

Traitement de l'encéphalopathie hépatique récidivante par transplantation fécale à donneur sélectionné : une étude pilote

Treatment of relapsing hepatic encephalopathy with fecal transplantation: a pilot study

Alexandre Pariente
40240 Mauvezin d'Armagnac, France
e-mail : <al.pariante@laposte.net>

Référence

Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017 ;66 : 1727-38.

Le microbiote intestinal des malades atteints de cirrhose est anormal [1, 2]. On a notamment montré récemment que les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique avaient une dysbiose caractérisée par une diminution des familles microbiennes produisant des acides gras à chaîne courte et une augmentation relative d'*enterobactériaceae* potentiellement pathogènes [2]. Cette dysbiose était associée à une réduction des fonctions cognitives et à un syndrome inflammatoire systémique [3].

JS Bajaj a coordonné un essai pilote randomisé ouvert comparant la transplantation de microbiote fécal associée au traitement de référence (lactulose plus rifaximine) au traitement de référence seul chez des patients atteints de cirrhose souffrant d'encéphalopathie hépatique récidivante.

L'essai

Le choix du donneur de microbiote

Cet essai a été mené avec le microbiote fécal d'un seul donneur, sélectionné dans une banque de

28 donneurs de selles, parce qu'il était le plus riche de la banque en familles produisant des acides gras à chaîne courte (*Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*). Les selles de cet homme de 37 ans bien portant avaient déjà été utilisées pour traiter 280 malades atteints d'infection récidivante à *C. difficile*.

Les receveurs

Il s'agissait de patients majeurs, ambulatoires, ayant une cirrhose et ayant eu au moins deux épisodes d'encéphalopathie hépatique patente, avec un score MELD ≤ 17 et ne prenant pas d'antibiotiques hormis la rifaximine. Deux tests évaluant le retentissement psychomoteur de l'encéphalopathie étaient réalisés : une batterie de cinq tests psychométriques (PHES), et un test mené sur Smartphone (EncéphaloApp-Stroop [ST]) (encadré 1).

La transplantation fécale

Les malades étaient traités pendant cinq jours par une antibiothérapie à large spectre (métronidazole 1,5 g/j, ciprofloxacine 1 g/j et amoxicilline 1,5 g par jour), suivie de l'administration par lavement retenu 30 minutes de 3 unités décongelées de

Pour citer cet article : Pariente A. Traitement de l'encéphalopathie hépatique récidivante par transplantation fécale à donneur sélectionné : une étude pilote. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 532-535. doi : 10.1684/hpg.2018.1620

Encadré 1**Le test de (John Ridley) Stroop**

Le test de (John Ridley) Stroop a été décrit en 1935 et récemment adapté sur smartphone. Il étudie l'effet d'une information non pertinente sur la réalisation d'une tâche cognitive ; il explore l'attention sélective et les capacités d'inhibition qui appartiennent aux fonctions exécutives. En pratique le sujet fait d'abord cinq essais en reconnaissant la couleur du symbole rouge, bleu ou vert apparaissant sur l'écran ; le temps de réalisation est mesuré (temps « Off »). Les symboles sont ensuite remplacés par du texte (« rouge », « bleu », « vert », mais le but reste d'en donner la couleur ; des pièges (texte disant « rouge » apparaissant en bleu par exemple) parsèment au hasard la série. L'objectif est toujours de donner cinq réponses correctes, mais en cas d'erreur, l'épreuve repart à zéro ; le temps de réalisation (temps « On ») est également mesuré. Le test est anormal si la somme temps « Off » + temps « On » est supérieure à 145 secondes avant 45 ans, et 190 secondes au-delà [4].

30 ml, chacune provenant du donneur décrit ci-dessus. Tous les malades continuaient à recevoir lactulose et rifaximine ; les malades témoins ne recevaient pas d'antibiothérapie à large spectre.

Tous les patients étaient suivis à J5, 6, 12, 35 et 150.

Les critères de jugement

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant un événement indésirable sévère à J150 (décès, hospitalisation, passage aux urgences, ou infections transmissibles). Les critères accessoires étaient la modification des fonctions cognitives à J20, de la sévérité de la cirrhose, des tests hépatiques et de la leucocytose, et tous les événements indésirables.

L'étude du microbiome

La composition du microbiome fécal fut analysée par séquençage de l'ARN ribosomal 16s. L'abondance relative des familles microbiennes fut comparée entre les groupes, à l'intérieur des groupes, et à celui du donneur, à des temps différents de l'étude. La diversité du microbiome fut définie à l'aide de l'index de diversité de Shannon.

Les malades inclus

Vingt des 44 patients présélectionnés furent enrôlés dans l'étude et tirés au sort. Les deux groupes de dix hommes étaient comparables pour l'âge (63 ans en moyenne), les

causes de cirrhose, la fréquence du diabète (35 %), le score MELD médian (12-13), les antécédents d'hémorragie digestive (45 %, aucun TIPS), d'ascite (85 %) avec deux malades dans chaque groupe ayant des paracentèses régulières, le score PHES et le test de Stroop.

Le critère principal de jugement

Dans le groupe TF, il n'y eut aucune hospitalisation pour encéphalopathie ; deux malades furent hospitalisés l'un à J84 pour une insuffisance rénale fonctionnelle, l'autre à J115 pour une douleur thoracique non coronaire. Dans le groupe sans TF, il y eut onze événements indésirables chez huit malades (80 %) : six pour encéphalopathie (dont quatre hospitalisations), une pneumonie, une douleur thoracique, une thrombose de la veine porte, une anémie, une gastro-entérite et deux hémorragies par rupture de varices œsophagiennes. Les ingesta caloriques et protéiques étaient similaires dans les deux groupes. Dans le groupe TF, le score MELD augmenta significativement pendant l'antibiothérapie à large spectre puis revint aux valeurs basales après la TF, alors qu'il fut inchangé dans le groupe témoin.

Les critères secondaires

Dans le groupe TF, mais pas dans le groupe sans TF, il y eut une amélioration significative du score PHES et du score EAS par rapport aux valeurs basales (évaluation unique à J20) (figures 1A et B).

Microbiome

La composition basale globale du microbiote était similaire dans les deux groupes au départ de l'étude. La diversité bactérienne fut réduite par l'antibiothérapie à large spectre, puis revint aux valeurs basales après la TF.

Dans le groupe TF, l'antibiothérapie à large spectre modifia la composition du microbiome avec une diminution des taxa autochtones, et une augmentation des *Proteobacteries*. Après la TF, on observa une augmentation relative des taxa « bénéfiques » (*Lactobacilles*, *Bifidobactéries*) par rapport au groupe témoin (figure 2), avec une augmentation des *Lachnospiraceae* et des *Ruminococcaceae* par rapport à la période post-antibiothérapie, et des *Ruminococcaceae* par rapport aux constatations initiales.

Par rapport au donneur, il y eut une réduction relative des *Bacteroidetes* et une expansion des *Firmicutes* après l'antibiothérapie à large spectre, qui se corrigea après TF. Après TF, les *Proteobacteria* restèrent faiblement représentés, comme chez le donneur.

Les deux malades du groupe TF qui durent être hospitalisés avaient au départ un profil peu favorable du microbiome fécal, qui ne fut pas corrigé par la TF.

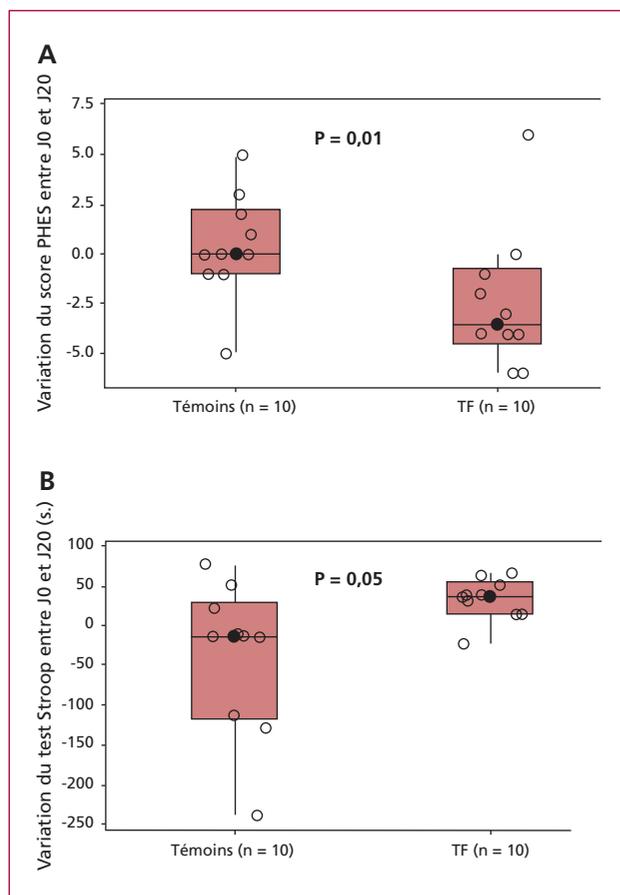


Figure 1. Tests psychomoteurs. Variation entre J0 et J20 (J15 après transplantation fécale). 1) Score PHEs (une diminution traduit une amélioration). 1) Stroop test en secondes (une augmentation traduit une amélioration).

Ni la composition du microbiote ni sa diversité ne se modifièrent chez les malades sans TF.

Commentaires

L'originalité majeure de cette étude pilote de transplantation fécale dans la cirrhose, c'est d'avoir étudié une population (encéphalopathie hépatique récidivante) dans laquelle l'existence d'une dysbiose (dont le dysfonctionnement peut directement être responsable de l'encéphalopathie) est bien établie, et d'avoir utilisé un donneur unique, sélectionné sur son « profil fécal », susceptible de corriger la dysbiose (et l'encéphalopathie) observée chez les patients. La TF était réalisée après cinq jours d'antibiothérapie à large spectre, et réalisée avec des aliquots de selles préparées, congelées puis décongelés d'un donneur sélectionné et administrée par lavements.

Cette étude préliminaire est présentée comme une étude de sécurité : l'objectif principal était de vérifier l'absence de dangerosité de la transplantation fécale après 150 j d'observation chez des malades sévèrement déprimés dont on sait la barrière intestinale affaiblie, et notamment l'absence de bactériémie et d'infection d'ascite. L'étude est plutôt rassurante, les deux événements indésirables sévères ayant entraîné une hospitalisation, une insuffisance rénale fonctionnelle et une douleur thoracique non coronaire, étant survenue à distance de la TF, et ayant évolué favorablement ; dans le groupe témoin au contraire les événements indésirables sévères ont été fréquents, et fréquemment liés à la maladie du foie.

L'efficacité sur l'encéphalopathie semble frappante (alors que tous les malades continuaient lactulose et rifaximine)

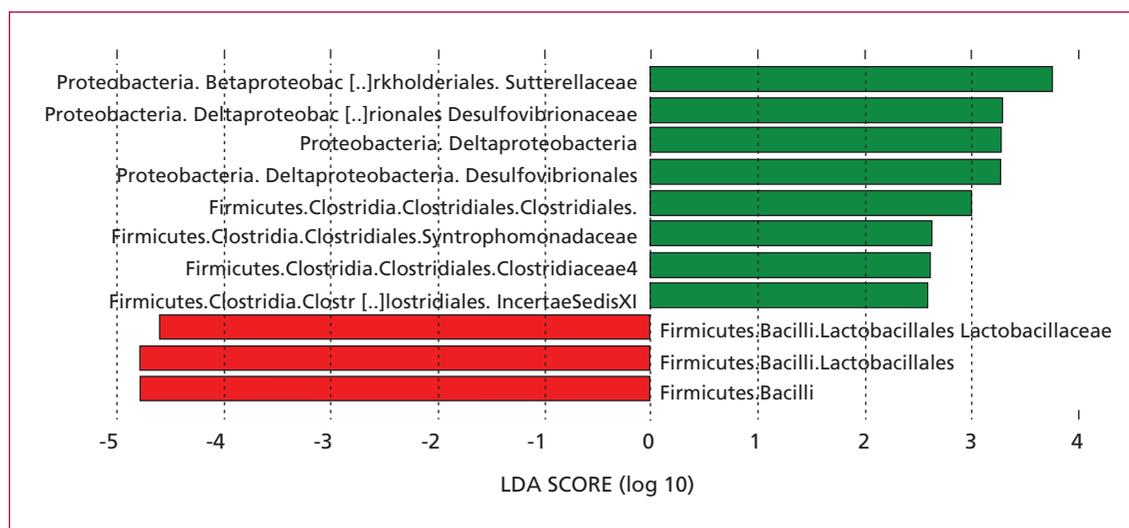


Figure 2. Abondance relative des principaux taxa du microbiote fécal à J20 de l'étude.

puisqu'aucun malade transplanté n'eut de nouvel épisode d'encéphalopathie patente, contre six chez cinq malades témoins (spontanés dans deux cas). Les tests psychomoteurs réalisés à J20 (seulement 15 jours après la TF) étaient significativement améliorés dans le groupe TF par rapport au groupe témoin, mais on n'a pas de mesure au-delà de cette date. Comme souvent dans les essais pilotes publiés, le groupe témoin est particulièrement sévère. . .

Les résultats concernant le microbiome sont d'interprétation plus difficile parce que l'antibiothérapie à large spectre de cinq jours utilisée dans le groupe TF pour améliorer la « prise » de la TF a altéré comme prévu la composition et la diversité du microbiome (et aggravé transitoirement bilirubinémie et INR) ; il semblait seulement revenir à l'état basal à J20, puis l'amélioration par rapport au groupe témoin n'était que partielle, sa composition restait éloignée de celle du microbiome « idéal » du donneur. L'étude du microbiome fécal n'a pas été répétée au-delà du 15^e jour après la TF, empêchant de connaître la durabilité de ses modifications.

L'utilité réelle – et l'innocuité – de l'antibiothérapie à large spectre « de préparation » ne sont pas très clairement établies.

C'est encourageant ; bien sûr les effectifs sont (très) réduits, le groupe témoin n'a pas reçu d'antibiothérapie à large spectre de 5 jours (peu susceptible il est vrai de protéger des complications hépatiques pendant 150 jours) ni de lavements placebo, la sélection « rationnelle » du donneur (encouragée par un essai de TF dans la rectocolite hémorragique où les résultats favorables n'étaient observés qu'avec certains donneurs de selles [5]) et la technique d'administration de la TF sont très personnelles,

enfin si la TF est efficace on ne sait pas si c'est grâce aux microbes ou au liquide d'accompagnement. Bref, on attend des essais à grand effectif sans doute difficiles et coûteux à mener, même si la matière première semble inépuisable. . . Dans un pays pauvre en ressources et moins réglementé, on testerait peut-être un lavement hebdomadaire ou bimensuel fabriqué à l'aide d'un membre de la famille ou d'un probiotique abordable. Dans les pays riches, la transplantation fécale va peut-être devenir la pierre philosophale de la thérapeutique médicale, en changeant la m. . . en or !

Remerciements : à Alexis Mosca pour son amicale relecture.

Liens d'intérêts : conseil et interventions ponctuelles pour les laboratoires Mayoli-Spindler, Intercept, Zambon. ■

Références

1. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 192-202.
2. Fukui H. Gut microbiome-based therapeutics in liver cirrhosis: basic considerations for the next step. *J Clin Translational Hepatology* 2017 ; 5 : 249-60.
3. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 ; 303 : G675-85.
4. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, et al. Validation of EncephalApp, smartphone-based Stroop test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1828-35.
5. 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.