

## La greffe de microbiote fécal : une réalité salvatrice ou un nouveau Golem ?

La diarrhée post antibiotique (DPA) a de multiples étiologies mais la plus fréquente (20 - 25 %), tout spécialement dans ses formes sévères intra hospitalières, est liée à la sélection d'un bacille gram positif anaérobie ubiquitaire, *C. difficile*, sécréteur de deux exotoxines (A et B)<sup>1</sup>. Depuis moins de 15 ans, une forme encore plus sévère est apparue (le ribotype 027), dont la gravité des manifestations est due à une hyperproduction de ces deux toxines, entraînant diarrhées plus sévères, choc et mortalité exacerbés.

Les imidazolés (tout spécialement le métronidazole) et la vancomycine par voie orale sont considérés depuis des décennies comme les seuls traitements actifs des formes sévères ; tout récemment, la fidaxomicine (un antibiotique non résorbé de la famille des macrolides) a permis de diminuer les récurrences tout en n'étant pas plus efficace sur l'épisode primaire<sup>2,3</sup>.

Car en effet, si la résistance de *C. difficile in vitro* à ces traitements n'a guère évolué, le problème majeur de la DPA est sa propension à la récurrence, comme souligné dans l'article de Haemers et Delvallée paraissant dans le même numéro de la *Revue Médicale de Bruxelles*.

De multiples traitements ont été essayés, sans jamais montrer d'amélioration significative reproductible dans plusieurs études (nitazoxanide, acide fucidique, ...) jusqu'au moment où d'aucuns ont remis à jour d'anciennes publications, qui ont, pour la première, l'âge de notre Atomium...

Et le miracle fut : alors que cette thérapeutique était appliquée à des patients en mauvais état général après (quasi toujours) 2 ou 3 récurrences, ceux-là même qui échappaient au re-traitements successifs dans +/- 50 % des cas !, le taux de guérison post greffe de microbiote fécal atteint ou dépasse les 80-90 % dans les revues récentes<sup>4</sup> !

D'une pratique très " artisanale " au début, on en est actuellement à un cadre scientifique bien établi : des recommandations tant belges (CSS<sup>5</sup>) que françaises<sup>6</sup> ou américaines<sup>7</sup>, des procédures standardisées de prélèvements, de screening et de suivi des donneurs, comme de suivi épidémiologique des patients traités.

Le futur nous réserve de multiples avancées. L'une d'entre elles consiste en l'administration de mélanges bactériens cultivés en laboratoire, transformant en " médicament " ce qui est encore considéré comme un matériel corporel humain par le récent avis du CSS<sup>5,8</sup>. Cette nouvelle voie, dans laquelle plusieurs firmes commerciales se sont engouffrées, a

montré de premiers résultats favorables. Dans la même perspective, l'administration sous forme de capsules de matériel préalablement surgelé<sup>9</sup>, déjà expérimentée, pourrait faciliter non seulement l'administration mais aussi l'acceptation de cette thérapeutique peu ragoutante pour beaucoup de patients comme de thérapeutes<sup>10</sup>.

Ceci étant, de nos jours, les perspectives les plus fascinantes de recherche et de thérapeutique sont ailleurs que dans le domaine de la diarrhée récidivante post antibiotique.

Notre microbiote fécal est une réelle signature, spécifique, comme une empreinte digitale. Sa composition, comme sa modification, pourrait être à la base de dysfonctionnements divers ; qu'ils soient locaux (côlon irritable, pathologies intestinales inflammatoires,...)<sup>11-12</sup> ou extradiigestifs (PTI, obésité,...)<sup>13</sup>. Dans les pathologies inflammatoires, on sait que le microbiote est différent de celui de sujets non affectés et que la décharge (stomie) va d'habitude entraîner une amélioration marquée des symptômes<sup>14,15</sup>. Une des hypothèses qui a le vent en poupe est la stimulation persistante, inappropriée, d'une muqueuse, éventuellement génétiquement prédisposée, par la flore intestinale. Remettre les compteurs à zéro par une flore standardisée est donc tentant. Cependant, un manque cruel de larges études contrôlées dans tous ces domaines doit nous pousser à rester encore très prudents.

C'est d'autant plus le cas dans l'obésité, le syndrome métabolique, le PTI, où les données ne sont que parcellaires<sup>12</sup>.

Mais alors, pourquoi évoquer un Golem, cet être créé de toute pièce qui se retourne contre son créateur ? En effet, les effets secondaires graves actuellement recensés sont peu nombreux : trois patients seraient décédés, deux par pneumonie d'aspiration (dont une du matériel greffé) et un par choc septique<sup>16,17</sup>. Ce taux de mortalité inférieur à 0,5 % (600-700 cas traités rapportés dans la littérature) est relativement faible, eu égard à la fragilité de ces patients.

Mais à force de jouer l'apprenti sorcier, nous pourrions nous exposer à des effets secondaires plus surprenants. Dans une étude sur les pathologies inflammatoires intestinales, des maladies auto-immunes sont apparues chez quelques patients : liées à une pathologie sous-jacente ou induites par la greffe ? Par ailleurs, un cas d'obésité majeure post greffe a aussi été rapporté<sup>18</sup>.

La greffe de microbiote fécal recèle encore de

multiples inconnues : thérapeutique potentielle de diverses maladies difficiles à contrôler, elle est aussi " autre chose " que le simple apport de bactéries extérieures à notre organisme. Prenons garde à ne pas en faire un cheval de Troie et encadrons les avancées par de solides études contrôlées, comme celles effectuées dans la DPA, avec un suivi tout azimuth des patients qui en bénéficieraient.

Y. Van Laethem  
Service des Maladies Infectieuses  
CHU Saint-Pierre

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P : ESCMID Study Group for Clostridium difficile, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2016 ; 12 : 2-18
2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM *et al.* : OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011 ; 364 : 422-31
3. Cornely OA, Crook DW, Esposito R *et al.* : OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA : a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012 ; 12 : 281-9
4. Rao K, Young VB : Fecal Microbiota Transplantation for the Management of Clostridium difficile Infection. Infect Dis Clin North Am 2015 ; 29 : 109-22
5. Conseil Supérieur de la Santé : Recommandations concernant les indications thérapeutiques, les procédures, la sécurité et la qualité de la transplantation de matériel fécal. Avis du Conseil Supérieur de la Santé n° 9202, 2015
6. Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé : La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques 2014. ANSM, 2014
7. Surawicz C, Brandt L, Binion D *et al.* : Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013 ; 108 : 478-98
8. Smith MB, Kelly C, Alm EJ : Policy : How to regulate faecal transplants. Nature 2014 ; 506 : 290-1
9. Youngster I, Jenny Sauk J, Pindar C *et al.* : Fecal Microbiota Transplant for Relapsing Clostridium difficile Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors : A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. Clin Infect Dis 2014 ; 58 : 1515-22
10. Brandt LJ : Fecal Microbiota Transplantation : Patient and Physician Attitudes. Clin Infect Dis 2012 ; 55 : 1659-60
11. Halland M, Saito YA : Irritable Bowel Syndrome : new and emerging treatments. BMJ 2015 ; 350:h1622
12. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S : Gut microbiota role in irritable bowel syndrome : New therapeutic strategies. World J Gastroenterol 2016 ; 22 : 2219-41
13. Jayasinghe TN, Chiavaroli V, Holland DJ, Cutfield WS, O'Sullivan JM : The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders : Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. Front Cell Infect Microbiol 2016 ; 6 : 15
14. Zhang Y, Li Y : Inflammatory bowel disease : pathogenesis. World J Gastroenterol 2014 ; 20 : 91-9
15. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM : Fecal microbiota transplantation : current clinical efficacy and future prospects. Clin Exp Gastroenterol 2015 ; 8 : 285-91
16. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R : Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. Clin Infect Dis 2015 ; 61 : 136-7
17. Högenauer C, Kump PK, Krause R : Tempered Enthusiasm for Fecal Transplantation. Clin Infect Dis 2014 ; 59 : 1348-9
18. Alang N, Kelly CR : Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. Open Forum Infect Dis, 2015