

Revue générale

Quelle place pour la transplantation de microbiote fécal dans les colites à *Clostridium difficile* ?

RÉSUMÉ : Bien que plus rare que chez l'adulte, la colite à *Clostridium difficile* récidivante peut poser un problème thérapeutique chez l'enfant. Dans cette situation, la transplantation de microbiote fécal (TMF) est désormais une approche thérapeutique efficace et validée. Ce traitement basé sur l'empirisme médical et dont les mécanismes d'action restent hypothétiques a fait l'objet de recommandations récentes du Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) pour sa réalisation en pratique courante.

Chez l'enfant, des questions sur les modalités de réalisation pratique se posent plus particulièrement en raison de l'immaturation de son microbiote intestinal et des possibles conséquences à long terme des modifications du microbiote intestinal à cette période de la vie.



A. MOSCA ^{1,2}

¹ Service des maladies digestives et respiratoires, Hôpital Robert Debré, PARIS.

² Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF).

La colite à *Clostridium difficile* chez l'enfant

Clostridium difficile (CD) est une bactérie anaérobie, sporulée et toxigène responsable, chez l'adulte, de 20-25 % des diarrhées associées à l'antibiothérapie et de colites pseudomembraneuses. Chez l'enfant, sa pathogénie est très différente. D'une part, le petit nourrisson est très souvent colonisé à CD, puisque jusqu'à 73 % des nourrissons de moins de 6 mois sont porteurs asymptomatiques. La fréquence de cette colonisation ensuite diminue rapidement pendant la deuxième et la troisième année de vie pour atteindre un chiffre entre 0 et 3 % à 3 ans, similaire à celle de l'adulte. En effet, le microbiote intestinal du petit nourrisson est immature et ne déconjugue pas les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires (qui inhibent la croissance de CD), créant ainsi un environnement favorable à la germination de CD. En revanche, l'infection à CD (ICD) est plus rare chez l'enfant que

chez l'adulte probablement en raison de l'absence de récepteurs entérocytaires matures pour les toxines de CD. En pratique, l'infection à CD touche les enfants préférentiellement entre l'âge de 1 et 4 ans et survient surtout chez des patients ayant des facteurs de risques identifiés comme une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), une nutrition artificielle ou une prise médicamenteuse (antibiotiques, IPP) [1,2], mais la certitude de l'implication du CD dans la pathogénie des symptômes de l'enfant est difficile à affirmer, surtout chez les enfants ayant une MICI [3,4].

Le traitement de la colite à CD repose sur l'utilisation d'antibiotiques. En première intention, on utilisera le métronidazole pendant 10 jours (30 mg/kg/jour en 2 à 4 prises, par voie orale, maximum, 1,5 g/jour). En cas de récurrence, on recommande la vancomycine orale (40 mg/kg/jour en 4 prises, maximum 2 g/jour), avec ou sans métronidazole [1]. En revanche, à partir de la deuxième

I Revues générales

récidive (3^e épisode), la probabilité de guérison avec une nouvelle cure d'antibiotique est faible et le choix se portera vers la TMF.

■ La TMF : comment ça marche ?

La TMF consiste à injecter des micro-organismes intestinaux (présents dans une suspension de selles de donneur sain) dans l'intestin d'un patient malade pour rétablir l'équilibre du microbiote intestinal. C'est en Chine, au IV^e siècle, que l'on entend parler pour la première fois de TMF. Ce traitement était indiqué, d'après Ge Hong, en cas d'intoxication alimentaire grave ou de diarrhée sévère [5]. Ce traitement reste ensuite assez confidentiel, mais en 1958 est publié le premier cas de TMF dans le traitement d'une colite extra membranaire [6]. À partir de ce moment, les "case report" s'accumulent jusqu'à la réalisation d'une étude randomisée en double aveugle [7] qui montre de façon spectaculaire l'efficacité de la TMF pour le traitement de la colite récidivante à *Clostridium difficile*. Ainsi, depuis 2014 ce traitement est présent dans les dernières recommandations européennes [8] et nord-américaines [9] de prise en charge des ICD.

La TMF est donc un traitement essentiellement basé sur l'empirisme médical et le (ou les) mécanisme(s) qui soutiennent son efficacité restent hypothétiques (**encadré 1**). Ce d'autant que la suspension de selles transférée au patient contient bien d'autres éléments que les seules bactéries intestinales. On y retrouve également des archées, des phages, des fungi mais aussi des colonocytes en grande quantité (**fig. 1**) !

■ La TMF : en pratique

Des recommandations ont été écrites en France pour assurer le maximum de sécurité dans la sélection du donneur, la préparation et l'administration des selles. L'ANSM a publié en 2014 puis

1. Compétition pour les éléments nutritifs
2. Suppression directe par des peptides antimicrobiens
3. Inhibition de la germination des spores médiée par les acides biliaires
4. Activation de la résistance à la colonisation médiée par le système immunitaire

Encadré 1 : Mécanismes pouvant expliquer comment la restauration du microbiote intestinal par TMF peut inhiber l'infection à CD [21].

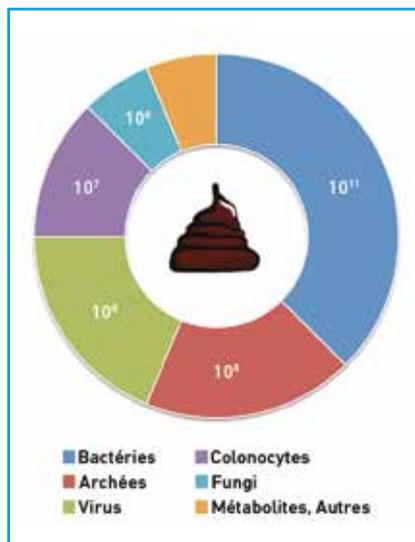


Fig. 1 : Que transfère-t-on lors d'une TMF ? (D'après [22]).

actualisé en 2015 [10] des recommandations pour la préparation de selles dans le cadre de la recherche clinique. Récemment, le Groupe Français de Transplantation Féciale (GFTF) a publié des recommandations dans le cadre des soins courants c'est-à-dire pour le traitement de l'ICD récidivante [11].

En voici les principales étapes :

1. Sélection du donneur

Lorsqu'une TMF est envisagée, la première étape consiste en la sélection d'un donneur. Celui-ci peut-être un proche du patient receveur ou un donneur anonyme. Quel que soit le type de don-

neur, il est soumis à un questionnaire rigoureux sur son état clinique, ses traitements et ses antécédents médicaux et de voyage. En plus de ce questionnaire, des prélèvements de sang et de selles sont réalisés pour la réalisation d'un bilan biologique classique et pour le dépistage d'agents pathogènes potentiels (recherche de virus, bactéries et parasites). Ce n'est que sur la base d'un bilan négatif que le donneur pourra être sélectionné.

2. Préparation du transplant

Le microbiote fécal est considéré comme un médicament et sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé.

Lorsque le donneur a été identifié et sélectionné par le clinicien, il pourra donner ses selles pendant une période de 21 jours suivant la consultation avec le médecin prescripteur. Pour cela, il apporte ses selles dans l'unité qui assure la réalisation de la préparation. À cette occasion, il sera soumis à un nouveau questionnaire et la préparation ne sera réalisée que si le questionnaire ne met pas en évidence de conduite à risque. Deux situations peuvent alors se présenter :

- soit l'ensemble des résultats du bilan biologique est disponible avec des résultats négatifs, et la préparation peut directement être validée par le pharmacien responsable ;
- soit les examens de dépistages ne sont pas encore disponibles.

Dans ce dernier cas, la préparation est congelée à -80 °C pour assurer la préservation et la viabilité du microbiote puis stockée en quarantaine. Ce n'est que lorsque l'ensemble des résultats du bilan prélevé sera disponible avec des résultats négatifs que la préparation pourra être libérée par la pharmacien pour être délivrée au receveur.

Dans le cas d'une administration immédiate, les selles sont diluées dans du

sérum physiologique stérile, homogénéisées, filtrées puis conditionnées de façon à pouvoir être administrées dans un délai inférieur à 6 heures après l'émission.

Dans le cas d'une administration retardée, la dilution est réalisée dans une solution de conservation contenant du glycérol qui permet une conservation par congélation à -80 °C. Des études récentes ont montré l'efficacité similaire de ces deux modalités. La préparation peut ainsi être conservée jusqu'à 6 mois à -80 °C sans altération du microbiote ni modification de son efficacité thérapeutique.

3. Administration au receveur

L'administration au receveur se fait sous contrôle médical, après signature d'un consentement éclairé dans le cadre d'une hospitalisation (possible en ambulatoire). Les voies d'administration sont variables selon les équipes. L'administration peut être réalisée par une sonde introduite par sonde naso-duodénale. Si le positionnement duodénal de la sonde n'est pas faisable, une administration par sonde nasogastrique est possible sous couvert d'IPP, mais non recommandée à cause du risque de pneumopathie d'inhalation grave en cas de vomissements. Elle peut aussi être réalisée lors d'une coloscopie ou par lavement.

La TMF en pédiatrie : quelles études ?

Contrairement à l'adulte, on ne dispose pas d'étude randomisée attestant de l'efficacité de la TMF pour le traitement de l'ICD récidivante chez l'enfant. Néanmoins, à ce jour, on retrouve 45 cas publiés dans 9 études sous la forme de cas rapportés ou d'études prospectives ouvertes [4] avec une efficacité de 90 à 100 %. Le patient le plus jeune était âgé de 13 mois. L'administration a été réalisée par voie nasogastrique, naso-jéjunale ou par coloscopie.

POINTS FORTS

- La colite à *Clostridium difficile* est une pathologie rare en pédiatrie.
- En cas de récurrences multiples après traitement par antibiotiques (vancomycine orale), la transplantation de microbiote fécal (TMF) est le choix thérapeutique privilégié, même si ses mécanismes d'action restent hypothétiques.
- Des recommandations françaises ont été publiées pour la réalisation pratique de la TMF en cas de colite à *Clostridium difficile* récidivante mais beaucoup de questions restent en suspens quant à ses modalités pratiques chez l'enfant.
- Des risques potentiels non encore identifiés doivent être pris en compte et rendre cette thérapeutique prudente chez l'enfant.

À l'instar de l'adulte, il n'y a pas eu de complications post TMF en dehors de symptômes bénins à type de ballonnement, diarrhée ou vomissements transitoires, et la TMF chez des patient ayant une MICI et/ou immunodéprimés a été bien tolérée [12,13]. Aucune complication à long terme n'a été rapporté chez des patients suivis jusqu'à 2 ans après la TMF [14,15].

Les indications de transplantation fécale retenues dans ces études étaient :

- récurrence ou rechute d'ICD avec au moins trois épisodes de rechute de colite minime à modérée et échec de 6-8 semaines de traitement par vancomycine en décroissance progressive ou deux épisodes de colite sévère conduisant à une hospitalisation associée à des morbidités importantes ;
- ICD modérée ne répondant pas aux traitements standards (vancomycine) pendant au moins une semaine ;
- ICD sévère ne répondant pas au traitement standard après 48 heures.

Des questions en suspens et des risques à prendre en compte

Jusqu'à présent, aucun effet indésirable grave à court terme n'a été rapporté, ce qui est probablement lié à la sélection

méticuleuse préalable des donneurs. La transmission d'agents infectieux inaperçus présents dans les selles du donneur reste un risque et pourrait se produire un jour. Après une TMF, les seuls effets indésirables notés semblent limités à des douleurs abdominales et des ballonnements transitoires.

En revanche, pour l'instant aucune étude n'a été en mesure d'évaluer de possibles conséquences de la TMF à long terme [16]. Une observation de prise pondérale après TMF a été rapporté [17] et même si son imputabilité paraît faible, la crainte de la transmission d'une pathologie liée à une dysbiose à travers une TMF reste présente. Cela est d'autant plus vrai chez l'enfant car contrairement à l'adulte, le microbiote intestinal de l'enfant est évolutif même s'il semble se stabiliser vers la 2^e année de vie [18].

D'autre part, l'association entre une dysbiose précoce dans l'enfance et la survenue de maladies dysimmunitaires et métaboliques plus tard dans la vie soulève la question des conséquences possibles de manipulation par TMF du microbiote du jeune enfant [19]. Ainsi, on peut se demander si le donneur doit être un enfant et si le bilan chez le donneur doit être identique à celui de l'adulte. Enfin, la question du mode

Revue générale

d'administration et du volume à administrer n'est pas résolue.

Conclusion

À l'heure actuelle, la TMF est le seul traitement qui permet de restaurer un microbiote sain et diversifié en cas de dysbiose. Son efficacité en cas d'ICD n'est plus à démontrer. En revanche, dans d'autres indications comme les maladies inflammatoires ou métaboliques dans lesquelles une correction de la dysbiose doit être constamment renouvelée, la TMF n'est pas encore un traitement bien établi. Des études portant sur les problèmes pratiques (selles fraîches/congelées, choix du donneur,...) doivent encore être menées avant qu'une réponse consensuelle et définitive ne puisse être apportée à ces questions.

Aujourd'hui, une réglementation rigoureuse, mais pas trop contraignante est une priorité afin de minimiser le risque d'administration de suspension fécale à partir de donneurs non sélectionnés, à la maison, sans surveillance médicale. À l'heure actuelle, des formes plus "acceptables" de TMF sous forme de lyophilisats ou de gélules [20] sont en cours de développement, en attendant de trouver d'autres moyens de moduler efficacement le microbiote intestinal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Committee On Infectious Diseases. Clostridium difficile Infection in Infants and Children. *Pediatrics*, 2013;131:196-200.
2. WENDT JM *et al.* Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics*, 2014;133, 651-658.
3. GONZÁLEZ-DEL VECCHIO M *et al.* Clinical Significance of Clostridium difficile in Children Less Than 2 Years Old: A Case-Control Study. *Pediatr Infect. Dis J*, 2016;35:281-285.
4. HOURIGAN SK, SEARS CL & OLIVA-HEMKER M. Clostridium difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2016;22:1020-1025.
5. ZHANG F, LUO W, SHI Y *et al.* Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1755-1755.
6. EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS *et al.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958;44:854-859.
7. VAN NOOD E *et al.* Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*, 2013;368:407-415.
8. DEBAST SB, BAUER MP, KUIJPER EJ *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 2014;20:1-26.
9. SURAWICZ CM *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am. J. Gastroenterol*, 2013;108:478-498.
10. ANSM. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques Juin 2015 – Actualisation de la version de mars 2014.
11. SOKOL H *et al.* Faecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, 2015. doi:10.1016/j.dld.2015.08.017
12. HOURIGAN SK *et al.* Microbiome changes associated with sustained eradication of Clostridium difficile after single faecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;42:741-752.
13. KELLY CR *et al.* Fecal Microbiota Transplant for Treatment of Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients. *Am J Gastroenterol*, 2014.
14. WALIA R *et al.* Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in 2 Children With Recurrent Clostridium difficile Infection and Its Impact on Their Growth and Gut Microbiome : *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:565-570.
15. KRONMAN MP *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Via Nasogastric Tube for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Patients: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60:23-26.
16. LYNCH SV. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Patients : Encouragement Wrapped in Caution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60:1-3.
17. ALANG N & KELLY CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infect Dis*, 2015;2:ofv004-ofv004.
18. YATSUNENKO T *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012;486:222-227.
19. ARRIETA MC, STIEMSMA LT, AMENYOGBE N *et al.* The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol*, 2014;5.
20. STOLLMAN N *et al.* Frozen encapsulated stool in recurrent Clostridium difficile : exploring the role of pills in the treatment hierarchy of fecal microbiota transplant nonresponders. *Am J Gastroenterol*, 2015;110:600-601.
21. KHORUTS A. & SADOWSKY MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016;13:508-516.
22. BOJANOVA DP & BORDENSTEIN SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLOS Biol*, 2016;14: e1002503.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ce texte.