 2 h)	o	o
> Quantité de selles (2-30 g)	o	o

VALIDITE DU DON

> Questionnaire pré sélection du don	o	o
> Questionnaire abrégé le jour du don	o	o
> Validité biologique du don	o	o
> Ordonnance idon de selles	o	o

2. Contrôle de la préparation

• CONTROLE DU PROTOCOLE OPERATOIRE	o	o
• CONTROLE DE L'ETIQUETAGE	o	o
• CONTROLE DE L'INTEGRITE DU CONDITIONNEMENT	o	o

OPERATEUR : Nom : _____ Signature : _____
Date du contrôle : _____

DECISION : Accepté en l'état Accepté après correction d'anomalie
Modification : _____

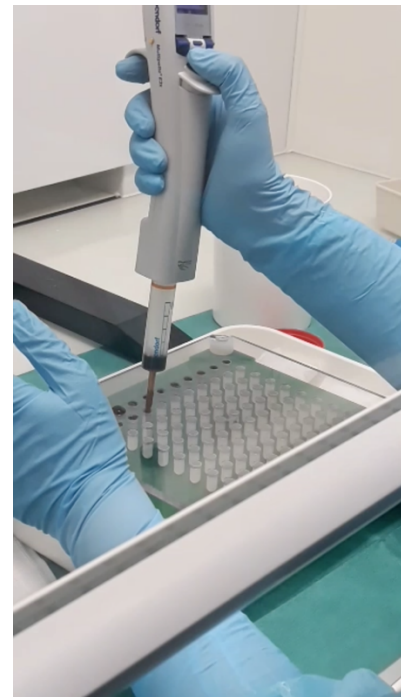
Refusé : détruit le _____
PAR : _____
MOTIF : _____

PHARMACIEN RESPONSABLE : _____ Signature : _____
Date : _____

[Photo personnelle]

[73]

- Sortir les gélules de taille 00 placées au réfrigérateur dans une boîte de pétri et les mettre sur de la glace sèche
- Couper l'extrémité d'un embout et l'emboîter sur la multi-pipette. Régler la multi-pipette sur 650 µl puis les répartir à l'aide de la pipette ependorf dans chacune des gélules soit 19,5 ml pour un conditionnement de 30 gélules destinées pour un patient (volume totale de suspension : 19,5 ml).



[Photo personnelle]

[73]

En cas de rupture de chaîne de froid ou de péremption des préparations une fiche de traçabilité de destruction est remplie.

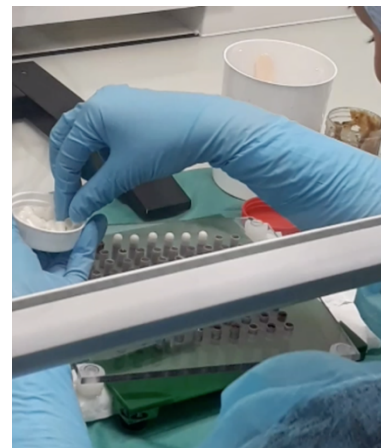
Il en est de même pour la fécalothèque au bout de 5 ans.

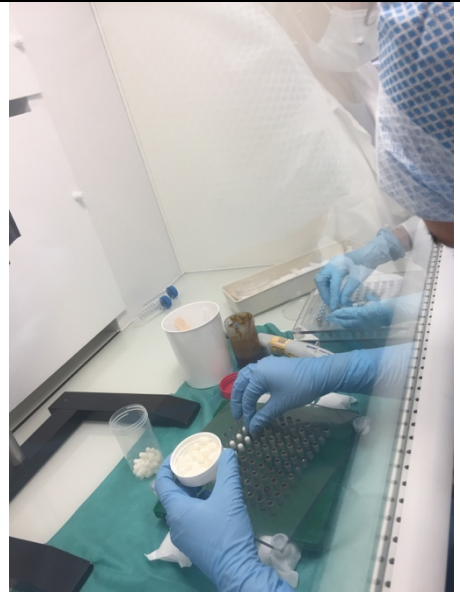


[Photo personnelle]

[73]

- Fermer les capsules





[Photo personnelle]

[73]

- Mettre à la main, et une à une, les gélules 0 à l'intérieur des capsules 00. Fermer les gélules 00.
- Disposer directement les gélules dans une boîte à pétri, elle-même posée sur de la glace sèche (15 gélules par boîte de pétri pour chaque jour d'administration) soit 2 boîtes.



[Photo personnelle]

[73]

- Remplir la fiche de fabrication :
nombre de gélules fabriquées

PREPARATION DE CELLULES DE MICROBIOTE POUR TRANSPLANTATION FECALE dans le cadre des soins courants des infections à clostridium difficile			
Nombre de tubes Falcon de 50 ml		_____ tubes	
Observation préliminaire : vérifier le vide de chaque conditionnement, contrôler l'absence sur la période de la zone de préparation de toute matière première, réaliser un contrôle conditionnement dans 2 lots (fabrication précédente) cocher à l'usage une fois la vérification faite.			
Produit		Identité donateur	Quantité utilisée
Nom de fabrication		Formule préparée	Quantité utilisée
ETAPES			
1) DILUTIONS DES SELLES	Matière première (Don saines)		100 g
	Glycérol 80% (Dilution au 1/6)		100 g
2) SUSPENSION	Cuot de saines (Reprise du cuot par Glycérol 80%)		100 g
	Glycérol 80% (Quantité égale au 1/6 du volume du précédent)		100 g
Quantité totale préparée : _____ Gélules _____ Conditionnement : _____ Billes de Polio de 10 g/lot			
Echantillonnage : 2 à 3 gélules		Numéro Echantillonnage : _____	Echantillon : _____
Durée de conservation prévisionnelle : 12 mois soit date de péremption : _____ Date : _____			
Opérateur : Nom : _____ Signature : _____			
Date de production saines : .../.../... Heure de production des saines : ...h...min...s Heure de début de préparation : ...h...min...s Heure de fin de préparation : ...h...min...s			

[Photo personnelle]

[73]

- 2-3 gélules doivent être conservées dans un tube ependorf étiqueté pour l'échantillonnage avec le numéro d'ordre indiquant l'année et le numéro dans

l'échantillothèque. Exemple :
2018-E01- A reporter sur la
fiche de fabrication

- Noter l'heure de fin de la
préparation
- Désinfection de la tige de
l'Ultraturax et élimination des
déchets dans une poubelle
DASRI et nettoyer la sorbonne
au moyen de désinfectant puis
l'éteindre

La libération est réalisée au vu de la
conformité de l'ensemble des items de
la fiche de contrôle.

[Photo personnelle]

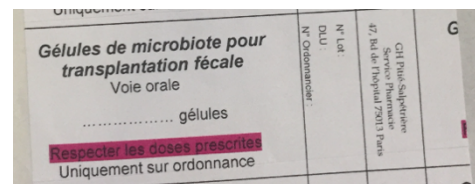
[73]

- Peser l'ensemble des gélules

préparées et imprimer le ticket de pesée


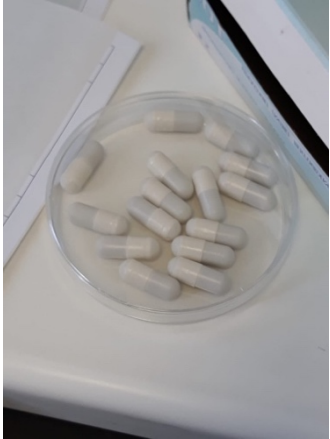
- Faire la moyenne du poids des gélules
- La différence acceptable est de plus ou moins 10% de la moyenne avec au maximum 2 gélules dans les intervalles (-15% ; -10%) et (+10% ; +15%)

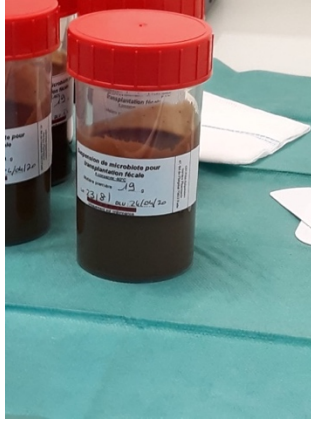
Les gélules sont alors conditionnées dans des pots et étiquetées (prêtes à être conditionnées en boîte de pétri : 15 gélules par boîte)



[Photo personnelle]

[73]

		<p>En cas de rupture de chaîne de froid ou de péremption des préparations une fiche de traçabilité de destruction est remplie.</p> <p>Il en est de même pour la fécalothèque au bout de 5 ans.</p>  <p>[Photo personnelle] [73]</p>
<p>Conditionnement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Placer chaque lot dans un emplacement dédié au congélateur (-80°C) situé à l'entrée du préparatoire de TMF - Durée de conservation 12 mois avec une dérogation ne pouvant excéder 1 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Conditionnement en boîte de Pétri (15 gélules par boîte)  <p>[Photo personnelle] [73]</p>



[Photo personnelle]

[73]

- Fermer les boîtes de pétri avec du scotch, les étiqueter et les placer dans un sac zippé fermé
- Placer le sac zippé du lot dans un emplacement dédié au congélateur (-80°C) situé à l'entrée du préparatoire de TMF
- Durée de conservation : 12 mois avec une dérogation ne pouvant excéder 1 mois.

III.3 RESULTATS

III.3.1. Le don ^[69]

Lors de la réalisation d'une TMF, le choix du donneur volontaire et consentant est une première étape très importante car elle permet d'analyser les antécédents médicaux du donneur suite à un questionnaire de pré-sélection au cours d'un premier entretien médical généralement au service d'hépatogastro-entérologie du CHU. Ce questionnaire est retrouvé dans les recommandations rédigées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (Figure 20). Le choix du donneur repose également sur l'analyse des tests sanguins et des tests sur les selles afin d'éliminer le risque de transmission d'agents pathogènes (Figure 27). Il s'en suit ensuite un second entretien médical afin de sélectionner définitivement le donneur après discussion des résultats des analyses sanguines et des selles. Les analyses sanguines réalisées au donneur sont la numération de la formule sanguine (NFS), une sérologie virale recherchant la présence des virus des hépatites B et C, du VIH, du cytomégalovirus (CMV), du Epstein Barr virus (EBV), et du virus T-lymphotropique humain. ^[74]

Une sérologie bactérienne de *Treponema pallidum* et une sérologie parasitaire du *Toxoplasma gondii*, *Trichinella*, *Strongyloides stercoralis* sont également réalisées.


Les examens réalisés sur les selles sont une coprologie standard et orientée permettant une recherche bactérienne à la recherche de *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*. ^[75]

Une sérologie parasitaire est également réalisée sur l'échantillon de selles du donneur recherchant la présence de *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium*

sp, *Cyclospora sp*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Isospora sp* et Microsporidies.

Et enfin une sérologie virale est aussi réalisée sur l'échantillon de selles du donneur recherchant par PCR les virus suivants : l'Adénovirus, l'Astrovirus, le Calcivirus, le Picomavirus, le Rotavirus, et les Virus des hépatites A et E.

Le don a lieu généralement une semaine maximum après la pré-sélection du donneur afin de minimiser le risque de contamination entre les tests et le don.

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

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

² 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

³ Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

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

⁵ 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

Figure 22: Questionnaire de pré-sélection spécifique au don de selles selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament [69]

III.3.2. La préparation de la transplantation [76]

Conformément au statut de la transplantation de microbiote fécal, la préparation relève de la responsabilité du pharmacien exerçant au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Le contrôle qualité des préparations de selles est réalisée par le laboratoire de microbiologie de cet établissement de santé. Le jour de la transplantation soit le donneur fournit des selles fraîches qui doivent être moulées et à l'examen macroscopique normales soit on procède à l'utilisation de selles provenant d'une banque de dons de selles et donc l'échantillon de matières fécales nécessite alors une décongélation préalable.

Le temps entre la préparation et la transplantation de matière fécale doit être le plus court possible de préférence entre 6 à 8 heures.

La préparation est réalisée sous une sorbonne dédiée selon une méthode de préparation standardisé avec des modes opératoires énoncés dans la partie Matériels et Méthodes, décrivant précisément la réalisation de la préparation variant selon les protocoles choisis (gélules ou coloscopie, lavement, sonde nasogastrique). Les préparateurs doivent respecter les consignes et précautions de sécurité lors des manipulations car les selles représentent un niveau 2 de risque biologique, c'est pourquoi le port de gants, de blouse, de masque et de lunettes de protection sont obligatoires.

III.3.3 L'administration du transplant au receveur [70]

Une sérologie bactériologique (sérologie *H.pylori*, sérologie Syphilis), virologique (sérologie VIH, VHC, VHB, CMV, EBV) et parasitologique (des selles et toxoplasmose) doit être effectuée avant la réalisation de la transplantation de microbiote fécal chez le receveur. (Figure 27)

Box 3 Blood and stool testing to check donors for any potentially transmittable disease

GENERAL BLOOD TESTING

- ▶ Cytomegalovirus
- ▶ Epstein-Barr virus
- ▶ Hepatitis A
- ▶ HBV
- ▶ HCV
- ▶ Hepatitis E virus
- ▶ Syphilis
- ▶ HIV-1 and HIV-2
- ▶ *Entamoeba histolytica*
- ▶ Complete blood cell count with differential
- ▶ C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate
- ▶ Albumin
- ▶ Creatinine and electrolytes
- ▶ Aminotransferases, bilirubin, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase

BLOOD TESTING IN SPECIFIC SITUATIONS

- ▶ Human T-lymphotropic virus types I and II antibodies
- ▶ *Strongyloides stercoralis*

GENERAL STOOL TESTING

- ▶ Detection of *Clostridium difficile*
- ▶ Detection of enteric pathogens, including *Salmonella*, *Shigella*
- ▶ *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*, vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-negative multidrug-resistant bacteria
- ▶ Norovirus
- ▶ Antigens and/or acid fast staining for *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum*
- ▶ Protozoa (including *Blastocystis hominis*) and helminths
- ▶ Faecal occult blood testing

STOOL TESTING IN SPECIFIC SITUATIONS

- ▶ Detection of *Vibrio cholera* and *Listeria monocytogenes*
- ▶ Antigens and/or acid fast staining for *Isospora* and *Microsporidia*
- ▶ Calprotectin
- ▶ *Helicobacter pylori* faecal antigen
- ▶ Rotavirus

Figure 27 : Analyse des tests sanguins et des tests sur les selles afin d'éliminer le risque de transmission d'agents pathogènes [97]

Les patients receveurs seront prétraités avant la transplantation par de la vancomycine per os afin de réduire la charge de *Clostridium difficile* sous forme végétative.

Pour les patients qui vont être traités par TMF recevant la suspension par lavement ou coloscopie, il est recommandé d'effectuer un lavage par voie orale à l'aide d'un purgatif, le polyéthylène glycol, le jour de la transplantation.

Il est également recommandé d'administrer aux patients receveurs un anti-diarrhéique, le loperamide, soit immédiatement après la TMF soit au maximum 6 heures après la TMF afin de maximiser le temps de contact de la suspension fécale avec la muqueuse colique du receveur.

Selon Silverman, il est également recommandé d'administrer *Saccharomyces boulardii* avant et jusqu'à 60 jours après la TMF afin de maximiser également ce temps de contact entre la suspension et la muqueuse colique.

L'administration du transplant quant à elle s'effectue selon deux voies basse ou haute. Elle peut se faire par voie basse soit par coloscopie soit par lavement rectal.

- Par coloscopie, le transplant est dispersé, à l'aide d'un coloscope équipé, lubrifié et inséré par voie anale, au niveau du caecum ou progressivement le long du tractus gastro-intestinal lors du retrait de la sonde. Parmi les avantages de cette voie d'administration est qu'elle permettrait au clinicien de visualiser les zones où la muqueuse colique est endommagée par l'infection. De plus, les risques et complications entraînés par la coloscopie sont minimes.



Figure 23: TMF par coloscopie : administration du transplant par le tube du coloscope et injecté au niveau de la paroi interne du côlon [77]

- Par lavement rectal, le transplant doit être administré en plus petites quantités. L'avantage de cette voie d'administration est qu'elle est moins invasive et moins coûteuse que la coloscopie.

L'administration du transplant s'effectue également par voie haute soit par sonde nasogastrique soit par gélules.

- Par sonde nasogastrique, le transplant est administré par une sonde pénétrant par une des deux narines et arrivant dans l'estomac. La bonne position de la sonde est vérifiée par radiographie. Après administration du transplant, la sonde est rincée à l'eau saline à 9% avant d'être retirée. Le patient receveur du transplant reprend son alimentation normalement immédiatement après la TMF. Souvent une sonde TMF est préconisée pour ce mode d'administration à cause des sécrétions gastriques susceptibles de dégrader le transplant. [78]

- Sous forme de gélules, le transplant peut être administré par voie orale. En effet, le patient receveur du transplant ingère 30 gélules en 48 heures, 15 à J1 et 15 à J2 en association à un antibiotique la vancomycine. Les gélules sont préparées le jour de la transplantation puis scellées et enfin administrées au patient. [79]

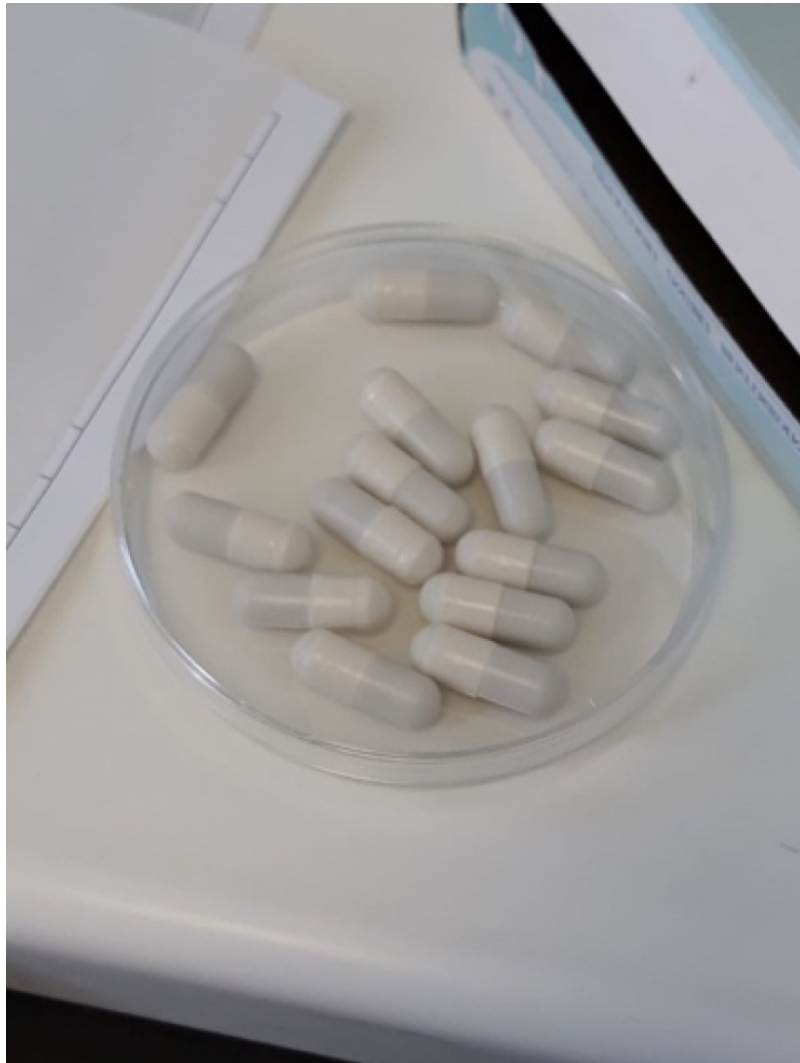


Figure 24: TMF par voie orale : administration du transplant par ingestion de gélules de selles [Photo personnelle]

[73]

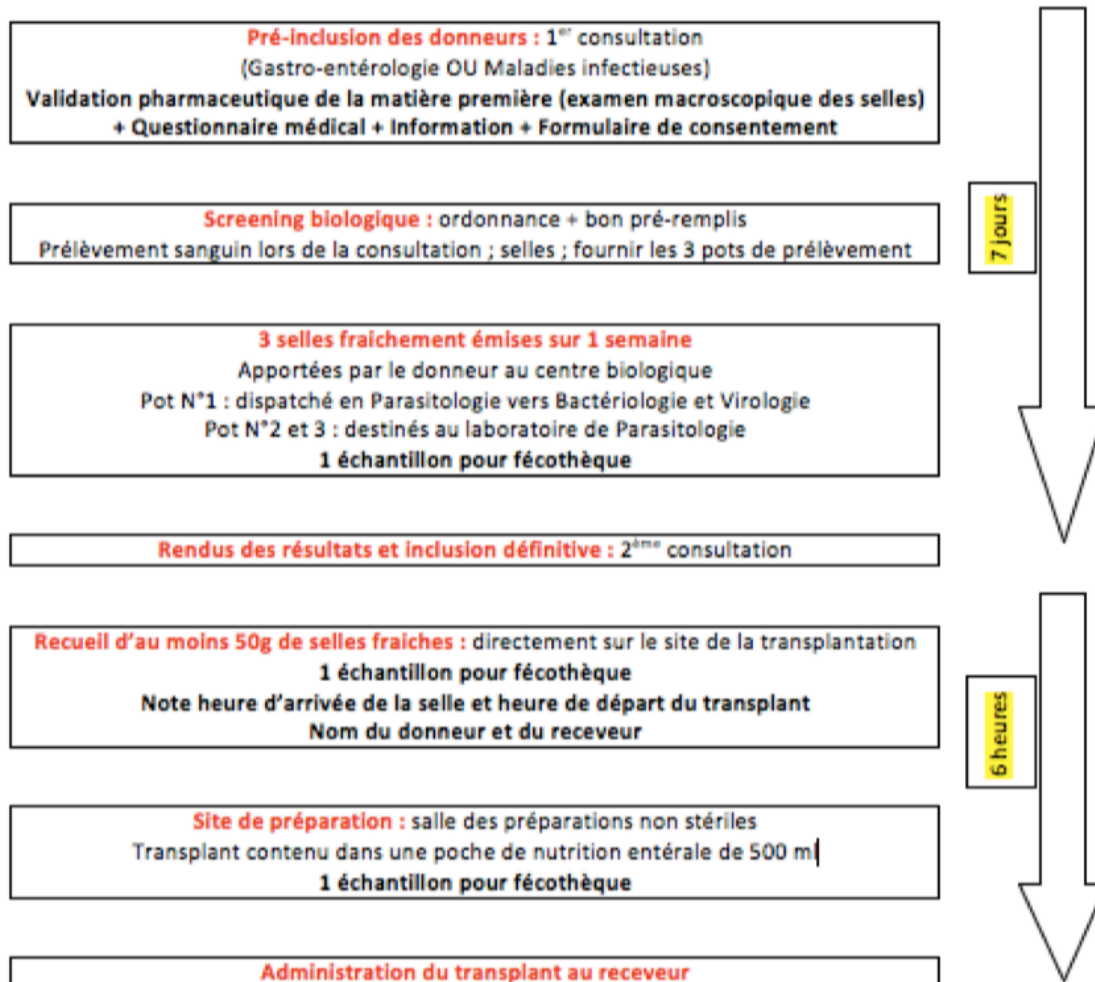


Figure 25: Procédure de la TMF dans un CHU – chronologie de la préparation à l'administration du transplant au receveur ^[80]

III.4 Discussion

En termes d'efficacité de traitement, les résultats rapportés par des études Américaines et Européennes du traitement impliquant la TMF afin de traiter les formes récurrentes multiples d'infections à *Clostridium difficile* ne répondant pas l'antibiothérapie se révèlent être prometteurs. En effet, un essai clinique hollandais mené par Van Nood et al. en 2013, a prouvé qu'une efficacité de traitement de 81% était observée après la première greffe dans le groupe de patients souffrant d'infection récurrente à *Clostridium difficile* traités par TMF contre une efficacité de 31% pour le groupe de patients souffrant d'infection récurrente à *Clostridium difficile* traités par vancomycine seule.^[81] Cet essai nous montre très clairement que le traitement par la transplantation de microbiote fécal de patients ayant des récurrences multiples à *Clostridium difficile* est plus efficace par rapport aux traitements par antibiotique. De plus, on observe une diversité de la flore bactérienne des patients augmentée se rapprochant de la diversité bactérienne des donneurs. Une autre étude datant de l'année 2011 réalisée par Gough et al. a montré que sur 317 patients traités par TMF pour récurrences d'ICD, 92% ont répondu favorablement au traitement sans que l'on observe d'épisodes de rechute.^[82] Puis en 2012, Brandt et al. ont publié une étude américaine montrant que sur 77 patients traités par TMF pour une ICD récurrente et ne répondant pas au traitement standard, un taux de guérison de 91% a été observé. Brandt & al ont de plus constaté que les patients ayant subi la TMF sont restés 68 mois sans récurrence, ce qui leur ont permis de suggérer que la TMF constitue une alternative thérapeutique efficace fournissant une guérison durable pour le traitement de l'infection à *Clostridium difficile*.^[83] Cette guérison durable dans le temps a été appuyée par l'étude de Grehan et al.

sortie en 2010, qui met en évidence la stabilité dans le temps des modifications du microbiote du patient receveur de matière fécale se rapprochant de la diversité bactérienne du donneur. ^[84] Toujours en matière d'efficacité du traitement par TMF, le taux de guérison lors d'une TMF par voie basse (coloscopie, lavement) est supérieur au taux de guérison d'une TMF par voie haute (sonde nasogastrique, gélules per os). De plus, une TMF effectuée à partir d'un don de selles appartenant à un donneur de la même famille que le patient receveur serait légèrement plus efficace (taux de guérison estimé à 93%) qu'un don de selles provenant d'un donneur non apparenté (taux de guérison estimé à 84%). Ces résultats encourageant d'efficacité de la TMF nécessitent encore de nouvelles études afin d'évaluer à long terme les modifications du microbiote fécal et évaluer le nombre de TMF nécessaire pour avoir un résultat optimal et définitif.

En effet, certains patients receveur de matière fécale ont besoin de plus d'une TMF pour un changement optimal et durable de leur microbiote intestinal. De plus, le processus de transplantation fécale n'est pas standardisé dans les différents essais cliniques menés. Les patients receveurs de don de selles reçoivent généralement un traitement ou une préparation avant la transplantation tels qu'une cure d'antibiotiques ou un lavage intestinal, ce qui rend difficile l'estimation des effets de la transplantation de matière fécale seule.

De plus la pratique de la TMF reste limitée par le faible nombre de patients acceptant le processus de la TMF par essai clinique car ces derniers ressentent un sentiment de dégoût lorsqu'on leur propose une telle alternative de traitement.

Ce qui limite également les résultats de la TMF sont certaines rechutes dues à une ré infestation par une nouvelle souche de *Clostridium difficile* et non la souche de l'infection initiale. [85]

En matière d'effets indésirables liés au traitement par TMF, dans l'ensemble des essais cliniques et études menés à ce jour, aucun effet indésirable n'a été relevé ayant un lien direct avec l'administration de matière fécale. La TMF est même généralement plutôt bien tolérée par les patients atteints d'ICD récidivante. Ceci étant quelques petits désagréments ont été observés suite à la voie d'administration choisie : des maux de gorge suite à une pose de sonde nasogastrique mal réalisée ou encore un inconfort rectal accompagné de flatulences et nausées suite à une coloscopie.

Il est important également de discuter les limites à l'application de la TMF. En effet, il faut être conscient du risque de transmission d'agents pathogènes du donneur au patient receveur. C'est pourquoi, la sélection du donneur demeure une étape cruciale du processus de la TMF. [86]

Et l'acceptation du patient receveur ou non de la greffe fécale peut limiter également cette TMF. De plus, les conséquences à long terme de la TMF demeurent encore floues on ne dispose pas encore d'assez de recul par rapport à cette nouvelle alternative thérapeutique car la plupart des essais cliniques se limitent à 24 semaines de suivi. [87]



PERSPECTIVES



IV. PERSPECTIVES

Les perspectives de la transplantation de matière fécale demeurent larges car le microbiote joue un rôle prépondérant dans le fonctionnement normal de notre organisme. En effet, de nombreuses études sont en cours avec des résultats prometteurs afin d'étudier les bénéfices de ce processus de transplantation de matière fécale dans un grand nombre de pathologies. Actuellement, on connaît le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques tels que le diabète et l'obésité, mais aussi dans les maladies auto-immunes telles que la maladie inflammatoire chronique de l'intestin et la rectocolite hémorragique, et enfin dans les maladies psychiatriques tels que l'autisme et la schizophrénie. En effet, suite aux résultats prometteurs de nombreux rapports de cas, toutes ces pathologies infectieuses, métaboliques et auto-immunes seraient associées à un désordre et une altération de notre flore intestinale (Figure 22).^[88]

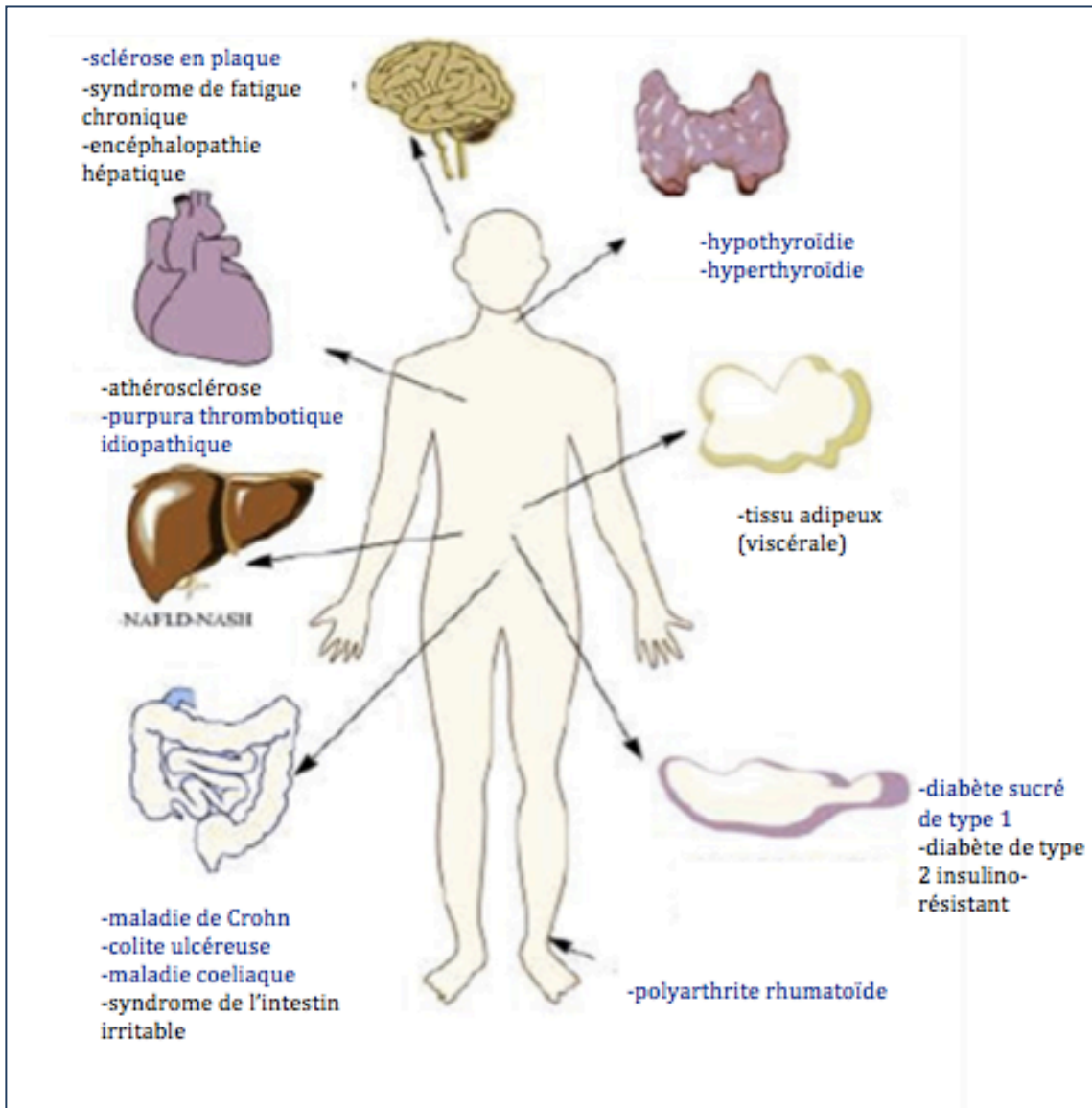


Figure 26: Pathologies associées à une altération du microbiote intestinal. En bleu, sont décrites les maladies auto-immunes et en noir les maladies inducibles. [88]

IV.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Il s'agit de pathologies inflammatoires telles que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn évoluant entre poussées et phases de rémission entraînant de forts épisodes de diarrhées sanglantes et d'intenses douleurs abdominales. [90] Des chercheurs tels que Anderson et al. ont rapporté des résultats prometteurs utilisant la TMF afin de traiter les MICI. En effet, ils ont constaté une amélioration des effets de la pathologie avec réduction des symptômes dans 76% des cas bien que le processus de TMF ne résolve pas immédiatement la colite ulcéreuse comme c'est le cas dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*. Paramsothy S and al. ont également rapporté que sur 85 patients atteints de rectocolite hémorragique modérée, 27% des patients traités par TMF présentaient une amélioration considérable des lésions et des symptômes jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement. [89]

IV.2 Les maladies métaboliques [91]

La TMF se révélerait également particulièrement efficace dans le traitement de nombreuses pathologies métaboliques. En effet, des études menées sur deux groupes de souris : les unes prédisposées à l'obésité et les autres axéniques c'est-à-dire dénuées de microbiote, démontrent que le groupe possédant le microbiote contractait une obésité morbide contrairement au groupe dénué de microbiote. De plus, les chercheurs Vrieze et Al. ont rapporté en 2012 des résultats encourageants de l'impact de la TMF dans le traitement des syndromes métaboliques en rapportant une amélioration de l'insulino résistance suite à la TMF ainsi qu'une réduction du taux de triglycérides chez les patients atteints du syndrome métaboliques transplantés avec un microbiote de sujet sain. [88]

De même les chercheurs Backhed et Al ont démontré grâce à un modèle de souris axéniques, une relation de cause à effet entre le fait de posséder un microbiote et le développement et l'augmentation de la masse grasse. [92] Tous ces résultats d'études montrent très clairement que les modifications du microbiote intestinal joueraient un rôle dans le développement des pathologies métaboliques en provoquant une augmentation de la perméabilité intestinale à l'origine d'un état inflammatoire chronique favorisant le développement de maladies métaboliques et cardiovasculaires. Cette perméabilité permettrait également à des éléments microbiens de pénétrer dans la circulation sanguine favorisant l'inflammation. On retrouve ainsi une concentration sérique augmentée du lipopolysaccharide composant principal de la paroi des bactéries à gram - chez les individus obèses. [93]

IV.3 Les maladies neurologiques

Des pathologies neurologiques telle que la maladie de Parkinson pourrait être associée à un déséquilibre de la flore intestinale. En effet, une étude réalisée sur 72 patients atteints de la maladie de Parkinson montre une absence de l'ordre de 77,6 % des bactéries de type *Prévotellaceae* chez les patients atteints de Parkinson contre une présence massive de ces mêmes bactéries chez les sujets sains. De ce fait, la présence ou l'absence de ce type de bactéries *Prévotellaceae* constituerait un bon bio marqueur pour le diagnostic précoce de la maladie. [94]

IV.4 Troubles psychiques

Plusieurs études en cours rapportent que les changements dans la composition du microbiote auraient un impact au niveau de la physiologie et du fonctionnement du cerveau. En effet, des expériences ont été menées sur deux groupes de souris : l'un regroupant des souris agressives et l'autre des souris calmes : leurs microbiotes respectifs ont été inversés entraînant ainsi une inversion de leur comportement. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le système nerveux contrôlant l'intestin contiendrait plus de deux cents millions de neurones dont 80% seraient afférents, c'est pourquoi l'information transmise au système nerveux serait susceptible d'être modifiée par la composition de la flore intestinale.

De plus, on constate que les patients atteints d'autisme présentent une flore bactérienne moins diversifiée que celle des sujets sains et seraient plus sujets à des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, constipation et douleurs abdominales). En effet, une étude parue en 2017 par Kang et al. sur des enfants âgés de sept à seize ans atteints d'autisme vient confirmer cette constatation en rapportant une amélioration des troubles gastro-intestinaux mais également des symptômes comportementaux simplement en rééquilibrant leur microbiote altéré. [95]



CONCLUSION



V. CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, nous assistons à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des infections à *Clostridium difficile* récidivantes malgré la stratégie thérapeutique mise en place prônant l'utilisation de l'antibiothérapie dans le traitement de ces infections.

De plus, le nombre d'échecs thérapeutiques dus à l'antibiothérapie ne cesse d'augmenter ainsi que le nombre de patients en récurrence d'ICD.

C'est pourquoi, une alternative thérapeutique de prise en charge rapide et efficace des infections à *Clostridium difficile* telle que la transplantation de microbiote fécal est nécessaire pour éviter les récurrences.

En effet, la TMF avec ses résultats prometteurs de l'ordre de 90% de taux de guérison des ICD constitue une bonne alternative pour le traitement des ICD récidivantes et réfractaires aux traitements standards prônant l'antibiothérapie.

De plus, il s'agit d'une alternative thérapeutique qui nécessite peu de moyens et à moindre coût.

Malgré des résultats encourageants, la TMF a besoin de plus de recul sur le long terme afin d'évaluer les conséquences d'une modification de microbiote ainsi que d'évaluer les effets sur les pathologies sous-jacentes du patient receveur de greffe fécale. C'est pourquoi, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la validité et sécuriser les bonnes pratiques d'administration de cette nouvelle thérapie malgré les recommandations émises par le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) quant aux modalités de préparation du transplant et aux différentes voies d'administration de ce dernier.

Il serait également intéressant à l'avenir d'isoler quels types de bactéries présentes dans le microbiote intestinal du donneur sain joueraient un rôle prépondérant dans le processus de guérison afin de ne plus avoir à utiliser de selles mais uniquement la souche bactérienne active minimisant ainsi au maximum le risque de transmission d'agents pathogènes.

Le rôle important du microbiote intestinal dans de nombreuses pathologies est peu à peu découvert grâce à de nombreux essais cliniques et travaux scientifiques. L'étude du microbiote intestinal est devenue à l'heure actuelle une composante essentielle et indispensable à la recherche en santé publique.



RESUMES



RESUMES

Titre : Transplantation fécale et Infection à *Clostridium difficile*- Mise en place d'un centre de transplantation fécale

Auteur : Kenza EL KADIRI EL HASSANI EL YAMANI

Mots clés : Microbiote fécal, Infection à *Clostridium difficile*, Médicament, Transplantation de microbiote fécal.

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) est une pathologie gastro-intestinale causée par une bactérie au pouvoir pathogène important provoquant une perturbation de l'équilibre de notre flore intestinale. La prise d'antibiotiques métronidazole/vancomycine en guise de traitement de première intention favorise également cette dysbiose intestinale. Les récurrences d'ICD demeurent fréquentes malgré l'antibiothérapie. En effet, jusqu'à 30% des patients traités connaîtront une récurrence dans les deux mois suivant l'épisode initial et jusqu'à 60% de ces patients développeront une ICD récurrente chronique. C'est pourquoi, face à l'incidence de ces ICD qui ne cesse d'augmenter suite à l'échec thérapeutique de l'antibiothérapie, une nouvelle alternative thérapeutique efficace a été envisagée afin de traiter ces patients. Il s'agit de la transplantation de microbiote fécal (TMF) qui consiste à restaurer le microbiote intestinal en y introduisant une flore bactérienne saine. Cette flore intestinale saine est issue des selles d'un donneur sain préalablement testé afin d'éviter toute transmission d'agents pathogènes.

A ce jour, l'étude du microbiote intestinal est devenue une composante essentielle et indispensable à la recherche en santé publique.

En effet, de nombreuses études ont été menées ou sont en cours sur la prise en charge par la TMF de pathologies digestives, métaboliques et neurologiques avec des résultats prometteurs mais à l'heure actuelle, la seule indication réglementée et reconnue dans les recommandations américaines et européennes de la TMF est le traitement des formes récurrentes multiples d'ICD. Le taux de guérison de ces ICD récurrentes et réfractaires aux traitements standards prônant l'antibiothérapie est de 91% suite à une TMF. Malgré ces résultats encourageants, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la validité et sécuriser les bonnes pratiques d'administration de cette nouvelle thérapie pour pouvoir évaluer sur le long terme les conséquences d'une modification de microbiote ainsi que d'évaluer les effets sur les pathologies sous-jacentes du patient receveur de greffe fécale.

ABSTRACT

Title : Faecal transplantation and *Clostridium difficile* infection - Establishment of a faecal transplant center

Author : Kenza EL KADIRI EL HASSANI EL YAMANI

Keywords : Faecal microbiota, *Clostridium difficile* infection, Medication, Faecal microbiota transplantation.

Clostridium difficile infection (CDI) is a gastrointestinal pathology caused by a bacteria with significant pathogenicity, causing a disturbance in the balance of our intestinal flora favored by taking antibiotics metronidazole or vancomycin as a first-line treatment. Despite antibiotic therapy, CDI recurrence remains common. Indeed, up to 30% of treated patients will experience a recurrence within two months of the initial episode and up to 60% of these patients will develop chronic relapsing CDI. Due to the ever-increasing incidence of CDIs resulting from a failed antibiotic therapy, an advanced therapeutic alternative has been introduced with aims to treat these patients. This avant-garde therapeutic innovation is the transplantation of fecal microbiota (TMF) which seeks to restoring the intestinal microbiota by introducing a healthy bacterial flora. This healthy intestinal flora is extracted from the stools of a healthy donor previously tested to prevent any pathogens. transmission.

Recently, the study of the intestinal microbiota has become an essential and indispensable component of public health research.

Furthermore, many studies have been carried out or are in progress on the subject of medical care using the TMF to treat digestive, metabolic and neurological pathologies.

These researches have shown promising results however, the sole indication regulated and recognized by the American and European Recommendations for the TMF, is the treatment for multiple relapsing forms of CDI. The cure rate for these recurrent CDIs refractory to standard treatments advocating antibiotic therapy is 91% following a TMF. Despite encouraging results, additional studies are needed to confirm the validity and secure the good administration practices of this new therapy in order to assess the long-term consequences of a change in the microbiota as well as to assess the effects on the microbiota underlying pathologies of the patient receiving a fecal transplant.

ملخص

العنوان : زرع البراز و عدوى المطثية العسيرة - إنشاء مركز زراعة البراز .

من طرف : كنزة القادري الحسني اليمني

الكلمات الأساسية: الجراثيم البرازية، عدوى المطثية العسيرة، أدوية، زرع جراثيم البراز

عدوى المطثية العسيرة (ICD) هو مرض معدي معوي سببه بكتيريا ذات قدرة إمراضية كبيرة، مما يسبب اضطرابا في توازن الفلورا المعوية.

هذا الاضطراب سببه أيضا تناول المضادات الحيوية مثل الميترونيدازول والفانكوميسين. رغم هذا العلاج بالمضادات الحيوية فإن نسبة 30% من المرضى الذين تلقوا العلاج سيواجهون المرض من جديد في غضون شهرين.

ونسبة 60% من هؤلاء المرضى سوف يطورون المرض في شكله المزمن لهذه الأسباب وبعد أن تبين فشل العلاج بالمضادات الحيوية، ابرزت طريقة علاج جديدة وفعالة لهؤلاء المرضى. هذه الطريقة هي زرع الجراثيم البرازية (TMF) الذي يتكون من استعادة الجراثيم المعوية عن طريق إدخال بكتيريا صحية تأتي من براز متبرع سليم تم اختياره مسبقا لمنع انتقال مسببات الأمراض.

لقد تم العديد من الدراسات أو مازالت جارية حول هذا العلاج (TMF) فيما يخص الجهاز الهضمي والأمراض العصبية بنتائج واعدة ولكن في الوقت الحالي، المؤشر الوحيد المعترف به عالميا هو علاج عدوى المطثية العسيرة المتكررة ومعدل الشفاء هو 91% بعد TMF. رغم هذه النتائج المشجعة، هناك حاجة لدراسات إضافية لتأكيد صحة هذه النتائج ولتأمين ممارسات هذا الدواء الجديد.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] **Hall JC, O'Toole E.** Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* ; Am. J. Dis. Child. (1935); 49:390-402.
- [2] **Bartlett JG, Moon N, Chang TW et al.** Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing *Clostridia*; N Engl J Med (1978) ;298 :531-534
- [3] **Bartlett JG.** Antibiotic-associated diarrhea; New England Journal of Medicine (2002), 346(5) :334-9.
- [4] **Blanckaert K.** Update on *Clostridium difficile* Infections ; rev Médecine interne Fondée Par société Française Médecine interne (2008), 29(3) :209 14.
- [5] **Frenay J, Renaud F, Leclercq R, et al.** Précis de bactériologie clinique (2007); 2ème édition Eska.
- [6] **Jump RL et al.** Vegetative *Clostridium difficile* survives in gastric contents with reduced acidity: A potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. Difficile*-associated diarrhea; Antimicrob Agents Chemother Epub (2007);51(8):2883-7. doi: 10.1128/AAC.01443-06.
- [7] **Boriello S. P.** Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection; The Journal of antimicrobial chemotherapy (1987), 13–19.
- [8] **Calabi E, Fairweather N.** Patterns of sequence conservation in the S Layer proteins and related sequences in *Clostridium difficile*. Journal of bacteriology (2002) ; 184(14) :3886-97.

- [9] **Janoir C, Collignon A.** Facteurs de virulence de *Clostridium difficile* ; Revue Française des Laboratoires Issue 368 (2004) ; Pages 43-50.
- [10] **Kyne L, Warny M, Qamar A et al.** Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea ; Lancet (2001), 357 :189-193.
- [11] **Barbut.** Infections à *Clostridium difficile* : une réémergence inattendue ; EM consulte- Pathologie Biologie (2008) - Vol. 56 - N° 1 - p. 6-9.
- [12] **Eckert C, Barbut F.** Infections à *Clostridium difficile* ; Med Sciences (2010), DOI : 10.1051/medsci/2010262153 Volume 26, n°2, pages 153-158.
- [13] **Kuehne A, Cartman T, Minton N.** Both, toxin A and toxin B, are important in *Clostridium difficile* infection ; Gut Microbes (2011), Volume 2, n°4, pages 252-255.
- [14] **Reineke J, Tenzer S, Rupnik M et al.** Autocatalytic cleavage of *Clostridium difficile* toxin B; Nature (2007), 446 :415-419.
- [15] **Feltis B, Wiesner S, Kim A et al.** *Clostridium difficile* toxins A and B can alter epithelial permeability and promote bacterial paracellular migration through HT-29 enterocytes; Shock (2000), vol.14 :629-634.
- [16] **Hippenstiel S, Seybold J, Schmeck B, et al.** Rho protein inactivation induced apoptosis of cultured human endothelial cells ; Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol (2002), 283: L830-838.
- [17] **Bauer MP, Notermans DW et al.** *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey ; Lancet (2011) 377 :63-73.

- [18] **Freeman J, Bauer M et al.** The Changing Epidemiology of Clostridium difficile Infections; Clin Microbiol Rev, 23 (2010) 3:529-549.
- [19] **Riley T, Cooper M, Bell B, et al.** First Australian isolation of epidemic Clostridium difficile PCR ribotype 027; Med J Aust (2009) ;190 :706-708
- [20] **Wilcox M, Mooney L, Bendall R.** A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. (2008) Aug;62 :388-96.
- [21] **Barbut F, Lalande V, Petit J.** Épidémiologie et Prévention des infections digestives à Clostridium difficile ; Revue Française des Laboratoires. (2004). Vol. 2004, n°368, p :27-34
- [22] **Stevens V, Dumyati G, Fine L, et al.** Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of Clostridium difficile Infection; Clin Infect Dis. (2011) Jul 1; 53(1), p :42-48.
- [23] **Bertholom C.** Diagnostic et traitement des infections digestives à Clostridium difficile, OptionBio (2013), Vol. 24, page 490-491.
- [24] **Salles N.** Clostridium difficile : prévalence, conséquence et traitement chez la personne âgée, Cah. Année Gériatrie, (2009) ; 1, p :73-79.
- [25] **Buyse S, Azoulay E, Barbut F, et al.** Infection à Clostridium difficile : physiopathologie, diagnostic et traitement ; Réanimation (2005) ,14, p :255-263.

- [26] **SPENCER R.** Clinical impact and associated costs of *C. difficile* associated disease, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, (1998); pp. 5-12.
- [27] **LOUIS T, MEDDINGS J.** *Clostridium difficile* infection in hospitals: risk factors and responses. *Canadian Medical Association* (2004); pp. 45-46.
- [28] **Barbut F, Beaugerie L, Petit J.** *Clostridium difficile* et pathologie digestive ; EMC-Maladies infectieuses (2008).
- [29] **Eckert C, Barbut F, Meynard J, et al.** Infections digestives à *Clostridium difficile* : diagnostic et traitement. *Infectiologie en réanimation* (2013) ; 25 : 441-460.
- [30] **Hurley B, Nguyen C.** The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea; *Arch Intern Med*, (2002). 162 : 2177-2184.
- [31] **Fekety R.** Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, *American College of Gastroenterology* (1997) ;92 :739–50
- [32] **Eckert C, Lalande V, Barbut F.** *Clostridium difficile* infection diagnosis. *Journal des Anti-infectieux* (2011);13: 67-73
- [33] **Eastwood K, Else P, Wilcox M.** Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol* (2009); 47 :3211-7.

- [34] **Planche T, Davies K, Coen P, et al.** Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C. difficile infection; The Lancet (2009) :10.1016/S1473- 3099(13)70200-7
- [35] **Bruneel F.** Prise en charge des infections à Clostridium difficile, grands classiques et nouveautés. 10ème journée Réanimation et Urgences Respiratoires (2013).
- [36] **Comité des infections nosocomiales du Québec.** Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile au Québec ; Lignes directrices pour les établissements de soins, 3ème édition, Institut National de Santé (2004), page 84.
- [37] **Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al.** Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults; Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't (2010); 31 :431-55.
- [38] **Crook D, Walker A, Kean Y, et al.** Fidaxomicin Versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials; Clin Infect Dis, 55 (2012), (S2): S93–S103.
- [39] **Gough E, Shaikh H, Manges A.** Systematic review of intestinal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection; Clin Infect Dis (2011) ,53 :994-1002.
- [40] **Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M.** Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile; The New England Journal of Medicine (2013), 368 :407-415.

- [41] **Hsu J, Abad C, Dinh M, et al.** Prevention of Endemic Healthcare-Associated Clostridium difficile Infection: Reviewing the Evidence. Am J Gastroenterol (2010) ; 10.1038 : 254.
- [42] **Chang HT, Krezolek D, Johnson S, et al.** Onset of symptoms and time to diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol (2007) ;28 :926-931.
- [43] **Dubberke ER, Olsen MA.** Burden of Clostridium difficile on the Healthcare System. Clin Infect Dis. (2012) ;55(S2) : S88-92
- [44] **Riddle DJ, Dubberke ER.** Clostridium difficile infection in the intensive care unit. Infect. Dis. Clin. North Am. (2009) ;23 :727-743
- [45] Clostridium difficile, aspect des colonies. Disponible sur : http://www.colonista.com/my_weblog/2010/11/clostridium-responsible-for-diarrhea.html
- [46] **Voth, D. E., and J. D. Ballard.** Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol (2005) Rev 18 :247-263.
- [47] **Genisyuerek, S., P. Papatheodorou, G. Guttenberg, R. Schubert, R. Benz, and K. Aktories.** Structural determinants for membrane insertion, pore formation and translocation of Clostridium difficile toxin B. Mol Microbiol (2011) 79:1643-1654.
- [48] **Barbut F., Eckert C.** Clostridium difficile : Clinique, physiopathologie, diagnostic, traitement, prévention. Disponible sur <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/DUAC/CD-DUAC09-Barbut.pdf>

- [49] La transplantation fécale : un traitement d'avenir de la colite à Clostridium difficile ? Disponible sur :
http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/la_transplantation_fecale_un_traitement_davenir_de_la_colite_a_clostridium_difficile__292481/article.phtml?tab=images
- [50] Radiographie d'un mégacôlon toxique. Disponible sur :
<https://www.chu-besancon.fr/smfc/pdf201006/10-06-06.pdf>
- [51] Consistance des selles selon l'échelle de Bristol. Disponible sur
http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/troubles-fonctionnels-intestinaux-et-maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales/attachment/06_05_coffin01_fmt/
- [52] Exemple de test rapide unitaire immuno-enzymatique détectant la toxine A. Disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/difficile.htm>.
- [53] Observation de l'effet cytopathogène (ECP) de la toxine B de C. difficile. Disponible sur : www.chu-rouen.fr/ssf/organ/clostridiumdifficile.html.
- [54] **Bruneel F.** Prise en charge des infections à Clostridium difficile, grands classiques et nouveautés. 10ème journée Réanimation et Urgences Respiratoires, (2013). Disponible sur
<http://www.jrur.org/documents/2013/2013-Bruneel.pdf>
- [55] Le microbiote intestinal dans tous ses états par le Groupe Pileje Laboratoire de Micronutrition. Disponible sur
http://pro.groupepileje.fr/IMG/pdf/lsmicrobiote02_hd.pdf

- [56] Répartition des densités bactériennes le long du tractus digestif. Disponible sur : <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>
- [57] **Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM.** Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol.* (2007) ;9(9) :2125-36.
- [58] **Rigottier-Gois L, Bourhis A-G, Gramet G.** Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiol Ecol.* (2003) ;43(2):237-45.
- [59] Les fondamentaux de la pathologie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. 2014 Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>
- [60] **Sommer F, Bäckhed F.** The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* (2013) ;11(4) :227-38.
- [61] **Adlerberth I, Wold A.** Establishment of the gut microbiota in Western infants : Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* (2009) ;98(2):229-38.
- [62] **Goulet O.** La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Journal de pédiatrie et de puériculture* ; (2009) ; 22 : 102-106.
- [63] **Gerard P.** Le microbiote intestinal : composition et fonctions. *Phytothérapie* (2011) ; 9 : 72-75.

- [64] **Hempel S, Newberry S.** Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI. JAMA. (2012) ;307(18) :1959-69.
- [65] **Jeffrey S, Weissman-Walter C.** Stool transplants : Ready for Primetime? Curr Gastroenterol Rep , (2012) ; 14 : 313-316.
- [66] **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) :1755-1755.
- [67] **Sbahi H, Di Palma JA.** Faecal microbiota transplantation : applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. BMJ Open Gastroenterol. (2016) ;3(1): e000087.
- [68] Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6137662>
- [69] **Recommandation de l'ANSM :** La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <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-Information2>

- [70] **Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al.** Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro Oncol Dig.* (2015) ;22 (4):278-90.
- [71] Transplantation fécale - POST'U 2018 [Internet]. [2018]. Disponible sur : http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019_024_Sokol.pdf
- [72] **Groupe Hospitalier PITIE SALPETRIERE- Service de pharmacie- Modes Opératoires - Procédure de Préparation de gélules de microbiote pour transplantation fécale dans le cadre des soins courants des infections à *Clostridium difficile* & Procédure de Préparation de suspension pour transplantation de microbiote fécal pour administration par lavement, sonde nasogastrique ou coloscopie.** (Modes opératoires recueillis sur place à Paris en 2019).
- [73] **Groupe Hospitalier PITIE SALPETRIERE- Service de pharmacie-** Photos personnelles prises à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris France (2019)
- [74] **Bakken J., Borody T., Lawrence J. Brandt, et al.** Treating *Clostridium difficile* Infection with Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2011), 9(12), p:1044-1049
- [75] **Landy J., et al.** Review article: fecal transplantation therapy for gastrointestinal disease, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2011), 34(4), p:409-415

- [76] Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF) par le **Groupe Français de Transplantation fécale**. Disponible sur : <http://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>
- [77] **Kleger A., Schnell J., Essig A., et al.** Fecal Transplant in refractory Clostridium difficile Colitis. Dtsch Arztebl Int (2013) , 110(7), p:108-15
- [78] **Rohlke F., Stollman N.** Fecal microbiota transplantation in relapsing CD infection Clostridium difficile infection. Therapeutic Advances in Gastroenterology (2012), 5(6), p:403-420
- [79] **Y.-M.D.** Transplantation fécale en comprimés, OptionBio (2013), 24(499), p.11
- [80] **Centre Hospitalier de Corbie- Haute Autorité de Santé-** Protocole de la procédure de la transplantation de microbiote fécal pour la demande auprès de l'ANSM, (2016)
- [81] **Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al.** Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med (2013) ; 368 : 407-415.
- [82] **Gough E, Shaikh H, Manges AR.** Systematic review of intestinal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis (2011) ; 53 : 994-1002.
- [83] **Brandt L, Reddy S.** Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. J Clin Gastroenterol (2011) ; 45(Suppl) : 159-167.

- [84] **Martin J Grehan, Thomas Julius Borody, Sharyn M Leis, Jordana Campbell, Hazel Mitchell, Antony Wettstein.** Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* (2010) ; 44(8):551-61.
- [85] **Lynch T, Chong P, Zhang J, et al.** Characterization of a stable, metronidazole- resistant *Clostridium difficile* clinical isolate. *PLoS One* (2013) ; 8 : e 53757.
- [86] **Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M.** Long-term follow-up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* (2012), 107, p:1079-1087
- [87] **Petrof E.O., Gloor G.B., Vannerb S.J., et al.** Stool Therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection : ‘RePOOPulating’ the gut. *Microbiome* (2013), 1(3)
- [88] **Vrieze A., de Groot P.F., Kootte R.S, et al.** Fecal transplant : A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* (2013), 27, p:127-137
- [89] **Paramsothy S, Kamm M, Kaakoush N.** Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (2017) ; 389(10075) : 1218-1228.
- [90] **Quévrain E., Seksik P.** Microbiote intestinale de la Diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. *Presse Médicale* (2013), 42(1), p:45-51
- [91] **Fumery M., Corcos O., Kapel N., et al.** Intérêt et technique de la transplantation fécale. *Journal des Anti-infectieux* (2013), 15, p:187-192

- [92] **Backhed F, Ding H, Wang T, et al.** The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) ; 101 : 15718-15723.
- [93] **Gérard P.** Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *OCL* (2012) ; 19(4) : 223-227.
- [94] **Scheperjans F, Aho V, Pereira P, et al.** Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* Mar, (2015) ; 30(3) : 350-358.
- [95] **Kang W, Adams J, Gregory A, et al.** Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study (2017). *Microbiome* 5 : 10.
- [96] **Food and Drug Administration (FDA).** 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 ; Juillet (2013).
- [97] **Cammarota G, et al.** European Consensus Conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* (2017) ; 66 :569-580. Doi :10.1136/gutjnl-2016-313017.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
أطروحة رقم: 59

زرع البراز (TMF) و عدوى المطثية العسيرة (ICD)

إنشاء مركز زراعة البراز

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة كنزة القادري الحسني اليمني

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الجراثيم البرازية؛ عدوى المطثية العسيرة (ICD)؛ أدوية؛

زرع جراثيم البراز (TMF)

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد توفيق داكا

مشرف

أستاذ في علم وظائف الأعضاء

السيد بدر الدين الميموني

عضو

أستاذ في علم الطفيليات والفطريات

السيد محمد معيوط

عضو

أستاذ في قانون الصيدلة

السيد هشام هرموش

أستاذ في الطب الباطني