

# La transplantation

DE MICROBIOTE FÉCAL

—  
Un traitement d'avenir ?

BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

# Sommaire

## **1 • QU'EST-CE QUE LA TMF ?**

---

Le mécanisme de la greffe fécale :  
transplanter pour rééquilibrer **p3**

La TMF en pratique : du donneur  
aux effets secondaires **p5**

## **2 • UNE EFFICACITÉ PROUVÉE POUR UNE SEULE PATHOLOGIE**

---

La colite récidivante à *Clostridium  
difficile*, seule indication validée **p8**

## **3 • ET DEMAIN ?**

---

Maladies inflammatoires chroniques  
de l'intestin **p10**

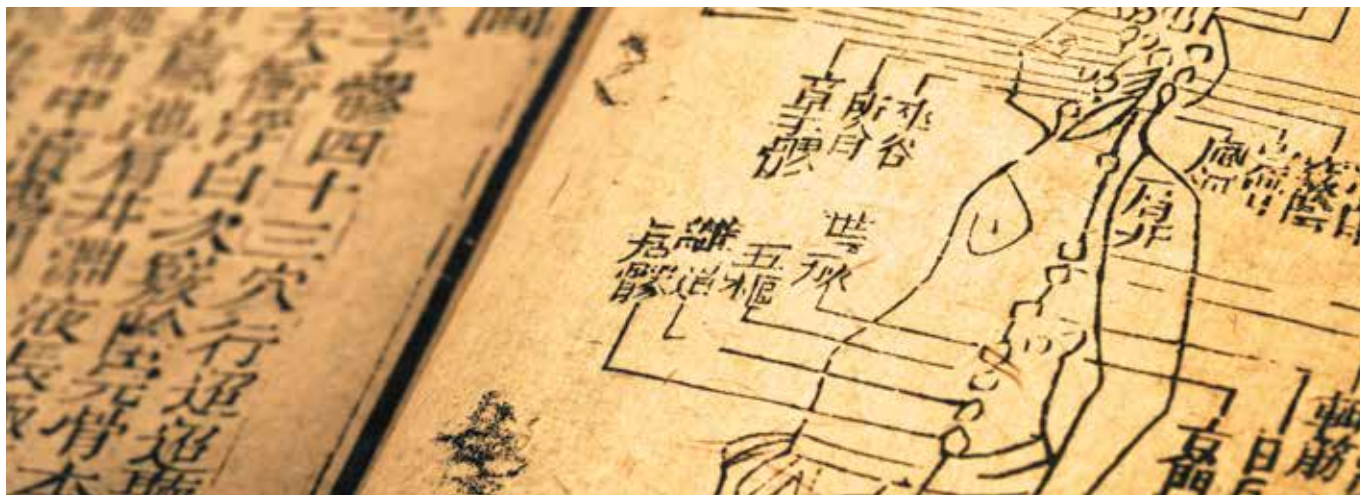
Troubles fonctionnels intestinaux **p12**

Encéphalopathie hépatique **p13**

Troubles métaboliques **p13**

Parole d'expert :  
Pr Harry Sokol **p15**

# 1 ● QU'EST-CE QUE LA TMF ?



**S**i les médias ne se sont emparés du sujet que récemment, la transplantation de microbiote fécal est une technique médicale pourtant très ancienne. Son histoire remonterait à la médecine chinoise du IV<sup>e</sup> siècle ! Appelée à l'époque « soupe jaune », elle servait de traitement contre les intoxications alimentaires et diarrhées... Ce n'est qu'en 1958 qu'est réalisée la toute première expérimentation sous forme de lavement fécal. 45 ans plus tard, en 2013, sont publiés les résultats du premier essai clinique sur la TMF qui démontrent sa supériorité par rapport aux antibiotiques dans la prise en charge des infections récurrentes à *Clostridium difficile*<sup>1</sup>, une bactérie responsable de 20 à 30 % des diarrhées associées aux antibiotiques – parfois sévères. L'engouement de la recherche puis du grand public pour la TMF débutait.

## Le mécanisme de la greffe fécale : transplanter pour rééquilibrer

La transplantation de microbiote fécal (TMF), aussi nommée greffe fécale ou greffe de selles, est une approche thérapeutique originale qui vise à rééquilibrer le microbiote intestinal. Elle consiste à administrer les microorganismes contenus dans les selles d'un donneur, jugé sain, pour restaurer le microbiote intestinal d'un patient atteint d'une maladie associée à une altération de ce dernier. Si la TMF n'est pour le moment indiquée que

pour le traitement d'une seule pathologie, la colite à *Clostridium difficile* récurrente, la recherche travaille sur d'autres pistes thérapeutiques : certains troubles digestifs, autisme, obésité, dépression, etc., avec des résultats mitigés dans le traitement de ces pathologies<sup>2</sup>. Comment la TMF est-elle encadrée ? Quels sont ses potentiels et ses limites ?

Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) est un organe à part entière com-

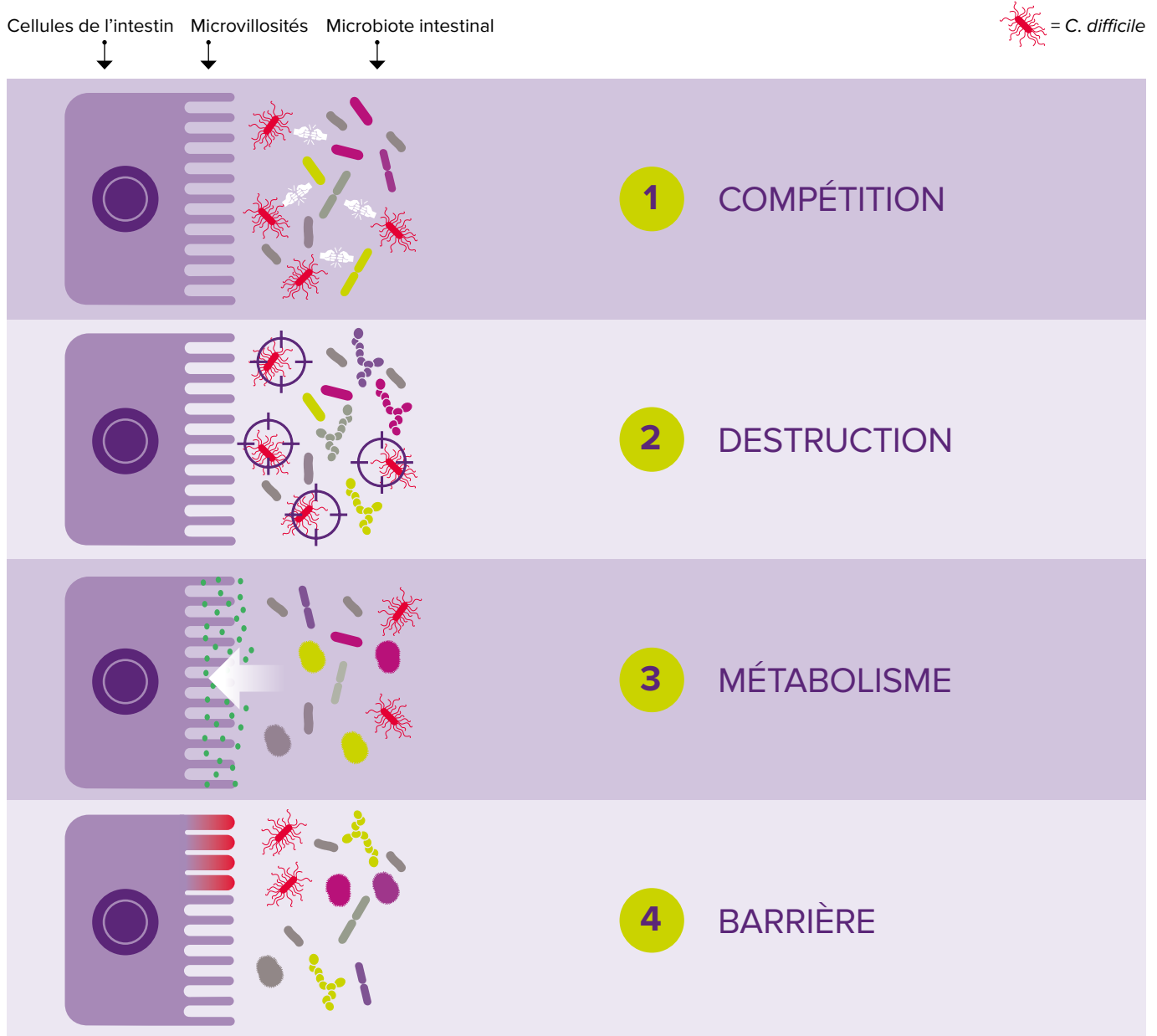
posé de milliards de microorganismes (bactéries, champignons, virus...), qui interagissent en permanence entre eux et avec l'organisme (l'hôte) qui les héberge. Le côlon est le siège d'une compétition féroce entre les microorganismes pour la nourriture et l'espace disponible, mais aussi d'une étroite collaboration pour la digestion des grosses molécules. Pour combattre l'infection à *Clostridium difficile*, le fonctionnement de la TMF reposerait sur quatre modes d'action<sup>3</sup> :

1 Une récurrence d'infection à *C. difficile* est définie par la réapparition des symptômes associée à la présence de la bactérie et de ses toxines dans les selles du patient dans les 8 semaines suivant la fin d'un traitement bien conduit et sans nouvelle prise d'antibiotique déclenchante (Source : Sokol H. Transplantation fécale. Post'U(2018)

2 Lagier JC, Raoult D. Fecal microbiota transplantation: indications and perspectives. Med Sci (Paris). 2016 Nov

3 Khoruts A, Sadowski MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):508-16. doi: 10.1038/nrgastro.2016.98

# Les quatre modes d'action de la TMF



- 1** **Compétition pour la nourriture et l'espace disponible :** en réintroduisant les micro-organismes détruits par les antibiotiques, la TMF rétablirait la compétition pour les ressources nutritionnelles et pour le milieu occupé : *C. difficile* verrait son terrain et ses nutriments diminuer et sa croissance s'en trouverait ainsi limitée ;
- 2** **Destruction du pathogène :** en restaurant l'activité bactéricide ou bactériostatique (respectivement destruction des bactéries et limitation de leur croissance) par l'apport de bactéries « tueuses », la TMF participerait à la destruction de *C. difficile* ;

- 3** **Rétablissement du fonctionnement normal du métabolisme de l'hôte :** la destruction des micro-organismes par les antibiotiques provoque une modification du métabolisme des acides biliaires et offre un terrain propice à la colonisation de *C. difficile* ; les acides biliaires secondaires du donneur sain sont destinés à empêcher la croissance de *C. difficile* ;
- 4** **Restauration de la fonction barrière de l'intestin :** en fournissant les éléments indispensables à la régénération de la paroi interne de l'intestin (l'épithélium) et à la production de molécules antimicrobiennes, la TMF restaurerait la barrière intestinale et atténuerait la réaction inflammatoire de l'organisme face à *C. difficile*.

## La TMF en pratique : du donneur aux effets secondaires

**Qu'elles soient de peau, de rein ou de poumon, on imagine facilement comment sont réalisées ces transplantations. Mais comment se déroule la greffe fécale (TMF) ? Face à l'explosion des travaux sur la TMF, les autorités de plusieurs pays (dont la France) ont publié des recommandations visant à encadrer la pratique, et notamment**

**la sélection des donneurs. Car qui dit greffe, dit donneur, et n'importe qui ne peut pas donner ses selles !**

**Le microbiote fécal est-il un médicament ?**

La réponse varie selon les pays. En France et aux États-Unis, le microbiote fécal est

considéré comme un médicament. Ce n'est pas le cas au Royaume-Uni, au Danemark ou aux Pays-Bas. En France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) a publié en mars 2014 un document encadrant la pratique, mis à jour en 2016<sup>4</sup>. Il décrit la procédure, notamment la sélection des donneurs.



4 La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM, Novembre 2016 (actualisation de la version de juin 2015) <https://ansm.sante.fr/content/download/79197/1003045/version/3/file/Microbiote-fecalerapport-nov-2016.pdf>

## UNE SÉLECTION RIGOREUSE

❖ Comme pour toute greffe, le donneur doit être sélectionné selon des critères très rigoureux afin de réduire au maximum le risque de transmission d'une infection ou d'une autre pathologie.

### 1<sup>RE</sup> PHASE

#### ✓ 18 ans

Tout candidat au don de selles en vue d'une TMF doit être majeur. S'il est préférable d'avoir moins de 65 ans, l'âge n'est cependant pas un critère d'exclusion.

#### ✓ Questionnaire de pré-sélection

Le candidat au don doit répondre à un questionnaire de pré-sélection très détaillé sur ses antécédents médicaux et son mode de vie qui détermine la composition de son microbiote.

#### ✓ Lien de parenté

Le donneur peut avoir un lien de parenté avec le receveur et l'anonymat n'est pas requis. Il faut pouvoir solliciter des proches qui seraient en parfaite santé, estiment les spécialistes<sup>5</sup>.



Donneur potentiel

#### ✓ Examen médical et analyses biologiques de sang et de selles<sup>6</sup>

Objectif : s'assurer qu'il n'existe aucune contre-indication au don comme l'existence d'une maladie chronique, un surpoids (indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30), des troubles digestifs, un traitement médical au long cours, une hospitalisation à l'étranger de plus de 24 heures au cours de l'année écoulée, ou encore un séjour récent ou pendant plusieurs années en zone intertropicale, et rechercher la présence éventuelle de virus (VIH, virus des hépatites, cytomégalo-virus...), bactéries (*C. difficile*, salmonelles, listeria...) ou parasites (*toxoplasma gondii*, amibe, *Giardia intestinalis*...).



### 2<sup>E</sup> PHASE

❖ La sélection définitive n'a lieu qu'après un second entretien médical assorti d'un questionnaire allégé sur d'éventuels événements survenus depuis la visite de présélection, réalisé juste avant le don<sup>3</sup>.

#### ✓ Questionnaire allégé



#### ✓ 2<sup>e</sup> examen médical

### Et concrètement ?

En France, sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé<sup>3</sup>. Les selles recueillies sont diluées, mixées,

filtrées puis transférées dans des seringues avant d'être administrées. Elles peuvent également être congelées, ce qui offre la possibilité de créer des banques de selles disponibles à tout moment<sup>5</sup>. « La congélation

permettrait en outre de limiter le risque de transmission d'agents infectieux et de s'affranchir de l'étape de présélection (le bilan de dépistage étant alors effectué sur le transplant lui-même) », ajoute l'ANSM.

5 Cammarota G, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017  
6 <https://www.snfge.org/content/la-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf-da>

## Plusieurs voies d'administration

### Par voie basse

via un lavement ou une coloscopie. Dans ce dernier cas, l'injection de la préparation doit être précédée d'un lavement colique du patient<sup>7</sup>. Certaines équipes médicales recourent à des gélules contenant le microbiote fécal, à raison de 2 fois 15 gélules administrées en 2 fois à 24h d'intervalle<sup>7</sup>.



### Par voie haute

via une sonde introduite dans le nez et descendant jusqu'à l'estomac (sonde nasogastrique) ou jusqu'au duodénum (sonde naso-duodénale) ;



### DES EFFETS SECONDAIRES TRÈS LIMITÉS<sup>5</sup>

❖ Généralement modérés, les effets secondaires de la TMF sont pour la plupart d'ordre digestif. Ils surviennent dans les heures qui suivent la greffe et disparaissent sous 48 heures :

- **75 %** des patients présentent des **diarrhées**,

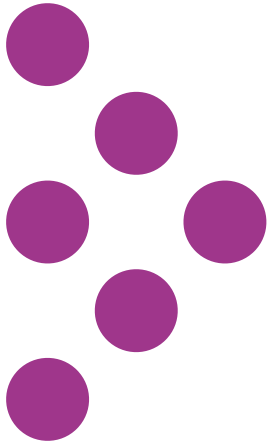
- **50 %** souffrent de **douleurs abdominales**,

- plus rarement, certains se plaignent de **constipation**.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares, mais justifient l'attention portée à la sélection des donneurs : bactériémies, infection à norovirus (deux cas publiés), prise de poids (un cas rapporté), œdème aigu du poumon (un cas rapporté). Certains sont liés au mode d'administration, par exemple les perforations intestinales.

<sup>7</sup> Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). Groupe français de transplantation fécale. <https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>

## 2. UNE EFFICACITÉ PROUVÉE POUR UNE SEULE PATHOLOGIE



**L**imitées pour l'heure à l'infection récidivante à *Clostridium difficile*, les indications de la transplantation de microbiote fécal (TMF) pourraient être élargies à d'autres pathologies dans lesquelles l'implication du déséquilibre du microbiote intestinal est désormais avérée.

### La colite récidivante à *Clostridium difficile*, seule indication validée

Première cause de diarrhée liée aux soins, la colite récidivante à *C. difficile* aurait contaminé, en 2011, plus de 450 000 Américains, parmi lesquels 30 000 seraient décédés. En France, 1 800 décès ont été associés à une infection à *C. difficile* en 2014<sup>8</sup>. Selon les estimations, 5 % de la mortalité serait directement attribuable à cette souche bactérienne chez les patients hospitalisés.

Jusque dans les années 1990, la colite à *C. difficile* était une infection assez rare qui ne présentait aucun danger sanitaire particulier : un traitement par antibiotiques suffisait à en venir à bout. Mais en 20 ans la fréquence de cette maladie a plus que doublé, tandis que l'efficacité de l'antibiothérapie a chuté, pour n'atteindre que 20 à 30 % de guérison<sup>8,9</sup>. En cause : une forte hausse de la résistance de la bactérie aux antibiotiques. Il a fallu attendre le début des années 2000 et le séquençage du génome de *C. difficile* pour identifier une souche particulièrement virulente, résistante aux antibiotiques et capable de produire plus de dix fois la quantité de toxines normalement sécrétée par cette bactérie.



8 Moayyedi P, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. Med J Aust. 2017

9 Wortelboer K, et al. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections. EBioMedicine. 2019 Jun.



### Antibiotiques à répétition : la récurrence guette !

L'infection survient généralement après la destruction du microbiote intestinal par des cycles répétés de traitements antibiotiques. *C. difficile*, présente dans le côlon sous forme de spores dormantes, prolifère et se transforme pour produire des toxines responsables d'une inflammation et de diarrhées. C'est paradoxalement avec des antibiotiques qu'est traitée cette infection mais ces médicaments accentuent progressivement l'altération du microbiote intestinal à chaque cycle supplémentaire<sup>3</sup> de traitement et entraînent une récurrence chez 35 % des patients<sup>2</sup>.

### La TMF, préférée aux antibiotiques dans les formes récurrentes

La publication en 1958, par le chirurgien Ben Eiseman, de quatre cas de colite pseudomembraneuse guéris par TMF suscite l'intérêt pour cette pratique. Plusieurs articles ont décrit son efficacité chez des patients atteints de la forme récurrente de la maladie. Le véritable tournant survient en 2013, avec la publication du premier essai chez l'Homme. Robuste sur le plan méthodologique, il démontre la supériorité thérapeutique de la TMF sur l'antibiothérapie dans les formes récurrentes et résistantes de colite à *C. difficile*.



### RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES CONCERNANT LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À *C. DIFFICILE*<sup>10</sup>

❖ À la suite de la publication de l'étude hollandaise, l'*European Society of Clinical Microbiology and Infection* (ESCMID) met à jour ses recommandations et intègre la TMF dans la prise en charge de la colite à *C. difficile* récurrente<sup>11</sup>.

Un épisode sévère isolé ainsi qu'une première récurrence de colite doivent être traités par des antibiotiques oraux.

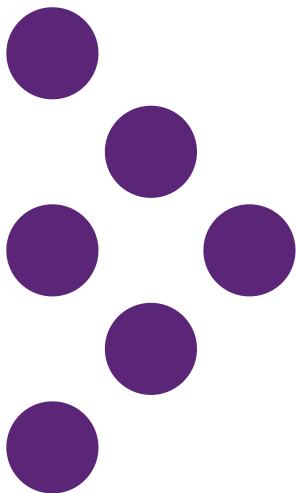
Ce n'est qu'en cas de seconde récurrence qui caractérise la colite à *C. difficile* récurrente qu'une greffe de selles doit être proposée.



<sup>10</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1469-0691.12418>

<sup>11</sup> Sokol H. Transplantation fécale. Post'U(2018)

# 3 • ET DEMAIN ?



**S**i la colite à *Clostridium difficile* est pour le moment la seule indication de la transplantation de microbiote fécal (TMF), toutes les maladies dans lesquelles le microbiote intestinal est soupçonné de jouer un rôle suscitent l'intérêt des scientifiques. Des maladies intestinales aux cancers en passant par les troubles neurologiques, état des lieux des avancées de la recherche.

## Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



Les MICI, ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif. Dans la maladie de Crohn (ou MC), l'atteinte peut affecter l'ensemble du système digestif, de la bouche à l'anus, mais elle est plus souvent localisée à la partie terminale de l'intestin grêle et au côlon ; dans la rectocolite hémorragique (ou RCH), elle se limite au côlon et au rectum<sup>12</sup>.

Les MICI évoluent sous forme de poussées inflammatoires de durée et de fréquence variables d'un patient à l'autre, entrecoupées de périodes de rémission. Elles provoquent des douleurs abdominales aiguës, des diarrhées fréquentes (entre cinq et dix selles par jour) accompagnées de sang et de pus dans le cas de la RCH ; dans les formes sévères, d'autres symptômes et complications apparaissent comme une fièvre, une tachycardie, des nausées et vomissements, un amaigrissement et une déshydratation. Les MICI se manifestent également par des symptômes extra-intestinaux, notamment des douleurs articulaires, des lésions de la peau et des muqueuses (ulcérations cutanées, aphtes, glossite ou inflammation de la langue...) ou des troubles hépatiques et oculaires<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> Pierre Desreumaux (Unité Inserm 995), Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin. Inserm. 2016

<sup>13</sup> Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Inserm. Fév. 2016 <https://www.inserm.fr/informationen-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici> et <http://marker.to/wbVgfq>

#### Un microbiote déséquilibré

L'analyse du microbiote intestinal de patients atteints de RCH a mis en lumière une moindre diversité des espèces microbiennes<sup>14</sup>, notamment une baisse du nombre de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes*. Mais c'est surtout la faible abondance en *Faecalibacterium prausnitzii* et l'excès de *Proteobacteria* et d'*Actinobacteria* qui sont associés à ces MICI. Ce déséquilibre entraîne la baisse de production d'acides gras à chaîne courte, des substances bénéfiques dont se nourrissent les cellules du côlon et qui jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire. La transplantation de microbiote fécal (TMF) a donc tout naturellement été envisagée pour traiter cette pathologie.



#### RCH : des bénéfices modérés

Sur les quatre essais cliniques publiés concernant la RCH, trois ont conclu à l'intérêt de cette approche. Globalement, les effets bénéfiques sont toutefois nettement plus modérés que pour le traitement de la colite à *C. difficile* et seraient dépendants du

donneur – d'où l'importance de la sélection. Et plusieurs résultats soulèvent de nouvelles questions : est-ce que seuls certains germes sont efficaces ; si oui, lesquels ? Doit-on préparer le patient en lui administrant un lavement ou une antibiothérapie ? Quelle voie d'administration faut-il préférer ?

La restauration du microbiote intestinal est-elle durable ou faut-il répéter les greffes ? Autant de questions auxquelles il est impératif de répondre avant d'envisager sérieusement de proposer la greffe de selles comme alternative thérapeutique à la prise en charge de la rectocolite hémorragique.



14 D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation For Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019 June

# Troubles fonctionnels intestinaux

**Les noms diffèrent pour désigner ces maladies : tantôt syndrome de l'intestin irritable (SII), tantôt colite spasmodique, quand ce n'est pas colopathie ou encore troubles fonctionnels intestinaux (TFI). Simple histoire de sémantique ? Pas seulement : dans tous les cas, la qualité de vie des personnes concernées est considérablement altérée.**

Globalement moins diversifié, le microbiote des patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable est plus riche en entérobactéries, mais moins pourvu en bifidobactéries et en lactobacilles. On observe une baisse de la production de butyrate et une élévation de celle des acides acétique et propionique, trois substances associées aux ballonnements

qui caractérisent les troubles fonctionnels de l'intestin. Des symptômes auxquels s'ajoutent douleurs abdominales, diarrhées et constipations. Aux États-Unis, 20 % de la population en serait atteinte<sup>14</sup>.

## Des effets controversés

Avec la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable est la seule affection gastrointestinale pour laquelle la transplantation de microbiote fécal a fait l'objet d'essais cliniques<sup>14</sup>. L'un d'entre eux montre une diminution de l'inconfort intestinal, des douleurs abdominales et des flatulences chez les patients greffés. Il fait cependant apparaître des différences selon la nature initiale du microbiote intestinal : naturellement plus riche en streptocoques, celui des meilleurs répondants à la transplantation de microbiote fécal (TMF) se caractérise également par un accroissement plus important de la biodiversité. D'autres travaux confirment l'enrichissement du microbiote suite à la greffe de selles administrée en gélules, mais montrent

en revanche une meilleure amélioration des symptômes chez les patients... sous placebo ! Si ces résultats ne remettent pas en cause l'efficacité de la TMF chez les personnes souffrant de troubles fonctionnels intestinaux, des analyses détaillées des microbiotes avant et après la greffe s'avèrent indispensables, concluent les chercheurs.

## Quid de la constipation ?

Potentiellement associée à une dysbiose intestinale, la constipation a fait l'objet de quelques travaux visant à évaluer l'intérêt de la TMF dans ce trouble du transit<sup>13</sup>. Dans une étude menée chez une soixantaine d'adultes souffrant d'un transit lent, comparant le traitement classique à six cycles de TMF, cette approche a entraîné une amélioration considérable des symptômes et du transit, et plus globalement de la qualité de vie<sup>15</sup>. Des résultats encourageants qui méritent d'être confirmés ; pour l'heure, des travaux sont également en cours avec des souches spécifiques, des lactobacilles et des bifidobactéries<sup>13</sup>.



<sup>15</sup> Tom Holvoet, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Gastroenterology. 2018

## Encéphalopathie hépatique

**L'encéphalopathie hépatique est une complication majeure observée chez les patients présentant une maladie du foie (cirrhose), qui se caractérise par des troubles neurologiques : problèmes de raisonnement, changements de personnalité, ou encore confusion. Son traitement repose, entre autres, sur la prise d'antibiotiques, qui altèrent le microbiote intestinal au fur et à mesure des cycles de prise. Résultat : de nombreuses récurrences qui, à terme, endommagent de manière irréversible.**

L'existence d'une dysbiose intestinale – marquée par un appauvrissement en bactéries bénéfiques productrices d'acides gras à chaîne courte et un enrichissement en bactéries délétères associées aux troubles de la cognition – a été observée chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique. Ces observations ont conduit des chercheurs à envisager la transplantation de microbiote fécal comme alternative thérapeutique aux antibiotiques<sup>16</sup>.

### Un donneur unique

La première étude menée dans cette indication n'a porté que sur une vingtaine d'hommes cirrhotiques, auxquels a été administré soit le traitement standard, soit une TMF combinée à un pré-traitement antibiotique visant à



préparer le tube digestif du receveur. Le microbiote fécal provenait d'un seul et même donneur, sélectionné *via* un logiciel d'intelligence artificielle pour la richesse de sa flore microbienne en bactéries précisément manquantes chez les malades.

### Une approche prometteuse

Aucun des patients greffés n'a connu de nouvel épisode d'encéphalopathie,

tandis que cinq des dix patients témoins ont récidivé. Une légère augmentation de la quantité de lactobacilles et de bifidobactéries a par ailleurs été observée chez les premiers, alors qu'aucun changement n'a été constaté chez les seconds. Enfin, seule la TMF s'est accompagnée d'une amélioration des fonctions cognitives, ce qui amène les chercheurs à plaider pour la poursuite des travaux.

## Troubles métaboliques

**Diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires... Les médicaments ont montré leurs limites dans la prise en charge de ces maladies liées au surpoids et à la sédentarité.**

Chez l'animal, le caractère physique « obèse » ou « mince » peut être transféré

par transplantation de microbiote fécal avec un lien de cause à effet clairement établi. Chez l'homme, c'est un peu plus complexe que cela, mais l'existence d'une dysbiose associée à des troubles métaboliques chez les personnes obèses ou souffrant d'hypertension laisse penser que la TMF pourrait être une piste prometteuse. Des travaux sont en cours pour évaluer les effets de la modification du microbiote intestinal chez les patients atteints du syndrome métabolique<sup>17,14</sup>.



16 Bajaj JS, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017

17 Le syndrome métabolique, ou syndrome X, désigne l'ensemble des troubles physiologiques et biochimiques d'origine lipidique, glucidique ou vasculaire associés à un excès de poids (Fédération Française de Cardiologie) <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-lesyndrome-metabolique>



### Des bénéfices mitigés

Deux études cliniques successives ont été réalisées chez des patients obèses présentant un syndrome métabolique. Menée sur un petit groupe d'individus, la première a montré que la greffe de selles prélevées chez des individus minces a amélioré le profil métabolique des receveurs. La seconde, réalisée sur un plus grand nombre de patients, a donné des résultats plus mitigés<sup>18</sup>. Seuls quelques participants ont vu leur profil métabolique amélioré après la

TMF, précisément ceux qui avaient à l'origine un microbiote intestinal peu diversifié : la réponse à la greffe serait donc dépendante du microbiote initial du patient. Les bénéfiques n'ont, en revanche, pas résisté à l'épreuve du temps... pas plus que la transformation du microbiote intestinal, rapidement revenu à sa composition initiale.

### Des relations complexes

Globalement, ces résultats soulignent la complexité des relations entre le

microbiote intestinal et les fonctions métaboliques. D'après certains scientifiques<sup>13</sup>, la réponse à la greffe, tant sur le plan métabolique que microbien, serait due à des interactions entre le microbiote du donneur et celui du receveur. Plusieurs essais sont en cours pour évaluer la capacité de cette technique à réduire les troubles métaboliques et divers paramètres liés à l'obésité ; leurs résultats, très attendus, devraient ouvrir de nouvelles pistes stratégiques pour traiter le syndrome métabolique.



## LA GREFFE DE SELLES, SOLUTION D'AVENIR POUR LUTTER CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ?

❖ **L'antibiorésistance, due à la colonisation de l'intestin par des germes devenus insensibles aux antibiotiques, ne cesse de croître. La solution pourrait-elle venir de la greffe de selles ?**

En provoquant une compétition au sein du microbiote intestinal, la greffe de selles entraîne la décolonisation de plusieurs bactéries résistantes à différentes familles d'antibiotiques (*Escherichia coli* résistante aux céphalosporines, *Enterococcus* résistant à la vancomycine, ou encore entérobactéries résistantes aux carbapénèmes). Dans un essai clinique comparant une antibiothérapie suivie d'une transplantation fécale à des individus ne recevant aucune intervention, cette stratégie s'est avérée payante (41 % de patients « décolonisés » contre 29 % respectivement<sup>20</sup>). Dans deux autres études prospectives, appliquée seule et sans prétraitement antibiotique, la greffe s'est révélée plus de deux fois plus efficace (jusqu'à 88 %) pour réduire les populations de bactéries résistantes<sup>8</sup>.

Si les essais en cours, portant sur un plus grand nombre de patients, venaient à confirmer ces excellents résultats, la greffe de selles pourrait contribuer à la résolution d'un fléau sanitaire majeur.

18 Kootte RS, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017

19 Davido B, Batista R, Fessi H et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci

20 Huttner BD, et al. A five-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019



**Hépatogastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine (Paris, France), le Pr Harry Sokol préside également le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF). S'il comprend l'enthousiasme que suscite cette thérapeutique encore balbutiante, il nous explique aussi les obstacles auxquels elle se heurte.**

#### La transplantation de microbiote fécal, un traitement miracle ?

En effet, l'emballement à l'égard de la transplantation de microbiote fécal (TMF) est bien réel et le freiner quelque peu semble nécessaire : certains patients ont des attentes déraisonnables par rapport à ce que la TMF peut leur apporter. Je reçois chaque semaine des dizaines de courriers pour tout et n'importe quoi. Or la TMF n'est pas un traitement magique ! Pour le moment, elle n'est indiquée que dans une seule maladie : l'infection récidivante à

*C. difficile*. Dans toutes les autres pathologies, il ne s'agit que d'une piste thérapeutique qui ne se substitue pas aux traitements actuels. D'ailleurs, l'avenir est probablement aux traitements combinés qui associent la greffe de selles (ou d'autres thérapies ciblant le microbiote) aux traitements plus classiques ciblant le système immunitaire notamment.

#### Pourquoi la colite à *C. difficile* répond-elle si bien à la transplantation fécale ?

Cette infection est quasi-exclusivement liée à une altération du microbiote intestinal. Dans les autres maladies, l'implication du microbiote intestinal – si elle est suspectée – n'est que l'un des facteurs en cause et

que d'autres facteurs (immunitaires, génétiques...) sont impliqués.

#### Existe-t-il des freins au développement de la recherche clinique sur la TMF ?

La recherche sur la TMF est extrêmement jeune, elle a commencé il y a moins de dix ans ; il faut donc prendre le temps nécessaire à son évaluation. En France, la manipulation des selles est soumise à d'importantes contraintes et la sélection des donneurs est rigoureusement encadrée. Résultat : les essais cliniques coûtent cher et requièrent une logistique complexe. En outre, les hôpitaux ne dédient pas systématiquement de budget à la TMF, ce qui rend la mobilisation des professionnels

## “ LA TMF N'EST INDIQUÉE QUE DANS UNE SEULE MALADIE : L'INFECTION RÉCIDIVANTE À *C. DIFFICILE* ”

son importance est probablement très variable d'une pathologie à l'autre. Prenons l'exemple de la rectocolite hémorragique, pour laquelle on dispose des données les plus solides : les essais cliniques montrent une rémission dans 20 à 30 % des cas à 8-12 semaines ; c'est bien, mais c'est très loin des résultats que l'on obtient en cas d'infection à *C. difficile* (près de 90 %), ce qui montre clairement

de santé variable selon les établissements et prive la recherche d'une structure de soins spécifique sur laquelle s'appuyer. Il est temps que les pouvoirs publics comprennent les enjeux et investissent pour donner les moyens aux hôpitaux de développer cette recherche. À l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, on espère aboutir rapidement à une structuration de la TMF dans le soin.

# La transplantation

## DE MICROBIOTE FÉCAL

La transplantation de microbiote fécal (TMF), aussi appelée greffe fécale ou greffe de selles, consiste à administrer les micro-organismes contenus dans les selles d'un donneur, jugé sain, pour rééquilibrer le microbiote intestinal d'un patient receveur.

L'efficacité de la TMF est pour le moment prouvée pour une seule pathologie (la colite à *Clostridium difficile* récidivante), mais la recherche travaille sur d'autres pistes thérapeutiques. Toutes les maladies dans lesquelles le microbiote intestinal est soupçonné de jouer un rôle suscitent l'intérêt des scientifiques : maladies digestives, troubles neurologiques comme l'autisme, obésité, dépression, etc.

Si les médias ne se sont emparés du sujet que récemment, la TMF est une technique médicale pourtant très ancienne. Son histoire remonterait à la médecine chinoise du IV<sup>e</sup> siècle. Comment la TMF est-elle encadrée ? Quels sont ses potentiels et ses limites ? État des lieux des avancées de la recherche.



**SITE WEB**

[biocodexmicrobiotainstitute.com](http://biocodexmicrobiotainstitute.com)

**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*