



Lille

et l'interrégion Nord-Pas-de-Calais-Picardie

Voies thérapeutiques

Benoit Guery, CHRU Lille

- **Dynastie Dong-Jin, 4^{ème} siècle, Chine**
 - Utilisation d'une suspension fécale par voie orale chez un patient présentant une diarrhée sévère (Ge H (Dongjin Dynasty). Zhou Hou Bei Ji Fang. Tianjin Science & Technology Press: Tianjin , 2000)
- **Dynastie Ming, 16^{ème} siècle, Chine**
 - Préparation de solution fécale fermentée, de suspension fécale fraîche pour le traitement de douleurs abdominales avec diarrhées, fièvre, vomissements (« soupe jaune ») (Li S (Ming Dynasty). Ben Cao Gang Mu. Huaxia Press: Beijing , 2011)

Transfaunation

- « Transfer of symbiotic fauna (usually mutualistic protozoa) from one host to another »
- Indigestion chez les ruminants

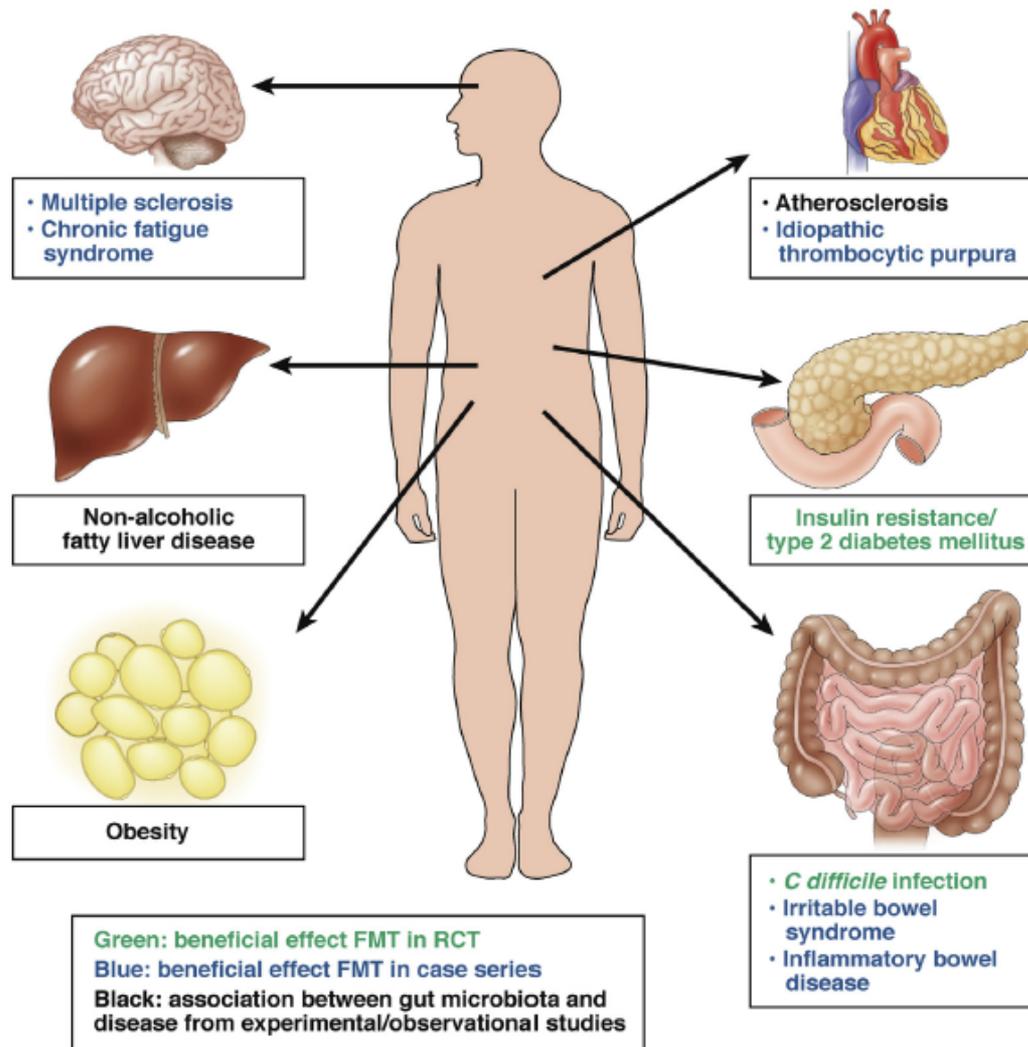


Table 1. Disorders Associated with an Altered Intestinal Microbiota

Gastrointestinal	Non-gastrointestinal
Cholelithiasis	Arthritis
Colorectal cancer	Asthma
Hepatic encephalopathy	Atopy
Idiopathic constipation ^{a)}	Autism ^{a)}
Inflammatory bowel disease ^{b)}	Autoimmune disorder
Irritable bowel syndrome ^{a)}	Chronic fatigue syndrome ^{a)}
Familial Mediterranean fever	Diabetes mellitus and insulin resistance ^{b)}
Gastric carcinoma and lymphoma	Eczema
Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection ^{b)}	Fibromyalgia ^{a)}
	Hay fever
	Hypercholesterolemia
	Idiopathic thrombocytopenic purpura ^{a)}
	Ischemic heart disease
	Metabolic syndrome ^{a)}
	Mood disorders
	Multiple sclerosis ^{a)}
	Myoclonus dystonia ^{a)}
	Nonalcoholic fatty liver disease
	Obesity
	Oxalic acid kidney stones
	Parkinson's disease ^{a)}

^{a)}Beneficial effect fecal microbiota transplantation (FMT) in case series; ^{b)}Beneficial effect FMT in randomized clinical trials.

TMF



Maladies inflammatoires coliques

- Déséquilibre entre la composition du microbiote et la réponse immunitaire
 - Etiologie toujours inconnue
 - Activation du système immunitaire
 - Altération de la réponse muqueuse
 - Dysbiose
 - Diminution de la diversité
 - Augmentation des fongiques
 - Augmentation de prévalence de *Candida*, *Penicillium*, *Saccharomyces*
 - Baisse d'espèces « protectrices »: *Roseburia* et *Fecalibacterium* (dont *F. prausnitzii*)

Colite ulcéreuse

Modification par rapport au contrôle sain	
Altération Quantitative	Diminution de diversité Réduction du nombre de firmicutes et bacteroidetes Augmentation des bacteroides et des enterobacteriaceae
Altération Qualitative	Instabilité du microbiote Réduction du ratio firmicutes/bacteroidetes Variation spatiale entre les communautés mucosales et luminales

Colite ulcéreuse

- Méta-analyse
 - 247 papiers, 16 dupliquas
 - 2..... travaux retenus.....
 - Efficacité possible, non significatif.

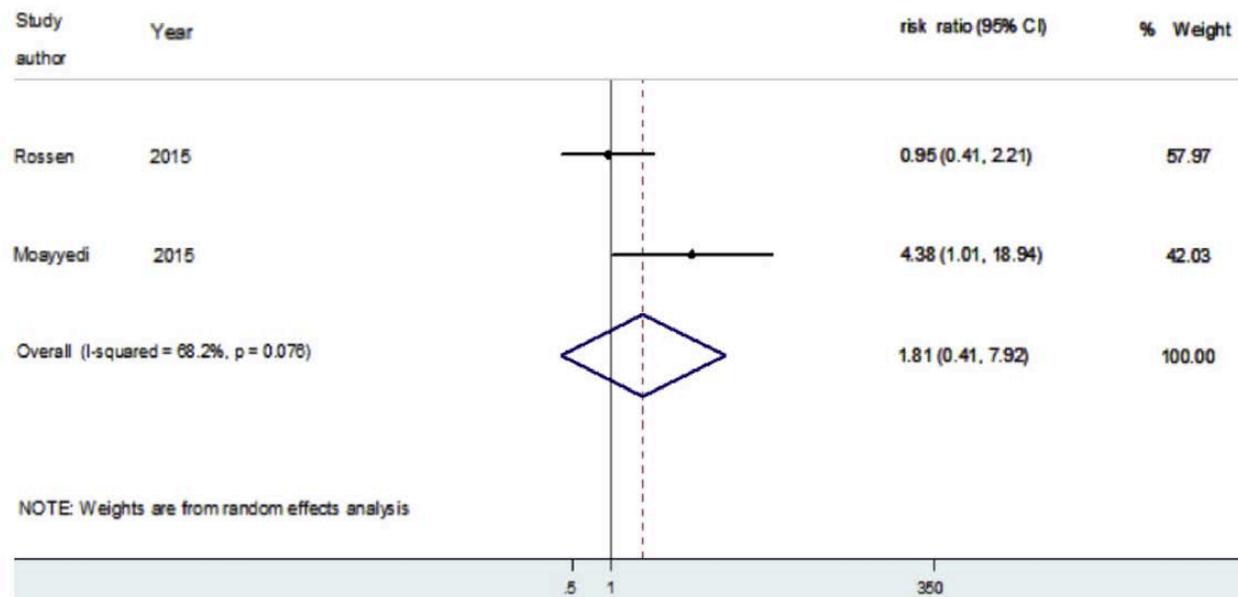
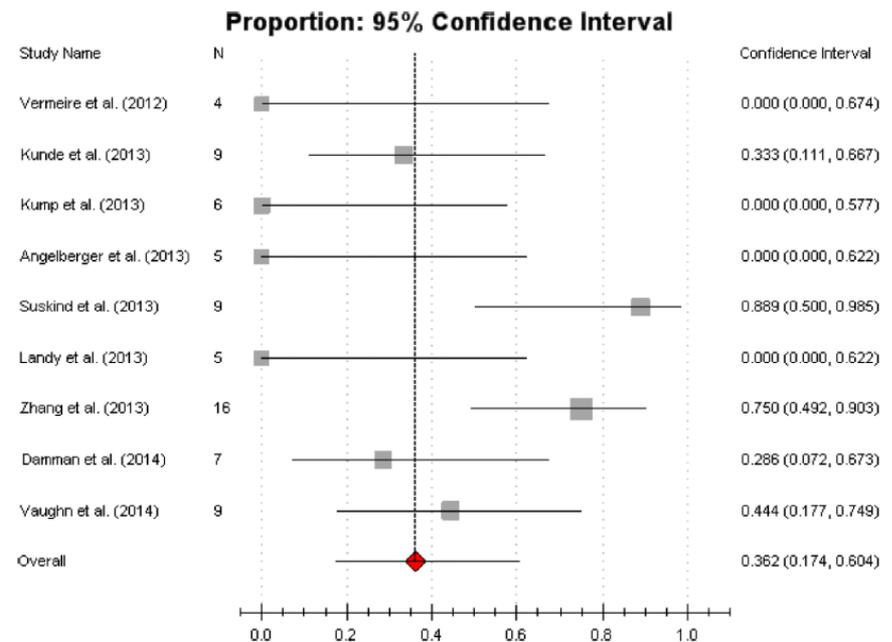


Fig 2. Meta-analysis on trials reporting the efficacy of FMT in UC.

Maladies inflammatoires coliques

• Méta-analyse

- 9 études de cohorte, 8 cas, 1 étude randomisée
- 122 patients (79 CU, 39 Crohn, 4 non classifiées)
- 45% de rémissions clinique
 - 22% CU
 - 60.5% Crohn
 - (36.2% sans les cases report...)
- Efficacité variable, manque de données



Syndrome colon irritable (IBS)

- **Perturbation du microbiote intestinal**
 - Baisse des Lactobacilles et des Bifidobactéries
 - Augmentation des aérobies/anaérobies
- **Activation du système immunitaire**
- **Association entre IBS et prise antibiotique**
- **FMT et IBS** (Pinn et al Am J Gastroenterol 2014)
 - 13 patients
 - 70% de réponse initiale, 46% à long terme (11 mois)

Obésité

Modèle	Traitement	Read out	Référence
C57Bl/6	TMF pris du caecum de souris -obèses (Firmicutes+++) ou -maigres (Firmicutes---)	-Augmentation firmicutes et de masse grasse -Diminution firmicutes et masse grasse	Turnbaugh et al, Cell Host Microb 2008
C57Bl/6	Transplant issus de jumeaux discordants sur le critère obésité	J obèse: augmentation adiposité vs J maigre	Ridaura et al Science 2013

Obésité

Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation

Neha Alang¹ and Colleen R. Kelly²

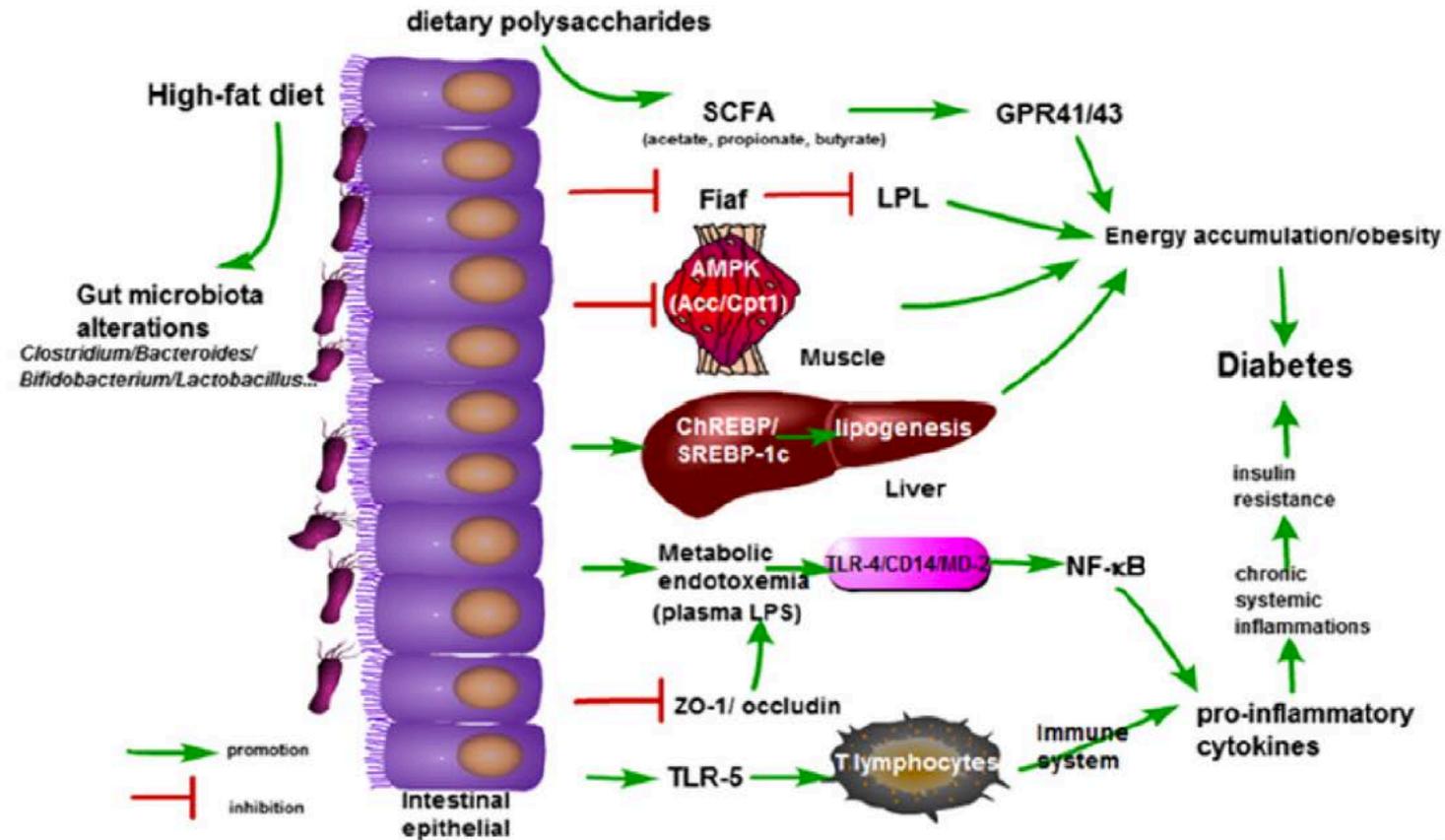
Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection. We report a case of a woman successfully treated with FMT who developed new-onset obesity after receiving stool from a healthy but overweight donor. This case may stimulate further studies on the mechanisms of the nutritional-neural-microbiota axis and reports of outcomes in patients who have used non-ideal donors for FMT.

Diabète de type II

Table – Changes in the gut microbiota associated with diabetes

Disease	Models	Implicated microbiota	Function changes with DM
T2D	18 Male patients and 18 controls	Firmicutes↓ Clostridia↓	Associated with plasma glucose positively and significantly.
T2D	345 Chinese patients and controls	Clostridiales sp. SS3/4↓ Eubacterium rectale↓ Faecalibacterium prausnitzii↓ Roseburia intestinalis↓ Roseburia inulinivorans↓ Bacteroides caccae↑ Clostridium↑ Akkermansia muciniphila↑ Desulfovibrio sp. 3_1_syn3↑	Associated with membrane transport of sugars, branched-chain amino acid transport, methane metabolism, xenobiotics degradation and metabolism, sulphate reduction.
T2D	145 European women	Lactobacillus↑ Clostridium↓	Associated with fasting glucose and HbA _{1c} , insulin, plasma triglycerides, adiponectin and HDL.
T2D	50 Japanese	Clostridium coccoides↓ Atopobium↓ Prevotella↓ Lactobacillus↑	
T1D	4 Matched case-control in Finland	Firmicutes↓ Bacteroidetes↑	
T1D	16 White children	Clostridium↑ Bacteroides↑ Veillonella↑ Lactobacillus↓ Bifidobacterium↓ Blautia coccoides/Eubacterium rectale↓ Prevotella↓	Associated with the plasma glucose level and HbA _{1c} level.

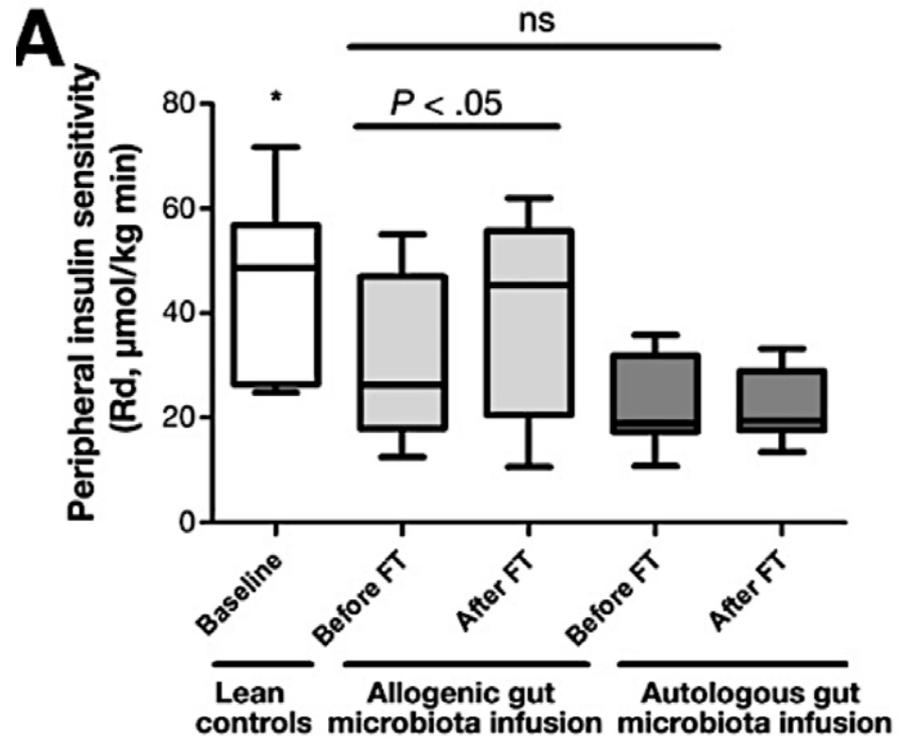
Diabète de type II



Niveau de preuve uniquement sur modèle animal

Syndrome métabolique

- 18 patients avec un syndrome métabolique
 - 9 infusions avec un donneur maigre (BMI <23kg/m²)
 - 9 infusions autologues
- Mesure de la sensibilité à l'insuline à 0-6 semaines
- Pas d'évaluation du poids



Allergie

- Une réduction de la diversité du microbiote intestinal est lié à l'atopie, l'eczéma et l'asthme
 - Domination des firmicutes et de la famille des *Bacteroidaceae* (*B fragilis*, *E coli*, *C difficile*, *Bifidobacterium*...)
- Mode accouchement
 - Voie basse: microbiote vaginal
 - Césarienne: microbiote cutané
 - Accouchement par césarienne associé à un risque plus élevé de:
 - Asthme
 - Atopie
 - Obésité, Diabète de type I
- Etudes en cours (mais non trouvées sur trial.gov....)

Pathologies neurologiques

- **Le microbiote intestinal peut influencer les fonctions centrales**
 - Synthèse de molécules (acetyl choline, catécholamines, acide gamma aminobutyrique, histamine, mélatonine, serotonine) qui passent la BHM
- **Le microbiote intestinal est influencé par le stress**
 - Diminution du nombre de Lactobacilles chez les étudiants en période d'examen

Pathologies neurologiques

- **Troubles de l'humeur**
 - Etude sur 124 volontaires: un mix *Lactobacillus helveticus* et *bifidobacterium longum* associé à moins d'anxiété et de dépression
- **Autisme et troubles de l'attention**
 - Altération de la flore (*Bifidobacterium*, *Clostridium*), taux de neurotensine neuropeptide intestinal et central,...
- **SLA**
 - Via la réponse immune prévention par l'inhibition de la réponse TH17 chez la souris

Pathologies neurologiques

- **Syndrome fatigue chronique**
 - 34 patients traités par TMF suivis 11-28 mois: 41% réponse soutenues (Borody et al, CFS Nat Conf Conf 1995)
- **Parkinson**
 - Un patient....amélioration de sa constipation chronique... (Anathaswamy et al, New Scientist 2011)
- **Autisme**
 - Amélioration des symptômes chez deux enfants (T Borody pers comm....)

- Essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique international
- Objectifs :
 - Efficacité de la transplantation fécale
 - pour la décolonisation intestinale de patients porteurs
 - de BLSE et/ou
 - d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- 4 centres, 64 patients à randomiser (16/centre)
 - Suisse (PI: Pr Stephan Harbarth)
 - France: Victoire de Lastours, Bruno Fantin (Service de Médecine Interne Beaujon, APHP)
 - Israël
 - Pays-Bas
- En cours d'inclusions (n=4 inclus au 2/6/2016)

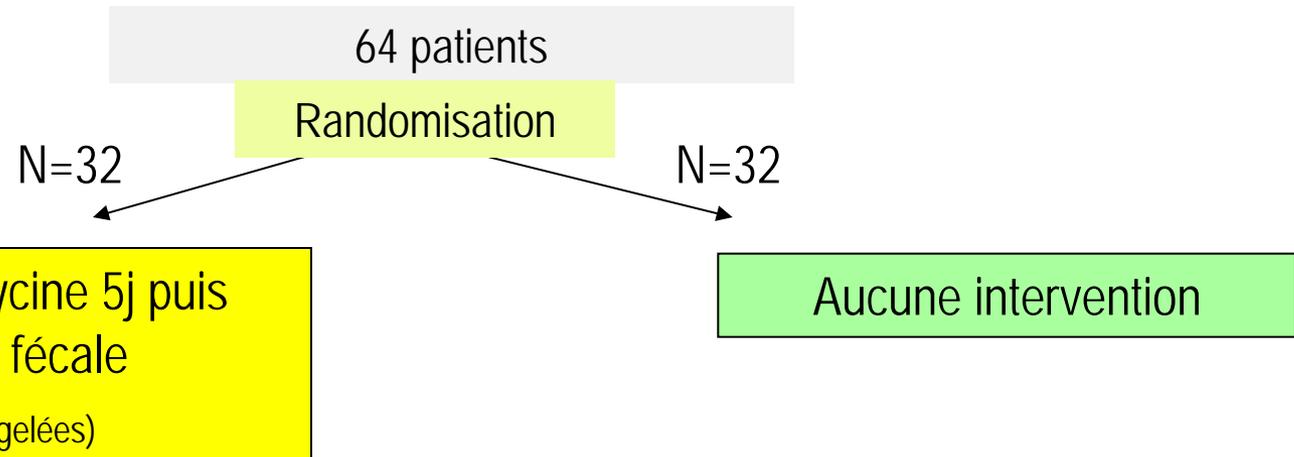
Résistance bactérienne

Critères d'inclusion:

- Porteur de BLSE ayant fait un infection à BLSE traitée dans les 6 mois
 - Porteurs de carbapénémases (pas d'infection nécessaire)

Critères d'exclusion:

- Immunodépression sévère (transplantés, chimiothérapies...)

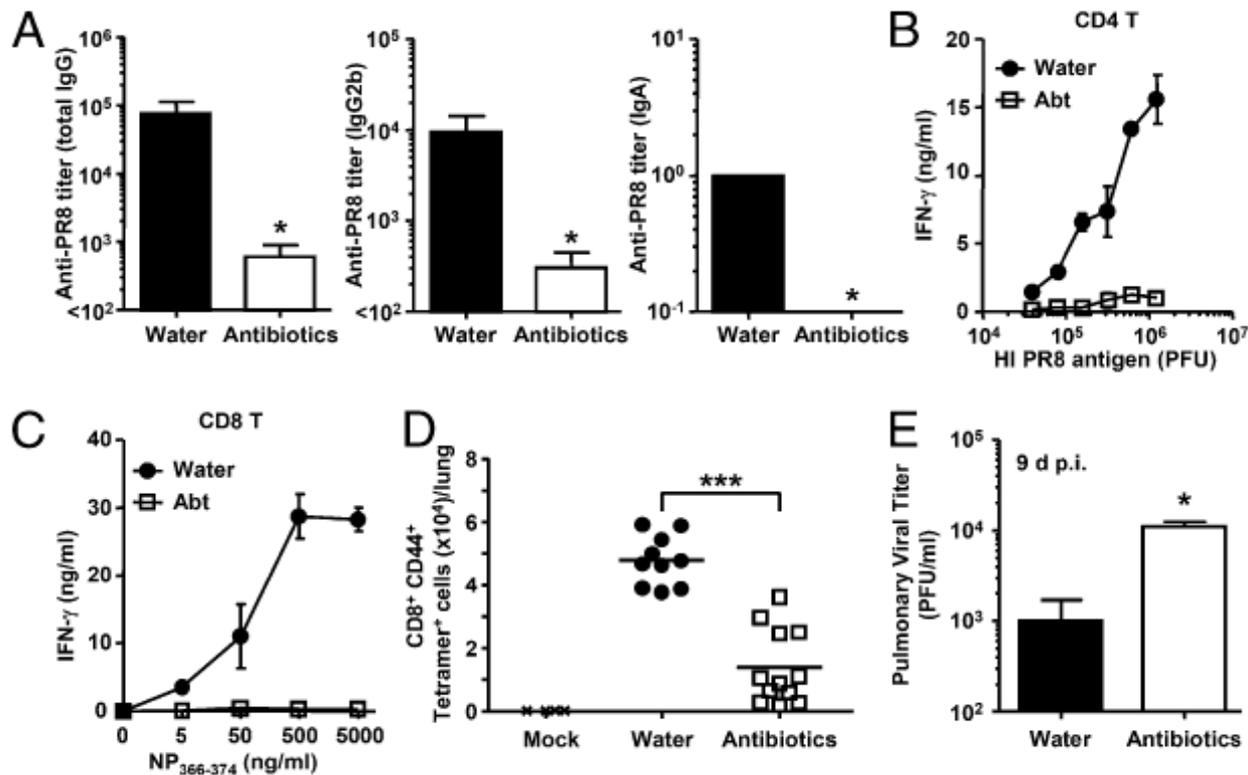


**Critère de jugement principal:
portage de E-BSLE ou EPC à J35**

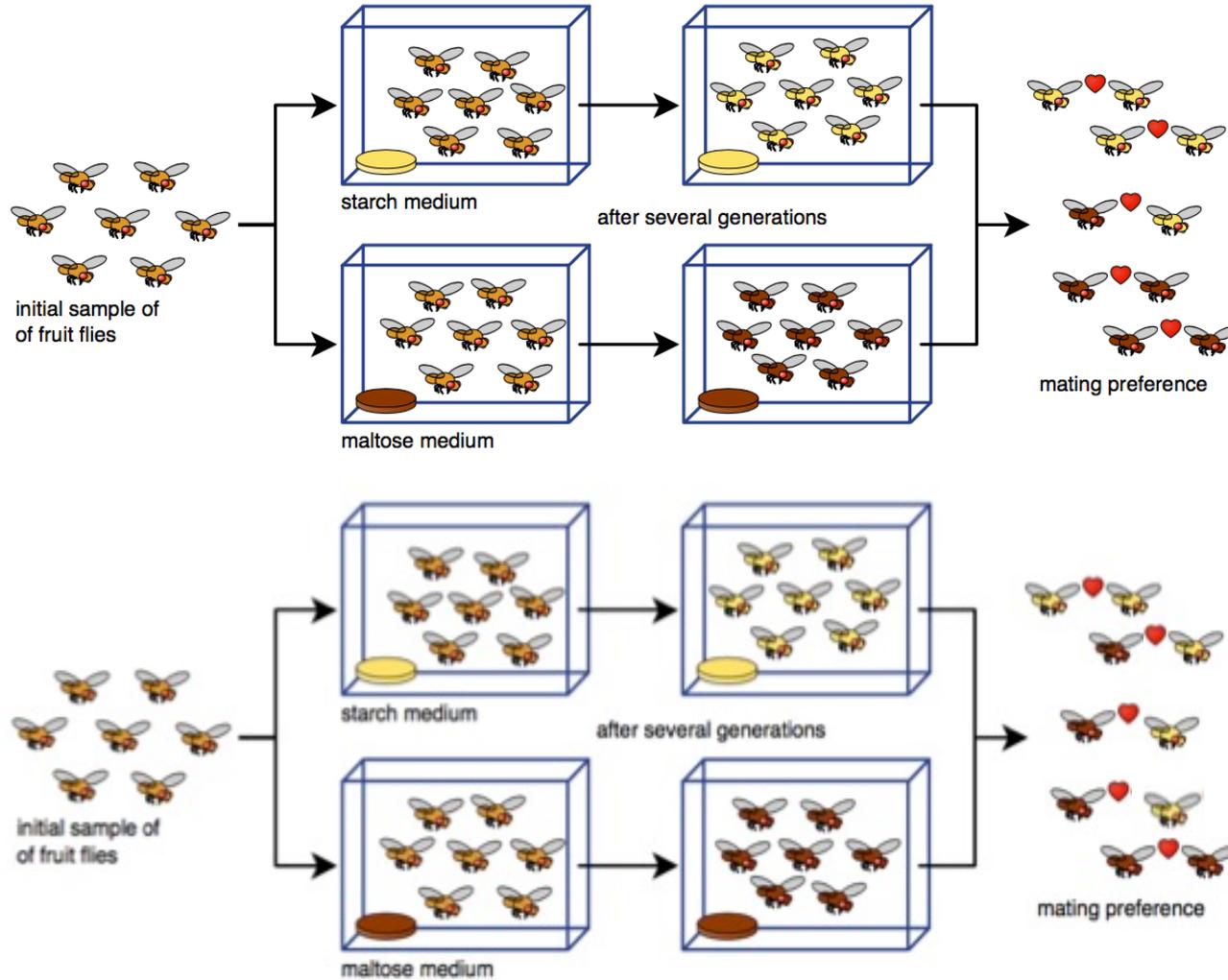
Contact: victoire.de-lastours@aphp.fr

Réponse immune

Ampicillin (1 g/L), vancomycin (500 mg/L), neomycin sulfate (1 g/L), and metronidazole (1 g/L) in drinking water for 4 wk before PR8 virus infection (10 pfu per mouse).



Sexualité



- Perturbation du microbiote chez le patients HIV
 - augmentation et persistance d'un état pro-inflammatoire
- Effet d'une TMF
 - Résilience du microbiote
 - Activation immunitaire et inflammatoire

Fecal Microbiota Transplantation in HIV (FMT-HIV)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified October 2014 by University of California, San Francisco

Sponsor:

University of California, San Francisco

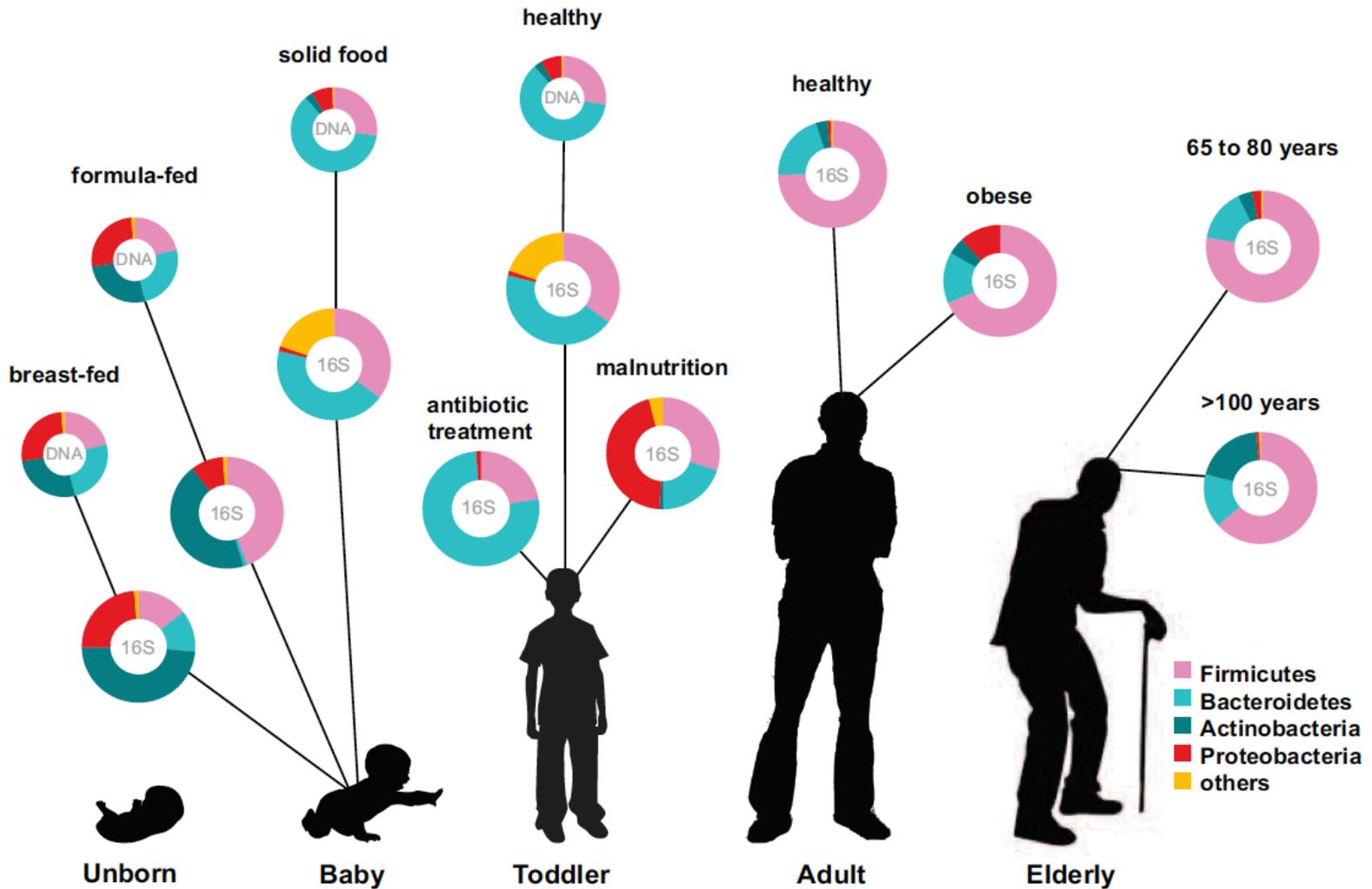
Collaborator:

American College of Gastroenterology

Information provided by (Responsible Party):

Ma Somsouk, University of California, San Francisco

Age....?



Conclusion

Potentiels effets à long terme

Transmissions d'agents infectieux non dépistés

Induction de pathologies chroniques (obésité, diabète, athérosclérose, IBD, cirrhose non alcoolique, IBS, asthme, autisme....)

Réponse immunitaire

