Une approche thérapeutique ancienne remise au goût du jour

Transplantation fécale

Stephan Vavricka[a], Luc Biedermann[b], Martin Wilhelmi[c]

[a,b] Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Triemli, Zürich; [b] Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich; [c] Gastroenterologie, Central-Praxis, Zürich

Introduction

Le transfert de selles à des fins thérapeutiques («transplantation fécale») a déjà été réalisé à titre expérimental aux Etats-Unis en 1958 pour le traitement d'une entérocolite pseudomembraneuse fulminante grave et s'était avéré concluant [1]. Néanmoins, cette approche thérapeutique a alors été délaissée dans un premier temps. Les synonymes utilisés pour désigner ce traitement sont «bactériothérapie fécale», «transplantation fécale», «greffe fécale», «transfusion fécale» et, dans l'espace anglophone, *«fecal microbiota transplantation»* (transplantation de microbiote fécal, TMF). Ce dernier terme devrait être privilégié, car il décrit le plus précisément le processus employé [2]. En effet, ce ne sont pas les selles qui sont transférées, mais uniquement un filtrat microbien obtenu à partir des selles. L'utilisation de selles par voie orale à des fins thérapeutiques remonte cependant à plus loin encore. Ainsi, dans son manuel paru en 1697 et intitulé *Heilsame Dreck-Apotheke*, le médecin allemand Christian Franz Paullini (1643–1712) avait déjà décrit de nombreux exemples d'application de son époque. Toutefois, en Chine également, sous la dynastie des Jin orientaux, Ge Hong avait décrit au IVe siècle, dans un traité de médecine d'urgence, l'usage de matière fécale par voie interne, préparation qui était désignée par le terme «soupe dorée» pour être rendue appétissante aux yeux des patients de l'époque.

Depuis lors, seuls quelques rares médecins avaient employé ce traitement, passant largement inaperçus. C'est en 2013 que le traitement a à nouveau été remis sur la table, après la parution dans le *New England Journal of Medicine* d'une étude intitulée *«Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile»* [3]. Alors que les premiers essais utilisaient encore un lavement rétrograde dans le gros intestin, l'étude de 2013 a introduit des matières fécales d'un donneur sain dans l'intestin grêle par voie antérograde (c.-à-d. par voie orale) via une sonde nasale.

A l'heure actuelle, il y a un intérêt croissant pour la manipulation du microbiote à visée thérapeutique d'une manière générale et pour la TMF en particulier, y compris en dehors du traitement des infections récidivantes à Clostridium, par ex. en cas de maladies cardio-métaboliques, de maladies auto-immunes et d'autres affections extra-intestinales. Outre l'infection à *Clostridium difficile*, la TMF pourrait notamment aussi être utilisée en cas de sclérose en plaques, de syndrome de fatigue chronique, de stéato-hépatite non alcoolique, de stéatose hépatique non alcoolique, d'obésité, d'athérosclérose, de purpura thrombopénique idiopathique, de diabète sucré de type 2, de syndrome du côlon irritable et de maladie inflammatoire de l'intestin [4]. Cet article a pour objectif de fournir un aperçu des études actuellement disponibles et de présenter la méthode et l'utilisation concrète de la TMF.

Stephan Vavricka

Physiopathologie

Le tractus gastro-intestinal renferme des micro-organismes dont la densité augmente en direction distale; parmi ces micro-organismes, les bactéries anaérobies jouent un rôle dominant et vivent en symbiose avec l'hôte. D'après les estimations d'experts, l'intestin humain abrite au minimum 1000 à 1200 espèces bactériennes, dont bon nombre n'ont jamais été mises en culture, et compte un nombre absolu d'au moins 10^{14} (100 billions) bactéries, la majorité se trouvant dans le côlon [5, 6]. Ces micro-organismes intestinaux sont désignés par le terme «microbiote» et parfois aussi encore

«flore intestinale» (toutefois, le terme «flore intestinale» ne devrait plus être utilisé car le terme «flore» a une autre signification biologique). Ces bactéries interagissent avec la muqueuse intestinale, elles influencent la perméabilité intestinale, l'absorption et l'excrétion de nutriments, la synthèse de vitamines, la fermentation des glucides ainsi que le métabolisme de la bile et des hormones et elles peuvent déclencher des processus auto-immuns. Ce *microbiome* (terme désignant la somme de tous les gènes microbiens) a également un impact sur le développement et la maturation du système immunitaire par le biais d'interactions avec l'épithélium intestinal [7, 8]. La composition du microbiome intestinal peut être modifiée par les facteurs les plus divers, comme par ex. l'alimentation/les régimes alimentaires ou les médicaments, en particulier les probiotiques et les antibiotiques. D'autres éléments, comme par ex. l'âge, la pratique d'un sport (de performance), le tabagisme, le mode de naissance (voie vaginale vs césarienne) ou les antécédents d'infections helminthiques, semblent également jouer un rôle [9, 10]. Des études actuellement en cours tentent d'établir des associations entre la composition du microbiome intestinal et la santé humaine (par ex. par séquençage métagénomique). Entre-temps, de nombreuses associations ont été décrites, ce qui rend la question du lien de cause à effet entre ces changements et la maladie («l'œuf ou la poule?») encore plus pressante.

En particulier l'utilisation d'antibiotiques peut être à l'origine d'une élimination sélective de groupes d'espèces bactériennes, qui font office de barrière contre la colonisation et la persistance d'agents pathogènes. Par ailleurs, des changements de composition du microbiome intestinal déclenchés par les antibiotiques peuvent provoquer un déséquilibre homéostatique par le biais de modifications de la fonction barrière de l'intestin. Il peut en résulter un déficit immunitaire au niveau de la muqueuse [11, 12]. L'hôte peut alors devenir vulnérable aux infections, par ex. à *C. difficile*, qui colonisent l'intestin et qui peuvent uniquement croître dans des proportions non physiologiques suite à de telles ingérences dans la composition microbienne normale. Ces perturbations de la composition du microbiome intestinal, qui sont associées à la survenue de maladies, sont également appelées *«dysbiose»*. La dysbiose peut être associée à la survenue d'infections in-

Figure 1: A l'image d'un gazon anglais – altérations du microbiome humain et possibilités de manipulation. Idée adaptée d'après Lozupone CA, et al., Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):220–30.

testinales, de maladies auto-immunes, mais également d'inflammations, de cancers et de maladies métaboliques, neurologiques et psychiatriques. Une dysbiose peut être modulée par différentes interventions thérapeutiques. En font partie l'administration d'antibiotiques, de probiotiques et de prébiotiques, des mesures diététiques, ainsi que la TMF. Ce rééquilibrage du microbiome peut être comparé à l'entretien d'un gazon anglais (fig. 1). Dans la TMF, des micro-organismes fécaux d'un donneur sain sont transférés dans le tractus gastro-intestinal d'un patient [2, 3]. Il s'agit d'un mélange composé essentiellement de bactéries, mais également de bactériophages, de champignons, de virus et de protozoaires.

Tableau 1:
Vérifications préalables à une transplantation fécale.

Préparation du donneur:
Anamnèse personnelle du donneur
Personne en bonne santé (IMC >17 et <35), absence de maladie chronique
Absence de maladie infectieuse transmissible
Pas de prise d'antibiotiques au cours des 3 derniers mois
Pas de voyages dans des pays tropicaux au cours des 6 derniers mois
Pas de vaccins vivants au cours des 4 dernières semaines
Pas de maladies intestinales (diarrhéiques) infectieuses au cours des 3 derniers mois
Pas d'antécédents d'abus de drogues par voie i.v.
Pas de transfusions sanguines
Pas de tatouages au cours des 3 derniers mois
Pas de promiscuité
Pas d'antécédents d'intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure (par ex. opération de Whipple, colectomie totale)
Pas de traitement immunosuppresseur
Pas de pathologies gastro-intestinales, pas de polypes
Pas de maladies auto-immunes systémiques (par ex. sclérose en plaques); pas d'atopies ou d'allergies
Pas de syndrome douloureux chronique, pas de fibromyalgie
Analyses de laboratoire chez le donneur (les analyses en *italique* sont recommandées de façon optionnelle par certains centres)
Analyses biologiques de routine (y compris hémogramme, valeurs hépatiques, bilirubine, valeurs rénales et protéine C réactive)
Virus de l'hépatite A (Ac IgM anti-VHA), B (Ag HBs + Ac anti-HBc) et C (Ac IgG anti-VHC)
VIH (Ag/Ac VIH)
Syphilis (TPPA; TPHA ou test équivalent)
Coproculture ou autre technique de détection des bactéries entéropathogènes suivantes: C. difficile, salmonelles, Campylobacter, EHEC/shiga-toxine, Yersinia, Shigella
Cyclospora, Isospora, *Dientamoeba fragilis, Blastocystis hominis*
Œufs de vers et parasites à l'examen microscopique
Test de détection d'antigènes de Giardia lamblia et de *Cryptosporidium, Microsporidies*
Test de détection d'antigènes de Norovirus et de Rotavirus ou PCR
Test de détection d'antigènes d'Helicobacter pylori dans les selles
Calprotectine dans les valeurs normales
Exclusion d'une tuberculose (par ex. par test Quantiferon)
Test de détection d'antigènes de Norovirus et de Rotavirus
Préparation du receveur:
Informations à communiquer au receveur
Transmission potentielle de maladies infectieuses
Transmission potentielle de facteurs de risque de maladies intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)
Survenue potentielle de fièvre ou de réactions inflammatoires systémiques
Risque de coloscopie
Le receveur doit impérativement donner son consentement

Réalisation d'une transplantation fécale

La TMF est associée au risque de transférer des agents pathogènes avec les micro-organismes. Un dépistage des donneurs avant la transplantation est dès lors incontournable [2, 13]. Etant donné qu'un grand nombre d'agents pathogènes potentiellement dangereux peuvent être transférés dans le cadre d'une TMF, les recommandations relatives aux analyses microbiologiques chez le donneur avant la réalisation d'une TMF sont très fournies. Toutefois, des agents infectieux à faible potentiel pathogène, tels que le virus Epstein-Barr, les cytomégalovirus et les adénovirus, ne sont actuellement pas considérés comme des critères d'exclusion, ce qui est néanmoins susceptible de changer au cours des prochaines années. Pour l'instant, des données relatives aux risques tardifs, comme par ex. le développement de maladies infectieuses voire de tumeurs et de maladies auto-immunes, font encore défaut. Compte tenu de l'association mentionnée entre de nombreuses maladies et une perturbation de la composition microbienne intestinale, il est néanmoins concevable qu'en plus de la transmission directe d'un agent infectieux (y compris d'un agent infectieux peut-être encore inconnu à ce jour), la susceptibilité à une telle maladie puisse également être transmise. Parmi les entités bénignes concernées figurent l'obésité et le syndrome du côlon irritable.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Sélection du donneur

La sélection du donneur est absolument cruciale pour minimiser le risque de transmission d'agents pathogènes inconnus. Habituellement, il est d'abord possible de rechercher un donneur dans le cercle familial et amical du receveur. Les donneurs potentiels doivent alors être interrogés au sujet de maladies éventuelles, de leur anamnèse de voyage, de leur anamnèse sexuelle, d'opérations ou de transfusions sanguines préalables et d'autres facteurs de risque de maladies transmissibles. Par ailleurs, le donneur potentiel doit être examiné quant à la présence de maladies auto-immunes, de maladies métaboliques et de cancers et son anamnèse familiale doit être recueillie. A l'issue de la

sélection, des échantillons de sang et de selles sont analysés (tab. 1) [2, 13, 14].

Les caractéristiques du donneur idéal sont encore mal connues. Une étude a constaté un taux de réponse plus élevé à la TMF en cas de sélection d'un donneur apparenté au receveur [15]. Dans cette étude, la différence de sexe entre donneur et receveur n'avait pas d'impact sur l'efficacité du traitement. Actuellement, des études déterminent la composition du microbiome du donneur et du receveur (avec les entérotypes) afin de potentiellement augmenter l'efficacité de la TMF. Au vu de l'efficacité déjà excellente du traitement, il est légitimement possible de douter que des différences pertinentes parviennent à être identifiées. Cette sélection des donneurs pourrait néanmoins jouer un rôle essentiel chez les rares patients qui ne répondent pas à la TMF.

Méthode de la transplantation fécale

Différents protocoles ont été décrits dans la littérature pour la réalisation de la TMF [2, 4, 13, 14]. Le tableau 2 présente le protocole qui est habituellement utilisé dans nos centres. Il convient en outre de signaler que dans la majorité des études, le filtrat microbien est appliqué dans le tractus gastro-intestinal inférieur (dans l'iléon terminal et le côlon droit). Ce geste est habituellement réalisé au moyen d'un coloscope, mais des applications par lavements ont également été décrites dans des études. Certaines publications décrivent en outre l'application dans le tractus gastro-intestinal supérieur, ce qui est normalement réalisé au moyen d'une sonde naso-jéjunale (rarement aussi nasogastrique) ou via un gastroscope. Dans ce cas, de plus petits volumes de suspensions bactériennes, de l'ordre de 25–50 ml, sont utilisés. Nous sommes néanmoins réticents par rapport à cette forme d'application compte tenu du risque d'aspiration, d'un décès rapporté dans la littérature lié à un déplacement de la sonde naso-jéjunale ayant donné lieu à un pneumopéritoine et à un choc septique, et également pour des considérations esthétiques pragmatiques.

Tableau 2: Préparations le jour de la transplantation fécale.

Préparation de la suspension fécale
Echantillon de selles du donneur ne datant pas de plus de 6 heures (stocké à une température de 2–8 °C dans un contenant étanche à l'air, ne pas congeler).
Dilution des selles avec du NaCl stérile 0,9% ou de l'eau stérile. La quantité dépend de la consistance des selles. Habituellement, env. 300 ml.
Homogénéisation avec un mixeur ménager.
Filtration à travers une compresse de gaze, un filtre papier, un filtre à café, un filtre métallique ou un tamis.
Application de la suspension bactérienne dès que possible (sinon congélation).
Quantité souhaitée de suspension bactérienne: 100–500 ml.
Préparation du receveur
Lavement intestinal comme en cas de coloscopie.
En cas de TMF pour une infection à *C. difficile*, traitement préalable par ex. par vancomycine durant au minimum 4 à 7 jours, mais arrêt de l'antibiothérapie au moins 36 heures avant la TMF.
Application de la suspension en l'espace de 2 heures dans l'iléon terminal (petit volume) et le caecum.
Lopéramide (2× 1 dragée) dans les 4 heures suivant la transplantation.
Durée d'observation d'au minimum 12 heures après l'application de la suspension.
La transplantation fécale semble également sûre chez les patients immunodéprimés.
Antibiothérapie après TMF uniquement après pose stricte de l'indication (il y a probablement un risque accru de récidives sous antibiothérapie).

Effets indésirables

La technique de la TMF est sûre. Des études portant sur plus de 3000 traitements n'ont révélé aucun effet indésirable grave. La plupart des patients ont rapporté une diarrhée le jour de la TMF et de rares patients ont signalé des crampes abdominales, des ballonnements, des nausées ou une constipation. Les risques se limitent plutôt aux complications pouvant être associées aux techniques d'application (gastroscopie, coloscopie, sonde nasogastrique). Des données relatives à la sécurité à long terme ne sont néanmoins pas encore disponibles. Dès lors, on ne sait pas si le traitement pourrait augmenter à long terme le risque d'inflammations, d'infections voire de tumeurs malignes. Afin de minimiser le risque de transmission d'agents pathogènes infectieux, il faut prélever les selles d'un donneur sain ayant une fonction intestinale normale et la présence des agents pathogènes mentionnés doit être recherchée dans les selles. Entre-temps, une étude est même parvenue à démontrer la sécurité de la procédure chez des patients ayant une immunosuppression pertinente. Dans un groupe de patients ayant reçu une transplantation d'organe ou sous immunosuppression médicamenteuse, par ex. en raison d'une maladie inflammatoire de l'intestin, la TMF s'est avérée à la fois efficace et sûre [16]. Il s'agit là d'un résultat tout à fait pertinent dans la mesure où, dans la pratique clinique quotidienne, ces groupes de patients présentent souvent un risque accru de colites récidivantes à *C. difficile* en raison des antibiothérapies et hospitalisations répétées.

Tableau 3: Utilisation de la TMF dans différentes affections et niveau de preuve associé.

Affection	Preuve
Colite à *Clostridium difficile*	Etude randomisée et contrôlée monocentrique, grandes séries de cas
Insulino-résistance (diabète sucré de type 2)	Etude randomisée et contrôlée monocentrique
Maladie gastro-intestinale du greffon contre l'hôte	Séries de cas
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Séries de cas
Syndrome du côlon irritable	Séries de cas
Sclérose en plaques	Séries de cas
Syndrome de fatigue chronique	Séries de cas
Purpura thrombopénique idiopathique	Séries de cas
Obésité	Modèle animal
Stéatose hépatique	Modèle animal
Artériosclérose	Modèle animal

Utilisation de la TMF dans le cadre de diverses affections

Le tableau 3 présente les différentes affections dans lesquelles la TMF est employée et le niveau de preuve associé.

Infection à *Clostridium difficile*

C. difficile est une bactérie anaérobie. Afin de pouvoir survivre en dehors d'un environnement anaérobie, la bactérie produit des spores résistantes à l'oxygène et ubiquitaires. Ces spores sont insensibles à un traitement antibiotique. Bien que certains traitements antimicrobiens spécifiques soient très efficaces en cas d'infection à *Clostridium difficile*, les infections récidivantes par ce germe à l'issue du traitement constituent un problème croissant. La littérature fait état d'une fréquence de 10–25% de ces récurrences après une antibiothérapie initialement concluante (par métronidazole ou vancomycine) [17]. La diminution de la diversité microbiologique fécale joue un rôle dans ces récurrences. Le terme «récidive» désigne généralement la récurrence d'une infection (c.-à-d. mise en évidence du germe *plus* symptômes cliniques) dans les 30 jours suivant le début d'une antibiothérapie [18]. Le traitement de la récidive fait appel aux mêmes antibiotiques, pour lesquels différents schémas thérapeutiques ont été publiés (tab. 4) [19]. Les alternatives thérapeutiques en cas de 2e ou 3e récidive sont résumées dans le tableau 5. Une TMF à partir de donneurs sains peut permettre de restaurer le microbiome perturbé et d'interrompre le cycle des infections récidivantes à *C. difficile*. Ainsi, il est intéressant de noter que la TMF ne traite pas directement l'infection à *C. difficile*, mais la dysbiose associée à la maladie récidivante [19]. Cela explique également pourquoi le germe peut encore être détectable après une TMF réussie et pourquoi il ne faut pas réaliser des tests après une TMF sans symptômes univoques de récidive. A l'heure actuelle, des données issues de nombreuses séries de cas, d'une grande étude non contrôlée, ainsi que d'une étude contrôlée et randomisée sont disponibles, démontrant des succès concluants [3]. Dans ces études, les taux de guérison s'élevaient à 82–98%, ce qui concorde avec notre propre expérience clinique. Par conséquent, la transplantation fécale est re-

Tableau 4: Traitement initial et traitement de la 1re récidive en cas d'infection à *C. difficile*.

Traitement	Durée (jours)	Commentaires
– Arrêt préalable de l'antibiothérapie en cours – Pas de médicaments inhibiteurs de la motilité (par ex. lopéramide)		
Métronidazole 3× 500 mg/j p.o. (traitement i.v. possible)	10–14	Infection légère à modérée; Seules quelques rares publications sur le traitement i.v.
Vancomycine 4× 125–250 mg/j p.o.	10–14	Infections sévères, femmes enceintes, enfants de <10 ans, évolutions fulminantes, moins de récidives par rapport au métronidazole *La vancomycine peut être utilisée sous forme de capsules entériques ou de poudre pour solution pour perfusion. Dans les cas sévères ou lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible: administration par voie intracolique de vancomycine à la dose de 500 mg dans 100 ml toutes les 4–12 heures ±4× 500 mg par sonde nasogastrique*
Téicoplanine 2× 200–400 mg p.o.	10	Alternative à la vancomycine en cas d'infection sévère
Fidaxomicine 2× 200 mg p.o.	10	Alternative thérapeutique, faible taux de récidive par rapport aux autres options thérapeutiques parmi les antibiotiques à spectre antimicrobien étroit; premier choix lorsqu'un traitement antimicrobien concomitant est absolument nécessaire pour d'autres indications

Tableau 5: Traitement en cas de 2e et 3e récidive d'une infection à *C. difficile*.

Traitement	Durée	Commentaire
Vancomycine 4× 125–500 mg/j p.o.	10–14 jours	
Schéma dégressif de vancomycine *(«taper scheme»)* 4× 125 mg/j 3× 125 mg/j 1× 125 mg/j 1× 125 mg tous les 2 jours 1× 125 mg tous les 3 jours	 Semaine 1 Semaine 2 Semaine 3 Semaines 4–5 Semaines 6–7	Surveiller l'observance
Schéma dégressif et intermittent de vancomycine *(«pulse & taper scheme»)* 4× 500 mg/j 4× 250 mg/tous les 2 jours 4× 250 mg/tous les 3 jours 4× 250 mg/tous les 4 jours 4× 250 mg/tous les 5 jours Ensuite, 4× 250 mg (pour 1 jour uniquement)	 Jours 1–10 Jours 11–18 Jours 19–27 Jours 28–35 Jours 36, 41 Jours 47, 54, 62, 71, 81	Schéma thérapeutique complexe, surveiller l'observance
Vancomycine 4× 250–500 mg/j p.o. puis rifaximine 3× 400 mg/j	10 jours (vancomycine), puis 14 jours (rifaximine)	
Vancomycine 4× 250–500 mg/j p.o. + *Saccharomyces boulardii* 2× 500 mg/j	14 jours	
Fidaxomycine 2× 200 mg p.o.	10 jours	
Transplantation de microbiote fécal d'un donneur sain	1	Uniquement dans des centres spécialisés

commandée par les sociétés de discipline médicale internationales en cas d'infection récidivante à *C. difficile,* avec un niveau de preuve élevé [20, 21]. Concernant l'utilisation de la TMF en cas d'infection fulminante à *C. difficile,* seules des études de cas sont disponibles (jusqu'à présent uniquement publiées sous forme d'abstract). Dans ce cas de figure, la TMF devrait uniquement être considérée comme une option de dernier recours.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Des interactions entre les bactéries et les cellules de l'hôte semblent jouer un rôle dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les patients atteints de MICI présentent un microbiome moins diversifié que les volontaires sains. On ne sait néanmoins pas s'il s'agit là de la cause ou de la conséquence de la maladie. En 1988, le premier patient atteint de colite ulcéreuse, un médecin qui a publié son propre cas sous forme de *case report* dans le *Lancet*, a été traité par TMF [22]. Une rémission clinique et histologique a ainsi été obtenue. Par la suite, des séries de cas et études de petite taille ont été publiées, montrant dans l'ensemble des résultats plutôt décevants pour la TMF chez les patients atteints de colite ulcéreuse, avec des taux de succès relativement faibles [23]. Actuellement, l'effet de la TMF chez les patients atteints de MICI est évalué dans plusieurs grandes études. De premiers résultats chez des patients atteints de colite ulcéreuse montrent certes que les taux d'efficacité sont de loin inférieurs à ceux observés en présence d'infection à *Clostridium difficile,* mais ces résultats doivent cependant être considérés comme remarquables dans cette population de patients réfractaires difficiles à traiter. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires dans cette indication pour trouver des réponses aux questions suivantes: Quels patients atteints de colite ulcéreuse peuvent profiter du traitement? La composition du microbiote du donneur revêt-elle une plus grande importance qu'en cas d'infection à *Clostridium difficile*? Faut-il réaliser une application unique ou des applications répétées?, etc. [24, 25]. D'ici jusqu'à ce que des réponses soient trouvées, nous préférons ne pas réaliser la TMF dans cette indication et recommandons de pratiquer ce traitement uniquement dans le cadre d'études cliniques.

Syndrome du côlon irritable

Quelques études ont montré une modification du microbiome intestinal chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable [26]. Plus particulièrement, une moindre diversité bactérienne et une plus petite quantité de souches de *Bacteroides* ont été constatées. Actuellement, plus de 50 études de cas portant sur la éalisation d'une TMF chez des patients atteints du syndrome du côlon irritable ont été publiées [4]. En particulier chez les patients atteints de syndrome du côlon irritable à dominante de constipation, une amélioration considérable des symptômes a été observée chez jusqu'à 60% des patients.

Maladies métaboliques et cardiovasculaires
Des différences au niveau de la composition du microbiome intestinal ont été associées à l'obésité [27, 28], au diabète sucré de type 2 [29, 30] et à la stéato-hépatite non alcoolique / stéatose hépatique non alcoolique [31, 32]. Ainsi, il a par ex. été décrit dans le cas de l'obésité que le microbiome renfermait nettement plus de bactéries du groupe des *Firmicutes* aux dépens des *Bacteroidetes* [28, 33, 34]. Par ailleurs, des modifications du microbiome peuvent contribuer à la survenue de maladies cardiovasculaires [35, 36], notamment suite à une altération de la perméabilité intestinale. Il peut en résulter une endotoxémie et une inflammation chronique, qui peuvent favoriser ou déclencher les maladies citées.

Des différences au niveau de la composition du microbiome intestinal ont été associées à l'obésité, au diabète sucré de type 2 et à la stéato-hépatite non alcoolique / stéatose hépatique non alcoolique

Des études en cours tentent de déterminer si la TMF a une influence sur l'inflammation vasculaire, les stéatoses hépatiques, le diabète sucré de type 2 et l'obésité. Une première étude contrôlée est parvenue à montrer une amélioration de l'insulino-résistance chez les patients atteints de syndrome métabolique [37]. Toutefois, dans cette étude, la TMF n'a pas eu d'impact positif sur le poids corporel.

Syndrome de fatigue chronique
Chez les patients atteints de syndrome de fatigue chronique, le microbiome semble altéré par rapport aux volontaires sains. Plus particulièrement, le microbiome de ces patients compte un nombre nettement réduit de bactéries à Gram négatif *E. coli,* alors que les bactéries à Gram positif, telles que les sous-espèces d'entérocoques et de streptocoques, sont prédominantes. Une étude non contrôlée réalisée avec 60 patients atteints de syndrome de fatigue chronique a suggéré une nette amélioration des symptômes sur une période de suivi de 20 ans [4].

Maladies auto-immunes
Une théorie pour expliquer la pathogenèse de différentes maladies auto-immunes est celle de l'activation non spécifique des cellules B et T par mimétisme moléculaire, qui peut par ex. être déclenché par des antigènes produits par des bactéries. Des séries de cas portant sur l'utilisation de la TMF chez des patients atteints de sclérose en plaques et chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique ont été publiées. Ces publications ont en partie rapporté des améliorations cliniques des symptômes neurologiques ainsi que, dans le cas du purpura thrombopénique idiopathique, une augmentation considérable du nombre de plaquettes [4].

Discussion

De plus en plus de preuves suggèrent que l'ancienne approche thérapeutique de la transplantation fécale est efficace dans différentes maladies. Il convient toutefois de noter qu'actuellement, le traitement peut uniquement être clairement recommandé dans l'indication «infections récidivantes à *Clostridium difficile*». Cela vaut tout particulièrement lorsque de multiples traitements antibiotiques, y compris un schéma dégressif de vancomycine, ont été utilisés sans succès. Des indices suggèrent néanmoins aussi une efficacité de ce traitement dans d'autres maladies (en partie également extra-intestinales). Nous estimons toutefois qu'à l'heure actuelle, la TMF ne peut pas être recommandée en dehors de l'indication scientifiquement fondée susmentionnée et en dehors d'études cliniques et nous ne la réalisons donc pas en dehors de ce cadre. L'analyse de la composition des selles et les expériences acquises avec la TMF pourraient à l'avenir améliorer notre compréhension au sujet du rôle du microbiome intestinal dans la survenue d'affections très diverses et permettre de développer des traitements optimisés.
Actuellement, de nombreuses questions restent néanmoins encore ouvertes. Des aspects de sécurité potentiels, les examens préalables nécessaires chez le donneur ainsi que la conservation et la forme d'application des selles sont autant de points qui sont toujours matière à controverse. Au vu de l'évolution scientifique actuelle, il est d'ores et déjà possible d'entrevoir que dans quelques années, la TMF dans sa forme actuelle fera déjà partie du passé et trouvera plutôt une place dans le cabinet médical des curiosités. Malgré l'excellente efficacité du traitement, du moins dans l'indication «colite récidivante à *C. difficile*», sa réalisation correcte, y compris la sélection minutieuse des donneurs et les tests préalables approfondis à effectuer chez les donneurs, est associée à des coûts logistiques, financiers et administratifs considérables. Par ailleurs, il subsiste des préoccupations de sécurité et un malaise d'ordre esthétique chez le médecin et le patient (appelé dans la littérature anglophone *«yuck factor»*). Dans le sillage

La TMF a surtout très clairement montré que dans la médecine, il semble y avoir une place à donner à la manipulation du microbiote intestinal

Correspondance:
Prof. Stephan Vavricka
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
stephan.vavricka
[at]triemli.stzh.ch
www.swissgastroenterology.ch

des impressionnants succès cliniques de la TMF, d'intenses activités de recherche ont débuté en vue de la standardisation et commercialisation du procédé, de la conservation des selles du donneur dans des biobanques et du développement de formes galéniques alternatives. Ainsi, il a non seulement déjà pu être démontré qu'une application de filtrat préalablement testé puis congelé ou de filtrat formulé en comprimés (mieux connu sous le nom éloquent de *«poo pill»*) permettait d'atteindre des taux d'efficacité comparables [38], mais également qu'une solution microbienne élaborée en laboratoire, avec une complexité microbienne nettement inférieure à celle d'un véritable filtrat de selles, semblait constituer une option viable et efficace. Toutefois, la TMF a surtout très clairement montré que dans la médecine, il semble y avoir une place à donner à la manipulation du microbiote intestinal, que ce soit avec un principe plutôt grossier comme la TMF ou avec des approches futuristes comme des solutions de microbiote dont la composition serait adaptée en fonction de la maladie en cause et des perturbations individuelles de la composition microbienne intestinale du receveur. Il se profile d'ores et déjà à l'horizon que de nombreuses découvertes intéressantes sont à attendre au cours des prochaines années.

L'essentiel pour la pratique

- Le microbiome intestinal peut être manipulé efficacement par une transplantation de microbiote fécal (TMF ou transplantation fécale).
- La TMF est sûre et efficace dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile*. En cas d'infections récidivantes et sévères malgré une antibiothérapie, le patient peut être adressé pour une TMF au service de gastro-entérologie d'un hôpital central expérimenté.
- De plus en plus d'indices suggèrent qu'outre les affections gastroentérologiques, la transplantation fécale peut également avoir un impact bénéfique sur des maladies extra-intestinales, auto-immunes, métaboliques et cardiovasculaires.
- Des études contrôlées avec analyse du microbiome avant et après une transplantation fécale pourraient fournir des renseignements sur la pathogenèse de différentes maladies et sur la valeur thérapeutique du traitement.
- Il reste à évaluer le protocole optimal de fabrication et d'application dans le cadre de la TMF. Les protocoles actuellement utilisés sont décrits dans cet article.

Disclosure statement
Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture
Graça Victoria | Dreamstime.com

Références recommandées

1 Kump, PK, Krause, R, Steininger, C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation «Stuhltransplantation»: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). Z Gastroenterol. 2014;52:1485–92.
2 Bakken, JS, Borody, T, Brandt, LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9:1044–9.
3 van Nood, E, Vrieze, A, Nieuwdorp, M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013.
4 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;143:913–6.e7.
5 Youngster, I, Russell, GH, Pindar, C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA. 2014;312:1772–8.

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1. EISEMAN, BSJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854–59.
2. Bakken, JS, Borody, T, Brandt, LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1044–49.
3. van Nood, E, Vrieze, A, Nieuwdorp, M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013.
4. Borody, TJ, Paramsothy, S, Agrawal, G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:337.
5. Savage, DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annu. Rev. Microbiol. 1977;31:107–33.
6. Turnbaugh, PJ, Ley, RE, Hamady, M, et al. The human microbiome project. Nature 2007;449:804–10.
7. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science 2010;330:1768–73.
8. Mazmanian, SK, Liu, CH, Tzianabos, AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell 2005;122:107–18.
9. Biedermann, L, Rogler, G. Environmental Factors and Their Impact on the Intestinal Microbiota: A Role for Human Disease? Dig Dis 2012;30:20–27.
10. Biedermann, L, Rogler, G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. European journal of pediatrics 2015.
11. Dethlefsen, L, Relman, DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proceedings of the National Academy of Sciences 2011;108:4554–61.
12. Jernberg, C, Lofmark, S, Edlund, C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology 2010;156:3216–23.
13. Kump, PK, Krause, R, Steininger, C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation "Stuhltransplantation": Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). Z Gastroenterol 2014;52:1485–92.
14. Borody, TJ, Campbell, J. Fecal Microbiota Transplantation: Techniques, Applications, and Issues. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:781–803.
15. Gough, E, Shaikh, H, Manges, AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin. Infect. Dis. 2011;53:994–1002.
16. Kelly, CR, Ihunnah, C, Fischer, M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. Am J Gastroenterol 2014;109:1065–71.
17. Kelly, CP, LaMont, JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N. Engl. J. Med. 2008;359:1932–40.
18. Cohen, SH, Gerding, DN, Johnson, S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431–55.
19. Agito, MD, Atreja, A, Rizk, MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent C difficile infection: ready for prime time? Cleve Clin J Med 2013;80:101–08.
20. Surawicz, CM, Brandt, LJ, Binion, DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478–98.
21. 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.
22. Bennet, JD, Brinkman, M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet 1989;1:164.
23. Angelberger, S, Reinisch, W, Makristathis, A, et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. Am J Gastroenterol 2013;108:1620–30.
24. 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.
25. Rossen, NG, Fuentes, S, van der Spek, Mirjam J, et al. Findings from a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2015.
26. DuPont, H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1033–42.
27. Backhed, F, Ding, H, Wang, T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:15718–23.
28. Ley, RE, Bäckhed, F, Turnbaugh, P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005;102:11070–75.
29. Qin, J, Li, Y, Cai, Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012;490:55–60.
30. Karlsson, FH, Tremaroli, V, Nookaew, I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 2013;498:99–103.
31. Mouzaki, M, Comelli, EM, Arendt, BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013;58:120–27.
32. Abu-Shanab, A, Quigley, EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:691–701.
33. Ley, RE, Turnbaugh, PJ, Klein, S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006;444:1022–23.
34. Turnbaugh, PJ, Ley, RE, Mahowald, MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006;444:1027–31.
35. Koren, O, Spor, A, Felin, J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011;108 Suppl 1:4592–98.
36. Hotamisligil, GS, Erbay, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. Nat. Rev. Immunol. 2008;8:923–34.
37. 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.e7.
38. Youngster, I, Russell, GH, Pindar, C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA 2014;312:1772–78.