

Transplantation de microbiote fécal et pathologies digestives

Fecal microbiota transplantation and digestive diseases

Camille Zallot*

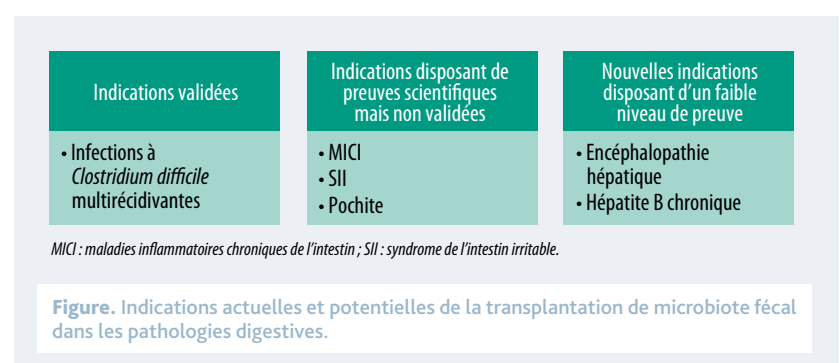
La transplantation de microbiote fécal (TMF) suscite un intérêt grandissant comme nouvelle approche thérapeutique. Le tractus digestif abrite l'un des écosystèmes les plus complexes et abondants colonisés par 100 000 milliards de bactéries pour un poids de 2 kg, parmi lesquelles les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* sont les principales espèces. Bien que le microbiome soit souvent stable sur le long terme, sa composition et ses fonctions peuvent être influencées par un certain nombre de facteurs, comme la génétique, le mode d'accouchement, l'âge, l'alimentation, la localisation géographique et les traitements médicaux. Notre microbiote intestinal intervient dans de nombreuses fonctions (digestive, métabolique, immunitaire et neurologique). Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré et présente une composition modifiée avec une perte de diversité. Une dysbiose du microbiote intestinal apparaît par conséquent comme un facteur de prédisposition à certaines maladies. L'objectif de la TMF est de restaurer l'homéostasie du microbiote intestinal d'un sujet atteint de dysbiose. La première indication validée de la TMF est dans le traitement des formes récurrentes d'infection à *Clostridium difficile* (ICD). La TMF fait également l'objet de nouvelles perspectives thérapeutiques dans d'autres indications en gastroentérologie (figure).

TMF dans les ICD a été rapporté par B. Eiseman en 1958 (1). L'expérience était menée sur 4 patients traités par greffe fécale administrée sous forme de lavements. Depuis, de nombreuses séries ont été publiées. En 2013, une revue systématique a compilé les résultats de 35 séries rétrospectives et de 1 essai randomisé contrôlé montrant un taux de succès dans le traitement des ICD récurrentes proche de 90 % avec une excellente tolérance (2). Le premier essai randomisé a été publié en 2013 dans le *New England Journal of Medicine* avec comme critère de jugement principal l'absence de diarrhée et/ou de rechute à la semaine 10 (3). Les patients présentant une ICD récurrente étaient randomisés dans 3 bras pour recevoir soit 4 jours de vancomycine par voie orale suivie d'une TMF administrée par sonde gastrojéjunale après préparation colique, soit uniquement de la vancomycine par voie orale pendant 14 jours, soit 4 jours de vancomycine par voie orale suivie d'une préparation colique (3). Les résultats ont conduit à un arrêt anticipé de l'essai : le taux d'efficacité à 3 mois était de 81 % pour le groupe TMF, contre 31 % pour le groupe traité par vancomycine et 23 % pour celui traité par vancomycine et préparation colique (3). Une deuxième étude a montré une efficacité comparable, que la TMF soit réalisée à partir de selles congelées et administrées par coloscopie ou par

* Service d'hépatogastroentérologie, CHRU de Nancy.

Infections à *Clostridium difficile* récurrentes

Les ICD constituent un modèle d'altération écologique du microbiote par des facteurs iatrogènes. Le taux de récurrence d'ICD après un premier épisode est estimé à 20 %. Après une première récurrence, ce risque peut atteindre 60 %. La perte de diversité du microbiote fécal dans les ICD est observée uniquement après récurrence et non après un premier épisode isolé. Le premier succès de traitement par



Mots-clés

Transplantation de microbiote fécal

Infections à *Clostridium difficile*

Maladie de Crohn

Rectocolite hémorragique

Syndrome de l'intestin irritable

Points forts⁺⁺

» La seule indication validée et recommandée à ce jour de la transplantation de microbiote fécal (TMF) est l'infection à *Clostridium difficile* multirécidivante. Le taux de succès dans cette indication est de 80-90 %.

» La TMF ouvre également de nouvelles perspectives thérapeutiques dans d'autres indications en gastro-entérologie, comme les maladies inflammatoires intestinales, la pouchite et le syndrome de l'intestin irritable, mais le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour la recommander en pratique clinique.

» Des recommandations ont été émises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour encadrer la pratique dans le cadre de la recherche biomédicale et par le Groupe français de transplantation fécale (GTF) pour la pratique clinique.

Highlights

» *The most common indication for fecal microbiota transplantation (FMT) is recurrent Clostridium difficile infection. FMT is recommended in recent European and North American guidelines in this indication.*

» *FMT is also being tested as a treatment for other gastrointestinal diseases in inflammatory bowel diseases, pouchitis, irritable bowel syndrome, as well as certain nongastrointestinal conditions but the level of evidence is currently insufficient to recommend in clinical practice.*

» *The rules governing FMT have been defined in France for clinical trials by ANSM et for clinical practice by the French Group of Faecal microbiota Transplantation (GTF).*

Keywords

Fecal microbiota transplantation

Clostridium difficile colitis

Crohn's disease

Ulcerative colitis

Irritable bowel syndrome

voie gastrojéjunale (4). Enfin, une large étude menée sur 219 patients au Canada a retrouvé une efficacité équivalente de la TMF réalisée à partir de selles congelées ou fraîches administrées en lavements avec des taux d'efficacité de, respectivement, 85,1 % et 83,5 % (5). À l'heure actuelle, l'efficacité semble donc similaire quel que soit le mode d'administration. Une nouvelle procédure plutôt séduisante a été décrite récemment dans une étude de non-infériorité dans laquelle les selles étaient administrées congelées et incorporées dans 40 gélules encapsulées (6). Les résultats montrent que cette procédure n'était pas inférieure à l'administration au cours d'une coloscopie (6). L'ensemble de ces résultats a conduit à de récentes recommandations nord-américaines et européennes qui proposent l'utilisation de la TMF dans les formes récidivantes d'ICD, et ce dès la deuxième récurrence (grade A1) [7].

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Sur le plan physiopathologique, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont associées à une dysbiose. La TMF a été proposée comme une nouvelle option thérapeutique dans cette indication.

Maladie de Crohn

Le premier cas rapporté de traitement par TMF d'une maladie de Crohn (MC) date de 1989 (8). Depuis, aucune étude randomisée n'a été publiée. Nous disposons à l'heure actuelle d'une revue systématique de 4 essais, qui a permis d'estimer à 60 % (IC₉₅ : 28-86 %) l'efficacité de la TMF dans cette indication (9). Ces résultats ont été confirmés par une deuxième méta-analyse parue récemment qui retrouvait un taux de rémission clinique de 52 % dans la MC (10). Il est important de prendre en considération le fait que ces essais évaluaient uniquement le taux de réponse clinique. Ces résultats sont certes encourageants, mais de nombreuses questions restent en suspens. Un point crucial dans

la réalisation de la TMF dans la MC est son mode d'administration. La meilleure option semble être l'administration par sonde nasogastrique puisque les lavements ne peuvent être proposés dans la MC à localisation iléale ou colique droite, et qu'il paraît difficile de répéter les coloscopies. La principale crainte actuellement est la tolérance de la TMF dans la mesure où des données récentes suggèrent qu'une des complications de la TMF pourrait être une aggravation de la MICI. En effet, dans une méta-analyse de 29 essais, le taux d'aggravation de la MICI était estimé à 14,9 % (IC₉₅ : 10-21 %) [11]. Il est donc nécessaire de poursuivre la recherche clinique dans ce domaine d'application.

Rectocolite hémorragique

Nous disposons actuellement de 4 essais prospectifs contrôlés randomisés dans la rectocolite hémorragique (RCH) [12-15].

Les 2 premiers essais ont été publiés en 2015 et réalisés avec des selles provenant d'un donneur unique. Dans l'essai canadien, 70 patients traités pour une RCH par doses stables d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), thiopurines, méthotrexate, anti-TNF ou corticoïdes ont été inclus (12). Les patients traités par TMF recevaient 1 lavement par semaine pendant 6 semaines (12). À S7, une rémission clinique et endoscopique (score Mayo \leq 2 avec un score endoscopique à 0) était obtenue chez 9 patients sur 38 (24 %) du groupe TMF contre 2 sur 37 (5 %) dans le groupe placebo (12). Dans l'essai néerlandais, 47 patients traités pour une RCH par doses stables de 5-ASA, thiopurines ou prednisolone \leq 10 mg/j ont été inclus (12). La TMF était administrée par sonde nasogastrique à S0 et S3 (les patients du groupe placebo recevaient leurs propres selles par voie nasogastrique également). Le critère de jugement principal était un critère composite évalué à S12 associant la rémission clinique (score Mayo \leq 2) à la réponse endoscopique (diminution d'au moins 1 point du sous-score endoscopique) [13]. L'objectif principal n'était pas atteint puisque 7 patients sur 23 (30,4 %) dans le groupe TMF l'atteignait, contre 5 patients sur 25 (20 %) dans le groupe placebo ($p = 0,51$) [12]. La négativité de

cette étude pouvait en partie être expliquée par les caractéristiques du microbiote des donneurs qui étaient différentes entre les répondeurs et les non-répondeurs.

Les 2 essais plus récents ont été réalisés avec des selles provenant de donneurs multiples (TMF multi-donneurs). Le premier est paru dans la revue *The Lancet* en mars 2017 (14). Dans le groupe TMF, les selles transplantées provenaient de 3 à 7 donneurs et étaient administrées par coloscopie à S0 puis par 5 lavements par semaine pendant 8 semaines (14). Au total, 85 patients ont été inclus, tous traités pour une RCH avec des doses stables de 5-ASA, thiopurines, méthotrexate ou prednisolone ≤ 10 mg/j. L'objectif principal était la rémission clinique sans corticoïdes à S8 associée à une réponse ou une rémission endoscopique (score Mayo ≤ 2 avec diminution d'au moins 1 point du sous-score endoscopique) [14]. À S8, 27 % (11/41) des patients du groupe TMF avaient atteint cet objectif, contre 8 % (3/40) dans le groupe placebo ($p = 0,021$) [14]. Les auteurs observaient une diversité microbienne plus importante dans le groupe TMF que dans le groupe placebo. La présence de *Fusobacterium* était plus fréquente chez les patients non répondeurs (14). Les résultats d'un second essai ont été présentés à l'European Crohn's and Colitis Organisation 2017 (ECCO). La TMF était réalisée avec des selles provenant de 3 ou 4 donneurs, et la technique était moins contraignante que dans l'essai précédent puisque les selles étaient administrées par une coloscopie à J0 puis par 2 lavements à J7 (15). Les taux de rémission clinique (50 % [19 patients sur 38] dans le groupe TMF contre 9 % [6/35] dans le groupe placebo) et endoscopique (55 % [21/38] dans le groupe TMF contre 9 % [6/35] dans le groupe placebo) étaient significativement plus élevés dans le groupe TMF ($p = 0,02$) [15].

Les résultats de ces 4 essais ont été compilés dans une méta-analyse récente (16). La TMF semble être efficace et bien tolérée à court terme dans la RCH, mais plusieurs questions restent en suspens avant de la recommander en pratique clinique. La sélection des donneurs et la procédure semblent être déterminantes dans l'efficacité de ce type de traitement. Sa place dans notre arsenal thérapeutique est également à préciser.

Pochite

La physiopathologie de la pochite est actuellement mal élucidée, mais une des hypothèses est celle d'une réponse immunitaire anormale à des

agents bactériens. L'efficacité des antibiotiques est bien démontrée. La restauration du microbiote pourrait donc être une piste thérapeutique dans la prise en charge des pochites. Une étude pilote contrôlée et prospective publiée en 2013 dans *Gut* a été réalisée dans la pochite chronique réfractaire chez 8 patients (17). La TMF était administrée par sonde nasogastrique. Aucune amélioration n'était observée chez ces 8 patients (17). Dans une seconde série publiée en 2016, 5 patients ont été traités par TMF administrée en site duodéal (18). Tous les patients étaient répondeurs à un traitement antibiotique par ciprofloxacine ou métronidazole, mais ils présentaient une récurrence dans les semaines suivant l'arrêt de celui-ci. Une réponse clinique a été observée chez 4 patients et confirmée par une réponse endoscopique, et 3 patients sur 5 maintenaient la réponse dans le temps (suivi de 3 mois) [18]. Un cas de succès de traitement par TMF administrée en lavement a également été décrit. Dans une méta-analyse récente, le taux d'efficacité de la TMF était de 21,5 % dans la pochite (10). Des données préliminaires sont également encourageantes dans la greffe fécale multidonneurs administrée directement par endoscopie. Des données supplémentaires seront donc nécessaires afin de trouver le mode d'administration idéal et affiner la sélection des donneurs.

Syndrome de l'intestin irritable

La prévalence du syndrome de l'intestin irritable (SII) dans la population générale est estimée aux alentours de 10-20 %. Une des hypothèses physiopathologiques est l'existence d'une dysbiose. Le succès de la TMF dans le SII a été décrit pour la première fois en 1989 (19). Dans cette série de 55 patients, la TMF était administrée en lavement et le taux de succès immédiat était de 36 % et de 16 % après un suivi de 1 an (19). Par la suite, 3 autres séries ont été publiées dans la littérature. La plus importante est parue en 1995 et décrit l'utilisation de la TMF également en lavement chez 45 patients présentant une constipation chronique (20). Une réponse clinique était observée chez 85 % des patients et à long terme (suivi de 19 mois), chez 60 % d'entre eux (20). La série la plus récente publiée en 2014 rapporte l'utilisation de la TMF chez des patients suivis pour un SII en échec de traitements conventionnels (21). La TMF était administrée par instillation au niveau duodéal lors d'une gastroscopie chez 13 patients

(âge médian : 45 ans, 54 % de femmes) entre octobre 2011 et octobre 2012 (21). À court terme, l'état de 70 % des patients était amélioré aussi bien sur la symptomatologie douloureuse que sur la dyspepsie et les ballonnements abdominaux, et la moitié des patients maintenaient cette réponse au long cours (21). Les résultats du premier essai randomisé ont été publiés récemment. Cet essai norvégien a inclus 90 patients suivis pour un SII à forme diarrhéique (22). La TMF était administrée au niveau du cæcum lors d'une coloscopie. À 3 mois, la réponse clinique était meilleure dans le groupe TMF que dans le groupe placebo (65 versus 43 %, $p = 0,049$) [22]. Plusieurs études randomisées sont actuellement en cours et ces données sont donc à confirmer dans le futur.

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication de la cirrhose hépatique. La production d'ammoniac par les bactéries intestinales pourrait jouer un rôle dans sa physiopathologie. Le cas d'un patient de 57 ans présentant une encéphalopathie de grade 1-2 a été publié en 2015 (23). Ce patient a été traité efficacement par une TMF hebdomadaire pendant 5 semaines (23). L'efficacité du traitement persistait 4 semaines après la fin de la dernière transplantation (23). Deux essais contrôlés randomisés sont actuellement en cours dans cette indication.

Hépatite B chronique

Des données supportent le rôle du microbiote intestinal dans l'évolution de l'hépatite B chronique. Une dysbiose, et plus spécifiquement une baisse de la diversité du microbiote fécal a été mise en évidence. C'est dans ce contexte qu'il a été proposé récemment d'évaluer l'efficacité de la TMF chez 18 patients présentant un antigène HBe (AgHBe) malgré un traitement antiviral (24). Les patients étaient randomisés en 2 bras : traitement par TMF ou traitement antiviral. Chez les 5 patients recevant la TMF, il était observé une diminution significative du titre d'AgHBe, renforcée après une seconde TMF et une modification de leur microbiote (24). Deux patients ont obtenu une clairance de leur AgHBe à la fin du suivi. Cette série est donc la première publiée montrant un possible intérêt de la TMF dans le traitement de l'hépatite B.

Transplantation fécale : aspects techniques et réglementaires

En France, à ce jour, le Code de la santé publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Toutefois, dans la mesure où celui-ci est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le considère comme un médicament, conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique. Les candidats au don doivent être interrogés minutieusement, par le biais d'un questionnaire associé à un entretien médical, afin de diminuer la probabilité d'une transmission d'agents pathogènes (infectieux et autres). Des recommandations issues d'une réflexion collégiale et multidisciplinaire ont été émises par le Groupe français de transplantation fécale (GFTF) pour encadrer la réalisation de la TMF (25). Après vérification des critères d'éligibilité de la TMF et recueil d'un consentement éclairé, le patient va bénéficier de la séquence thérapeutique suivante : une antibiothérapie par vancomycine (ou fidaxomicine) pour une durée minimale de 4 jours suivie d'une préparation colique par polyéthylène glycol (PEG) administrée la veille de la TMF ; puis le microbiote fécal peut être administré soit par lavement, soit par une sonde nasoduodénale (ou gastrique), soit par coloscopie (choix de la voie d'administration à discuter). La voie nasogastrique doit être utilisée avec précaution en raison du risque de vomissements. Une surveillance post-TMF de 6 à 24 heures, en fonction des antécédents et de l'état général du patient, est nécessaire et permet de vérifier la tolérance immédiate. L'absence de récurrence et la tolérance à moyen terme sont évaluées lors du suivi médical. Le donneur de microbiote fécal peut être soit un membre de la famille ou de l'entourage du patient (don dirigé), soit un donneur anonyme ayant une prise en charge par la Sécurité sociale. Suite à un questionnaire de présélection, le donneur bénéficie d'un examen clinique et d'un bilan de dépistage biologique par prélèvements sanguin et fécal. La prise en charge financière de ce bilan est variable selon les centres. Après vérification de tous les critères de sélection cliniques et biologiques et recueil du consentement, le don peut être effectué et les selles peuvent être préparées par la pharmacie à usage interne.

Conclusion

La TMF a montré des résultats remarquables dans les ICD récidivantes et doit dorénavant être intégrée

Références bibliographiques

12. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-9.
13. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-8.
14. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218-28.
15. Costello S, Waters O, Bryant R et al. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderate active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *J Crohns Colitis* 2017;11(suppl 1):S23.
16. Narula N, Kassam Z, Yuan Y et al. Systematic review and meta-analysis: fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1702-9.
17. Landy J, Al-Hassi H, Mann E, et al. A prospective controlled pilot study of fecal microbiota transplantation for chronic refractory pouchitis. *Gut* 2013;62 (Suppl 1):A1-A306.
18. Stallmach A, Lange K, Buening J, et al. Fecal microbiota transfer in patients with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:441-443.
19. Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989;150:604.
20. Andrews P, Borody TJ, Shortis NP et al. Bacteriotherapy for chronic constipation - a long term follow-up. *Gastroenterology* 1995;108:A563.
21. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1831-2.
22. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(1):17-24.
23. Kao D, Roach B, Park H et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2016;63:339-40.
24. Ren YD, Ye ZS, Yang LZ et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:1765-8.
25. Trang C, Scanzi J, Galperine T et al. Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : actualisation des recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro- & Oncologie digestive* 2017;24:319-25.