



# SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE ET MICROBIOTE INTESTINAL

## DE L'ALIMENTATION À LA TRANSPLANTATION FÉCALE

**Dr Julien SCANZI**

*Hépatogastroentérologue*

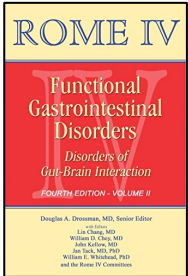
*CH Thiers & CHU Estaing*



# Quelques liens d'intérêt

- Pileje, Mayoly, Biocodex

# Rappels sur le syndrome de l'intestin irritable (SII)










**Douleurs abdominales (récurrentes)** survenant au moins 1 jour par semaine durant les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivants :

- En relation avec la défécation
- Associée à une modification de la fréquence des selles
- Associée à une modification de la consistance des selles

Examens complémentaires normaux

*Critères + restrictifs que Rome III  
(notion d'inconfort abdominal)*

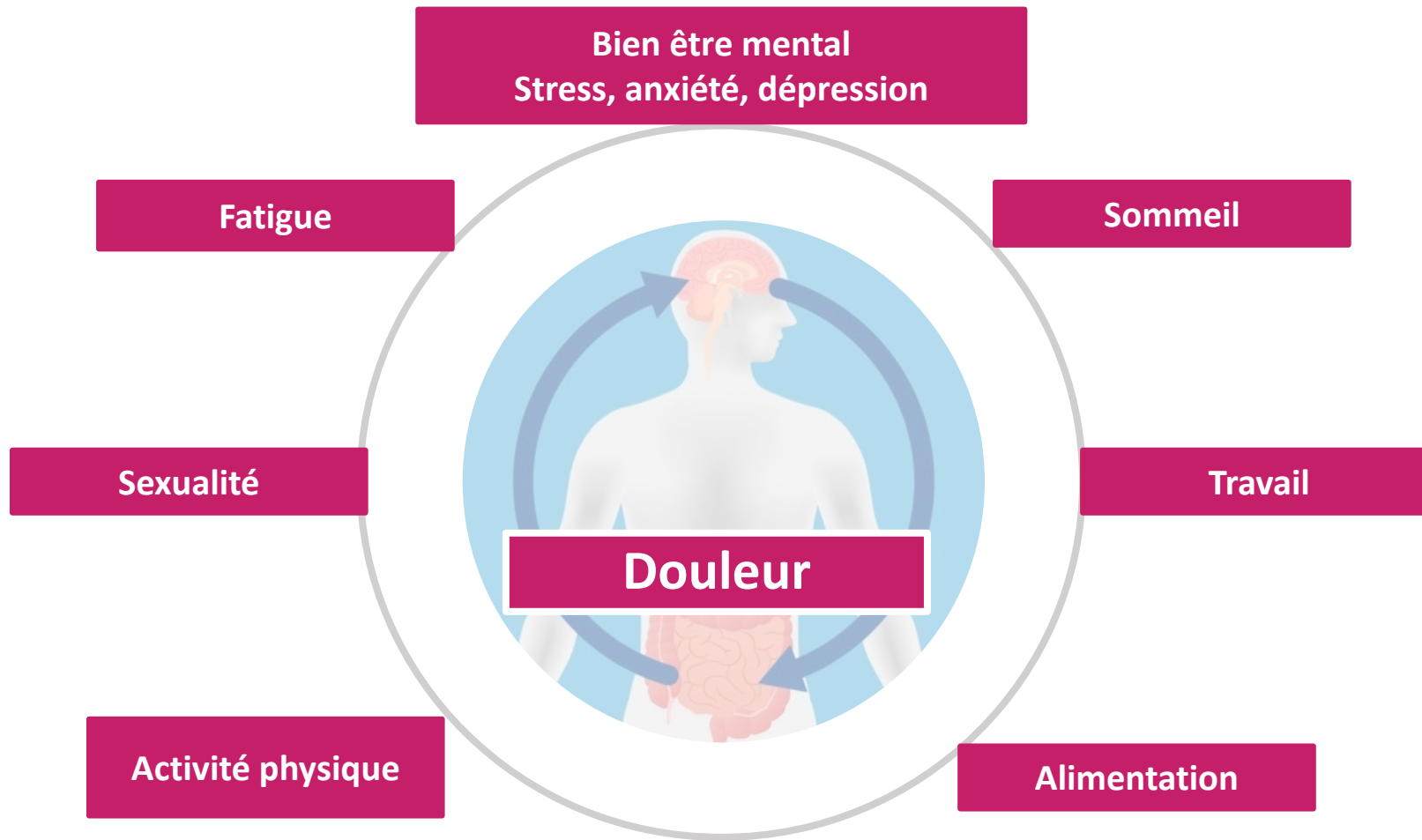
*Ballonnements absents de la définition  
(mais souvent associés en pratique)*

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely liquid

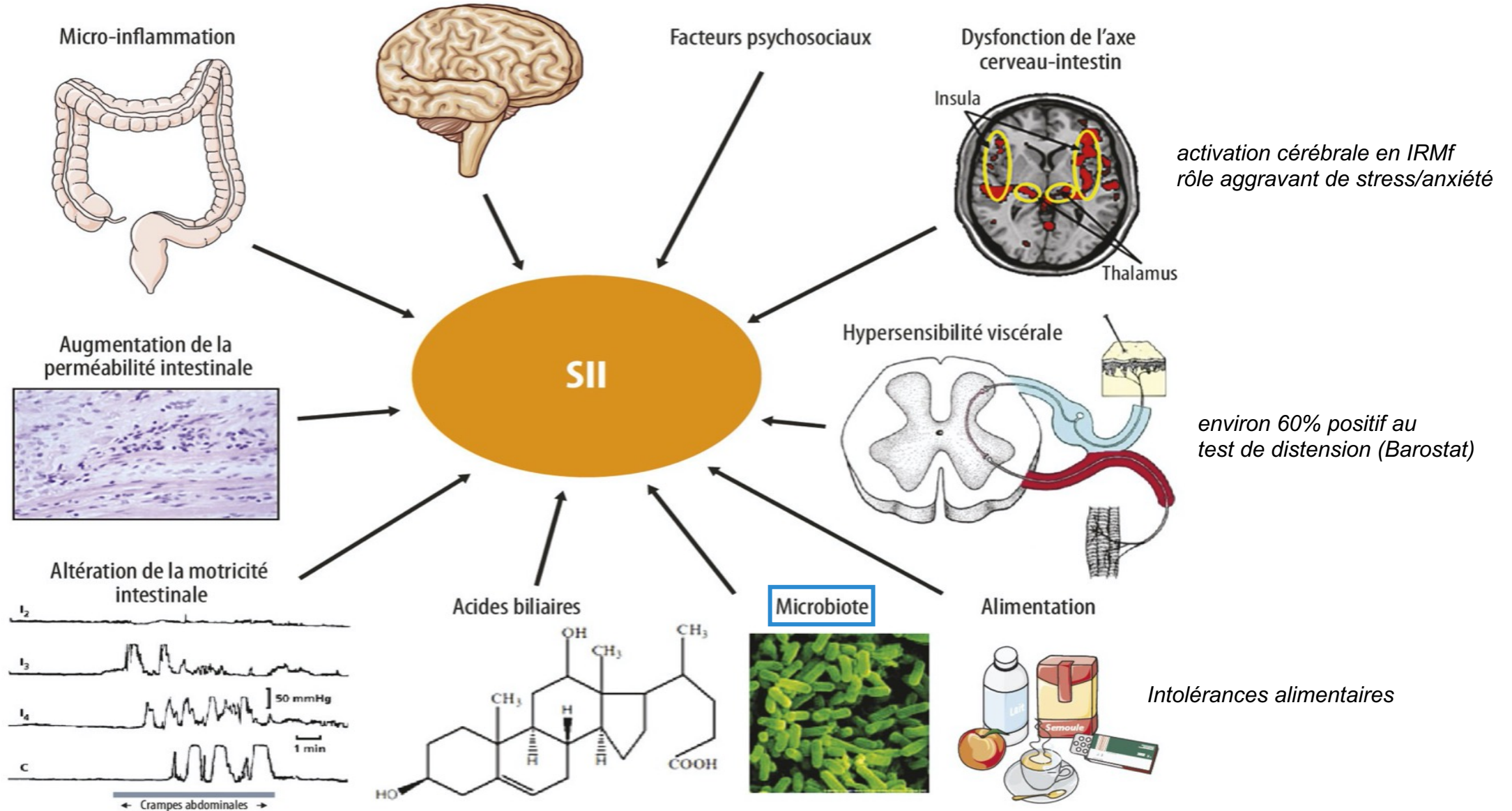
→ Différents sous-types

- Trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent (4% de la population)
- Pathologie bénigne mais altération profonde de la qualité de vie des patients
- Traitements symptomatiques peu efficaces

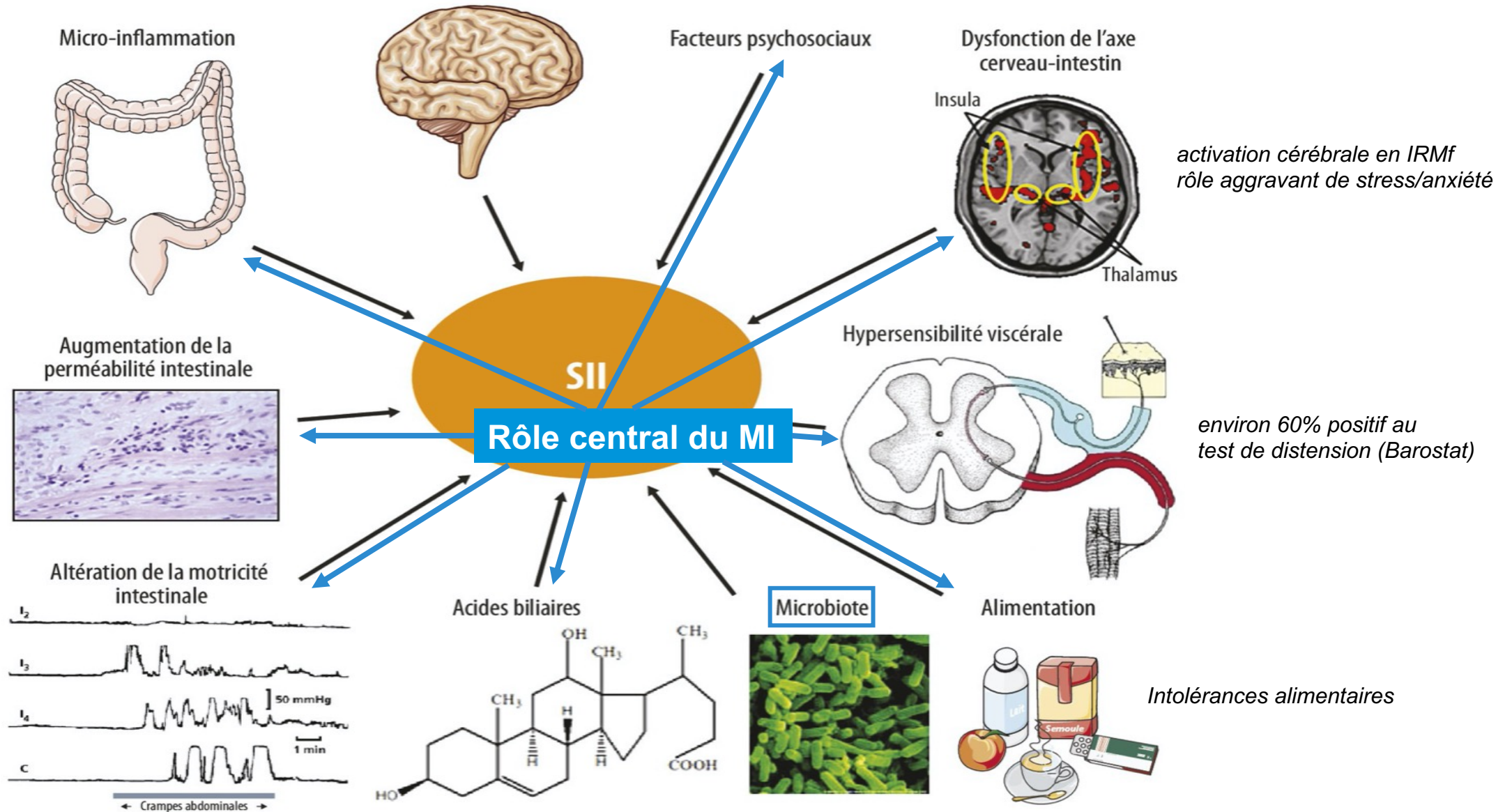
# La douleur, un impact considérable dans le SII



# Une physiopathologie complexe



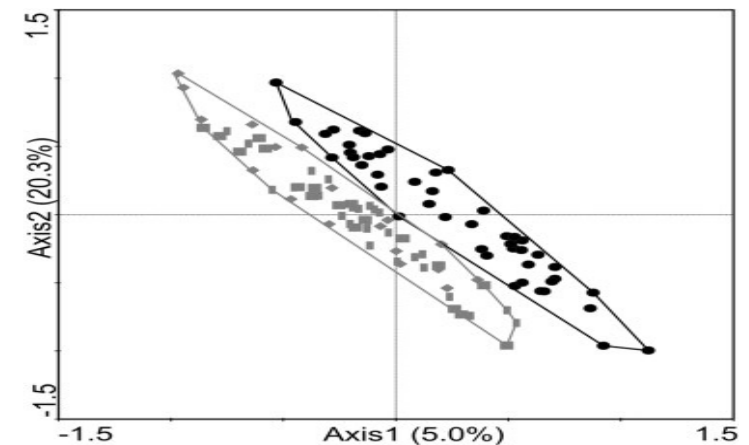
# Une physiopathologie complexe



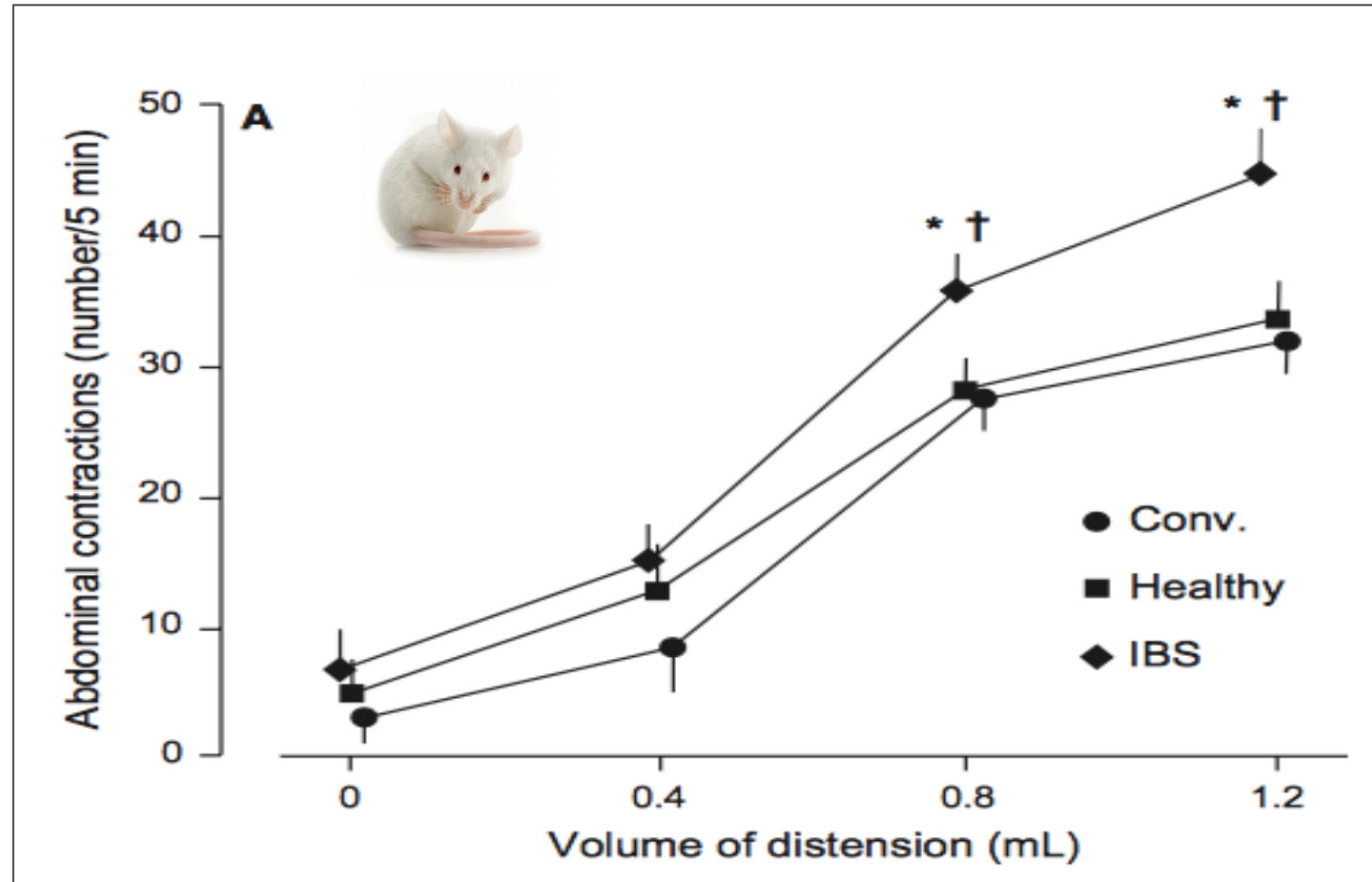
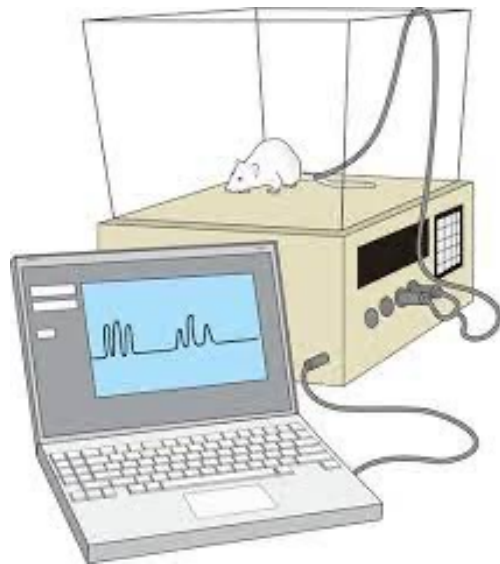
# Dysbiose et SII

## Des altérations qualitatives et fonctionnelles

- Diminution des : Bacteroidetes, Bifidobacteries, Lactobacillus
  - Impact sur le métabolisme des AGCC (butyrate++)
- Augmentation des : Firmicutes, Enterobactéries, bactéries sulfato-réductrices
  - Production H<sub>2</sub>S : distension / douleur
- Altérations du microbiote fongique
- **Baisse de diversité +++**
- Altérations plus importantes si SII sévère

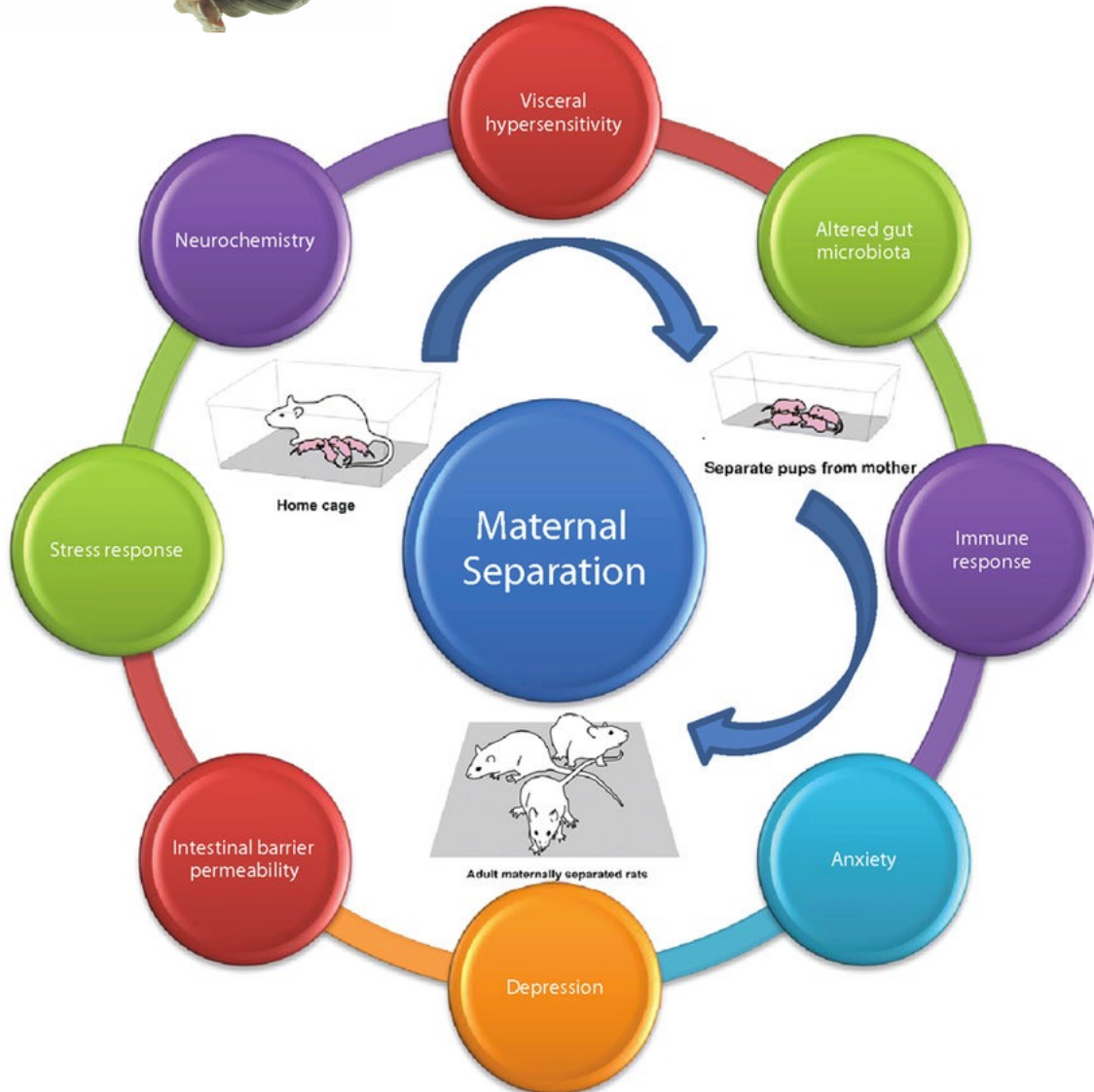


# Transfert d'hypersensibilité via le microbiote





# Conséquences d'un stress précoce



- Séparation maternelle = modèle animal d'hypersensibilité viscérale
  - Séparation de 3h/j de J2 à J14
  - Altérations persistantes du microbiote intestinal
  - Modifications épigénétiques
  - Hyperperméabilité intestinale
  - Modèle de : anxiété, dépression, hypersensibilité viscérale (SII)
- Exemple d'hypersensibilité intestinale post-stress et médiée par le microbiote



# LE MICROBIOTE, NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

Prébiotiques → « tout substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé » (ISAPP 2017)

- Carbohydrates non digestibles → fructanes (inuline), pectine, FOS, GOS, HMO
- Alimentation++ (fibres)

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

Prébiotiques → « tout substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé » (ISAPP 2017)

- Carbohydrates non digestibles → fructanes (inuline), pectine, FOS, GOS, HMO
- Alimentation++ (fibres)

Probiotiques → « micro-organismes vivants qui exercent, si administrés en quantité suffisante, un effet positif sur la santé de l'hôte » (OMS 2001)

- Certaines bactéries, levures

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

Prébiotiques → « tout substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé » (ISAPP 2017)

- Carbohydrates non digestibles → fructanes (inuline), pectine, FOS, GOS, HMO
- Alimentation++ (fibres)

Probiotiques → « micro-organismes vivants qui exercent, si administrés en quantité suffisante, un effet positif sur la santé de l'hôte » (OMS 2001)

- Certaines bactéries, levures

Symbiotiques → pré + probiotiques

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

Prébiotiques → « tout substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé » (ISAPP 2017)

- Carbohydrates non digestibles → fructanes (inuline), pectine, FOS, GOS, HMO
- Alimentation++ (fibres)

Probiotiques → « micro-organismes vivants qui exercent, si administrés en quantité suffisante, un effet positif sur la santé de l'hôte » (OMS 2001)

- Certaines bactéries, levures

Symbiotiques → pré + probiotiques

Postbiotiques → « préparation de micro-organismes inanimés et / ou de leurs composants conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte » (ISAPP 2021)

# Moduler le microbiote : les « ...biotiques »

Antibiotiques : plutôt délétères

Prébiotiques → « tout substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé » (ISAPP 2017)

- Carbohydrates non digestibles → fructanes (inuline), pectine, FOS, GOS, HMO
- Alimentation++ (fibres)

Probiotiques → « micro-organismes vivants qui exercent, si administrés en quantité suffisante, un effet positif sur la santé de l'hôte » (OMS 2001)

- Certaines bactéries, levures

Symbiotiques → pré + probiotiques

Postbiotiques → « préparation de micro-organismes inanimés et / ou de leurs composants conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte » (ISAPP 2021)

« Superbiotiques » → transplantation de microbiote fécal (FMT)



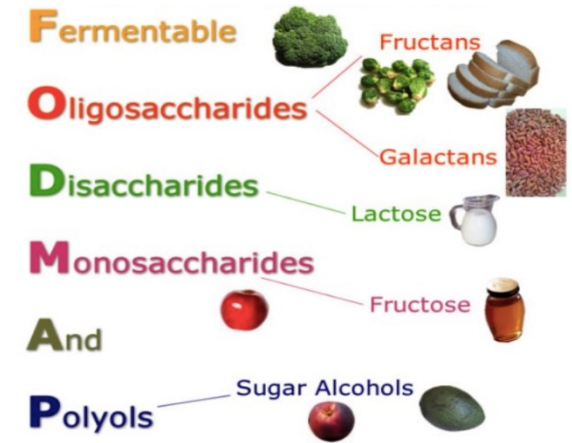
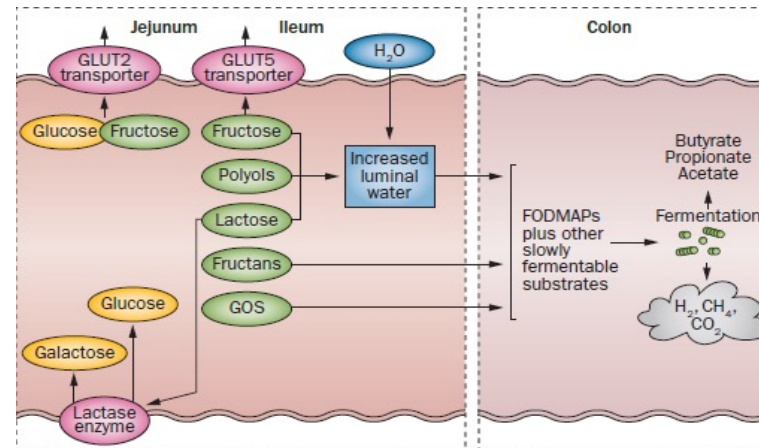
# Mille et un régimes

- Sans lactose
- Sans gluten
- Sans FODMAPs
- Méditerranéen
- Végétarien
- Végan
- Cétogène
- Paléo
- Jeûne intermittent
- ...



# FODMAPs

- Sucres fermentescibles, peu ou pas absorbés par l'intestin grêle
- Fermentés par les bactéries intestinales, produisant des AGCC mais aussi des gaz (hydrogène et méthane ++)

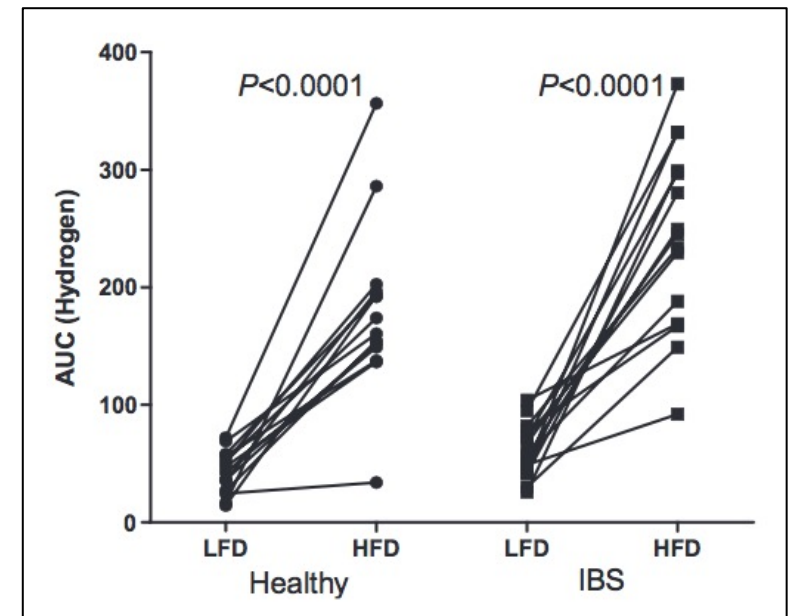


## Effet des FODMAPS sur les gaz et symptômes

Essai contrôlé randomisé simple aveugle en cross-over sur 15 IBS et 15 sujets sains

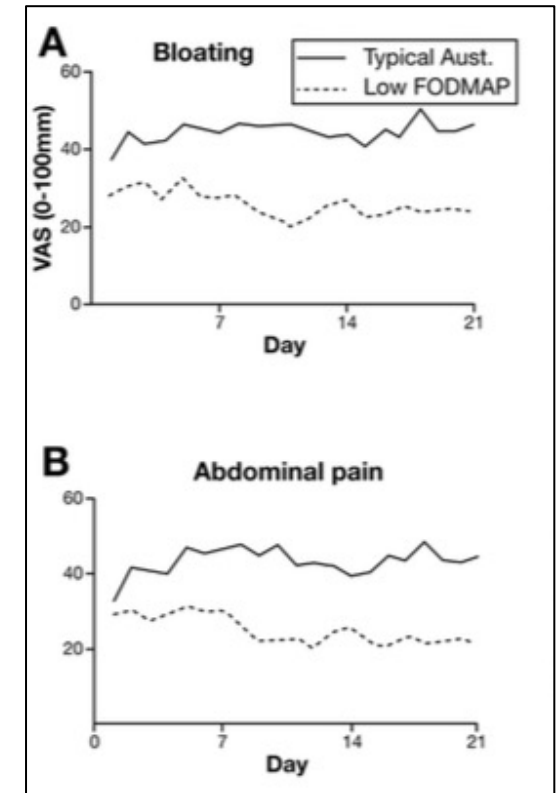
- 2 jours de régime riche en FODMAPs (HFD) = 50 g/j
- 2 jours de régime pauvre en FODMAPs (LFD) = 9 g/j
- Washout (régime habituel) de 7 jours entre les 2 régimes

Augmentation de la production d'H<sub>2</sub> dans les 2 groupes  
 Aggravation significative des symptômes chez patients IBS  
 Plus de flatulences chez sujets sains



# Régime pauvre en FODMAPs et SII

- Essai contrôlé randomisé (australien) simple aveugle en cross-over
  - 30 patients IBS et 8 sujets sains
  - 3 périodes de 3 semaines :
    - Régime australien
    - Régime pauvre en FODMAPs (LFD) < 0,5g /repas + amidon résistant/fibres
    - Washout (régime habituel) entre les 2 régimes
- Evaluation de la symptomatologie globale par EVA (0-100mm)
  - Base = 36 (30-43)
  - Australien = 45 (37-53)
  - **LFD = 23 (17-29), p < 0.001**
  - Baisse > 10mm chez 70% des patients SII
  - RAS chez sujets sains (17 mm, peu de variation)
- Amélioration globale significative, idem ballonnements/douleur
- Mais pas de véritable aveugle : quelle part d'effet placebo ???



# Rôle du microbiote dans la réponse au LFD

- ECR (suédois) avec 66 patients IBS, intervention diététique de 4 semaines
  - « traditional IBS » diet (3 repas + collations, prendre son temps, éviter gras, épicé, alcool, café, oignons, chewing-gum...)
  - Régime pauvre en FODMAPs (LFD)
- Recueil selles + IBS-SSS avant et après l'intervention (réponse = baisse > 50 points de IBS-SSS), test de dysbiose (GA-map<sup>TM</sup> dysbiosis test)

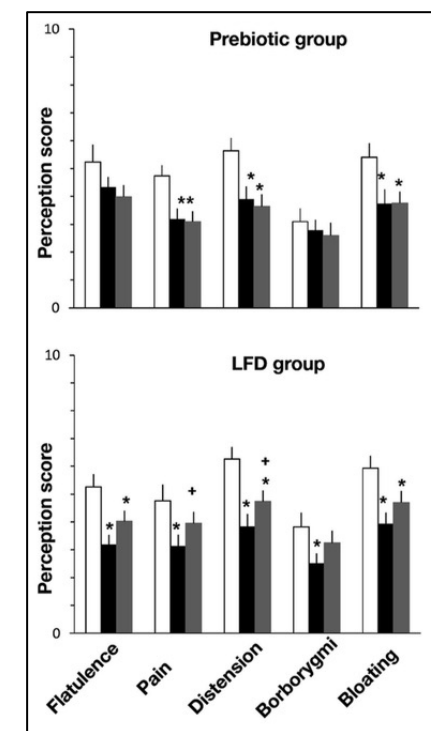
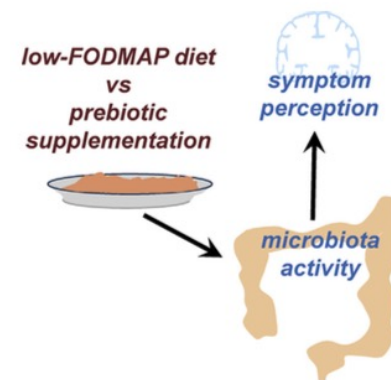
Table 2. IBS symptoms (IBS-SSS) and bowel habit (BSF) in the intervention groups.

	Low FODMAP diet			Traditional IBS diet			p-value between intervention groups*
	Baseline (n=33) Mean ± SD	Intervention (n=33) Mean ± SD	p-value within group*	Baseline (n=33) Mean ± SD	Intervention (n=33) Mean ± SD	p-value within group*	
IBS-SSS Total score	324 ± 69	246 ± 127	<0.001	302 ± 61	236 ± 78	<0.001	0.62
Abdominal pain intensity	51.8 ± 23.8	42.2 ± 32.6	0.07	46.9 ± 23.0	37.6 ± 26.9	0.06	0.53
Abdominal pain frequency	57.6 ± 31.4	43.6 ± 30.6	0.008	60.6 ± 28.6	37.8 ± 26.5	<0.001	0.33
Abdominal distension	68.7 ± 21.6	45.8 ± 32.8	<0.001	62.4 ± 26.2	50.0 ± 31.5	0.003	0.60
Dissatisfaction of bowel habit	65.9 ± 25.5	58.5 ± 31.2	0.22	63.6 ± 21.5	53.4 ± 25.3	0.01	0.47
Interference on life in general	72.5 ± 20.7	55.9 ± 31.0	0.001	69.9 ± 20.8	58.6 ± 24.3	0.002	0.69

- Répondeurs et non-répondeurs au LFD ont un profil bactérien ≠
- Dysbiose aggravée chez 42% des patients avec LFD vs 20% des patients traditional IBS diet

# Prébiotiques vs low FODMAPs diet

- Essai contrôlé randomisé (espagnol)
- 44 patients fonctionnels avec flatulences (31 SII, 13 ballonnements) :
  - Groupe prébiotiques (21 pts) : 2,8 g Bimuno<sup>®</sup> (GOS) + régime méditerranéen (considéré comme placebo !)
  - Groupe LFD (23 pts) : 2,8 g xylose (placebo) + régime pauvre en FODMAPs
- 4 semaines de régime puis suivi 2 autres semaines
- Effet sur le microbiote : ↗ bifidobactéries avec prébiotiques, ↘ avec LFD
- Effet sur les symptômes :
  - Amélioration à S4 dans les 2 groupes pour douleur/distension/ballonements, mais non significative pour flatulences et borborygmes dans le groupe prébiotique (augmentation à S1 puis baisse)
  - Mais effet bénéfique persiste à S6 uniquement dans le groupe prébiotique



# Que conclure sur les FODMAPs dans le SII

- LFD = efficace sur les douleurs et les ballonnements chez 60-70% des patients selon les études
- Mais, données scientifiques critiquables +++
  - Faibles effectifs
  - Difficultés à faire des études avec intervention diététique en aveugle
  - Placebo = souvent régime habituel
  - Peu de suivi à moyen terme (effet transitoire ?)
  - Des études négatives : LFD non supérieur à des conseils diététiques IBS
- Régime restrictif
- Moins de FODMAPs = moins de prébiotiques → effet délétère sur le microbiote intestinal → appauvrissement microbien, moins d'AGCC et autres métabolites...

Peut constituer une aide initiale notamment chez les IBS très ballonnés  
Accompagnement diète pour exclusion-réintroduction +++

# Probiotiques et SII : que dit la science ?

- Effet globalement bénéfique
  - Méta-analyse de 43 RCT vs placebo : RR = 0.79 (IC<sub>95%</sub> 0.7-0.89)
  - Amélioration globale, des douleurs, des ballonnements



# Probiotiques et SII : que dit la science ?

- Effet globalement bénéfique
  - Méta-analyse de 43 RCT vs placebo : RR = 0.79 (IC<sub>95%</sub> 0.7-0.89)
  - Amélioration globale, des douleurs, des ballonnements
- Beaucoup d'études, mais :
  - Faibles effectifs
  - Populations hétérogènes (sexe, sévérité, sous-type de SII...)
  - Variabilité importante des souches (uniques ou associations) et posologies
  - Critères de jugement hétérogènes





# Probiotiques et SII : que dit la science ?

- Effet globalement bénéfique
  - Méta-analyse de 43 RCT vs placebo : RR = 0.79 (IC<sub>95%</sub> 0.7-0.89)
  - Amélioration globale, des douleurs, des ballonnements
- Beaucoup d'études, mais :
  - Faibles effectifs
  - Populations hétérogènes (sexe, sévérité, sous-type de SII...)
  - Variabilité importante des souches (uniques ou associations) et posologies
  - Critères de jugement hétérogènes
- Niveau de preuve supérieur pour certaines souches ou associations de souches :
  - *Bifidobacterium infantis* 35624
  - *Lactobacillus plantarum* 299v
  - Association de 4 souches de *Lactobacillus*, 3 souches de *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*
  - *Lactobacillus gasseri* LA806
  - Association de 3 souches de bactéries lactiques : *Lactobacillus plantarum* CECT7484 et CECT7485, *Pediococcus acidilactici* CECT7483
  - ...



# Probiotiques et SII (1)

- *Bifidobacterium infantis* 35624

- O'Mahony : 77 patients, 3 groupes (*B. infantis*  $10^{10}$  ou *L. salivarium* ou placebo), 8 semaines : amélioration globale des symptômes, normalisation ratio IL-10/IL-12 avec *B. infantis*
- Whorwell : 362 patientes, 4 groupes (*B. infantis*  $10^6/10^8/10^{10}$  ou placebo), 4 semaines : *B. infantis*  $10^8$  > placebo (échec *B. infantis* autres dosages  $10^6$  et  $10^{10}$ )

- *Lactobacillus plantarum* 299v

- Ducrotté : 214 patients Indiens (H>>F), IBS-D++, 4 semaines (*L. plantarum*  $10^{10}$  vs placebo) : amélioration significative des symptômes (douleurs et ballonnements++)

- Association de 4 souches de *Lactobacillus*, 3 souches de *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*

- Kim : 2 RCT de 25 et 48 patients : diminution des ballonnements et flatulences
- Guandalini : 59 patients enfants (4-15 ans), VSL#3 ou placebo, 6 semaines : amélioration significative des symptômes (global assessment), de la douleur, des ballonnements et de la qualité de vie

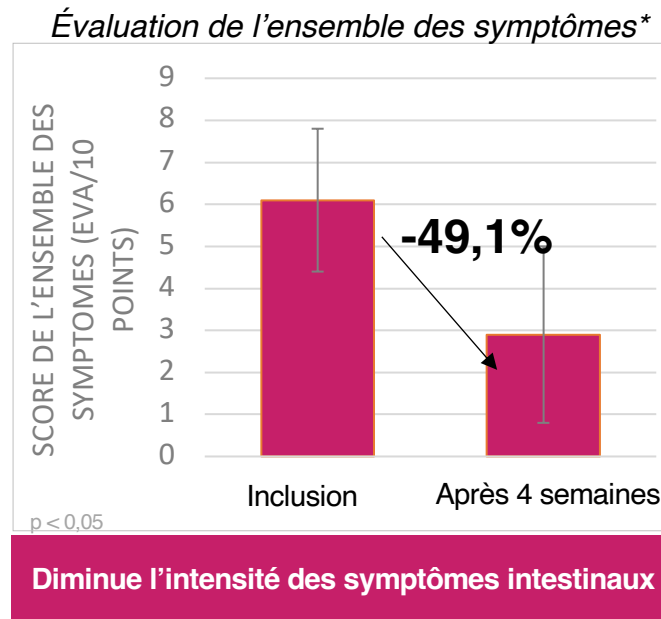
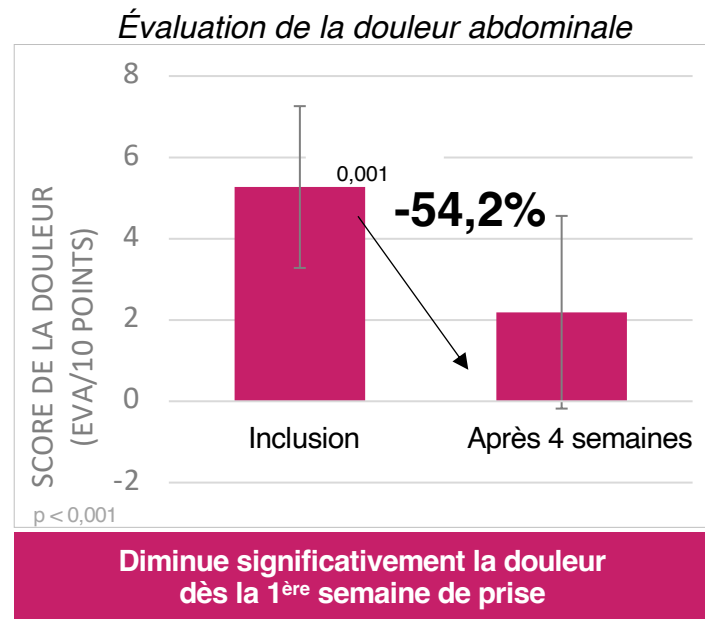
## Probiotiques et SII (2)

- Association de 4 souches de bactéries lactiques : *B. longum*, *L. acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*
  - 1 RCT vs placebo, 100 patients SII, 4 semaines, mélange probiotique  $10^{10}$  : pas de supériorité du probiotique dans le soulagement global des symptômes liés au SII, mais amélioration des douleurs notamment dans le sous-groupe SII-M
- Association de 3 souches de bactéries lactiques : *Lactobacillus plantarum* CECT7484 et CECT7485, *Pediococcus acidilactici* CECT7483
  - Etude multicentrique, randomisée, contrôlée vs placebo
  - 84 patients (53F/31H ; 20-70 ans) SII-D
  - 3 bras : 2 doses de probiotique ( $3-6 \times 10^9$  ou  $1-3 \times 10^{10}$  cfu) ou placebo, durée = 6 semaines
  - Amélioration significative de la IBS-QoL (CJP), pas de différence entre les 2 dosages ( $p=0.39$ ) ; amélioration significative de la santé mentale (moral)
  - NNT = 2,6 (pour améliorer de 15 pts le score IBS-QoL d'un patient)

# Probiotiques et SII (3)

- ***Lactobacillus gasseri* LA806**

- Etude observationnelle en ouvert chez 119 patients avec SII (Rome IV)
- 4 semaines de supplémentation en L gasseri LA806 (2 gélules/j x 10 milliards UFC)
- CJP = diminution de la douleur abdominale (EVA)



- 72% de répondeurs
- Baisse moyenne de 152 pts du score IBS-SSS
- 27% asymptomatique à S4

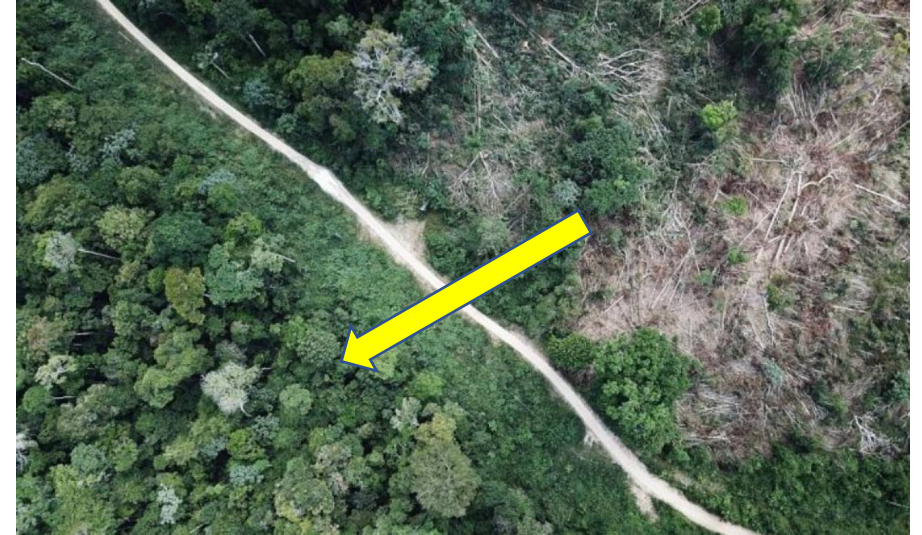
\*Douleur abdominale, inconfort abdominal, ballonnements, urgence à déféquer, sensation de vidange incomplète, constipation, diarrhée

# Au-delà des probiotiques : la transplantation fécale



# Qu'est-ce que la transplantation de microbiote fécal ?

- Procédure consistant à instiller les selles d'un individu considéré comme sain à un individu malade ou porteur d'une dysbiose
- But = retrouver un microbiote équilibré et diversifié



# Qu'est-ce que la transplantation de microbiote fécal ?

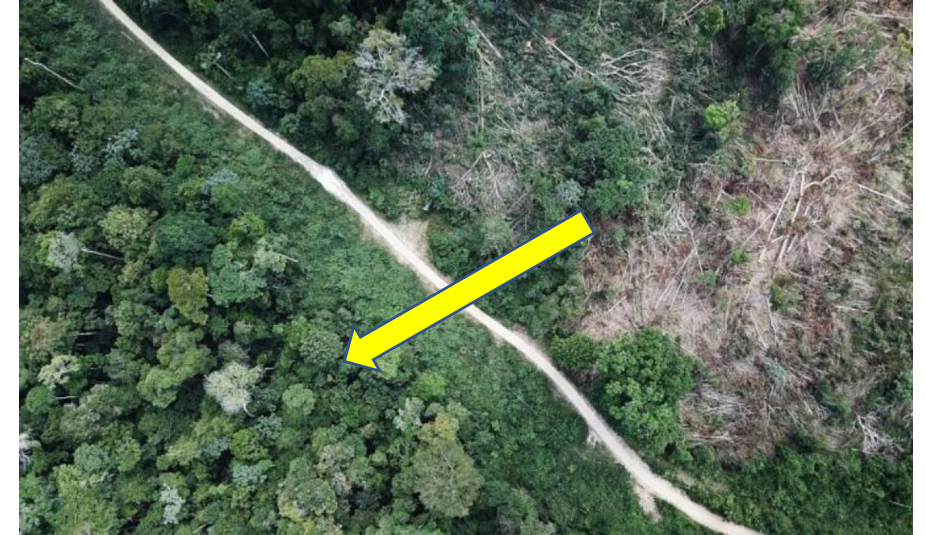
- Procédure consistant à instiller les selles d'un individu considéré comme sain à un individu malade ou porteur d'une dysbiose
- But = retrouver un microbiote équilibré et diversifié
- Concept « ancien » réactualisé avec les ICD



IV<sup>e</sup> s : Ge Hong  
TIAC et diarrhée sévère



2013 : Van Nood, ICD récidivantes  
2014 : recommandations internationales

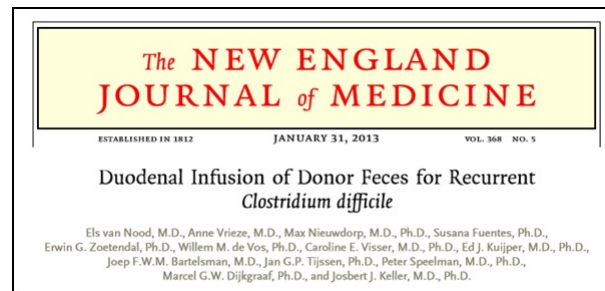


# Qu'est-ce que la transplantation de microbiote fécal ?

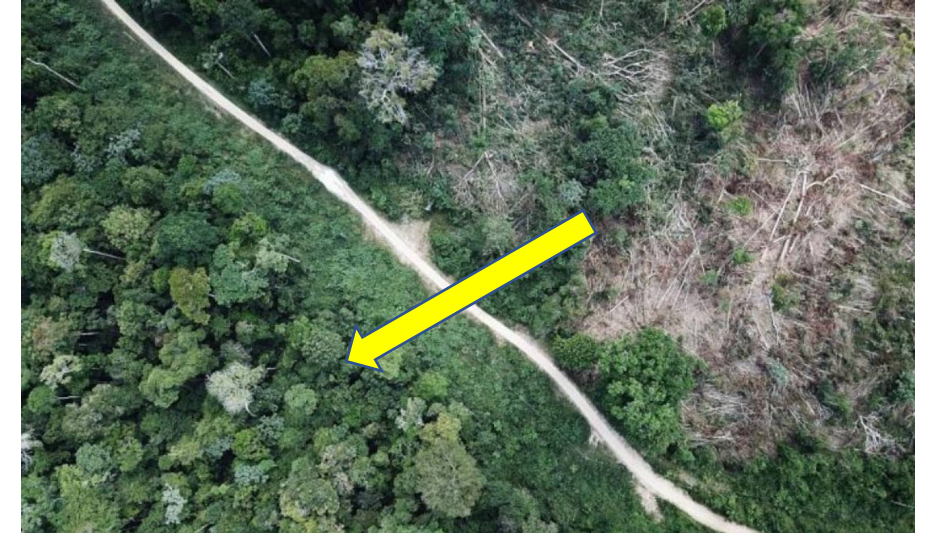
- Procédure consistant à instiller les selles d'un individu considéré comme sain à un individu malade ou porteur d'une dysbiose
- But = retrouver un microbiote équilibré et diversifié
- Concept « ancien » réactualisé avec les ICD



IV<sup>e</sup> s : Ge Hong  
TIAC et diarrhée sévère



2013 : Van Nood, ICD récidivantes  
2014 : recommandations internationales



- Traitement de référence des infections récidivantes à *Clostridioides difficile*
  - Efficacité TMF > 90%
  - Tolérance excellente (même chez l'enfant et l'immunodéprimé)



# Qu'est-ce que la transplantation de microbiote fécal ?

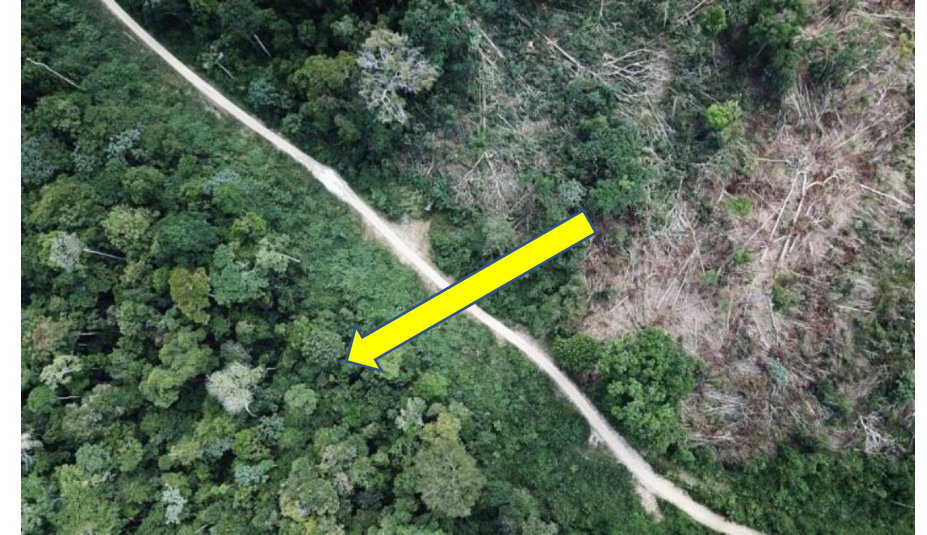
- Procédure consistant à instiller les selles d'un individu considéré comme sain à un individu malade ou porteur d'une dysbiose
- But = retrouver un microbiote équilibré et diversifié
- Concept « ancien » réactualisé avec les ICD



IV<sup>e</sup> s : Ge Hong  
TIAC et diarrhée sévère



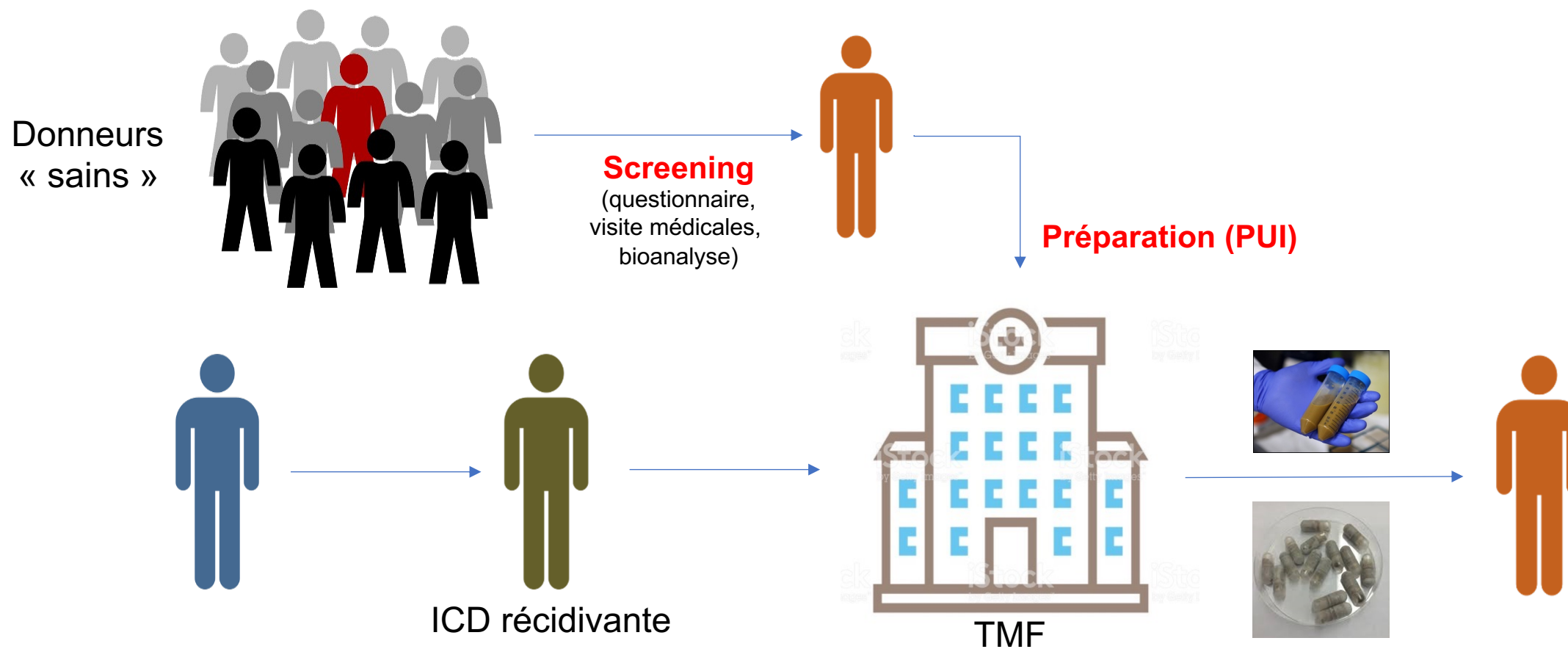
2013 : Van Nood, ICD récidivantes  
2014 : recommandations internationales



- Traitement de référence des infections récidivantes à *Clostridioides difficile*
  - Efficacité TMF > 90%
  - Tolérance excellente (même chez l'enfant et l'immunodéprimé)

**Hors *C diff* = domaine de la RECHERCHE**

# La TMF hétérologue : concept actuel



# La TMF en pratique : le screening du donneur

- Selon les recommandations ANSM (à paraître)
- Questionnaire spécifique
- Visite médicale
- Analyses microbiologiques
  - Bactério :
    - copro standard (+ Campylo et Yersinia)
    - Clostridioides difficile
    - E. Coli producteur de shigatoxine
    - BMR
    - Sérologie syphilis
  - Viro :
    - Sang : VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, HTLV, IgG CMV
    - Selles : PCR VHA, VHB, VHE, virus entériques
    - PCR Covid (naso-pharyngée + selles)
  - Parasito :
    - EPS x 3 (+ cryptosporidies et microsporidies)
    - Anguillule si voyage en pays tropical

Formulaire de bilan de santé pour la transplantation microbienne fécale (TMF). Le formulaire est divisé en sections pour les prélèvements de selles (n°1, n°2, n°3) et de sérum/plasma. Il inclut des champs pour la date et l'heure de prélèvement, ainsi que des instructions détaillées pour chaque type de prélèvement.

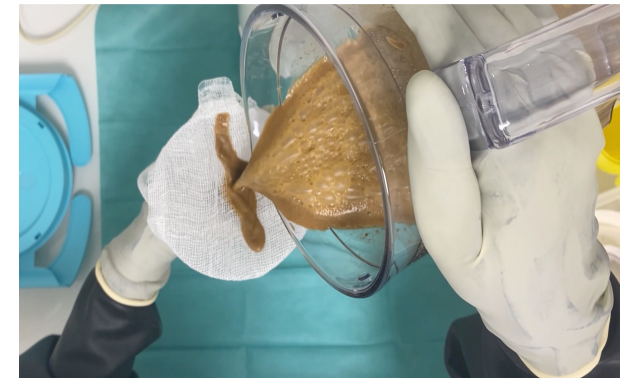
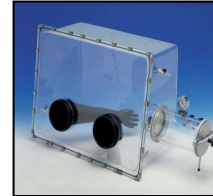
## Donneur « idéal »



Âge 18-65 ans, non obèse (IMC < 30)  
Absence de pathologie chronique / ttt au long cours  
Absence de troubles digestifs  
Absence de voyage à l'étranger (PVD) < 3 mois  
Absence de prise d'ATB < 3 mois  
Absence de comportement à risque < 3 mois  
Screening négatif

# La TMF en pratique : la préparation

- En France = **MEDICAMENT** → fabrication : P.U.I.
- Traçabilité à tous les niveaux
- Préparation sous boîte à gants / hotte
- Selle fraiche 25-50g macroscopiquement normale
- Blender : selle + 250 mL sérum phy + glycérol 10%
- Filtration du mélange
- Conditionnement dans des pots supportant la congélation
- Etiquetage des pots et des emballages
- Congélation à  $-80^{\circ}\text{C}$  (jusqu'à 12 à 24 mois)
- Contrôles multiples à chaque étape



# La TMF en pratique : l'administration

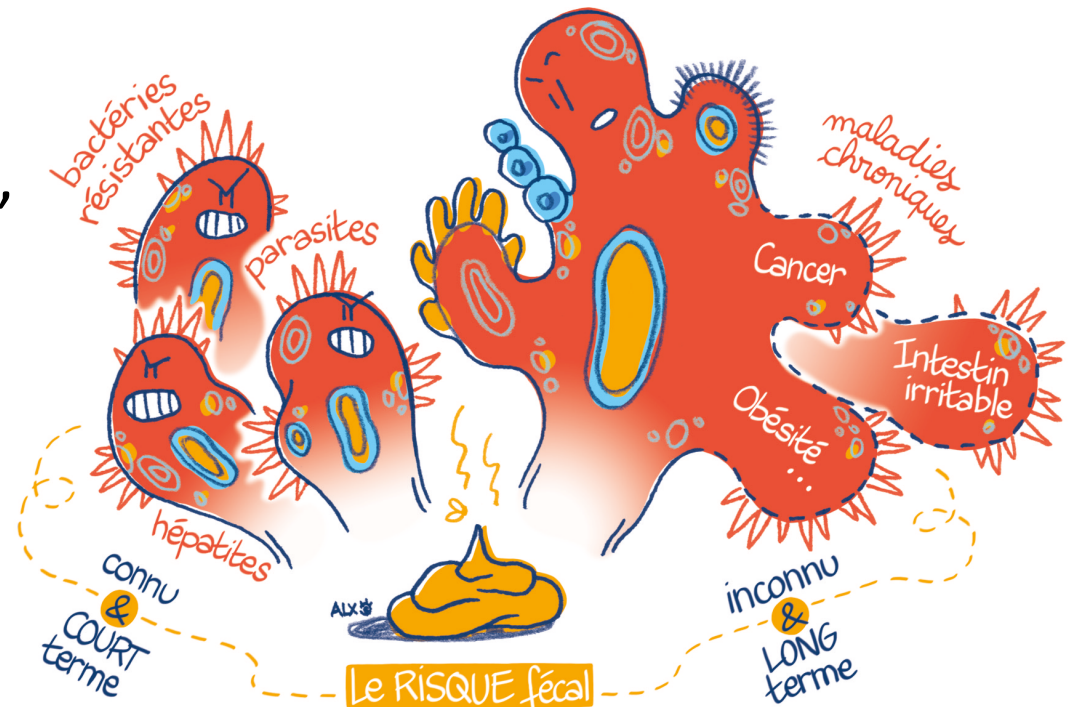
- Receveur : information préalable + consentement, arrêt des antibio 24-48h avant, **préparation colique** (3 à 4L de PEG fractionné)
- Voies :
  - Sonde naso-duodénale/gastrique
  - **Nasofibroscopie**
  - Coloscopie
  - **Lavement rectal**
  - **Gélules** (congelées/lyophilisées)
- Surveillance clinique 3h
- Faisable en **ambulatoire**



# La TMF en pratique : sécurité et tolérance

## A court terme

- Globalement = excellente
- Principaux EI = peu sévères : ballonnements, inconfort abdominal, fébricule, nausées...
- Rares EI sévères = liés principalement à la voie d'administration (coloscopie)



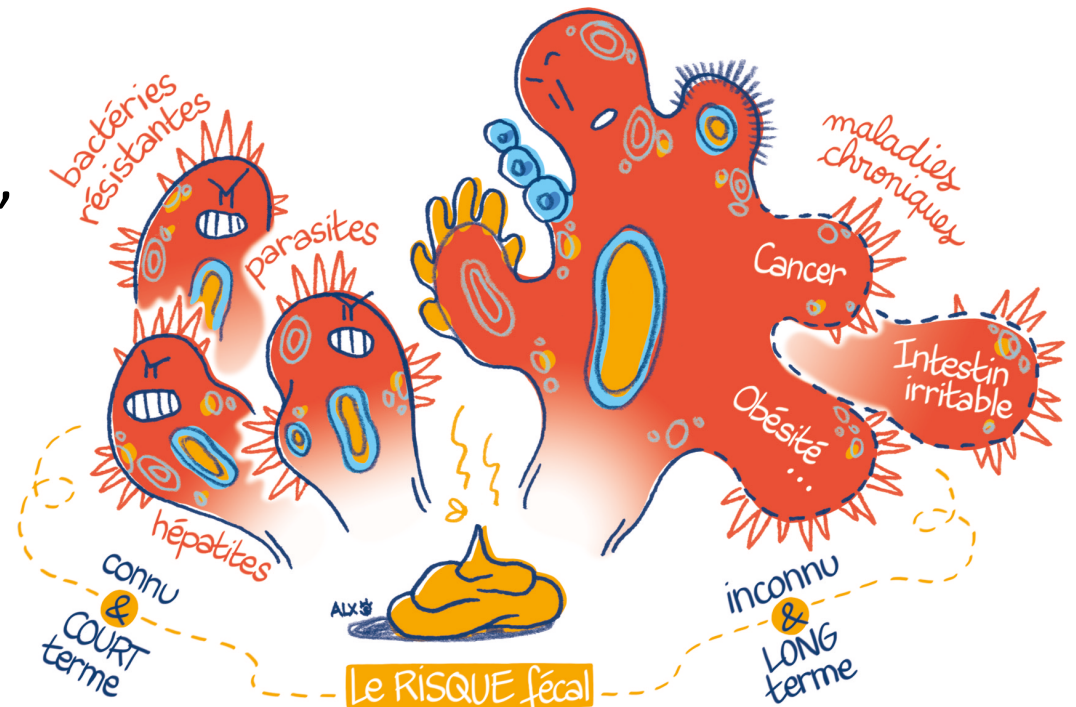
# La TMF en pratique : sécurité et tolérance

## A court terme

- Globalement = excellente
- Principaux EI = peu sévères : ballonnements, inconfort abdominal, fébricule, nausées...
- Rares EI sévères = liés principalement à la voie d'administration (coloscopie)

## A plus long terme

- Pas encore de données à moyen/long terme
- Risque de maladies « non transmissibles » ?
- Cohorte française COSMIC (suivi donneurs et receveurs sur 3 ans)



# La TMF en pratique : sécurité et tolérance

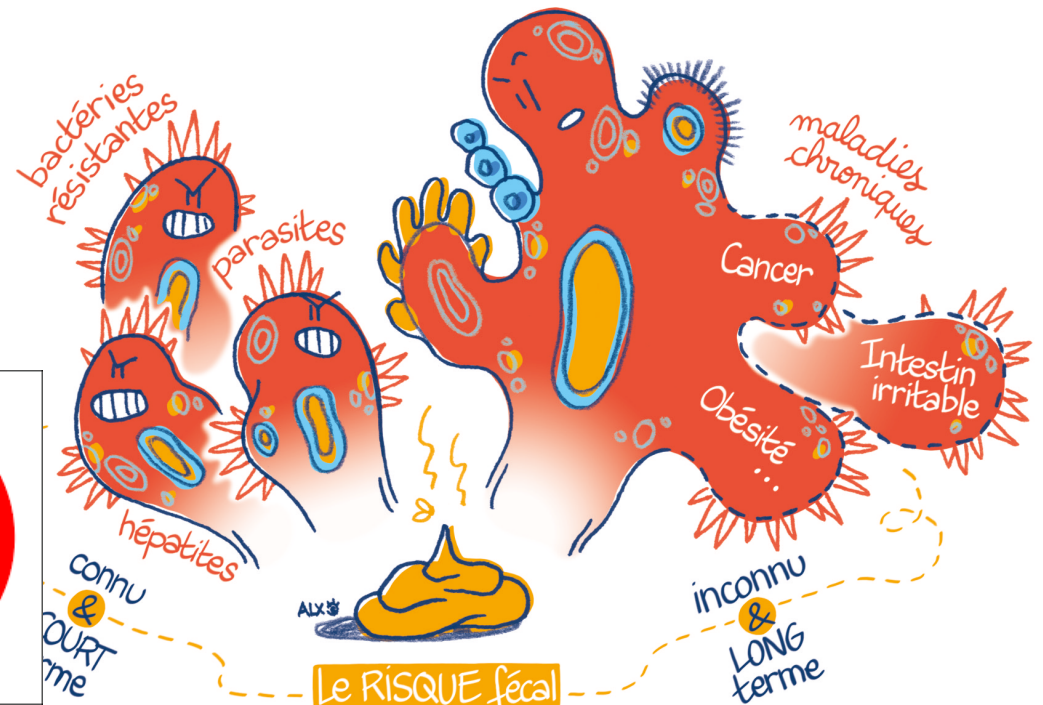
## A court terme

- Globalement = excellente
- Principaux EI = peu sévères : ballonnements, inconfort abdominal, fébricule, nausées...
- Rares EI sévères = liés principalement à la voie d'administration (coloscopie)



## A plus long terme

- Pas encore de données à long terme
- Risque de maladies chroniques
- Cohorte française COSMIC (suivi donneurs et receveurs sur 3 ans)

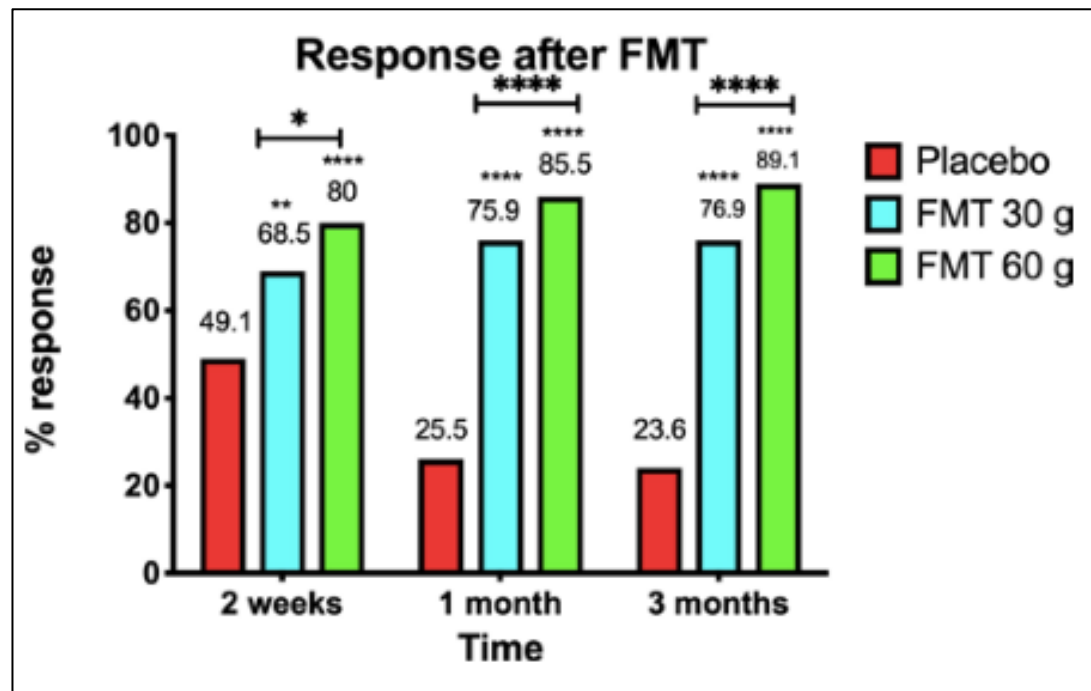


**A NE PAS FAIRE SOI-MEME**



# TMF et intestin irritable (SII)

- Essai contrôlé randomisé vs placebo sur 165 patients avec SII modéré à sévère
- 3 groupes : TMF hétérologue 30g ou 60g ou autologue
- Réponse = baisse > 50 points du score IBS-SSS à 3 mois
- 1 seul donneur sélectionné, selles congelées, administration par gastroscopie



- Amélioration significative de la fatigue et de la qualité de vie

**Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial**

*Peter Holger Johnsen, Frank Hilpüsch, Jorunn Pauline Cavanagh, Ingrid Sande Leikanger, Caroline Kolstad, Per Christian Valle, Rasmus Goll*

- Etude monocentrique contrôlée randomisée  
TMF hétérologue par coloscopie vs placebo  
(autologue)
- 90 patients SII-D ou SII-M, modérés à  
sévéres
- Effet bénéfique (baisse IBS-SSS >75 points)  
de la TMF à 3 mois : 65% vs 43% (p=0.049)

**Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial**

*Peter Holger Johnsen, Frank Hilpüsch, Jorunn Pauline Cavanagh, Ingrid Sande Leikanger, Caroline Kolstad, Per Christian Valle, Rasmus Goll*

- Etude monocentrique contrôlée randomisée TMF hétérologue par coloscopie vs placebo (autologue)
- 90 patients SII-D ou SII-M, modérés à sévères
- Effet bénéfique (baisse IBS-SSS >75 points) de la TMF à 3 mois : 65% vs 43% (p=0.049)

**Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial**

*Tom Holvoet,<sup>1,2,\*</sup> Marie Joossens,<sup>3,4,\*</sup> Jorge F. Vázquez-Castellanos,<sup>3,4</sup> Evelien Christiaens,<sup>1</sup> Lander Heyerick,<sup>1</sup> Jerina Boelens,<sup>5</sup> Bruno Verhasselt,<sup>5</sup> Hans van Vlierberghe,<sup>1</sup> Martine De Vos,<sup>1</sup> Jeroen Raes,<sup>3,4,§</sup> and Danny De Looze<sup>1,2,§</sup>*

- ECR belge en double aveugle
- 62 patients avec SII-D ou SII-M + ballonnements, réfractaire (échec > 3 traitements)
- 2 groupes : TMF par SNJ (N=43) ou auto-TMF (N=19)
- CJP = amélioration globale et des ballonnements à S12
- Amélioration chez 56% du groupe TMF vs 26% du groupe placebo (p=0,03)
  - Résultats à 1 an : 21% vs 5%
  - Si nouvelle TMF : réponse chez 2/3 des patients initialement répondeurs


## 4. TMF et SII : des essais positifs

- Essai contrôlé randomisé vs placebo sur 165 patients avec SII modéré à sévère
- 3 groupes : TMF hétérologue 30g ou 60g ou autologue
- Réponse = baisse > 50 points du score IBS-SSS à 3 mois

Gut microbiota

ORIGINAL RESEARCH

**Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study**

Magdy El-Salhy <sup>1,2</sup> Jan Gunnar Hatlebakk,<sup>2</sup> Odd Helge Gilja,<sup>2</sup>  
Anja Bråthen Kristoffersen,<sup>3</sup> Trygve Hausken<sup>2</sup>


## 4. TMF et SII : des essais positifs

- Essai contrôlé randomisé vs placebo sur 165 patients avec SII modéré à sévère
- 3 groupes : TMF hétérologue 30g ou 60g ou autologue
- Réponse = baisse > 50 points du score IBS-SSS à 3 mois
- 1 seul donneur sélectionné, selles congelées, administration par gastroscopie
  - Donneur qualifié de « super donneur » : homme caucasien de 36 ans né par voie basse, allaité, ayant pris des ATB 3 fois, IMC à 23.5, sportif, non fumeur, régime alimentaire varié + compléments alimentaires. Microbiote riche en Streptococcus, Dorea, Lactobacillus and Ruminococcaceae spp

Gut microbiota

ORIGINAL RESEARCH

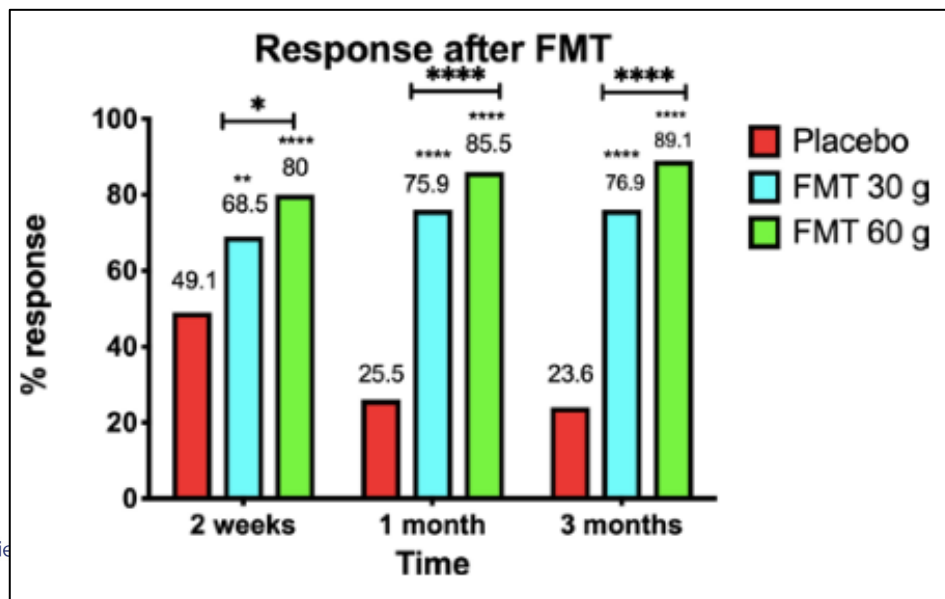
Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study

Magdy El-Salhy <sup>1,2</sup> Jan Gunnar Hatlebakk,<sup>2</sup> Odd Helge Gilja,<sup>2</sup> Anja Bråthen Kristoffersen,<sup>3</sup> Trygve Hausken<sup>2</sup>



## 4. TMF et SII : des essais positifs

- Essai contrôlé randomisé vs placebo sur 165 patients avec SII modéré à sévère
- 3 groupes : TMF hétérologue 30g ou 60g ou autologue
- Réponse = baisse > 50 points du score IBS-SSS à 3 mois
- 1 seul donneur sélectionné, selles congelées, administration par gastroscopie
  - Donneur qualifié de « super donneur » : homme caucasien de 36 ans né par voie basse, allaité, ayant pris des ATB 3 fois, IMC à 23.5, sportif, non fumeur, régime alimentaire varié + compléments alimentaires. Microbiote riche en Streptococcus, Dorea, Lactobacillus and Ruminococcaceae spp



Gut microbiota

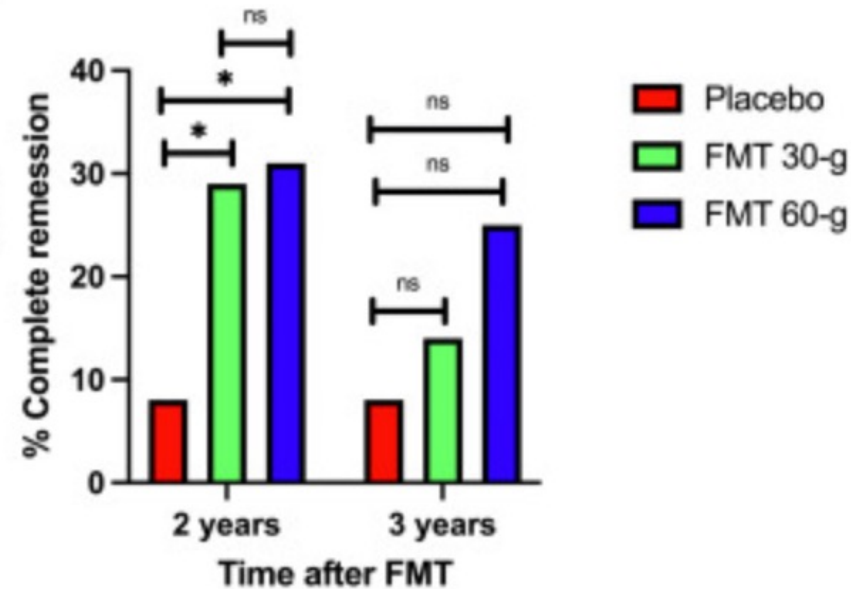
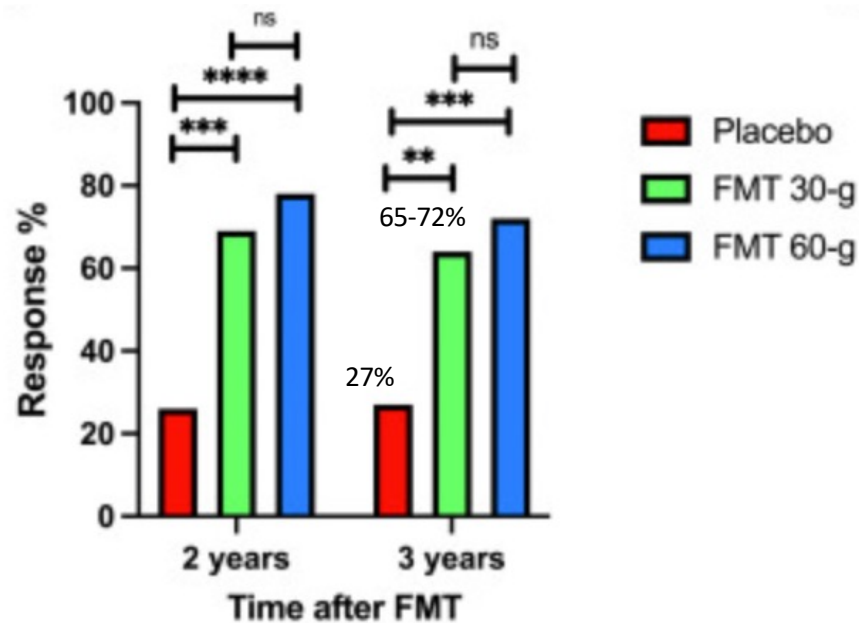
ORIGINAL RESEARCH

Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study

Magdy El-Salhy<sup>1,2</sup>, Jan Gunnar Hatlebakk<sup>2</sup>, Odd Helge Gilja<sup>2</sup>, Anja Bråthen Kristoffersen<sup>3</sup>, Trygve Hausken<sup>2</sup>

## 4. TMF et SII : des essais positifs

- Même étude → résultats à 3 ans



### FUNCTIONAL GI DISEASE

#### Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation

Magdy El-Salhy,<sup>1,2</sup> Renate Winkel,<sup>1</sup> Christina Casen,<sup>3</sup> Trygve Hausken,<sup>2,4</sup> Odd Helge Gilja,<sup>2,4</sup> and Jan Gunnar Hatlebakk<sup>2</sup>

Gastroenterology 2022;163:982-994

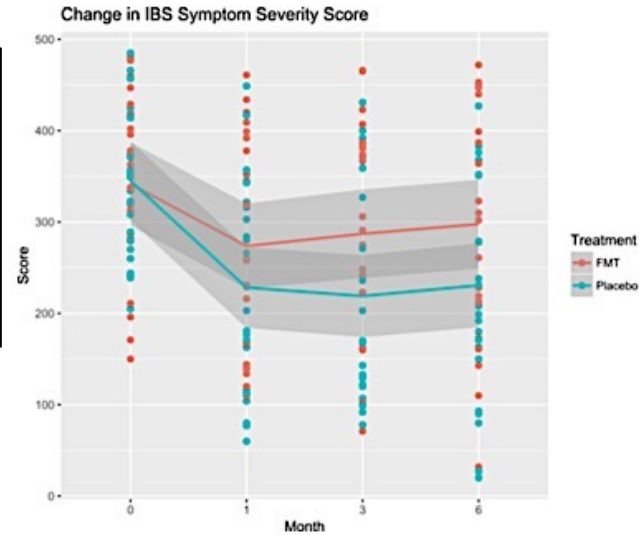
# 4. TMF et SII : mais aussi des essais négatifs

Gut microbiota

ORIGINAL ARTICLE

**Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study**

Sofie Ingdam Halkjær,<sup>1</sup> Alice Højer Christensen,<sup>2</sup> Bobby Zhao Sheng Lo,<sup>1</sup> Patrick Denis Browne,<sup>3</sup> Stig Günther,<sup>2</sup> Lars Hestbjerg Hansen,<sup>3</sup> Andreas Munk Petersen<sup>1</sup>



- Etude danoise contrôlée randomisée vs placebo
- 52 patients SII modérés à sévères : 26 FMT – 26 placebo, 25 gélules/j pendant 12 jours (TMF poolées ou placebo)
- Amélioration des symptômes et de la qualité de vie à 1 mois, 3 mois et 6 mois dans les 2 groupes, mais de façon + significative dans le groupe placebo !

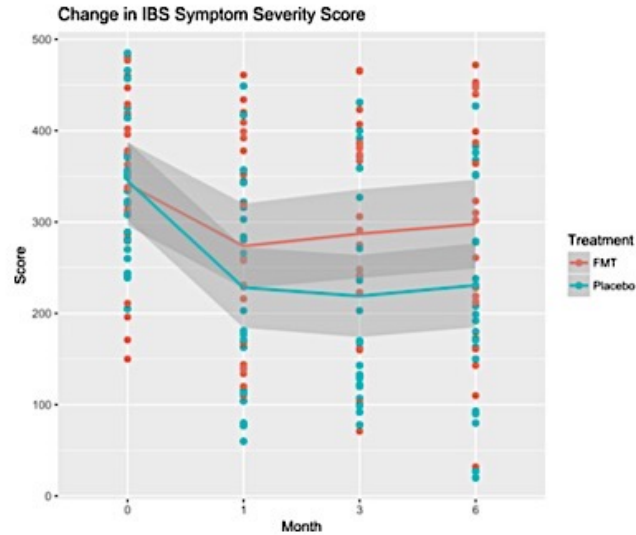


# 4. TMF et SII : mais aussi des essais négatifs

ORIGINAL ARTICLE Gut microbiota

**Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study**

Sofie Ingdam Halkjær,<sup>1</sup> Alice Højer Christensen,<sup>2</sup> Bobby Zhao Sheng Lo,<sup>1</sup> Patrick Denis Browne,<sup>3</sup> Stig Günther,<sup>2</sup> Lars Hestbjerg Hansen,<sup>3</sup> Andreas Munk Petersen<sup>1</sup>

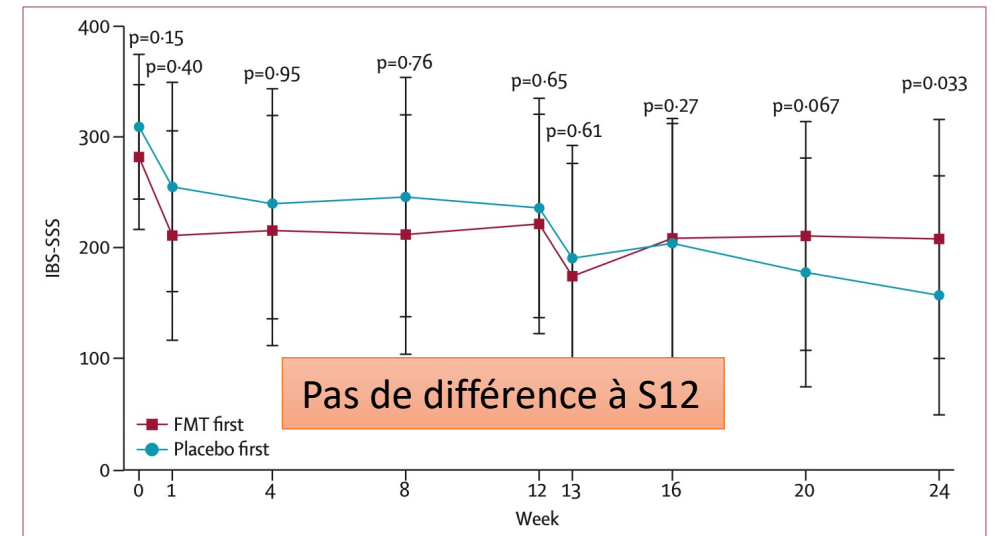


**Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial**

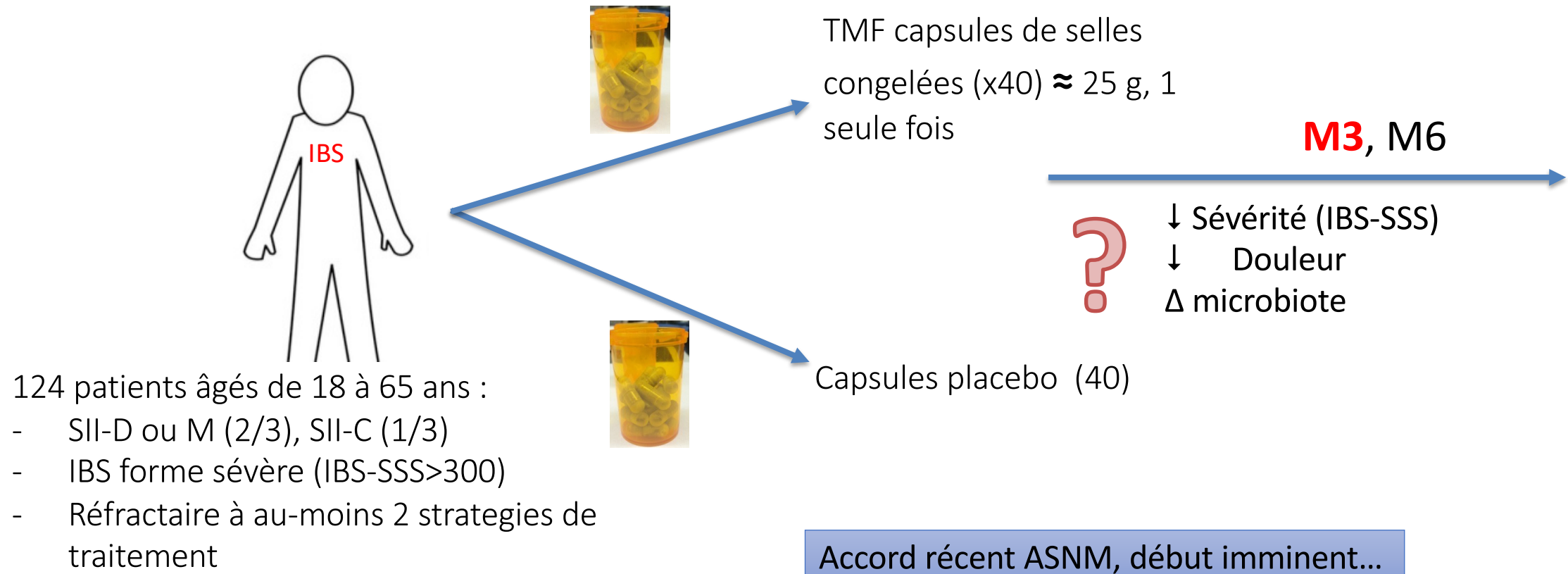
Olga C Aroniadis, Lawrence J Brandt, Caterina Oneto, Paul Feuerstadt, Alex Sherman, Allan W Wolkoff, Zain Kassam, Rotem Gura Sadovsky, Ryan J Elliott, Shrish Budree, Mimi Kim, Marla J Keller

- Etude danoise contrôlée randomisée vs placebo
- 52 patients SII modérés à sévères : 26 FMT – 26 placebo, 25 gélules/j pendant 12 jours (TMF poolées ou placebo)
- Amélioration des symptômes et de la qualité de vie à 1 mois, 3 mois et 6 mois dans les 2 groupes, mais de façon + significative dans le groupe placebo !

- Etude contrôlée randomisée vs placebo, cross-over à S12
- 48 patients SII modérés à sévères
- 25 gélules/j pendant 3 jours (TMF ou placebo)



## PHRC national (Pr JM Sabaté) ICEBOAT : essai randomisé multicentrique

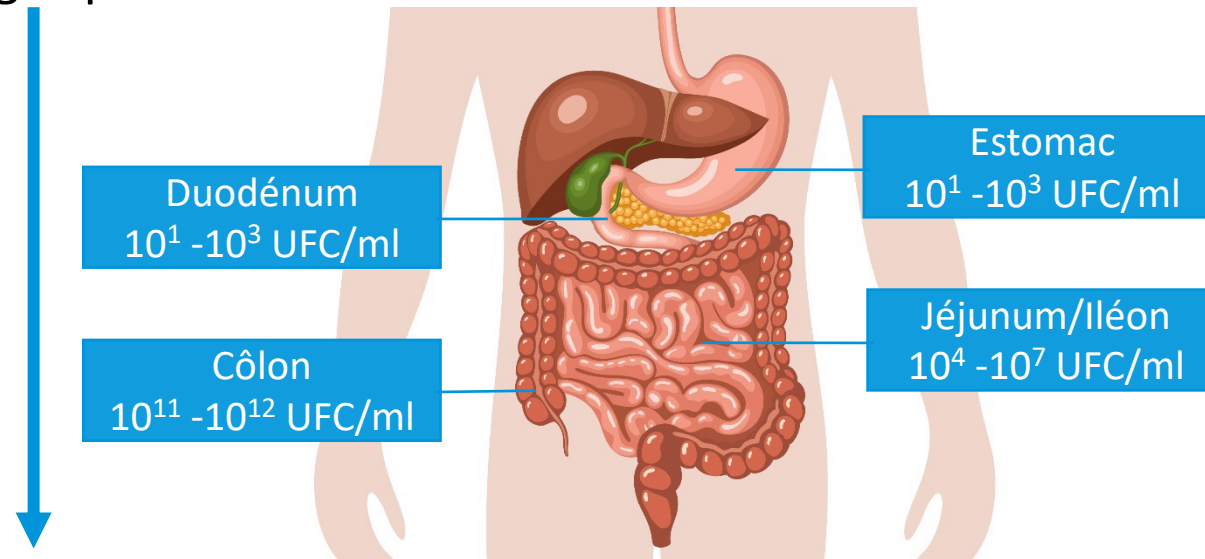


## MERCI DE VOTRE ATTENTION



## Définition du SIBO

- **S**mall **I**ntestinal **B**acterial **O**vergrowth = pullulation bactérienne dans l'intestin grêle
- Ensemble de symptômes (digestifs++) en rapport avec un excès de bactéries dans l'intestin grêle
  - Bactéries « coliques » (gram négatif notamment protéobactéries) capables de produire des gaz par fermentation



## Symptômes du SIBO

- Description dans les années 60-70 chez des patients avec diarrhée et malabsorption post chirurgie digestive (syndrome de l'anse borgne)
- Symptômes multiples (IBS-like) :
  - Inconfort voire douleur abdominale
  - Troubles du transit (diarrhée, constipation)
  - Ballonnements
  - Gaz
  - Nausées
  - Fatigue...
- Difficultés diagnostiques et thérapeutiques

## Causes du SIBO

- Mécanismes multiples, non totalement élucidés
- Modifications anatomiques
  - Chirurgies digestives avec anse borgne
  - Résection de la valvule iléo-caecale
  - Anomalie anatomique sur le grêle (diverticule, sténose, fistule)
- Perturbations de la motricité intestinale : neuropathie autonome diabétique, POIC, entéropathie radique, sclérodermie, ralentisseurs du transit
- Achlorhydrie : gastrectomie, IPP au long cours

## Un manque de recommandations

- Aucune recommandation française ou européenne
- Définition :  $> 10^3$  UFC/mL après culture du liquide d'aspiration du grêle proximal (duodénum ou jéjunum)
  - Invasif et difficile à réaliser en pratique
- Tests indirects = mesure des gaz expirés (breath test) avant puis après ingestion de 10g de lactulose ou 75g de glucose (dans 250mL d'eau), mesures toutes les 15min pendant 2h
  - Peu fiable : *Se* 20-93%, *Sp* 30-86%
  - Préférer le test au glucose (faux positifs au lactulose en cas de transit accéléré)

## Deux types de SIBO

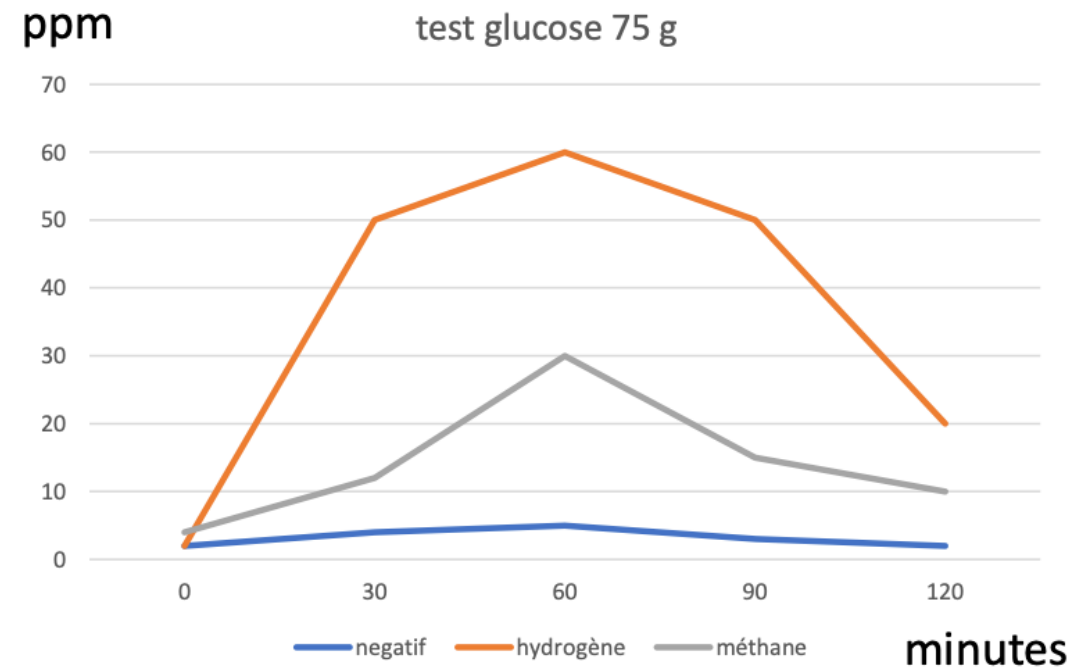
SIBO « classique » à hydrogène (plutôt diarrhée ou mixte)

*Augmentation  $H_2 > 20$  ppm à 90min par rapport à l'état basal*

SIBO à méthane (ou IMO pour Intestinal Methanogen Overgrowth)

lié à la production excessive de méthane par des archées (plutôt constipation)

*Augmentation  $CH_4 > 10$  ppm par rapport à l'état basal*





## Quand y penser ?

- Symptômes non spécifiques :
  - Douleurs abdominales
  - Ballonnements
  - Nausées/vomissements
  - Troubles du transit (diarrhée, constipation)
  - Gaz, éructations
  - Fatigue

### Eléments pouvant orienter vers un SIBO :

- Cause possible (ATCD chirurgical, prise d'IPP au long cours...)
- Amélioration sous antibiotique
- Troubles digestifs haut et bas aggravés par l'alimentation
- Aggravation par les probiotiques

## Le diagnostic reste difficile

- Diagnostic souvent incertain
- Repose sur : critères cliniques (symptômes évocateurs, amélioration sous ATB) + cause possible (chir, IPP...) + breath test
- *Conditions strictes de réalisation :*
  - *pas d'ATB dans les 4 semaines précédentes*
  - *pas de prokinétiques ou de laxatifs dans la semaine précédente*
  - *pas de fibres fermentescibles la veille*
  - *jeûne de 8h avant le test*
- Se méfier des « auto-tests » respiratoires (conditions de réalisation)

## Des difficultés thérapeutiques

- Empiriquement : cures d'ATB
  - Efficacité mais problèmes de tolérance et de récurrences fréquentes après la cure
  - Risques d'antibiorésistance
  - Non satisfaisant
- Régimes restrictifs multiples, non évalués
- Probiotiques : résultats discordants, aggravation fréquente des symptômes
- Alternatives nécessaires

**Table 5.** Suggested antibiotics for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Antibiotic	Recommended dose	Efficacy
Nonabsorbable antibiotic		
Rifaximin	550 mg t.i.d.	61%–78%
Systemic antibiotic		
Amoxicillin-clavulanic acid	875 mg b.i.d.	50%
Ciprofloxacin	500 mg b.i.d.	43%–100%
Doxycycline	100 mg q.d. to b.i.d.	<sup>a</sup>
Metronidazole	250 mg t.i.d.	43%–87%
Neomycin	500 mg b.i.d.	33%–55%
Norfloxacin	400 mg q.d.	30%–100%
Tetracycline	250 mg q.i.d.	87.5%
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg/800 mg b.i.d.	95%

<sup>a</sup>In the study, no testing performed to reassess small intestinal bacterial overgrowth, although all participants had other objective measures of improvement.

## Messages clés

- Une pathologie encore méconnue
- Touche probablement de nombreux patients étiquetés « SII »
  - Savoir l'évoquer, notamment en cas de facteur de risque (antécédents chirurgicaux, prise d'IPP ou de ralentisseurs du transit)
- Des difficultés diagnostiques, liées à un manque de fiabilité des tests respiratoires
- Des difficultés thérapeutiques
  - Penser à traiter la cause (arrêt des IPP par exemple)
  - Cures répétées d'antibiotiques = non satisfaisant
  - Place pour des traitements non médicamenteux (à évaluer)