

Journal Club

Sans détour

Prof. Dr méd. Lars C. Huber, Prof. Dr méd. Martin Krause

Rédaction scientifique Forum Médical Suisse

Pour les médecins hospitaliers

Restauration du microbiome avec un agent biothérapeutique au lieu d'une transplantation fécale?

Après une infection à *Clostridioides difficile* (Cd), une récurrence se produit dans un cas sur trois à quatre. Après la première récurrence, la fréquence des récurrences augmente à >60%. La morbidité et la mortalité de la maladie sont élevées. Après les succès thérapeutiques convainquants obtenus grâce à la transplantation fécale,

il est devenu évident que la restauration du microbiome intestinal joue un rôle décisif.

Au lieu d'une transplantation fécale complexe, un mélange de huit souches bactériennes (VE303) a été utilisé dans une étude de phase 2 pour vérifier si ce «microbiome miniature» empêche déjà les récurrences d'infections à Cd. VE303 est un consortium défini de huit clostridies non pathogènes et non toxigènes de la flore fécale normale, développé par Vedanta Biosciences. Il est distribué sous forme de produit

standardisé en capsules. L'entreprise était fortement impliquée dans l'étude et la publication.

L'étude était randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle. Elle a été menée avec 79 patientes et patients qui avaient été victimes d'une infection à Cd et qui présentaient un risque élevé de récurrence: récurrence antérieure, âge >75 ans, >65 ans + insuffisance rénale, >65 ans + inhibiteur de la pompe à protons. 30 participantes et participants à l'étude ont reçu une dose élevée de VE303 (8×10^9 bactéries), 27 une dose faible de VE303 ($1,6 \times 10^9$ bactéries) et 22 un placebo. La prise orale a eu lieu une fois par jour pendant 14 jours. Des récurrences de Cd ont été observées en l'espace de huit semaines chez 13,8% des patientes et patients du groupe traité à dose élevée, chez 37% de ceux du groupe traité à faible dose et chez 45,5% de ceux du groupe placebo. L'effet de restauration du microbiome de VE303 semble être dose-dépendant, car avec la faible dose de bactéries, il n'y avait pas de différence par rapport au placebo en ce qui concerne les récurrences de Cd. La prochaine étape est une étude de phase 3 avec la dose élevée.

Le résultat de cette étude est encourageant. Par rapport à la complexité d'une transplantation fécale, il semble qu'une porte s'ouvre ici pour un traitement peu contraignant et efficace.

JAMA. 2023. doi.org/10.1001/jama.2023.4314.
Rédigé le 17.4.23_MK.

Zoom sur...

Cellules souches humaines

- Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui peuvent continuer à se diviser et ont ainsi le potentiel de se développer par différenciation en différentes cellules spécialisées du corps.
- Le potentiel thérapeutique des cellules souches réside dans leur capacité à remplacer des cellules matures défectueuses et à restaurer des tissus spécialisés (médecine régénérative).
- Les cellules souches sont obtenues à partir d'embryons au stade de blastocyste, de tissus adultes et de sang de cordon ombilical.
- Les cellules souches obtenues à partir d'embryons sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de se développer en cellules des trois feuillets germinaux (ectoderme, endoderme, mésoderme). Elles peuvent donc se développer en presque n'importe quel type de cellule spécialisée.
- Les cellules souches provenant d'organes d'adultes ne sont le plus souvent disponibles qu'en petit nombre. La moelle osseuse, le sang et le tissu adipeux sont les sources de tissus les plus fréquemment utilisées pour leur obtention. Les cellules souches issues de tissus adultes ne sont plus pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles ont perdu leur capacité à se différencier ad libitum. Fait intéressant, la pluripotence peut cependant être restaurée grâce aux facteurs dits OSKM (Oct3/4, Sox2, Klf4 et cMyc).
- Les cellules souches du sang de cordon ombilical et du cordon ombilical sont faciles à obtenir et à conserver. Leur pluripotence est plus élevée que celle des cellules souches adultes, mais n'atteint pas celle des cellules embryonnaires.
- Les cellules souches sont utilisées de façon routinière pour reconstituer la moelle osseuse après des chimiothérapies aplasiantes dans le cas de leucémies et de lymphomes.
- Des essais avec des cellules souches ont déjà été réalisés, avec des succès très variables, pour les maladies suivantes (liste non exhaustive): cardiomyopathies, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cirrhose du foie, arthrose, lésions de la moelle épinière, accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, bronchopneumopathie chronique obstructive, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), brûlures, diabète sucré de type 1, insuffisance ovarienne.

sigtrans. 2022. doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4.

Rédigé le 17.4.23_MK.

Pertinent pour la pratique

AINS, diabète de type 2 et effets indésirables cardiaques

Lors de la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), une grande attention est accordée aux effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux. L'évaluation de la nécessité de prescrire conjointement des inhibiteurs de la pompe à protons et le contrôle de la fonction rénale font partie de la routine.

Une étude danoise a montré que les AINS sont également associés à une décompensation cardiaque en cas de diabète sucré de type 2. Dans le registre national danois, 331 189 patientes et patients atteints de diabète de type 2, chez qui aucune insuffisance cardiaque n'était connue auparavant, ont été répertoriés entre

1998 et 2021. 44,2% étaient des femmes, l'âge médian était de 62 ans. 33,5% présentaient également une hypertension et 8,3% une maladie coronarienne. Au cours de la première année après leur inclusion, 16% des participantes et participants à l'étude se sont vu prescrire un AINS, le plus souvent de l'ibuprofène ou du diclofénac. Après une période d'observation de près de six ans, 23 308 patientes et patients ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque nouvellement survenue. Il y avait une association significative avec la prise antérieure d'AINS (odds ratio 1,43; IC à 95% 1,1–2,0). Cette association était particulièrement évidente en cas d'âge >80 ans, d'HbA_{1c} élevée ou de première prise d'AINS (= jamais pris d'AINS auparavant).

L'étude ne prouve pas que les AINS sont responsables de la survenue d'une insuffisance cardiaque manifeste chez les personnes atteintes de diabète sucré de type 2, d'autant plus que seule une association a été démontrée. Cependant, l'effet cardiotoxique potentiel des AINS peut être expliqué par la rétention liquidienne, le dysfonctionnement endothélial et l'augmentation de la pression artérielle qu'ils provoquent. Même si une causalité claire fait encore défaut, tous les experts et expertes sont unanimes: prudence en cas de diabète sucré de type 2 et de prescription d'AINS!

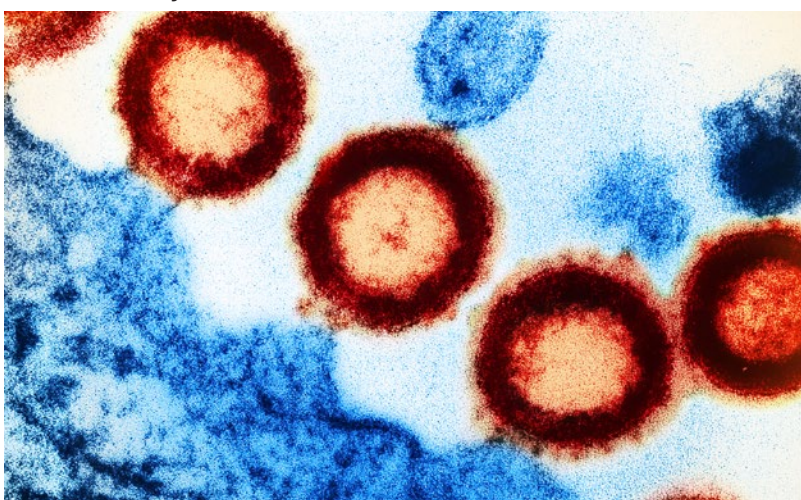
J Am Coll Cardiol.
2023; doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.027.
Rédigé le 15.4.23_MK.

Cela nous a également interpellés

Le syndrome de Sweet: un aperçu clinique

Le syndrome de Sweet est le prototype d'une dermatose neutrophilique rare. La constellation correspondante – lésions cutanées aiguës douloureuses, fièvre et leucocytose – a été décrite pour la première fois en 1964 par le dermatologue Robert Sweet [1]. Une revue systématique de toutes les études de cas et séries de cas publiées depuis lors (539 cas au total) montre ce qui suit [2]: dans la plupart des cas, il s'agit d'un syndrome de Sweet classique (idiopathique), 29% sont associés à une affection maligne et 27% ont une cause médicamenteuse. Les cas associés à une affection maligne concernaient des patientes et patients un peu plus âgés (55 ans en moyenne) – une néoplasie hématologique sous-jacente a le plus souvent été identifiée. Dans les autres formes, les femmes étaient un peu plus souvent concernées (60%, âge moyen 47 ans). Une fièvre a été observée chez 83% des personnes atteintes (donc la plupart, mais pas toutes!). Les lésions cutanées étaient principalement localisées sur les bras, la tête et la nuque. Une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn) était l'association la plus fréquente, mais un chevauchement avec d'autres dermatoses neutrophiliques – par exemple

Cela nous a réjouis



Courtesy, National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Microscopie électronique en transmission: bourgeonnement de particules virales du VIH-1 (rouge) à partir d'une cellule Th9 (bleu).

Guérison du VIH

Jusqu'à présent, une guérison de l'infection par le VIH a été rapportée chez trois personnes. Toutes trois ont reçu une transplantation de cellules souches présentant un défaut du gène CCR5 (récepteur à C-C chimiokine de type 5) (CCR5Δ32/Δ32) dans le cadre d'une hémopathie maligne. Ces cellules souches se différencient ensuite en lymphocytes T qui, en raison de CCR5Δ32/Δ32, ne possèdent plus de récepteur à la surface cellulaire, lequel sert normalement de porte d'entrée pour le VIH dans les lymphocytes T4. Le VIH ne peut plus se multiplier et «meurt».

Il est désormais fait état d'une quatrième patiente séropositive pour le VIH qui, après un traitement aplasiant d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA), a reçu des cellules souches haplo-identiques d'un donneur porteur de l'allèle sauvage de CCR5 pour rétablir sa production de cellules sanguines. Parallèlement, des cellules de sang de cordon ombilical CCR5Δ32/Δ32 lui ont été transplantées, créant ainsi un pool de lymphocytes T CCR5Δ32/Δ32 résistant au VIH. Les réservoirs du VIH ont ainsi été déplétés, la patiente est devenue séronégative pour le VIH et le traitement antirétroviral a pu être arrêté au bout de trois ans sans qu'aucune récurrence du VIH ne se soit produite depuis lors (18 mois).

Trouver des donneurs de cellules souches compatibles qui présentent également une mutation CCR5Δ32/Δ32 est difficile. L'avantage du sang de cordon ombilical est que le dépistage d'une mutation homozygote CCR5Δ32/Δ32 est plus facile dans les banques de sang et qu'il contient des cellules souches qui nécessitent moins de compatibilité pour la transplantation. Toutefois, comme la quantité de cellules souches n'est pas suffisante pour une reconstitution de la moelle osseuse, la transplantation de cellules souches de donneurs compatibles est encore nécessaire en plus, sans que leurs cellules doivent présenter la mutation CCR5Δ32/Δ32.

Il s'agit là d'une nouvelle démonstration convaincante que l'être humain peut être guéri du VIH si l'on parvient à muter le récepteur du VIH CCR5 sur les lymphocytes T.

Cell. 2023, doi.org/10.1016/J.cell.2023.02.030.

Rédigé le 14.4.23_MK.

pyoderma gangrenosum – n'est pas exclu. Les corticoïdes sont le plus souvent efficaces. Dans les cas réfractaires, des médicaments biologiques ont également été utilisés avec succès.

La discussion relative aux cas induits par des médicaments est peu développée dans l'article: l'azathioprine, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et les rétinoïdes ont entre autres été identifiés

comme déclencheurs. Il me semble qu'il y a ici un biais dans la délimitation par rapport aux maladies systémiques et aux formes associées à une affection maligne du syndrome de Sweet.

1 Br J Dermatol. 1964, doi.org/10.1111/j.1365-2133.1964.tb14541.x.
2 Dermatology. 2023; doi.org/10.1159/000530519.
Rédigé le 14.4.23_HU.