

Le dossier – Les thérapies du futur

Quelles sont les indications de la transplantation de microbiote fécal ?

RÉSUMÉ : Plusieurs études, dont un essai randomisé publié en 2013, ont démontré que la transplantation de microbiote fécal est efficace pour mettre fin aux infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cette pratique est donc validée dans cette indication par les Sociétés d'experts européennes et nord-américaines. Il s'agit actuellement de la seule indication de transplantation de microbiote fécal réalisée dans le cadre du soin. Compte tenu des modifications du microbiote intestinal retrouvées dans un grand nombre de pathologies, la transplantation de microbiote fécal suscite beaucoup d'intérêt depuis quelques années.

Que ce soit dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales, dans les troubles fonctionnels intestinaux ou dans le syndrome métabolique, les données sont cependant encore insuffisantes pour sa réalisation en dehors d'essais cliniques. De plus, une harmonisation des pratiques et une meilleure connaissance des effets à long terme sont nécessaires pour son utilisation notamment chez l'enfant.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Il est maintenant bien établi que le microbiote intestinal joue un rôle pivot dans le métabolisme, les fonctions immunes et l'homéostasie du tube digestif [1].

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer du matériel fécal contenant le microbiote intestinal distal d'un donneur en bonne santé à un patient présentant une maladie ou une condition responsable d'une dysbiose (altération de l'écologie bactérienne). Le terme de TMF doit désormais être utilisé à la place de transplantation fécale, bactériothérapie fécale ou reconstitution de flore fécale.

Le but de la TMF est de traiter la maladie en restaurant la diversité phylogénétique et un microbiote intestinal se rapprochant d'une personne "saine".

Chez l'homme, la TMF d'un individu sain vers un individu malade est un

concept déjà ancien, les premières références remontant au temps de la dynastie Dong-Jin au IV^e siècle en Chine où une suspension de selles d'individus en bonne santé était préconisée dans le traitement des diarrhées prolongées.

Ce concept s'est par la suite développé au XVII^e siècle en Italie dans la médecine vétérinaire. Ce n'est qu'en 1958 que le Dr Ben Eiseman a publié 4 cas relatant du succès de la transplantation de selles humaines "normales" chez des patients atteints d'une infection digestive létale [2]. En raison du risque de transmission d'infection et de réticences hygiéniques, la poursuite de ce type de travaux a été limitée jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Les indications de la TMF sont aujourd'hui les infections récurrentes et/ou réfractaires à *Clostridium difficile*

Au début des années 1980, un premier cas de succès de TMF par lavements

chez un patient atteint d'une infection récurrente à *Clostridium difficile* (CD) a été décrit. Par la suite, des cas de succès de TMF dans la même indication ont été rapportés dans des petites séries de patients. Mais au début des années 2000, l'augmentation de la virulence et la sévérité de certaines infections à CD ont conduit à l'augmentation de l'utilisation de la TMF. En 2010, un consensus de plusieurs Sociétés savantes internationales a défini les critères de réalisation d'une TMF chez les patients présentant [3]:

- une infection récurrente à CD (3 épisodes ou plus d'une infection à CD légère ou modérée avec absence de réponse après 6 à 8 semaines de traitement antibiotique par vancomycine);
- une infection modérée à CD sans réponse à un traitement antibiotique conventionnel au bout d'une semaine;
- une infection sévère (colite fulminante) à CD sans réponse après 48 heures de traitement conventionnel.

En 2013, un essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de la TMF *via* une infusion duodénale chez des patients présentant une infection réfractaire à CD a montré une guérison dans 81 % des cas traités *versus* 31 % dans le groupe recevant une antibiothérapie orale par vancomycine. Cet essai a même été arrêté de façon prématurée pour des raisons éthiques compte tenu de la supériorité indiscutable de la TMF par rapport au traitement conventionnel.

Dans cette indication, la TMF rétablit un microbiote intestinal plus diversifié restaurant ainsi un rapport Bacteroidetes/Firmicutes "habituel" et permettant d'empêcher l'émergence d'un germe ou d'un groupe de germes pathogènes [4].

À la suite de ce travail, les Sociétés savantes internationales ont recommandé la TMF comme un traitement alternatif d'une infection réfractaire à CD [5-6].

■ De futures indications ?

1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

À côté des infections récurrentes et/ou réfractaires à CD, la réalisation de TMF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent actuellement un champ d'investigation intéressant. En effet, les patients atteints d'une MICI présentent une dysbiose caractérisée par une diminution de la diversité de certaines espèces bactériennes des phyla Bacteroidetes et Firmicutes et d'une augmentation des *Proteobacteria* et *Actinobacteria* [7].

Par ailleurs, le taux de *Faecalibacterium Prausnitzii*, bactéries ayant des propriétés anti-inflammatoires est bas chez les patients atteints de maladie de Crohn [8]. Malgré les résultats encourageants décrits dans des cas cliniques ou des petites séries de patients adultes ou enfants, il est actuellement difficile de tirer des conclusions en raison de la faible puissance de la plupart des études, du manque d'uniformité des protocoles de traitements et d'administration des selles et de l'absence de groupes-contrôles dans la plupart des travaux.

Il existe deux essais randomisés placebo/contrôle récents chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH). Dans le premier travail, 75 patients présentant une RCH active étaient randomisés pour recevoir des lavements hebdomadaires de microbiote fécal ou d'eau pendant 6 semaines [9]. Une rémission était obtenue chez 24 % des patients recevant une TMF *versus* 5 % dans le groupe placebo. Dans ce premier travail, les résultats étaient donc peu convaincants mais le volume administré de selles était faible et les techniques de conservation des selles n'étaient pas optimales.

Dans le deuxième travail, 50 patients avec une RCH modérément active étaient randomisés pour recevoir soit une TMF avec donneur soit une TMF

autologue, une deuxième administration était réalisée 3 semaines plus tard [10]. Le taux de rémission des patients n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Il ressortait surtout de ces études un effet donneur, les rémissions étant observées uniquement avec certains donneurs. Les résultats de la TMF dans la RCH sont donc actuellement mitigés mais les facteurs à prendre en compte sont nombreux: caractéristiques de la maladie, caractéristiques du donneur, fréquence et mode d'administration des TMF, traitement immunosuppresseurs associé... Des essais randomisés, placebo/contrôle sont actuellement en cours chez l'adulte dans la maladie de Crohn.

2. Diabète de type 2/obésité

Il existe à ce jour un seul essai randomisé comparant l'infusion dans l'intestin grêle d'un microbiote fécal frais autologue *versus* allogénique (donneurs minces) chez 9 patients suivis pour un syndrome métabolique. Chez 4 d'entre eux, une amélioration significative de la sensibilité périphérique à l'insuline était notée en rapport avec une augmentation de la diversité microbienne 6 semaines plus tard [11]. De plus, l'augmentation de *Eubacterium halii*, bactérie productrice de butyrate avait probablement un rôle bénéfique sur la diminution de l'insulino-résistance (action métabolique et indirectement anti-inflammatoire). Aucune modification du poids n'était observée chez ces patients.

3. Troubles fonctionnels intestinaux

Seuls quelques cas cliniques rapportent l'amélioration d'une constipation ou de syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte. Il n'existe en revanche aucun essai randomisé placebo/contrôle.

■ Législation française

En 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de

Le dossier – Les thérapies du futur

santé (ANSM) a émis des recommandations autour de la TMF. Elle précise que la TMF doit être limitée aux cas graves et rares, lorsque les traitements conventionnels n'ont eu aucun effet. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché, les selles du donneur doivent

être considérées comme un médicament et préparées en vue de la TMF par la pharmacie d'un établissement de santé. Elles doivent être utilisées dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique [12].

• 18 ans < âge < 65 ans
• Indice de masse corporelle < 30 kg/m ²
• Absence de pathologies chroniques
• Absence de traitement curatif au long cours
• Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
• Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
• Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
• Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
• Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
• Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
• Aspect macroscopique normal des selles
• Dépistage négatif d'agents infectieux

Tableau I : Caractéristiques recommandées pour les donneurs.

	Sang	Selles
Virus	Hépatite B et C VIH HTVL CMV, EBV	Adénovirus Astrovirus Calciavirus Picornavirus Rotavirus Virus hépatite A et E
Bactéries	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Clostridium Difficile</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Vibrio cholerae/parahemolyticus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques
Parasites	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trichinella</i> sp.	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Cyclospora</i> sp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Isospora</i> sp. <i>Microsporidies</i>

Tableau II : Bilan réalisé avant un don de selles.

Sélection des donneurs

Les donneurs, idéalement âgés de 18 à 65 ans, ne doivent pas avoir de maladies connues, notamment transmissibles par les selles. Les caractéristiques recommandées pour les donneurs sont notées dans le **tableau I**. La recherche d'un agent infectieux dans les selles et la réalisation de sérologies virales dans les 4 semaines précédant le don est un prérequis indispensable (**tableau II**).

Préparation des selles

Les selles peuvent être administrées fraîches ou congelées (idéalement conservation à -80 °C avec des cryoconservants). Aucun consensus n'existe actuellement quant à leur administration. Les selles sont habituellement diluées avec de l'eau, du lait ou du sérum physiologique puis homogénéisées manuellement ou avec un *blender* et filtrées si besoin. L'administration du microbiote fécal peut se faire *via* le tube digestif haut par sonde naso-gastrique/duodénale, par des gélules à avaler ou par administration endoscopique ou *via* le tube digestif bas par des lavements rectaux ou par coloscopie. Une approche combinée a déjà été décrite. La TMF a été décrite comme efficace quel que soit le mode d'administration, la méthode dépendant avant tout de la situation clinique.

Considérations pédiatriques

Les données concernant la sécurité et l'efficacité de la TMF en pédiatrie sont limitées, il s'agit essentiellement de cas cliniques ou petites séries de patients atteints d'infections réfractaires à CD ou de MICI. Le premier cas de TMF pédiatrique pour une infection à CD récidivante a été reporté en 2010 avec une résolution des symptômes 36 heures après l'administration de la transplantation [13]. Par la suite, des études comprenant des petites séries

de patients pédiatriques ont rapporté une efficacité et l'absence d'effets secondaires précoces dans la majorité des cas chez les enfants présentant des infections à CD réfractaires sans MICI associées. Dans les MICI, une étude a montré une amélioration clinique et biologique chez 7 adolescents sur 9 atteints d'une maladie de Crohn légère à modérée, 2 semaines après avoir reçu une TMF par sonde naso-gastrique [14]. Une rémission était toujours observée à 12 semaines chez 5 des 9 patients. En revanche, les mêmes auteurs n'ont observé aucune amélioration des 4 adolescents présentant une RCH modérée après la réalisation d'une TMF selon le même protocole [15]. Les troubles autistiques et les allergies alimentaires sont d'autres indications pédiatriques potentielles de TMF, des études cliniques sont nécessaires pour en valider l'intérêt.

■ Les limites actuelles

Beaucoup de questions restent en suspens, la première étant de définir les "bons" donneurs, et les critères de compatibilités donneurs/receveurs. Le microbiote fécal doit-il être utilisé à l'état frais ou congelé? Combien de TMF sont nécessaires selon les indications? Par ailleurs, les effets à long terme d'une TMF sont inconnus, indépendamment du risque de transmission de maladies infectieuses, existe-il un risque de transmission d'autres maladies (maladies auto-immunes, cancers...)?

■ Conclusion

Actuellement, les infections réfractaires à CD sont les seules indications

reconnues de TMF. Son efficacité remarquable dans cette indication apporte une preuve importante que la modulation du microbiote intestinal chez l'homme est une perspective thérapeutique intéressante dans un grand nombre de pathologies. Que ce soit dans les MICI, les troubles fonctionnels intestinaux, le syndrome métabolique, les allergies ou dans des pathologies neuropsychiatriques, les données sont encore insuffisantes pour l'administration de TMF en pratique courante, des essais cliniques randomisés sont nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEY RE, PETERSON DA, GORDON JI *et al.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006;124:837-848.
2. ZHANG F, LUO W, SHI Y *et al.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1755.
3. BAKKEN JS, BORODY T, BRANDT LJ *et al.* Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011;9:1044-1049.
4. VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M *et al.* Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013;368:407-415.
5. SURAWICZ CM, BRANDT LJ, BINION DG *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108:478-498.
6. SOKOL H, GALPERINE T, KAPEL N *et al.* Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro et oncologie digestive*, 2015;22:278-290.
7. FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci*, 2007;104:13780-13785.
8. SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:16731-16736.
9. MOAYYEDI P, SURETTE M, KIM, P *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015;149:102-109.
10. ROSSEN N, FUENTES S, VAN DER SPEK M *et al.* Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2015;149:110-118.
11. VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012;143:913-916.
12. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. 2014. ansm.santé.fr
13. RUSSELL G, KAPLAN J, FERRARO M *et al.* Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*, 2010;126:e239-e242.
14. SUSKIND DL, BRITTNACHER MJ, WAHBEH G *et al.* Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015;21:556-563.
15. SUSKIND DL, SINGH N, NIELSON H *et al.* Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60:27-29.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.