

MTT GUIDE DE PROTOCOLE CLINIQUE

MTT Principes de traitement clinique et protocole

À l'intention des professionnels de santé

Programme de thérapie de transfert de microbiote (MTT)

MicroBiome Bank

v7.1 — 2026-08-09

Cette édition est liée au noyau normatif de la SIS v7.1 — Échelle de gravité et axe posologique normatif (approuvée par le Dr Gábor Patay le 2026-08-09 à 08:08). Les bandes de gravité et les doses proviennent de ce document ; le présent guide tente de décrire le contexte clinique complet de la thérapie MTT et ne contient aucune définition propre de bande ou de dose.

CONFIDENTIEL — réservé à un usage interne et clinique

Données du document

Version	Statut	Approuvé par	Horodatage de l'approbation	Source normative
7.1	Approuvé	Dr. Patay Gábor	2026-08-09 08:08	SIS v7.1 Échelle de gravité

De quoi traite ce document ? Voici le manuel clinique complet de la thérapie de transfert de microbiote : le principe de traitement hyperbolique, le continuum dysbiose-CDI, la gamme de préparations (HospBiome, DiffBiome, FindBiome, TransferBiome), les cadres DEMI et DynaMAP, les trois parcours de patients, le journal de 32 jours, la qualité du donneur et les contre-indications. Le système SIS n'est ici qu'un chapitre parmi d'autres. La source normative des bandes de gravité et des doses est la SIS v7.1 Échelle de gravité ; la méthodologie de cotation du questionnaire est décrite par la SIS v7.1 Guide clinique.

Identifiant unique du document :



CPG-FR-v7.1-202608090808

Sommaire

Introduction — public cible et champ d'application	4
I. Notions fondamentales – le principe hyperbolique de traitement	4
I.1 Le continuum dysbiose – <i>C. difficile</i>	4
I.2 La courbe hyperbolique de traitement	5
Principe fondamental	6
I.3 Pourquoi l'éradication n'est pas l'objectif	6
II. Le continuum de la maladie – stations et trajectoires	6
II.1 De la dysbiose à la colite pseudomembraneuse	6
II.2 La trajectoire chronique : vers le carcinome colorectal	7
II.3 Stations sur la courbe	7
III. La Symptom Importance Scale (SIS)	7
III.1 Finalité et structure	7
III.2 A-SIS – indice de sévérité aiguë	8
III.3 P-SIS – indice de risque pronostique	8
III.4 Catégories de sévérité et conduite recommandée	8
III.5 Règles de reclassement	9
III.6 Dérogation médicale et validation	10
IV. Protocole de traitement et portefeuille de gélules	10
IV.1 Le concept d'échelle glissante	10
IV.2 HospBiome – traitement hospitalier	11
IV.3 DiffBiome – traitement à domicile	11
IV.4 FindBiome – test de compatibilité du donneur	11
IV.5 TransferBiome – MTT au long cours	12
IV.6 Décroissance et réduction de dose	12
V. Le cadre DEMI et l'analyse DynaMAP	13
V.1 Le questionnaire DEMI	13
V.2 Le profil DynaMAP	13
V.3 Application clinique	13
VI. Trajectoires du patient	13
VI.1 Trajectoire de la CDI aiguë	13
VI.2 Trajectoire filtrée par SIS	14
VI.3 Trajectoire fondée sur la compatibilité	14
VI.4 Reclassement entre trajectoires	14
VII. Surveillance et suivi du patient	15
VII.1 Le protocole de journal de 32 jours	15
VII.2 Échelle des selles de Bristol	15
VII.3 Traçabilité du LOT et compatibilité	15
VIII. Qualité du donneur et le lien entre alimentation et microbiote	15
VIII.1 Le cadre de sélection des donneurs	15
VIII.2 Pourquoi l'alimentation du donneur détermine la qualité de la thérapie	17
VIII.3 Alimentation sans antibiotiques ni anthelminthiques	17
VIII.4 La boucle causale alimentation–dysbiose	18

IX. Mises en garde, contre-indications et populations particulières.....	18
IX.1 Prise concomitante d'antibiotiques.....	18
IX.2 Probiotiques.....	18
IX.3 Patients immunodéprimés, enceintes et pédiatriques.....	19
X. Références.....	20
XI. Résumés des références.....	22

Introduction — public cible et champ d'application

Ce guide s'adresse aux cliniciens qui ont déjà acquis une maîtrise pratique de la transplantation de microbiote fécal (FMT) ou qui s'emploient activement à l'acquérir. Il ne s'agit donc ni d'un exposé destiné au grand public, ni d'un document réglementaire. Il constitue la référence opérationnelle du programme clinique de MicroBiome Bank : le cadre que nous utilisons dans notre pratique quotidienne pour le triage des patients, la sélection des préparations et la conduite du traitement jusqu'à la résolution.

Le contenu réuni ici est le fruit de douze années d'expérience clinique accumulée – issue d'une multitude de cas allant de la première manifestation d'une CDI jusqu'à l'état chronique réfractaire, et de la dysbiose simple jusqu'à des trajectoires de maladie chronique persistant durant des années. C'est sur cette base expérientielle que reposent les conférences que nous avons données lors des congrès internationaux de la dernière décennie, nos consultations personnelles avec des cliniciens et des chercheurs, ainsi que nos observations internes issues du criblage continu des donneurs, de la fabrication des gélules et de la surveillance des patients.

Là où la littérature scientifique évaluée par les pairs offre des données probantes pertinentes, nous les intégrons avec la prudence requise – en tenant compte à la fois du niveau de l'étude sous-jacente et du contexte opérationnel dans lequel ces données ont été produites. Nous ne considérons pas les résultats publiés comme automatiquement applicables ; nous les traitons comme des informations que nous confrontons à ce que nous observons directement dans notre travail clinique. Là où la littérature étaye une position, nous la citons (sections X–XI) ; là où elle est muette ou contradictoire, nous prenons ouvertement position.

Ce document n'est pas définitif et ne pourra jamais l'être. La compréhension clinique des thérapies fondées sur le microbiote évolue rapidement, et nous affinons nous aussi continuellement nos propres protocoles à mesure que de nouvelles données de patients, cohortes de donneurs et recherches externes deviennent disponibles. Nous réécrivons les sections du guide au fur et à mesure que notre compréhension s'approfondit ; le numéro de version et la date figurant en couverture indiquent le moment de l'édition, et non un consensus figé.

Nous sommes ouverts aux retours, au dialogue et à l'intégration d'expériences cliniques supplémentaires – en particulier là où ces expériences sont progressives, bien documentées et fondées sur l'observation directe des patients. Les cliniciens qui souhaitent partager leurs observations, proposer des ajustements ou signaler des réserves sont invités à contacter directement le groupe clinique de MicroBiome Bank. Le guide continue d'évoluer par la voie même qui l'a fait naître : celle d'un échange professionnel structuré et attentif aux données probantes.

I. Notions fondamentales – le principe hyperbolique de traitement

I.1 Le continuum dysbiose – *C. difficile*

Le cadre clinique appliqué par MicroBiome Bank repose sur une unique réinterprétation fondamentale : l'infection à *Clostridioides difficile* n'est pas une maladie autonome acquise de l'extérieur, mais l'exacerbation aiguë d'un état dysbiotique sous-jacent [33]. La dysbiose – la perte de diversité microbienne et la rupture de l'équilibre écologique compétitif au sein du microbiote colique – constitue le terrain. La prolifération de *C. difficile*, la production de toxines et le tableau clinique qui en résulte sont la conséquence inévitable de la dégradation de ce terrain jusqu'à un seuil critique de détérioration [44], [3].

Cette réinterprétation a des conséquences thérapeutiques directes. Si la CDI est la manifestation aiguë d'un trouble écologique chronique, alors toute intervention centrée uniquement sur l'épisode aigu – sans traiter la dysbiose sous-jacente – est par définition incomplète. La rechute n'est pas un échec thérapeutique, mais le comportement naturel d'un système non résolu : le retour à l'état antérieur. Dans

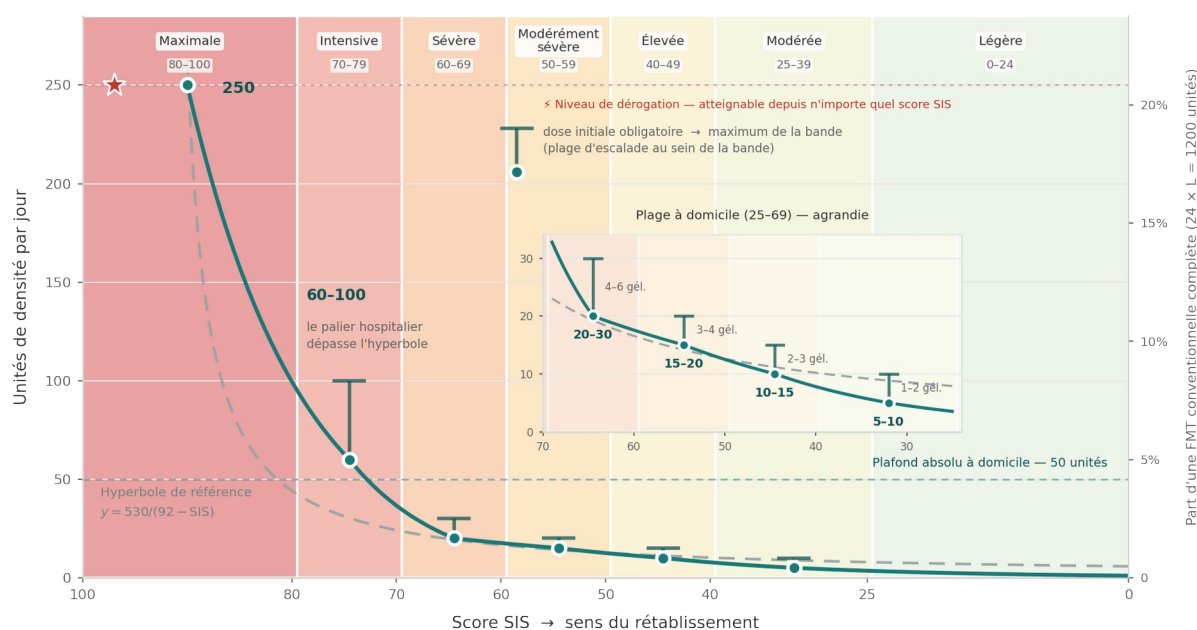
ce cadre, l'objectif de la MTT (thérapie de transfert de microbiote – la restauration du microbiote incluant également la FMT) n'est pas la suppression d'un microbe unique, mais la restauration de l'écosystème [51], [48].

1.2 La courbe hyperbolique de traitement

Dans la MTT, l'intensité de la dose n'entretient pas de relation linéaire avec la sévérité de la maladie. Une décennie d'expérience clinique montre qu'un traitement efficace suit une relation hyperbolique entre la sévérité des symptômes et la densité de microbiote nécessaire : lorsque la sévérité augmente, la dose requise pour la stabilisation s'élève abruptement, et lorsque les symptômes s'atténuent, la dose d'entretien diminue de façon disproportionnellement rapide. La source du résultat durable est la restauration du microbiote et non la suppression de l'agent pathogène – ce qu'étaient aussi bien l'essai randomisé de van Nood et collaborateurs [29] et son suivi à dix ans [30] que les données d'efficacité maintenues pendant des années dans les cohortes de FMT en gélules issues de la pratique clinique réelle au long cours [52], [49]. Nous présentons ici la courbe comme une observation clinique opérationnelle et non comme le résultat d'une étude formelle de recherche de dose ; les données quantitatives de réduction de dose des grandes cohortes sous gélules lyophilisées [49], [52] concordent de plus en plus avec cette trajectoire hyperbolique descendante et apportent une confirmation externe a posteriori aux seuils opérationnels exposés ci-dessous.

La courbe hyperbolique dose-gravité — SIS v7.1

L'intensité du traitement évolue de façon hyperbolique avec la gravité. Au cours du rétablissement, le patient glisse le long de la courbe, de gauche à droite.



A domicile, uniquement DiffBiome 30(V)+ (V = 5x). En établissement, HospBiome 5(XX) (20x) et 5(L) (50x).
1 unité de densité = 1 gélule de densité (I) = 1/1200 de la matière sèche d'un don de 150 g.

La courbe hyperbolique de traitement. L'intensité de la dose entretient une relation non linéaire avec la sévérité des symptômes. Les patients « glissent » vers le bas de la courbe à mesure que l'écosystème sous-jacent se stabilise.

La métaphore employée dans la pratique clinique est celle du « glissement » le long de la courbe : le patient entre en phase aiguë par l'extrémité abrupte, à dose élevée, de la courbe et – à mesure que le microbiote retrouve sa diversité fonctionnelle – glisse progressivement vers le segment asymptotique à dose faible. Le point final n'est pas la consommation nulle de gélules en soi, mais l'écosystème autonome qui maintient sa structure compétitive face à la colonisation opportuniste, même sans soutien externe.

Principe fondamental

L'intensité du traitement doit s'ajuster à la position du patient sur la courbe hyperbolique. Une phase aiguë sous-dosée ne stabilise pas ; une phase d'entretien surdosée, quant à elle, évince la régénération fonctionnelle et renchérit le traitement sans bénéfice thérapeutique. Le système de score SIS (section III) existe précisément pour situer le patient sur cette courbe, garantir l'efficacité du traitement tout en maintenant la charge financière à un niveau minimal.

I.3 Pourquoi l'éradication n'est pas l'objectif

Une idée fausse répandue – tant dans la pratique clinique que dans les attentes des patients – consiste à croire que le succès de la MTT se mesure à la disparition de *C. difficile* du test de selles. Cette mesure est trompeuse pour deux raisons.

Premièrement : *C. difficile* fait naturellement partie du microbiote commensal chez une proportion non négligeable d'adultes sains. Sa seule présence n'est pas révélatrice de maladie ; la maladie est causée par la prolifération et la production de toxines qui se développent sur le terrain de la dysbiose. Un test négatif chez un patient encore dysbiotique doit être considéré comme un résultat fragile.

Deuxièmement, la suppression de *C. difficile* à dose élevée et limitée à une courte fenêtre temporelle – que ce soit par antibiotique ou par une MTT agressive administrée en un unique bolus – peut produire un état test-négatif à court terme tout en laissant intact le vide écologique sous-jacent. Le patient paraît guéri, mais le terrain dysbiotique demeure intact et la rechute est statistiquement très probable [33].

L'objectif clinique n'est donc pas l'éradication, mais la résolution : amener le patient à un état dans lequel (a) les symptômes sont absents, (b) les paramètres digestifs et immunologiques fonctionnels sont rétablis et (c) le profil de risque microbiologique résiduel est comparable à celui de la population générale. Nous faisons glisser le patient vers le bas de la courbe jusqu'à ce qu'il soit exempt de symptômes, exempt de gêne et exempt de risque.

II. Le continuum de la maladie – stations et trajectoires

II.1 De la dysbiose à la colite pseudomembraneuse

Le tableau clinique associé à *C. difficile* n'est pas binaire – il ne s'agit pas simplement de présence ou d'absence –, mais d'une progression. Nous le considérons comme une série de stations situées le long d'une trajectoire unique, où le mouvement entre les stations est déterminé par la profondeur de la dysbiose, la persistance des facteurs déclenchants (le plus souvent l'exposition aux antibiotiques) et la réserve immunologique de l'hôte.

En l'absence de traitement, la trajectoire aiguë parcourt des stations cliniquement bien distinctes :

- Dysbiose légère : perte subclinique de diversité microbienne, le plus souvent asymptomatique ou ne provoquant qu'un trouble transitoire de la fonction intestinale.
- Dysbiose symptomatique : selles molles persistantes, ballonnements, gêne abdominale postprandiale ; un microbiote encore fonctionnel, mais de plus en plus fragile.
- Toxine positive : prolifération de *C. difficile* – le seuil diagnostique de la CDI, avec diarrhée aqueuse, crampes abdominales et marqueurs inflammatoires élevés.
- CDI sévère : fréquence élevée des selles, risque de déshydratation, leucocytose marquée, état fébrile fréquent.
- Colite pseudomembraneuse : pseudomembranes observables en endoscopie, adhérentes à la muqueuse, inflammation transmurale.
- Mégacolon toxique, perforation et décès : la station aiguë ultime, où la mortalité demeure à deux chiffres même avec la prise en charge actuelle fondée sur les antibiotiques [31], [32], [41].

II.2 La trajectoire chronique : vers le carcinome colorectal

La trajectoire chronique est moins immédiatement perceptible, mais non moins importante. La dysbiose persistante de bas grade entretient un état caractérisé par une inflammation muqueuse chronique, un stress oxydatif et une production altérée de métabolites (en particulier une synthèse réduite d'acides gras à chaîne courte [44], [10] et des acides biliaires secondaires génotoxiques élevés). Au fil des années ou des décennies, ce terrain peut être mis en relation avec ce qui suit :

- Poussées et progression des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (IBD) [39], [40] ;
- Troubles fonctionnels, tels qu'un IBS à symptomatologie réfractaire ;
- Dérégulation métabolique contribuant à l'obésité et au diabète de type 2 [45], [46] ;
- Troubles neurologiques par l'axe intestin-cerveau (signes précurseurs de la maladie de Parkinson, symptômes associés à l'ASD, déclin cognitif lié à l'âge) ;
- **Carcinome colorectal – le point final chronique le plus important ; les données probantes indiquent de plus en plus que la composition microbienne et le profil des métabolites contribuent de façon causale à la carcinogenèse muqueuse [42], [43], [50], [54].**

Les deux trajectoires – la décompensation aiguë vers la colite mortelle et la progression chronique vers la malignité – prennent racine dans l'état dysbiotique. C'est pourquoi nous ne considérons pas la CDI comme une maladie autonome, mais comme l'un des indicateurs possibles d'un état pathologique bien plus large ; et c'est pourquoi notre principe de traitement fait passer la restauration de l'écosystème sous-jacent avant la suppression des différents points finaux.

II.3 Stations sur la courbe

Le patient peut entrer dans la trajectoire clinique à n'importe quelle station. De même, il se déplace aussi entre les stations pendant le traitement – le plus souvent dans la direction souhaitée (des stations les plus sévères vers les plus légères), parfois cependant en sens inverse, lorsque les facteurs déclenchants (une nouvelle cure d'antibiotiques, un écart alimentaire, une sollicitation immunologique) relancent la trajectoire. Les règles de reclassement de la section III.5 traitent précisément ce mouvement bidirectionnel.

Conséquence clinique : le patient actuellement classé dans la catégorie « Dysbiose » ou « IBS/IBD » ne souffre pas d'une maladie différente de celle du patient atteint de CDI – il se trouve simplement à une autre station du même continuum. Nos protocoles permettent le reclassement entre les groupes de traitement à mesure que l'état sous-jacent évolue (section VI.4).

III. La Symptom Importance Scale (SIS)

III.1 Finalité et structure

La Symptom Importance Scale (SIS) est un instrument clinique structuré de scoring que MicroBiome Bank a développé et maintient afin de situer le patient sur la courbe hyperbolique de traitement décrite à la section I.2. Elle réunit 23 variables pondérées issues de quatre domaines :

- Symptômes rapportés par le patient (fréquence des selles, douleur abdominale, fatigue, etc.) ;
- Résultats de laboratoire (résultat du test de toxine, marqueurs inflammatoires, anomalies électrolytiques) ;
- Données des traitements antérieurs (nombre de cures d'antibiotiques, épisodes antérieurs de MTT, nombre de rechutes) ;
- Facteurs de risque connus (âge, comorbidités, statut immunologique, hospitalisations).

Le résultat se compose de deux sous-scores indépendants (A-SIS et P-SIS – voir sections III.2 et III.3), sur une échelle de 100 points au maximum au total. Le questionnaire parvient anonymisé depuis le patient et un médecin l'examine avant la finalisation de toute décision thérapeutique.

III.2 A-SIS – indice de sévérité aiguë

Maximum : 44 points. L'A-SIS mesure la sévérité clinique actuelle – plus simplement : à quel point l'état du patient est mauvais à l'instant présent. Il indique si une intervention immédiate est nécessaire et, le cas échéant, quelle intensité de dose est requise dans la phase initiale (au minimum 10 jours à la dose initiale).

Question clinique : à quel point l'état du patient est-il mauvais actuellement ?

Les variables qui déterminent l'A-SIS sont : la fréquence des selles, le caractère mou ou moulé des selles (échelle Bristol), la sévérité de la douleur abdominale, la tolérance à l'apport oral, le risque de déshydratation, ainsi que la présence d'une leucocytose et de signes inflammatoires systémiques. L'A-SIS est celui qui réagit le plus sensiblement à l'effet du traitement à court terme ; avec un protocole convenablement choisi, il doit diminuer de façon mesurable au cours du premier cycle de traitement.

III.3 P-SIS – indice de risque pronostique

Maximum : 56 points. Le P-SIS mesure le risque à long terme et la probabilité d'une résistance thérapeutique – c'est-à-dire avec quelle facilité ou quelle difficulté le patient devrait répondre au traitement. Nous le calculons à partir de l'exposition antérieure aux antibiotiques, de la charge de comorbidités, des antécédents de rechute, de l'âge, du statut immunologique et des facteurs liés au mode de vie.

Question clinique : dans quelle mesure la situation est-elle dangereuse à long terme ?

Le P-SIS est relativement stable à court terme ; il est modifié avant tout par une MTT durable, la prise en charge des comorbidités et un changement de mode de vie. Le patient présentant un A-SIS bas mais un P-SIS élevé est déjà en rémission des symptômes aigus, mais il porte un risque accru de rechute et nécessite une thérapie TransferBiome d'entretien prolongée ou fondée sur la compatibilité (section IV.5).

Deux patients dont le score SIS total est identique peuvent recevoir des protocoles nettement différents si la dominance de la composante aiguë et de la composante pronostique diffère. La SIS s'interprète le mieux non comme une valeur numérique unique, mais comme une caractérisation clinique bidimensionnelle.

III.4 Catégories de sévérité et conduite recommandée

La valeur totale de la SIS (0–100, complétée par la possibilité d'une dérogation clinique) définit sept niveaux de traitement. **Le tableau ci-dessous reprend le chapitre III de la SIS v7.1 Échelle de gravité ; la source normative des limites de bandes et des doses est ce document, le présent guide n'en définit aucune qui lui soit propre.** L'échelle a été élaborée en concordance avec la stratification de sévérité actuelle de l'IDSA/SHEA [23], [28] ; les médecins peuvent s'en écarter dans des cas justifiés, sur la base d'un jugement clinique global.

#	SIS	Nom	Cadre de prise en charge	Préparation	Dose initiale	Max. de bande	Unités de densité
1	0–24	Légère	Surveillance à domicile	—	—	—	—
2	25–39	Modérée	Traitement à domicile	DiffBiome 30(V)+	1/jour	2/jour	5 → 10
3	40–49	Élevée	Traitement à domicile, avec consultation médicale	DiffBiome 30(V)+	2/jour	3/jour	10 → 15
4	50–59	Modérément sévère	Traitement à domicile, sous surveillance étroite	DiffBiome 30(V)+	3/jour	4/jour	15 → 20

5	60–69	Sévère	Évaluation hospitalière ; poursuite possible à domicile	DiffBiome 30(V)+	4/jour	6/jour	20 → 30
6	70–79	Intensive	Traitement hospitalier	HospBiome 5(XX)	3/jour	5/jour	60 → 100
7	80–100	Maximale	Hospitalisation immédiate	HospBiome 5(L)	5/jour, min. 3 jours	—	250
	dérogation	Dérogation HospBiome	Hospitalisation immédiate	HospBiome 5(L)	5/jour	—	250

La **dose initiale est une valeur de départ obligatoire** — c'est par elle que débute la cure. Le **maximum de bande est exclusivement une valeur d'escalade** en cas d'absence de réponse à l'intérieur de la bande, et non une fourchette librement modulable. Si le nombre quotidien de selles ne diminue pas au-delà de 48 heures, la dose peut être augmentée jusqu'au maximum de la bande ; si la réponse fait également défaut à ce niveau, la dose initiale du niveau suivant ou un changement de LOT entrent en ligne de compte, et la SIS doit être recueillie de nouveau. Dans les bandes à domicile, l'absence de réponse persistante à 10 gélules/jour (50 unités) justifie l'orientation vers une prise en charge institutionnelle.

1 unité de densité = 1 gélule de densité (I) = 1/1200 de la teneur en matière sèche du don de 150 g. V = 5×, XX = 20×, L = 50×. Plafond absolu à domicile : 10 gélules/jour (50 unités) — uniquement dans des situations exceptionnelles, sous surveillance médicale.

Dans la bande 0–24 (légère), aucune gélule n'est nécessaire : l'accent porte sur la réhydratation, la surveillance et le changement de mode de vie. Les niveaux coïncident avec la classification du manuel du patient (Manuel DiffBiome, I.2) et avec les sept bandes de la figure de la section I.2. La dérogation clinique (suspicion de mégacolon toxique, colite fulminante, déshydratation sévère, critères de sepsis) peut rendre nécessaire une hospitalisation immédiate indépendamment du score calculé. La SIS est un instrument d'aide à la décision, non de prise de décision.

III.5 Règles de reclassement

Une nouvelle passation de la SIS est recommandée en cas d'absence de réponse ; la source normative ne prescrit délibérément aucun intervalle fixe : le moment relève d'une décision clinique. L'objectif du nouveau score est de suivre le mouvement le long du continuum de la maladie. La relation bidirectionnelle entre CDI et IBD, également documentée par les méta-analyses [39], [40], rend ce reclassement dynamique cliniquement indispensable ; **trois déclencheurs** régulent le mouvement entre les groupes de traitement. **Ce tableau est l'unique source normative du reclassement de trajectoire dans le présent guide ; la section VI.4 reprend ces mêmes déclencheurs et n'y ajoute que la conduite opérationnelle.**

Déclencheur	De → Vers	Conduite
La SIS descend en dessous de 40 chez un patient sous protocole CDI	CDI aiguë → dysbiose générale	Passage au protocole dysbiose ; test de compatibilité FindBiome pour la thérapie TransferBiome personnalisée.
La SIS atteint ou dépasse la bande 50–60 points chez un patient sous protocole dysbiose ou IBS/IBD	Dysbiose / IBS / IBD → CDI aiguë	Passage au protocole CDI. Prescription de DiffBiome ou HospBiome selon le score. Une surveillance médicale étroite est requise.
La SIS reste durablement en dessous de 40 après un épisode de CDI	CDI aiguë → retour au protocole initial	Poursuite du processus FindBiome / TransferBiome, le cas échéant. Poursuite de la surveillance par SIS.

La bande « 50–60 » points est une valeur indéterminée, que la source normative mentionne elle aussi comme telle. Elle doit être précisée en un score unique et concret lors du recueil de la SIS.

III.6 Dérogation médicale et validation

La SIS remplie est dans tous les cas examinée par un médecin avant la finalisation du traitement. Le médecin peut modifier les scores attribués sur la base de données cliniques supplémentaires non recueillies dans le questionnaire et, en présence de signes critiques (suspicion de mégacôlon toxique, colite fulminante, déshydratation sévère, critères de sepsis), il peut ordonner, indépendamment du score calculé, le classement « dérogation HospBiome », qui rend nécessaire une prise en charge institutionnelle.

Outre la dérogation stricte, la source normative prescrit également une **dérogation souple**. La dérogation souple sert à protéger le premier épisode fulminant : le patient gravement atteint sur le plan aigu, mais dont le P-SIS est faible en l'absence de récurrence, se situait auparavant dans l'intervalle intermédiaire.

Condition	Classification minimale
A-SIS ≥ 30	Niveau 5 (60–69, Sévère)
A-SIS ≥ 38	Niveau 6 (70–79, Intensive)

Hiérarchie : dérogation stricte > dérogation souple > score.

Les seuils (30 et 38) ne sont pas optimisés par courbe ROC. Le mécanisme prend pour base le système à sept bandes : les seuils sont liés aux limites de bande de 60 et de 70, et ne sont pas interprétables dans le cas des cinq bandes antérieures.

La validation interne et prospective de la SIS – y compris l'ajustement fin des coefficients de pondération et des seuils de catégorie au regard des résultats thérapeutiques – est en cours chez MicroBiome Bank, et les seuils opérationnels font l'objet d'une réévaluation régulière sur la base de l'expérience clinique accumulée. L'instrument doit donc être compris comme un outil clinique opérationnel qui s'affine par l'usage continu, et non comme un système de scoring figé.

Important : la SIS est un instrument d'aide à la décision, et non de prise de décision. Un classement automatisé par catégorie ne peut jamais être exécuté sans examen par un médecin. Les décisions thérapeutiques sont prises sous supervision médicale ; le score fournit une orientation.

IV. Protocole de traitement et portefeuille de gélules

IV.1 Le concept d'échelle glissante

Le portefeuille de gélules est construit de manière à suivre la courbe hyperbolique, depuis les soins hospitaliers aigus, en passant par le traitement à domicile, jusqu'à l'entretien au long cours. Les préparations se distinguent avant tout par la densité de microbiote (d'après la teneur en matière sèche du matériel lyophilisé), signalée par les suffixes en chiffres romains accolés au nom du produit, ainsi que par le nombre d'unités par conditionnement (chiffres arabes).

Le médecin traitant sélectionne le produit de départ sur la base du classement SIS, puis conduit le patient par paliers à travers les préparations de densité décroissante, à mesure que l'A-SIS diminue. Cette échelle glissante est l'expression opérationnelle du principe hyperbolique décrit à la section I.2.

Le protocole fixe la dose en **unités de densité** quotidiennes, dont découle le nombre de gélules : unités de densité par jour = nombre de gélules par jour $\times$ facteur de densité (V = 5 $\times$, XX = 20 $\times$, L = 50 $\times$). Lors d'un changement de préparation — aussi bien en escalade qu'en réduction de dose — le clinicien calcule l'équivalent de densité (densité $\times$ nombre de gélules) et augmente ou diminue sur cette base. Exprimée en nombre de gélules, la même étape apparaît tantôt comme une multiplication par huit, tantôt comme une diminution, c'est pourquoi le nombre de gélules ne peut à lui seul servir de base de décision.

Les modalités de prise sont une propriété du portefeuille et non un élément de la description d'une préparation particulière ; c'est pourquoi elles figurent ici et s'appliquent de la même façon à toutes les préparations du portefeuille : en tout premier lieu le matin, à jeun, avec une grande quantité d'eau, avalée entière ; environ 30 minutes plus tard, un apport liquidien supplémentaire. La prise simultanée avec des liquides alcoolisés ou chauds est à éviter. Le flacon non entamé doit être conservé au réfrigérateur, à l'abri de la lumière et en position verticale ; pour une conservation de longue durée, le congélateur est indiqué. La gélule ne se détériore pas non plus lors d'un bref séjour à température ambiante, mais la conservation doit se faire au minimum au réfrigérateur.

IV.2 HospBiome – traitement hospitalier

HospBiome 5(L) – 5 gélules par conditionnement, densité lyophilisée 50x, initiation thérapeutique. Indiqué chez les patients atteints de CDI traités à l'hôpital qui ne peuvent pas absorber de liquides par voie orale ou qui sont menacés de déshydratation. À administrer pendant au moins 3 jours, jusqu'à ce que la fréquence des selles diminue. La gélule peut être ouverte et mélangée à un liquide neutre (eau, thé froid, yaourt nature) pour une administration par sonde nasogastrique lorsque l'administration orale est difficile.

HospBiome 5(XX) – 5 gélules par conditionnement, densité 20x. **C'est le point d'entrée du niveau 6 (SIS 70–79)** : dose initiale de 3 gélules/jour, maximum de bande de 5 gélules/jour. C'est en même temps la première étape de réduction de dose d'une thérapie débutée au niveau 7 : indiqué pour la poursuite d'un traitement débuté par HospBiome 5(L) lorsque la diminution de la fréquence des selles est confirmée. Peut être administré aux patients capables d'absorber des liquides par voie orale et qui ne sont pas menacés de déshydratation. À poursuivre jusqu'à la disparition complète des symptômes cliniquement significatifs.

HospBiome 5(V) – 5 gélules par conditionnement, densité 5x, phase hospitalière tardive. Indiqué dans la phase tardive du traitement hospitalier, ainsi que pour la poursuite de HospBiome 5(XX) lorsque la fréquence des selles a continué de diminuer ; il constitue en même temps la transition vers la préparation à domicile.

HospBiome 15(V) – 15 gélules par conditionnement, densité 5x. Cliniquement identique au 5(V) : **il s'agit de la même gélule, seule la taille du conditionnement diffère** (conditionnement économique conçu pour la Hongrie). Le conditionnement relève de la quantité d'approvisionnement et du coût, il n'apparaît donc pas dans la matrice de traitement.

Sortie : DiffBiome 30(V)+ à raison de 4 gélules par jour — la dose initiale du niveau 5 —, puis réduction de dose conformément à la section IV.6.

IV.3 DiffBiome – traitement à domicile

À domicile, seul DiffBiome 30(V)+ peut être administré ; il n'existe aucune autre préparation à domicile. Les anciens conditionnements DiffBiome 30(V) et DiffBiome 15(V) ont été retirés et ne peuvent plus être commandés.

DiffBiome 30(V)+ – 30 gélules par conditionnement, densité quintuple (V), greffon poolé. La mention « + » signale le mélange homogénéisé de matières premières collectées sur plusieurs jours auprès d'un même donneur. Aux niveaux 2 à 5 (SIS 25–69), c'est la préparation à domicile ; le nombre quotidien de gélules est donné par la matrice de la section III.4 (dose initiale, et en cas d'absence de réponse, maximum de bande).

Les modalités de prise figurent à la section IV.1 ; elles s'appliquent de la même façon à toutes les préparations du portefeuille.

IV.4 FindBiome – test de compatibilité du donneur

FindBiome est une préparation diagnostique de 4x15 gélules, que nous avons conçue afin d'identifier, avant la MTT appliquée chez les patients chroniques, le LOT de donneur le mieux adapté au receveur.

Chacune des quatre boîtes contient des gélules provenant d'un LOT de donneur différent. Le patient prend les gélules boîte par boîte, séparées par des périodes d'élimination de 3 jours, tout en tenant pendant 32 jours un journal structuré des selles, des symptômes, de l'hydratation, de l'humeur, du sommeil et des apports alimentaires. Le principe selon lequel la compatibilité muqueuse est fortement spécifique de chaque personne – et ne peut être prédite à partir d'un simple échantillon de selles – est étayé par des études à prélèvement muqueux direct [34].

L'analyse de compatibilité ne mesure pas l'efficacité – elle sert à minimiser les effets indésirables. Le LOT qui provoque chez le patient le moins d'effets indésirables deviendra la matière première de la thérapie TransferBiome ultérieure. Cette étape est indispensable avant d'entamer la MTT au long cours destinée aux états chroniques, où, en raison de la durée du traitement, la tolérance aux effets indésirables est le critère clinique déterminant.

IV.5 TransferBiome – MTT au long cours

TransferBiome est la préparation thérapeutique au long cours, fabriquée à partir du LOT de donneur identifié par le test de compatibilité FindBiome. La cure standard consiste en la prise d'un nombre et d'une densité de gélules déterminés pendant au moins 60 jours. Dans les états chroniques et sur la trajectoire de dysbiose faisant suite à la résolution d'une CDI, il s'agit du traitement primaire. C'est la conjonction d'un matériel de donneur apparié par compatibilité et d'une longue durée qui permet à l'écosystème sous-jacent de retrouver sa structure fonctionnelle et de ne pas se contenter de se reconstruire ; les données longitudinales de microbiote montrent qu'après une MTT, le microbiote du receveur tend progressivement, au fil des semaines et des mois, vers une configuration stable et spécifique du receveur au sein du nuage de diversité saine [48], [52].

IV.6 Décroissance et réduction de dose

La décroissance suit la branche descendante de la courbe hyperbolique. Son rythme est déterminé par l'état du patient, non par le calendrier. **Il n'existe pas d'échelle de jours fixe.** La durée minimale de la cure est, dans chaque bande, de 10 jours à la dose initiale (ou escaladée) ; avant ce terme, aucune réduction de dose n'est recommandée, quelle que soit la rapidité de l'amélioration du patient.

La réduction ne peut être entamée que si **toutes** les conditions du seuil symptomatique sont remplies :

Critère	Exigence
Temps écoulé	≥ 10 jours à la dose initiale (ou escaladée)
Tendance Bristol	Déplacement durable depuis l'intervalle initial 6–7 vers 5–6, puis depuis l'intervalle 5–6 vers 4–5
Quantité / nombre de selles	Le nombre quotidien extrême de selles a diminué de façon substantielle par rapport à l'état initial
Sang dans les selles	Absent

La tendance Bristol et le nombre de selles se lisent ensemble : à elle seule, l'amélioration de la valeur Bristol sans diminution du nombre de selles ne suffit pas.

Le déroulement :

- –1 gélule tous les 3–4 jours, tant que le seuil se maintient ;
- Si la consistance des selles revient au niveau 5–6 ou 6–7 ou si le nombre de selles augmente : retour au maximum de bande, maintien, examen d'un changement de LOT ; en cas de rechute répétée, il faut passer à un autre LOT ;
- Visite de suivi dans un délai de 1–2 semaines après la dernière dose, afin de confirmer le résultat thérapeutique.

Attention : la décroissance ne doit pas être interrompue prématurément. Chez le patient présentant un P-SIS élevé (risque pronostique élevé), l'interruption prématurée est la cause de rechute la plus

fréquente. La baisse du P-SIS accuse un retard de plusieurs semaines à plusieurs mois sur celle de l'A-SIS, et cela doit déterminer la durée de la phase d'entretien.

V. Le cadre DEMI et l'analyse DynaMAP

V.1 Le questionnaire DEMI

DEMI – Dysbiose : Étiologie, Manifestation et Intervention – est un questionnaire clinique structuré développé par MicroBiome Bank, qui caractérise l'état dysbiotique chez les patients progressant sur la trajectoire de maladie chronique. Nous le recueillons dans le cadre de la « consultation exposome » – une consultation clinique de 70 minutes au cours de laquelle nous documentons les facteurs étiologiques (exposition antérieure aux antibiotiques, anamnèse alimentaire, expositions environnementales, etc.), les symptômes manifestes (digestifs, neurologiques, métaboliques, immunologiques, etc.) et les antécédents d'interventions antérieures (probiotiques, modifications alimentaires, MTT antérieures, antécédents chirurgicaux).

Le résultat du questionnaire DEMI est intégré au dossier clinique du patient et soutient également l'interprétation du profil DynaMAP (section V.2). Il ne fournit pas de score de sévérité unique ; c'est un document de caractérisation multidimensionnelle.

V.2 Le profil DynaMAP

DynaMAP – Dynamic Microbiota Allocation Profile – est une analyse de la composition du microbiote fondée sur l'échantillon de selles du patient, qui présente les résultats par groupes taxonomiques fonctionnels et non sous forme d'inventaire statique d'espèces. Le profil met l'accent sur la perspective dynamique : quelles familles bactériennes sont fonctionnellement dominantes, lesquelles font défaut et quels déplacements compensatoires se sont produits. Les résultats sont généralement disponibles en 16–20 jours.

V.3 Application clinique

Ensemble, DEMI et DynaMAP produisent une caractérisation clinique qui permet trois choses que la SIS seule ne permet pas :

- L'identification des déficits fonctionnels spécifiques que le microbiote du donneur devrait compenser – cela fournit également un repère pour le choix du LOT, au-delà du résultat du test de compatibilité ;
- La reconnaissance des facteurs étiologiques qui doivent être écartés de l'environnement du patient pour que le traitement soit durable (en général de nature alimentaire ou pharmacologique) ;
- L'établissement d'une valeur de référence initiale permettant de mesurer objectivement la récupération après la MTT.

Chez les patients atteints de CDI aiguë, DEMI/DynaMAP est en règle générale reporté jusqu'à la clôture de la phase aiguë, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'**A-SIS** ait baissé de façon substantielle. Il s'agit d'un critère de calendrier, qui ne se confond pas avec le seuil de reclassement de trajectoire de la section III.5, lequel porte sur le **score SIS total**. Chez les patients chroniques suivant la trajectoire fondée sur la compatibilité (section VI.3), DEMI/DynaMAP se déroule comme diagnostic parallèle au test de compatibilité FindBiome.

VI. Trajectoires du patient

VI.1 Trajectoire de la CDI aiguë

Entrée : CDI confirmée en laboratoire ou manifestation cliniquement dominante de CDI. La trajectoire comporte cinq étapes :

1. Enregistrement du patient et évaluation d'admission ;

2. Questionnaire SIS (accent aigu, l'A-SIS domine) ;
3. Prescription des gélules : HospBiome (hospitalier) ou DiffBiome (à domicile) – sélectionnées selon la catégorie SIS ;
4. Traitement initial à la dose initiale correspondant au classement, pendant au moins 10 jours ; la décroissance ne débute qu'une fois rempli le seuil symptomatique de la section IV.6 ;
5. Réévaluation de la SIS ; en cas de SIS < 40 durable, passage à la trajectoire de dysbiose (section VI.4).

VI.2 Trajectoire filtrée par SIS

Entrée : manifestation d'IBS, d'IBD ou de dysbiose générale, avec un risque de CDI de fond possible. La trajectoire comporte sept étapes :

1. Enregistrement du patient et évaluation d'admission ;
2. Questionnaire objectifs et attentes (contexte clinique, objectifs réalistes, mesurabilité) ;
3. Questionnaire SIS (complet, A-SIS et P-SIS) ;
4. Décision fondée sur la SIS : si la SIS < 40, passage au test de compatibilité FindBiome ; si la SIS atteint ou dépasse la bande 50–60 points, transfert temporaire vers la trajectoire de la CDI aiguë ;
5. Test de compatibilité FindBiome (4 LOT, 32 jours, avec tenue d'un journal) ;
6. MTT TransferBiome avec le LOT apparié (pendant au moins 60 jours) ;
7. Décroissance, alimentation exempte d'antibiotiques et entretien au long cours.

VI.3 Trajectoire fondée sur la compatibilité

Entrée : états chroniques sur un terrain dysbiotique constitué – ASD/TDAH, obésité / diabète de type 2, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, tumeur maligne [53]. Six étapes, sans application de seuil SIS :

1. Enregistrement du patient et évaluation d'admission ;
2. Questionnaire objectifs et attentes ;
3. Test de compatibilité FindBiome (32 jours, 4 LOT, avec tenue complète d'un journal) ;
4. Analyse DynaMAP et consultation DEMI (en parallèle) ;
5. MTT TransferBiome avec le LOT apparié (au moins 60 jours, mais généralement bien plus longtemps) ;
6. Décroissance, alimentation exempte d'antibiotiques et entretien au long cours.

VI.4 Reclassement entre trajectoires

Le cadre du continuum (section II) permet un reclassement formalisé dès lors que l'état du patient change. **La source des déclencheurs est la section III.5 ; le tableau ci-dessous reprend les mêmes et n'y ajoute que la conduite opérationnelle.** En raison du risque bidirectionnel CDI–IBD et des issues moins favorables dans le chevauchement entre IBD et CDI [39], [40], le reclassement formalisé est une fonction de sécurité clinique et non une commodité administrative :

Déclencheur	De	Vers	Conduite opérationnelle
La SIS descend en dessous de 40 chez un patient sous protocole CDI	Trajectoire de la CDI aiguë	Dysbiose (fondée sur la compatibilité)	Notification « Passage à Dysbiose » ; un lien de commande FindBiome suit.
La SIS atteint ou dépasse la bande 50–60 points chez un patient sous protocole dysbiose ou IBS/IBD	Filtrée par SIS ou fondée sur la compatibilité	CDI aiguë (temporaire)	Notification « Passage à CDI » ; surveillance par un spécialiste ; prescription de DiffBiome/HospBiome.
La SIS reste durablement en dessous de 40 après un épisode de CDI	Trajectoire de la CDI aiguë	Trajectoire initiale (poursuivie)	Poursuite du processus FindBiome / TransferBiome, le cas échéant.

VII. Surveillance et suivi du patient

VII.1 Le protocole de journal de 32 jours

Pendant le test de compatibilité FindBiome et la phase précoce de la thérapie TransferBiome, le patient tient un journal structuré de 32 jours, dans lequel il consigne quotidiennement les variables suivantes :

- Prise de gélules : nombre de gélules, identifiant du LOT, moment de la prise ;
- Médicaments pris de façon concomitante (tout changement doit être signalé) ;
- Hydratation : apport liquidien total en litres et sa répartition au cours de la journée (sur demande) ;
- Selles : fréquence, consistance selon l'échelle Bristol, sensation d'urgence, toute caractéristique inhabituelle ;
- Intensité des symptômes : ballonnements, douleur abdominale, fatigue, humeur, qualité du sommeil ;
- Alimentation : composition des repas, confirmation d'une source de protéines exempte d'antibiotiques, tout écart ;
- État de santé général : pression artérielle, température, poids corporel (hebdomadaire), activité physique.

Nous consignons les entrées du journal dans un questionnaire structuré, que nous relierons à l'identifiant du patient (userID). La tenue du journal n'est pas facultative – elle est le fondement de l'interprétation clinique. Les jours de repos sont consignés avec la même rigueur que les jours de traitement.

VII.2 Échelle des selles de Bristol

Nous consignons la consistance des selles par rapport à l'échelle Bristol standard (types 1–7) ; il s'agit de l'instrument validé d'évaluation de la forme des selles décrit à l'origine par Lewis et Heaton [20]. Aux fins du suivi de la MTT :

- Types 1–2 : constipation ; rare sous MTT, peut indiquer un transit intestinal lent ;
- Types 3–4 : normal ; c'est la consistance visée ;
- Type 5 : selles légèrement molles, le plus souvent transitoire ;
- Types 6–7 : molles ou aqueuses ; attendues en phase aiguë, leur persistance après le 10^e jour indique une réponse inadéquate.

VII.3 Traçabilité du LOT et compatibilité

Nous consignons chaque gélule consommée au cours des thérapies FindBiome et TransferBiome en utilisant son identifiant de LOT. Cette exigence n'est pas contournable, pour deux raisons.

Premièrement : l'analyse de compatibilité dépend de notre capacité à attribuer les effets indésirables observés au bon LOT de donneur. Deuxièmement : en cas d'issue indésirable, l'identifiant du LOT permet la traçabilité jusqu'au donneur et jusqu'au lot de fabrication.

Si une rechute survient pendant la décroissance ou après le traitement, un nouveau traitement peut être instauré – mais avec un autre LOT. Une rechute répétée sous le même LOT indique que le matériel de donneur apparié ne correspond plus à l'état changeant du patient, et un nouveau test par un nouveau cycle FindBiome est justifié.

VIII. Qualité du donneur et le lien entre alimentation et microbiote

VIII.1 Le cadre de sélection des donneurs

La qualité du donneur est encadrée à la MicroBiome Bank par un instrument de sélection formalisé — le Donor Screening Questionnaire (DSQ) — actuellement dans sa version 4.0. Le DSQ établit pour chaque candidat donneur un Total Score (score total) composé de trois éléments additifs : un Base Score (145–165 points, ajusté selon l'âge), des Weighted Points (entre –127,2 et +61,4, dérivés de 99 questions

cliniques réparties sur 7 catégories pondérées), ainsi qu'un SD Bonus (0–95 points) destiné à reconnaître les marqueurs de santé d'élite pertinents pour le microbiote. L'échelle complète s'étend de 18 à 321 points ; en pratique, les donneurs aptes atteignent typiquement entre 150 et 280 points.

Les sept catégories de notation reflètent le poids clinique relatif des facteurs qui déterminent la qualité du microbiote du donneur : la catégorie Digestion (digestion) porte le poids le plus élevé ($\times 1,5$), car le fonctionnement gastro-intestinal est le déterminant primaire de la qualité de la préparation ; Diet (alimentation) est pondérée à $\times 1,3$, ce qui reflète le rôle déterminant de la diversité alimentaire dans la formation de la composition microbienne ; LifeStyle (mode de vie) est pondérée à $\times 1,2$, en reconnaissance du rôle de l'activité physique, de l'abstention de substances nocives et de la gestion du stress dans la capacité de résistance du microbiote. Les autres catégories — EarlyLife, BodyMass, Health, Sleep — ont un poids égal de $\times 1,0$, en tant que déterminants de fond.

Au-delà de la notation additive, le DSQ contient 20 exclusion gates binaires, qui couvrent les éléments suivants :

- malformations congénitales (Q5),
- infection gastro-intestinale récente (Q36),
- RGO actif (Q54),
- exposition aux antibiotiques dans les 3 derniers mois (Q62),
- MICI, maladie coéliqua ou maladie GI structurelle diagnostiquées (Q64),
- pathologies spécifiques de systèmes d'organes (Q67–Q72),
- chirurgie GI (Q73),
- maladie tumorale (Q76),
- maladie chronique nécessitant un traitement médicamenteux (Q77),
- traitement psychiatrique (Q78),
- maladie auto-immune (Q81),
- infection transmissible par le sang (Q82),
- transfusion sanguine (Q83),
- tabagisme actif (Q84),
- usage de substances psychoactives (Q88),
- voyage en zone tropicale dans les 12 derniers mois (Q90),
- usage de stéroïdes (Q93),
- comportement sexuel à haut risque (Q95),
- diagnostic d'IST (Q96),
- ainsi que tatouage ou piercing dans les 6 derniers mois (Q97).

La présence d'un seul critère d'exclusion écarte le candidat indépendamment du score total.

Les donneurs ayant franchi les critères d'exclusion sont classés en trois catégories selon le SD Bonus :

- Standard Donor (SD 0–39),
- Super-Donor (SD 40–59),
- et Elite Super-Donor (SD 60–95).

Une validation de Monte-Carlo réalisée sur 5000 profils de donneurs simulés confirme le calibrage : 69,1 % des candidats satisfont à l'ensemble des critères d'exclusion, la moyenne du Total Score est de 186,3 (SD 18,6) et les seuils des catégories SD produisent la sélectivité attendue (~92 % Standard, ~8 % Super, <0,2 % Elite). Le système complet de notation du DSQ est documenté dans un guide d'accompagnement autonome.

Les conséquences cliniques abordées dans la suite de cette section — l'alimentation du donneur, l'alimentation sans antibiotiques, la boucle alimentation–dysbiose — concernent des donneurs ayant

déjà franchi le cadre de sélection du DSQ. Le DSQ détermine qui est apte à donner ; cette section, quant à elle, comment la qualité du microbiote du donneur apte est maintenue pendant la période opérationnelle.

VIII.2 Pourquoi l'alimentation du donneur détermine la qualité de la thérapie

La préparation de MTT est, au sens mécanique, le microbiote lyophilisé d'un donneur humain filtré. La qualité de la préparation est donc une fonction exacte du microbiote du donneur tel qu'il se présente au moment du don ; celui-ci, à son tour, est fonction de l'alimentation, du mode de vie et des expositions environnementales récentes du donneur. La thérapie ne peut être de meilleure qualité que l'intestin du donneur au moment du don — ce principe fondamental est directement étayé par les études longitudinales de composition du microbiote après FMT [48].

Il en découle un principe clinique fréquemment sous-estimé : les facteurs qui déterminent la qualité du microbiote du donneur — ce que mange le donneur, quelle est l'intégrité de l'approvisionnement alimentaire sur lequel il s'appuie — sont en même temps des déterminants cliniques du résultat thérapeutique. La catégorie Diet du DSQ (poids $\times 1,3$) et les exigences alimentaires opérationnelles détaillées ci-dessous constituent les deux faces d'un même engagement clinique : garantir que le microbiote du donneur se trouve dans le meilleur état possible au moment du don.

VIII.3 Alimentation sans antibiotiques ni anthelminthiques

La protéine animale conventionnelle, disponible dans le commerce, contient des résidus de composés antibiotiques et anthelminthiques même à l'intérieur des limites réglementaires. Dans les conditions d'une préparation de donneur apte au transfert de microbiote, même les résidus subcliniques sont cliniquement significatifs : ils perturbent l'écologie intestinale du donneur d'une manière décelable dans le matériel donné et lourde de conséquences pour le receveur. Des études empiriques ont montré que des concentrations de résidus inférieures aux LMR réglementaires actuelles suffisent à provoquer, dans des modèles animaux, une perturbation mesurable de la microbiote et un dysfonctionnement métabolique [46], tandis que des associations épidémiologiques plus larges relient l'usage d'antibiotiques en élevage à la dysbiose intestinale à l'échelle des populations [45], [47].

Il convient de noter que les preuves causales humaines à l'échelle des populations reliant l'exposition aux résidus d'antibiotiques d'origine alimentaire à une dysbiose pertinente pour le receveur sont actuellement indirectes : la littérature repose majoritairement sur des modèles animaux et des associations épidémiologiques, et non sur des études d'intervention prospectives chez l'humain. Le schéma est toutefois structurellement analogue au cas *C. difficile* / cancer colorectal qu'aborde la section II.2 — là, les preuves mécanistiques et issues de modèles animaux se sont accumulées pendant une décennie, précédant les données humaines à l'échelle des populations qui ont finalement confirmé le lien [50], [54]. Les preuves mécanistiques, animales et épidémiologiques de la dernière décennie pointent de manière constante dans la même direction, même si la confirmation interventionnelle définitive chez l'humain se fait encore attendre.

Compte tenu de ce schéma de preuves, la position opérationnelle adoptée ici est prudente au titre de la précaution : là où une intervention sert l'intégrité du microbiote du patient et du donneur et ne comporte aucun risque clinique contrebalançant, l'inégalité des preuves plaide pour l'introduction de l'intervention — et non pour son report. Les donneurs de la MicroBiome Bank suivent donc une alimentation prescrite dont la protéine animale traitée aux antibiotiques et aux anthelminthiques est exclue. La source de protéine animale sans antibiotiques destinée à la population de donneurs est approvisionnée par l'intermédiaire de Cservölgy Major, en qualité de partenaire de collaboration scientifique. Nous recommandons cette même source aux receveurs de MTT également en phase d'entretien, en vertu du principe selon lequel un microbiote en cours de rétablissement ne peut être maintenu avec le même arrière-plan alimentaire qui a contribué à le perturber.

Cette exigence alimentaire opérationnelle est cohérente avec le critère d'exclusion Q62 du DSQ (tout usage d'antibiotiques dans les 3 derniers mois est un motif d'exclusion) et avec cette condition du SD Bonus qui accorde +20 points aux donneurs n'ayant jamais pris d'antibiotiques. La réglementation alimentaire exposée ici concerne la période postérieure à la sélection des donneurs : elle garantit que l'état intestinal qualifiant pour le don se maintienne pendant tout le cycle opérationnel de don.

VIII.4 La boucle causale alimentation–dysbiose

L'argument clinique peut être étendu au-delà du domaine des antibiotiques. La production alimentaire industrielle provoque de nombreuses perturbations touchant le microbiote — émulsifiants [36], [37], [38], conservateurs, résidus de composés pesticides et herbicides, ainsi que produits de dégradation encore non caractérisés des composés qui assurent une longue conservation. Chacun d'eux représente une charge chronique de bas grade en direction de l'état dysbiotique décrit à la section II. Chacun d'eux contribue au terrain dont naît le continuum pathologique. Il mérite une mention à part que des émulsifiants alimentaires courants — la carboxyméthylcellulose (E466) et le polysorbate 80 (E433) — créent, à des concentrations correspondant à l'exposition alimentaire humaine, une inflammation intestinale de bas grade, déplacent la composition du microbiote vers des profils pro-inflammatoires et déclenchent un syndrome métabolique et une colite dans des modèles animaux sensibles [36], [37].

Principe fondamental : Si l'approvisionnement alimentaire ne s'améliore pas, ni les donneurs ni les receveurs ne peuvent maintenir un microbiote sain. La réforme alimentaire n'est pas un complément adjoint à la MTT — elle fait partie intégrante de la thérapie.

C'est également la raison pour laquelle la rechute après une cure de MTT apparemment réussie est, après une anamnèse soigneuse, le plus souvent imputable au retour à l'alimentation antérieure : le patient revient à ses anciennes habitudes alimentaires et le socle dysbiotique se reconstitue. La phase d'entretien est, dans la pratique clinique, avant tout une phase alimentaire.

IX. Mises en garde, contre-indications et populations particulières

IX.1 Prise concomitante d'antibiotiques

Mise en garde : La MTT ne doit pas être administrée en même temps qu'une antibiothérapie. Les antibiotiques endommagent les micro-organismes vivants contenus dans la gélule, ce qui est à la fois économiquement dispendieux et cliniquement contre-productif. La perturbation du microbiote causée par les antibiotiques est profonde (elle s'installe dans les 3–4 jours suivant le début du traitement), n'est souvent que partiellement réversible et s'accumule au fil des cures [33].

Si l'antibiothérapie est inévitable (p. ex. une infection spécifique d'organe nécessitant une couverture antimicrobienne ciblée), la MTT doit par principe être suspendue. Une antibiothérapie débutée pendant la cure justifie la suspension de celle-ci ; une poursuite à dose augmentée ne peut être envisagée qu'en cas de danger vital et après consultation préalable, et doit alors encore être considérée comme partiellement compromise. Les cures d'antibiotiques doivent, dans la mesure du possible, être terminées au moins 48 heures avant le début de la MTT.

IX.2 Probiotiques

Mise en garde : La prise de compléments probiotiques doit être suspendue immédiatement au début de la MTT. La poursuite pendant la cure ne peut être envisagée que si le médecin traitant l'ordonne expressément — cela n'est toutefois pas recommandé. En cas de dysbiose établie ou de CDI, les probiotiques peuvent aggraver l'état dysbiotique sous-jacent et contribuer au développement de la résistance aux antibiotiques. Ils ne font pas partie d'un protocole de traitement optimal [18], [34], [35].

Il convient de préciser la portée de cette position. La position clinique de la MicroBiome Bank concerne expressément les cas de dysbiose établie ou de CDI — le groupe de patients auquel s'adresse le présent guide — et ne constitue pas une affirmation généralisante sur l'ensemble des usages de

probiotiques, dans tous les contextes cliniques. Au sein de ce groupe de patients défini, les preuves actuelles étayaient le fait que les probiotiques — sous leur forme actuelle de formulation et de commercialisation — ne peuvent être recommandés cliniquement. Des prélèvements muqueux directs ont montré que l'implantation des probiotiques est fortement spécifique à chaque personne [34], que les probiotiques retardent la reconstruction du microbiote après antibiothérapie plutôt qu'ils ne la soutiennent [18], et que la base de preuves plus large de l'efficacité clinique des probiotiques dans les groupes de patients dysbiotiques et atteints de CDI est nettement plus faible qu'on ne le suppose généralement [35]. La préparation en gélules de MTT n'est pas un probiotique, et les deux ne doivent pas être confondus.

IX.3 Patients immunodéprimés, enceintes et pédiatriques

Les recommandations ci-dessous s'accordent avec les lignes directrices IDSA/SHEA actuelles [23], [28] et avec le contexte de la MTT.

Patients immunodéprimés : Un déficit immunitaire sévère ou un traitement immunosuppresseur actif exige une surveillance étroite en raison du risque infectieux accru. La MTT peut être indiquée même dans un tel cas, mais uniquement sous supervision spécialisée et avec une surveillance renforcée.

Grossesse et allaitement : Les données disponibles sont limitées. Le traitement ne doit être instauré qu'après une évaluation individuelle soigneuse par le médecin traitant. La position par défaut est le report, sauf si l'urgence clinique le justifie autrement.

Utilisation pédiatrique : Aucun état associé à l'utilisation des gélules DiffBiome ou HospBiome contre-indiquant l'application de la MTT chez les patients de moins de 18 ans n'est actuellement connu. La supervision médicale standard s'applique.

Patients âgés : Ils souffrent souvent de plusieurs comorbidités et prennent simultanément plusieurs médicaments. La MTT doit être appliquée avec prudence, avec une surveillance plus étroite des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses. Un ajustement posologique peut être justifié.

États gastro-intestinaux sévères : Un mégacôlon toxique, une colite fulminante ou une infection sanguine suspectée exige une évaluation approfondie avant d'envisager la MTT. Dans de tels cas, les protocoles hospitaliers et les interventions complémentaires priment sur une instauration standard de la MTT.

X. Références

La numérotation des entrées ci-dessous suit la bibliographie commune de MicroBiome Bank ; le même numéro identifie la source dans tous les autres documents MBB.

- **[3]** Reed A.D. et Theriot C.M. (2021). Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition for Nutrients to Colonization Resistance against *Clostridioides difficile* by Commensal *Clostridium*. *Microorganisms* 9(2), 371. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>
- **[10]** Gregory A.L. et coll. (2021). A short chain fatty acid-centric view of *Clostridioides difficile* pathogenesis. *PLoS Pathog* 17(10), e1009959. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>
- **[18]** Suez J. et coll. (2018). Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 174(6), 1406–1423. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
- **[20]** Lewis S.J. et Heaton K.W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32(9), 920–924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- **[23]** McDonald L.C. et coll. (2018). Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases* 66(7), e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- **[28]** Johnson S. et coll. (2021). Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 73(5), e1029–e1044. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
- **[29]** van Nood E. et coll. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine* 368(5), 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
- **[30]** Ooijselaar R.E. et coll. (2021). Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection from a Randomized Controlled Trial and Review of the Literature. *Microorganisms* 9(3), 548. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>
- **[31]** Lessa F.C. et coll. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 372(9), 825–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>
- **[32]** Guh A.Y. et coll. (2020). Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med* 382(14), 1320–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>
- **[33]** Dethlefsen L. et Relman D.A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>
- **[34]** Zmora N. et coll. (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 174(6), 1388–1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- **[35]** Suez J. et coll. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine* 25(5), 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- **[36]** Chassaing B. et coll. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- **[37]** Chassaing B. et coll. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66(8), 1414–1427. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>
- **[38]** Naimi S. et coll. (2021). Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 9(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

- **[39]** Ananthakrishnan A.N. et coll. (2009). *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 38(4), 711-728. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.07.003>
- **[40]** Amakye D. et coll. (2025). Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. *Crohns Colitis* 360 7(2), otaf024. <https://doi.org/10.1093/crocol/otaf024>
- **[41]** Khanna S. et Pardi D.S. (2022). *Clostridioides difficile* infection: curbing a difficult menace. *Therap Adv Gastroenterol* 15, 17562848221089906. <https://doi.org/10.1177/17562848221089906>
- **[42]** Yin H. et coll. (2022). *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating the hepatic immune niche and altering gut microbiota. *Aging (Albany NY)* 14(4), 1941-1958. <https://doi.org/10.18632/aging.203914>
- **[43]** Ranjbar M. et coll. (2021). The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int* 21(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>
- **[44]** Wang S. et coll. (2023). Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by Regulating Bile Acid Metabolism. *Microbiol Spectr* 11(4), e0447922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>
- **[45]** Riley L.W. et coll. (2013). Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to Low-Dose Antibiotics?. *Front Public Health* 1, 69. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>
- **[46]** Chen R.A. et coll. (2022). Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic Disorder by Altering the Gut Microbiota and Bile Acid Composition. *mSystems* 7(3), e0017222. <https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>
- **[47]** Silvestro S. et coll. (2025). The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota Dysbiosis and Neuroinflammation. *Antibiotics (Basel)* 14(6), 608. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>
- **[48]** Weingarden A. et coll. (2015). Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Microbiome* 3, 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>
- **[49]** Hecker M.T. et coll. (2026). Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation via Freeze-Dried Capsules for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Pathog Immun* 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>
- **[50]** Zou J. et coll. (2026). *Clostridioides difficile*: a suspected pro-carcinogenic bacterium for gastrointestinal tumors. *Chin Med J* 139(1), 7-22. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003834>
- **[51]** Bø S. et coll. (2025). Faecal microbiota transplantation for primary *Clostridioides difficile* infection. *Tidsskr Nor Laegeforen* <https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>
- **[52]** González-Pizarro P. et coll. (2025). Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107561>
- **[53]** Routy B. et coll. (2026). Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small cell lung cancer and melanoma: the phase 2 FMT-LUMINate trial. *Nat Med* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>
- **[54]** Anderson S.M. et coll. (2026). Association between *Clostridioides difficile* (C. diff) Test Positivity and Colorectal Cancer (CRC) in Adults in a Multisite Hospital-Based Retrospective Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>

XI. Résumés des références

[3] Reed A.D. et Theriot C.M. (2021) — Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition...

Cette revue examine comment les espèces commensales de *Clostridium* assurent la résistance à la colonisation par *C. difficile*. Les *Clostridia* commensaux transforment les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires qui inhibent la germination des spores et la croissance végétative de *C. difficile*. Ils produisent en outre des peptides antimicrobiens et des acides gras à chaîne courte qui inhibent directement *C. difficile*, et entrent en compétition pour des nutriments limitants tels que la proline, importante pour la croissance de *C. difficile* via la fermentation de Stickland. La perte des *Clostridia* commensaux après antibiothérapie à large spectre constitue une étape mécanistique clé vers la susceptibilité à la CDI. Les auteurs soutiennent que restaurer des consortiums définis de *Clostridium* constitue une alternative rationnelle, fondée sur le mécanisme, à la FMT pour prévenir la CDI récidivante.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>

[10] Gregory A.L. et coll. (2021) — A short chain fatty acid-centric view of...

Cette revue synthétise le rôle des acides gras à chaîne courte (SCFA) dans la résistance à la colonisation par *C. difficile*. Le microbiome intestinal produit acétate, propionate et butyrate par fermentation des fibres ; ces SCFA maintiennent la fonction de barrière épithéliale, modulent l'immunité et signalent directement à *C. difficile*. Les auteurs proposent un modèle conceptuel dans lequel *C. difficile* perçoit la déplétion en SCFA comme un marqueur de dysbiose et augmente en conséquence sa virulence pour maintenir sa niche. Les SCFA influencent la sporulation, la production de toxines et la compétition avec les commensaux. La revue soutient que cibler les voies des SCFA — par l'alimentation, des consortiums microbiens définis ou des biothérapies productrices de SCFA — offre une stratégie de précision, non antibiotique, contre la CDI, distincte de la FMT.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>

[18] Suez J. et coll. (2018) — Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is...

Étude chez l'homme et la souris portant sur le devenir du microbiome de la muqueuse intestinale après une cure d'antibiotiques. Trois voies ont été comparées : la récupération spontanée, un probiotique à 11 souches et la transplantation fécale autologue, c'est-à-dire la restitution de la flore propre congelée avant l'antibiotique. Le probiotique a colonisé la muqueuse mais a retardé le retour du microbiome indigène et de l'expression génique muqueuse de l'hôte, l'écart persistant durant des mois. La transplantation autologue a en revanche permis une récupération quasi complète en quelques jours. Conclusion : après une antibiothérapie, un probiotique n'est pas un complément neutre et peut ralentir le retour de la flore propre ; c'est un greffon microbiotique complet qui remplace la communauté manquante.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>

[20] Lewis S.J. et Heaton K.W. (1997) — Stool form scale as a useful guide to intestinal...

Validation initiale de l'échelle de Bristol des selles. Le temps de transit intestinal total a été mesuré par marqueurs radio-opaques chez 66 volontaires, qui consignaient dans un carnet la forme des selles sur une échelle en 7 points ainsi que la fréquence des selles. Le temps de transit était le plus étroitement corrélé à la forme des selles ($r = -0,54$), davantage qu'à la fréquence ou au poids des selles. Lorsque le transit était modifié par le séné puis par le lopéramide, la forme des selles suivait ce changement ($r = -0,65$). Conclusion : noter la forme des selles est un moyen simple et sensible de suivre l'évolution de la fonction intestinale — d'où sa pertinence dans le carnet tenu par le patient.

<https://doi.org/10.3109/00365529709011203>

[23] McDonald L.C. et coll. (2018) — Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*...

Recommandations de pratique clinique complètes de l'IDSA et de la SHEA sur le diagnostic, le traitement et la prévention de l'infection à *C. difficile* chez l'adulte et l'enfant. Elles définissent des catégories de gravité (non sévère, sévère, fulminante) et caractérisent la forme fulminante par une hypotension ou un choc, un iléus ou un mégacôlon toxique — des signes qui imposent une hospitalisation, un traitement intraveineux et un avis chirurgical. En cas d'infection à récurrences multiples avec échecs répétés de l'antibiothérapie, la transplantation de microbiote fécal est recommandée. Ce document constitue le cadre international auquel s'alignent les signaux d'alerte et les critères d'orientation hospitalière du livre.

<https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>

[28] Johnson S. et coll. (2021) — Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases...

Une mise à jour ciblée de la recommandation IDSA/SHEA de 2017, limitée aux propositions thérapeutiques. Le changement principal est que la fidaxomicine est désormais préférée à la vancomycine pour un premier épisode — recommandation conditionnelle, certitude modérée —, car si la guérison initiale est comparable, la guérison durable est meilleure. Pour les épisodes récidivants, la fidaxomicine est également préférée, de même qu'un schéma de vancomycine en décroissance et en pulses. Le bezlotoxumab est proposé en complément chez les patients à haut risque de récurrence. Le texte précise que la vancomycine reste un choix acceptable lorsque la fidaxomicine n'est pas disponible, et le metronidazole a reculé même dans les formes légères. Pour le SIS, cette recommandation compte parce qu'elle confirme que la décision thérapeutique ne dépend pas seulement de la gravité actuelle mais aussi du risque de récurrence — la dualité qui fonde les sous-scores aigu et pronostique du SIS.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>

[29] van Nood E. et coll. (2013) — Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium*...

Le premier essai randomisé contrôlé comparant la transplantation de microbiote fécal au traitement antibiotique standard dans l'infection récidivante à *Clostridioides difficile*. Les patients ont été répartis en trois bras : selles de donneur administrées par sonde duodénale après une courte cure de vancomycine, vancomycine seule, ou vancomycine avec lavage intestinal. L'essai a été interrompu de façon anticipée tant la différence était importante : dans le bras transplantation, 81 pour cent des patients étaient guéris après la première infusion et 94 pour cent en comptant les infusions répétées, contre 31 et 23 pour cent dans les deux bras vancomycine. Après le traitement, la diversité de la flore fécale des patients s'est rapprochée de celle des donneurs. Ce travail a fait de la transplantation de microbiote un traitement fondé sur les preuves et constitue le point de départ du schéma posologique du présent protocole.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>

[30] Ooijsaar R.E. et coll. (2021) — Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal...

Cette étude de suivi à long terme a suivi pendant une décennie la cohorte initiale de van Nood et collaborateurs (2013). Les auteurs documentent une efficacité clinique durable sans signaux tardifs de sécurité — aucune infection transmise par les selles du donneur ni nouveau trouble immunomédié n'est survenu, et la composition du microbiote des patients guéris est stable. L'article synthétise en outre une revue de la littérature des résultats rCDI-FMT recueillis à l'échelle mondiale. Il confirme que la thérapie de transfert de microbiote, correctement appliquée, est durable et que la résolution obtenue est de nature écologique et non purement symptomatique.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>

[31] Lessa F.C. et coll. (2015) — Burden of *Clostridium difficile* infection in the United...

Une surveillance populationnelle menée en 2011 dans dix zones géographiques des États-Unis a estimé la charge nationale à 453 000 infections à CDI et 29 300 décès par an. L'étude a constaté qu'environ

deux tiers des cas étaient associés aux soins de santé et que la souche hypervirulente NAP1 y jouait un rôle disproportionné. L'infection récidivante a touché 83 000 patients la même année. Ces chiffres soulignent pourquoi la CDI demeure la cible prioritaire des thérapies de restauration écologique face à un traitement exclusivement fondé sur les antibiotiques.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>

[32] Guh A.Y. et coll. (2020) — Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and...

Enquête épidémiologique américaine actualisée selon laquelle la CDI associée aux soins de santé a modérément diminué entre 2011 et 2017 grâce à des mesures de contrôle de l'infection plus avancées, tandis que la CDI d'origine communautaire est restée inchangée. Malgré cette baisse, le taux de récurrence est demeuré durablement élevé et la mortalité à 30 jours n'a pas montré d'amélioration substantielle. Selon les auteurs, le traitement fondé sur les antibiotiques a atteint son plafond d'efficacité, et la prévention des récurrences exige un basculement vers des stratégies de restauration du microbiote. Cela renforce la justification clinique de la MTT fondée sur la compatibilité chez les patients récidivants.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>

[33] Dethlefsen L. et Relman D.A. (2011) — Incomplete recovery and individualized responses of...

Étude longitudinale menée à Stanford qui a suivi le microbiome intestinal de trois personnes pendant 10 mois, au fil de deux cures consécutives de ciprofloxacine, par séquençage profond de l'ARNr 16S. La perte de diversité bactérienne a été profonde et rapide, dans les 3–4 jours suivant le début de l'antibiotique ; le retour à l'état antérieur au traitement est souvent resté incomplet même des mois après l'arrêt de la cure. L'exposition répétée aux antibiotiques a engendré des déplacements croissants et non restaurables dans la composition de la communauté. Avec plus de 2000 citations, il s'agit de la référence classique qui établit que la dysbiose causée par les antibiotiques n'est pas un trouble qui se corrige de lui-même, mais qu'elle peut laisser une empreinte écologique durable – un point clé dans l'argumentation en faveur de la MTT chez les patients ayant des antécédents d'exposition cumulée aux antibiotiques.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>

[34] Zmora N. et coll. (2018) — Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric...

Le pendant de Suez et collaborateurs (2018), qui montre que la colonisation de la muqueuse intestinale par les probiotiques dépend fortement de la personne : certains individus sont « permissifs », tandis que d'autres sont « résistants », et aucune modification mesurable de la muqueuse ne peut être mise en évidence à partir de la prise orale de probiotiques. L'échantillonnage des selles à lui seul ne détecte pas cette variabilité – un échantillonnage direct de la muqueuse est nécessaire. Ce résultat mine l'usage empirique des probiotiques comme intervention générale. Il fournit en même temps la base conceptuelle de la thérapie de microbiote personnalisée et testée en compatibilité qu'opérationnalise FindBiome.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>

[35] Suez J. et coll. (2019) — The pros, cons, and many unknowns of probiotics

Vaste article de revue paru dans Nature Medicine qui évalue les preuves cliniques de la supplémentation en probiotiques à travers plusieurs indications. Les auteurs documentent l'hétérogénéité des préparations probiotiques, l'absence de posologie standardisée ainsi que le manque de données rigoureuses de résultats pour la majorité des produits du marché. Ils mettent en avant des risques concrets, notamment la restauration retardée du microbiote après les antibiotiques et, dans certains cas, l'élargissement du réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques. Cette revue constitue le fondement de la position clinique catégorique du présent guide selon laquelle les probiotiques, avec leurs formulations et leur commercialisation actuelles, ne font pas partie d'un protocole MTT optimal.

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>

[36] Chassaing B. et coll. (2015) — Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota...

Article de référence paru dans Nature qui montre que deux émulsifiants alimentaires omniprésents – la carboxyméthylcellulose (CMC, E466) et le polysorbate 80 (P80, E433) – ont déclenché, à des concentrations correspondant à l'exposition alimentaire humaine, une inflammation intestinale de bas grade et ont modifié la composition du microbiote chez des souris de type sauvage. Chez des souris prédisposées à la colite, ces mêmes composés ont induit une colite manifeste. Selon les auteurs, l'exposition aux émulsifiants contribue à l'essor des MICI et des maladies métaboliques postérieur à 1950. C'est la preuve centrale de l'argumentation de la section VIII. 4. sur la production industrielle d'aliments comme voie d'entrée chronique de la dysbiose.

<https://doi.org/10.1038/nature14232>

[37] Chassaing B. et coll. (2017) — Dietary emulsifiers directly alter human microbiota...

La suite de Chassaing 2015, qui étend les résultats des expériences chez la souris à un modèle de microbiote humain (le système ex vivo M-SHIME). La CMC et le P80 ont directement modifié la composition du microbiote humain, ont accru l'expression génique anti-inflammatoire et ont déclenché la production de flagelline et de lipopolysaccharide à l'échelle de la communauté bactérienne. Les cellules intestinales exposées au microbiote traité aux émulsifiants ont présenté une production accrue de cytokines inflammatoires. L'étude confirme que les résultats obtenus chez la souris sont transposables à l'écologie intestinale humaine et étaye l'argument selon lequel la réforme alimentaire est un élément clinique, et non esthétique, de la phase d'entretien.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>

[38] Naimi S. et coll. (2021) — Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut...

Criblage ex vivo systématique des 20 émulsifiants alimentaires les plus utilisés dans le modèle MiniBioReactor Array du microbiote intestinal humain. La CMC et le P80 ont de nouveau répété leurs effets nocifs ; un sous-ensemble d'autres émulsifiants a lui aussi engendré des déplacements pertinents sur le plan inflammatoire dans la composition et l'expression génique du microbiote. L'étude montre que le problème toxicologique dépasse les deux composés les mieux étudiés et soutient une position de précaution à l'égard d'un large éventail d'additifs alimentaires. Elle fournit le fondement empirique de l'affirmation de la section VIII. 4. selon laquelle la production industrielle d'aliments introduit de nombreuses perturbations affectant le microbiote.

<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

[39] Ananthakrishnan A.N. et coll. (2009) — *Clostridium difficile* and inflammatory bowel...

Revue faisant autorité qui fonde la relation clinique bidirectionnelle entre la CDI et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les patients atteints de MICI présentent un risque de CDI substantiellement accru ; la CDI survenant dans une MICI déclenche des poussées, allonge la durée d'hospitalisation, augmente le taux de colectomies et aggrave la mortalité. Les auteurs soulignent que le tableau clinique du chevauchement MICI-CDI est souvent atypique – les pseudomembranes sont rares et les marqueurs endoscopiques standard peu fiables. C'est le fondement des règles de reclassification des sections III. 5. et VI. 4., qui régissent le passage entre les groupes de traitement IBS/MICI et CDI.

<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.07.003>

[40] Amakye D. et coll. (2025) — Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in...

Revue systématique et méta-analyse récentes portant sur 28 études de 11 pays, avec les données de plus de 796 000 patients atteints de MICI, qui estiment le taux de CDI globalement agrégé dans les MICI à 8,84 %. Les auteurs documentent des facteurs de risque constants d'une zone géographique à l'autre – atteinte colique, thérapie biologique, exposition aux antibiotiques à large spectre, hospitalisation prolongée – et présentent les différences régionales d'incidence (Asie 11 %, Amérique du Nord 7,85 %, Europe 7,92 %). Ils documentent également une évolution clinique plus défavorable : davantage de

colectomies, davantage de récurrences, une mortalité plus élevée. C'est la référence épidémiologique la plus actuelle à l'appui de la logique de reclassification IBS/MICI-CDI opérationnalisée dans le présent guide.

<https://doi.org/10.1093/crocol/otaf024>

[41] Khanna S. et Pardi D.S. (2022) — *Clostridioides difficile* infection

Revue exhaustive du groupe CDI de la Mayo Clinic, couvrant l'épidémiologie, la physiopathologie, les thérapies actuelles et émergentes ainsi que les défis opérationnels de la prise en charge de la CDI dans différents environnements de soins. Les auteurs documentent que la CDI demeure l'infection nosocomiale bactérienne la plus fréquente et soulignent que le bénéfice supplémentaire que l'on peut tirer de l'optimisation des antibiotiques est limité. Ils traitent des thérapies fondées sur le microbiome – y compris les préparations lyophilisées en capsules – comme axe principal de la prévention des récurrences. L'article fournit l'arrière-plan épidémiologique et clinique intégrateur des protocoles décrits dans le présent guide.

<https://doi.org/10.1177/17562848221089906>

[42] Yin H. et coll. (2022) — *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal...

Étude mécanistique montrant que l'administration orale de *Fusobacterium nucleatum* aggrave chez la souris les métastases hépatiques du carcinome colorectal (CRC) par la modification de la niche immunitaire du foie et de la composition du microbiote intestinal. L'article documente une élévation systémique des cytokines pro-inflammatoires et une accumulation de cellules suppressives d'origine myéloïde, ainsi qu'une diminution de l'infiltration NK et Th17. L'étude soutient un rôle causal – et non purement corrélatif – d'espèces dysbiotiques spécifiques dans la progression du CRC. C'est ce type de preuve qui sous-tend le récit de la trajectoire chronique de la section II. 2.

<https://doi.org/10.18632/aging.203914>

[43] Ranjbar M. et coll. (2021) — The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in...

Revue systématique qui synthétise les preuves relatives à *Fusobacterium nucleatum* en tant que marqueur autant qu'en tant que moteur du carcinome colorectal. Les auteurs traitent des facteurs de virulence de la bactérie (FadA, Fap2, MORN2), de sa surreprésentation bien établie dans le tissu de CRC et de sa valeur pronostique comme biomarqueur du risque de CRC. Ils examinent la question de la directionnalité causale – cause ou conséquence – et trouvent des preuves en faveur des deux rôles ; un consensus émerge quant à un rôle pathogène contributif dans la carcinogenèse muqueuse. L'article fournit la référence faisant autorité pour la trajectoire dysbiose-CRC décrite à la section II. 2.

<https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>

[44] Wang S. et coll. (2023) — Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by...

Étude mécanistique de la CDI qui montre que le butyrate – acide gras à chaîne courte produit par les Firmicutes commensaux – exerce un effet protecteur contre la CDI par plusieurs voies qui se renforcent mutuellement : il accroît l'intégrité de la barrière intestinale, a un effet anti-inflammatoire et module le métabolisme des acides biliaires via la régulation de l'hydrolase des sels biliaires et l'activation de FXR. Le taux de butyrate fécal des patients atteints de CDI était considérablement réduit par rapport aux témoins. Les résultats décrivent un mécanisme métabolique par lequel un microbiote sain et diversifié résiste à la colonisation par la CDI – et par lequel un microbiote dysbiotique devient permissif. C'est ce qui étaye l'argumentation relative aux SCFA de la section II. 2. sur la synthèse réduite de SCFA dans la dysbiose chronique.

<https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>

[45] Riley L.W. et coll. (2013) — Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to...

Article d'hypothèse de la UC Berkeley School of Public Health qui relie la trajectoire temporelle de l'obésité aux États-Unis à l'intensification parallèle, au cours de la même période, de l'usage

subthérapeutique d'antibiotiques dans les élevages concentrés (CAFO). Les auteurs confrontent les données épidémiologiques d'exposition aux résidus à la littérature expérimentale sur le microbiome, qui documente comment l'exposition à de faibles doses d'antibiotiques perturbe l'écologie intestinale. Ils soutiennent que l'exposition alimentaire chronique aux résidus d'antibiotiques est un moteur probable et insuffisamment étudié de la maladie métabolique à l'échelle de la population. C'est l'une des références fondamentales de la section VIII. 3. du présent guide sur la protéine animale sans antibiotiques.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>

[46] Chen R.A. et coll. (2022) — Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic...

Étude empirique qui quantifie la manière dont l'exposition alimentaire chronique à des résidus subthérapeutiques d'antibiotiques (concrètement la tylosine à des doses Theoretical Maximum Daily Intake, TMDI) modifie la composition du microbiote intestinal et le métabolisme des acides biliaires, provoquant un dysfonctionnement métabolique mesurable dans des modèles animaux. Le phénotype lié à l'obésité était transférable à des souris receveuses axéniques, ce qui indique que l'effet est médié par le microbiote altéré lui-même. L'exposition en début de vie a entraîné des conséquences métaboliques durables via la signalisation de FGF15. C'est la preuve empirique la plus récente à l'appui de l'exclusion catégorique, exposée à la section VIII. 3., de la protéine animale conventionnelle traitée aux antibiotiques, tant du régime du donneur que de celui du receveur après la MTT.

<https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>

[47] Silvestro S. et coll. (2025) — The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota...

Revue exhaustive récente qui examine les aspects One Health de l'usage d'antibiotiques en élevage – reliant les pratiques de conduite du cheptel à la perturbation du microbiote intestinal humain, à la prolifération des gènes de résistance antimicrobienne et aux effets neuro-inflammatoires en aval via l'axe intestin-cerveau. Selon les auteurs, l'exposition aux antibiotiques par la chaîne alimentaire constitue une charge chronique de bas grade et cliniquement significative pour la santé du microbiote de la population. La revue étend l'argumentation des travaux antérieurs sur les maladies métaboliques au terrain de l'étiologie des maladies neurologiques et neurodégénératives. Elle étaye le cadre plus large de la trajectoire chronique de la section II. 2. du présent guide.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>

[48] Weingarden A. et coll. (2015) — Dynamic changes in short- and long-term bacterial...

Caractérisation longitudinale du microbiome chez des patients atteints de CDI récidivante après une FMT, avec un échantillonnage quotidien pendant 28 jours, puis hebdomadaire pendant les 84 jours suivant le traitement. Le microbiote des receveurs s'est rétabli rapidement, en quelques jours, d'un état nettement dysbiotique vers une composition située dans la fourchette saine. La composition a ensuite continué d'évoluer, s'est écartée de l'implant initial du donneur et a tendu vers une configuration stable et spécifique au receveur, qui est restée en permanence dans la fourchette du microbiote sain. L'article étaye le cadre du présent guide selon lequel une MTT réussie crée un écosystème du receveur autonome, et non une empreinte permanente calquée sur le donneur.

<https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>

[49] Hecker M.T. et coll. (2026) — Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation...

Cette étude de cohorte rétrospective de 2026 a suivi, dans deux hôpitaux universitaires américains, 129 patients traités par capsules orales de FMT lyophilisées pour une CDI récidivante, avec un suivi médian de 182 semaines – il s'agit du résultat à long terme le plus important de la FMT en capsules, et d'une correspondance quasi parfaite avec le format de capsule lyophilisée utilisé dans le protocole MicroBiome Bank. 89 % de la cohorte avaient trois épisodes de CDI antérieurs ou plus ; à trois mois, 80 % des patients n'avaient pas récidivé, et les 20 % n'ayant pas répondu à la thérapie initiale ont pu être traités avec succès, pour l'essentiel, par une FMT répétée. Au cours de ce long suivi, seuls 17 % des

patients ont connu un nouvel épisode de CDI, et une grande partie d'entre eux a pu elle aussi être traitée avec succès par une FMT répétée. L'étude confirme que la FMT orale en capsules lyophilisées est une thérapie durable, reproductible et issue de la pratique clinique réelle pour les cas difficiles à traiter de CDI récidivante.

<https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>

[50] Zou J. et coll. (2026) — *Clostridioides difficile*

Cette revue de 2026 parue dans le Chinese Medical Journal synthétise les données plus récentes issues de modèles murins et d'études cliniques selon lesquelles le *C. difficile* toxigène n'est pas seulement un agent pathogène aigu, mais aussi, de façon plausible, un facteur chronique promoteur de la carcinogenèse dans le carcinome colorectal. Les auteurs réunissent les observations relatives aux lésions épithéliales causées par TcdA/TcdB, à la sénescence cellulaire, au stress oxydatif, à la formation de biofilms et au remaniement métabolique, et soutiennent que le portage chronique et asymptomatique de *C. difficile* peut participer au maintien de ce terrain dysbiotique qui favorise l'apparition du CRC. Fait notable, la revue indique une fréquence de détection de *C. difficile* de 60 % dans le tissu tumoral colorectal et de 20 % dans le tissu sain adjacent, tandis qu'un titre d'anti-TcdB-IgG au-dessus du seuil se retrouve chez 66,7 % des patients atteints de CRC et chez 30,8 % des témoins sains. L'article formalise le lien conceptuel entre les trajectoires aiguë et chronique décrit à la section II. du présent guide.

<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003834>

[51] Bø S. et coll. (2025) — Faecal microbiota transplantation for primary...

Ce rapport de cas norvégien décrit un patient sexagénaire qui a subi un premier épisode de CDI et a opté pour une FMT à la place de la cure antibiotique standard. Le patient a atteint une disparition complète des symptômes après une unique FMT rectale et n'a pas récidivé au cours du suivi. Les auteurs replacent le cas dans le cadre de l'essai de phase III COLONIZE (NCT03796650), interrompu lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie après avoir démontré la non-infériorité de la FMT par rapport à la vancomycine dans la CDI primaire. Ensemble, ces données étendent le rôle clinique de la FMT au-delà de la niche de la CDI récidivante jusqu'au traitement de l'infection primaire – une position qui gagne en importance pour les cadres de restauration écologique tels que celui qui fonde ce guide.

<https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>

[52] González-Pizarro P. et coll. (2025) — Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules...

Cette étude de cohorte multicentrique menée en Espagne en 2025 a examiné 36 patients (38 procédures) atteints de CDI à récurrences multiples, avec un âge médian de 78,5 ans et une médiane de quatre épisodes antérieurs. La préparation lyophilisée en capsules a montré une efficacité favorable à trois mois dans ce groupe de patients âgés et réfractaires au traitement, tout en restant bien tolérée. Les auteurs notent que les échecs de la FMT peuvent être traités avec succès par une thérapie supplémentaire, qui ne doit pas nécessairement être une nouvelle FMT – ce qui soutient des voies d'escalade flexibles. L'article valide la FMT en capsules prête à l'emploi comme alternative logistiquement plus simple à l'administration par coloscopie – ce qui correspond directement au format utilisé pour le protocole MicroBiome Bank, tel que le décrit également la section IV.

<https://doi.org/10.1016/j.jjantimicag.2025.107561>

[53] Routy B. et coll. (2026) — Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in...

Cet essai de phase II de 2026 paru dans Nature Medicine a testé une FMT issue de donneurs sains sous forme de dose orale unique en capsules, avant la thérapie de première ligne par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, chez 20 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (anti-PD-1) et 20 patients atteints d'un mélanome métastatique (anti-PD-1 + anti-CTLA-4). Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective. Une efficacité prometteuse a été observée dans les deux cohortes, et la réponse était associée à une perte initiale d'espèces bactériennes significativement plus

importante – ce qui est interprété comme une intégration plus complète du microbiote du donneur dans un écosystème du receveur moins compétitif. L'étude étend l'application de la FMT au-delà de la CDI à l'oncologie et étaye le paradigme plus général selon lequel la composition du microbiote est un déterminant cliniquement significatif de l'issue des maladies immunomédiées – fournissant ainsi une validation prospective pour la trajectoire de maladie chronique (section VI. 3.) et pour les conséquences à long terme de la résolution de la dysbiose.

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>

[54] Anderson S.M. et coll. (2026) — Association between *Clostridioides difficile* (C. diff)...

Cette analyse de cohorte rétrospective multicentrique sur dossiers médicaux électroniques (EHR) de 2026 a examiné la relation entre la positivité du test *C. difficile* et le carcinome colorectal incident ultérieur, et a fourni pour la première fois des preuves humaines à grande échelle issues de la pratique clinique réelle, complétant les données antérieures de modèles murins et mécanistiques. Au moyen d'une modélisation à risques proportionnels de Cox tant non ajustée que multivariable (contrôlée sur les facteurs de risque de CRC), les auteurs ont constaté que la positivité récidivante du test *C. difficile* était associée à un risque accru de CRC incident par rapport à la cohorte non exposée. L'étude comble directement le fossé entre le mécanisme (tumorigenèse médiée par les toxines dans des modèles murins) et le risque humain à l'échelle de la population, renforçant substantiellement l'argument clinique en faveur de la résolution – et non du simple traitement – de la CDI récidivante, comme on peut le lire à plusieurs endroits de ce guide.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>