► La greffe fécale a montré dans un essai randomisé sa supériorité par rapport aux antibiotiques dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile* (CD). Proposée en traitement de première intention, elle a permis de réduire la mortalité des infections à CD de ribotype 027 ainsi que de guérir des patients atteints de formes graves d'infections à CD d'autres ribotypes. La congélation du microbiote, désormais validée, permet de faciliter sa pratique et des essais utilisant des gélules de microbiote congelé ont démontré leur efficacité. D'autres indications telles que la décolonisation digestive des bactéries multirésistantes sont émergentes et la meilleure connaissance du microbiote digestif permettra de proposer des thérapeutiques ciblées dans de nombreuses indications. ◀

Greffe de microbiote fécal et infections

Mise au point, perspectives

Jean-Christophe Lagier¹, Didier Raoult²

¹Aix-Marseille Université, URMITE, IHU Méditerranée-Infection, UM63, CNRS 7278, IRD 198, Inserm U1095, Campus International UCAD-IRD, BP 1386, CP 18524, Dakar, Sénégal ;
²Aix-Marseille université URMITE, IHU Méditerranée-Infection, UM63, CNRS 7278, IRD 198, Inserm 1095, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France.
didier.raoult@gmail.com

pour cette technique dans les infections à *Clostridium difficile* mais aussi dans d'autres indications, infectieuses ou non [6] (Figure 1). Nous proposons dans cette revue exhaustive une mise au point sur les principales indications (en insistant en particulier sur les indications infectieuses), les aspects de contrôle et de régulation de cette technique (Tableaux I et II) mais également les perspectives futures.

Principales indications

Clostridium difficile

Les infections à *Clostridium difficile* représentent la première cause de diarrhée liée aux soins. Elles touchent en particulier les sujets âgés de plus de 65 ans, notamment dans les structures de moyen ou long-séjour. On évalue à environ à 15 000 par an le nombre de décès causés par cette infection aux États-Unis ou en Europe [7]. En France, selon des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), 1 800 décès ont été associés à une infection à *Clostridium difficile* en 2014. Le taux de rechute est évalué aux environs de 35 %, quel que soit le traitement antibiotique choisi [7]. Van Nood *et al.* ont évalué la supériorité de la greffe fécale dans les colites à *Clostridium difficile* récidivantes [5]. Les résultats qu'ils ont obtenus ont été tellement spectaculaires qu'ils ont arrêté leur protocole après avoir inclus seulement 16 patients, tant la différence entre le groupe de patients traités par antibiotiques et celui de patients greffés était spectaculaire. Dans cette étude randomisée, les auteurs ont comparé un groupe ayant reçu une transplantation fécale par voie duodénale, après réalisation

Les premières traces d'utilisation de la greffe fécale datent du IV^e siècle, en Chine, pour traiter les patients ayant ingéré de la nourriture empoisonnée ou ayant des diarrhées sévères [1]. Dans notre ère, Eiseman, un chirurgien américain, avait utilisé, en 1958, la transplantation fécale pour traiter quatre patients souffrant de colite pseudo-membraneuse alors même que *Clostridium difficile* ne fut cultivé pour la première fois qu'en 1976 [2, 3] (Figure 1). Pour illustrer le caractère relativement anonyme de cette thérapeutique jusqu'à peu, Gough, en 2011, avait rapporté dans une revue exhaustive seulement 317 cas publiés dans la littérature durant les 50 dernières années [4] (Figure 1).

La greffe de microbiote fécal a connu un renouveau extraordinaire à la suite de la publication dans le *New England Journal of Medicine*, en 2013, du premier essai randomisé réalisé par une équipe hollandaise, démontrant la supériorité de cette technique en comparaison avec l'utilisation d'antibiotiques dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile* [5]. À la suite de cette publication, un engouement considérable de la communauté scientifique a été observé

Figure 1. Évolution dans le temps de la greffe fécale. CD : *Clostridium difficile* ; FMT : fecal microbiota transplant ; BHRé : bactéries hautement résistantes émergentes.

d'un lavement, un groupe traité par vancomycine¹ seule et un groupe traité par lavement seulement. L'efficacité après une seule greffe était de 81,3 % et de 93,8 % après la réalisation de deux greffes successives, avec une supériorité significative par rapport aux groupes traités par la vancomycine (30,8 %) ou par lavement seulement (23,1 %). Depuis, les recommandations de la Société européenne de pathologie infectieuse, qui datent de mars 2014, ont inclus cette technique dans l'arsenal thérapeutique dans les formes récurrentes [8]. Récemment, plusieurs publications ont encore considérablement élargi le champ des indications.

Extension récente des indications

L'efficacité et la tolérance de la greffe fécale ont été montrées par Kelly *et al.* chez des patients présentant une immunodépression, initialement considérée comme une des principales limites dans les indications de cette technique [9]. Incluant des patients séropositifs pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), des patients transplantés d'organes et des patients traités par immunosuppresseurs pour cancer ou pour une maladie inflammatoire de l'intestin, les auteurs ont montré l'absence de complications majeures, notamment infectieuses, chez ces patients [9]. En 2015, Lagier *et al.* ont, quant à eux, rapporté l'intérêt de la greffe fécale en première intention

dans des formes graves d'infection liées au ribotype² hypervirulent 027 [10, 11] alors que l'indication était réservée, jusqu'alors, aux formes récurrentes. Lors d'une épidémie survenue dans la région de Marseille, en France, la mortalité observée était de plus de 50 % à un mois et, surtout, près des trois quarts des décès survenaient lors de la première semaine d'évolution, ce qui rendait la stratégie recommandée, qui proposait de ne greffer les patients qu'après 3 récidives, totalement inefficace pour la majorité d'entre eux. Cela a conduit à proposer, pour la première fois, de réaliser des greffes fécales dès le premier épisode, le plus rapidement possible et, dans tous les cas, 7 jours avant l'évolution de l'infection. La voie naso-gastrique a été choisie, car la plus facile à pratiquer, et des antibiotiques ont été prescrits de façon concomitante [10]. Les résultats ont été spectaculaires avec une réduction par cinq du nombre de décès. Environ un tiers des patients a cependant nécessité une seconde greffe fécale [10]. La greffe fécale a également montré son efficacité en première intention dans une série de cas de formes sévères d'infection à *Clostridium difficile*, quel que soit le ribotype [12]. Million *et al.* ont ainsi rapporté l'efficacité de la greffe par voie naso-gastrique chez

¹ La vancomycine est un antibiotique de nature glycopeptidique dont l'activité s'exerce par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne.

² Type déterminé par l'analyse des gènes codant les ARN ribosomiques.

Sang		Selles
Bactéries	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Clostridium difficile</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Vibrio cholerae/Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> Bactéries multirésistantes aux antibiotiques <i>Campylobacter sp.</i>
Virus	VIH HTLV VHB, VHC CMV, EBV	Adénovirus Astrovirus Calicivirus (norovirus, sapovirus) Picornavirus (entérovirus, virus Aichi) Rotavirus VHA, VHE
Parasites	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trichinella sp.</i> Amibiase	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium sp.</i> <i>Cyclospora sp.</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Isospora sp.</i> Microsporidies

Tableau I. Pathogènes qu'il est recommandé de tester par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; HTLV : *human T cell leukemia / lymphoma virus* ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHE : virus de l'hépatite E ; sp. : *species* (d'après [21]).

deux patients pour lesquels une colectomie avait été envisagée [12]. Concernant les formes graves et/ou compliquées, Aroniadis *et al.* ont suivi, dans une étude multicentrique, l'évolution à long terme de 17 patients. Celle-ci fut favorable dans 88,2 % des cas après la réalisation d'une greffe, un seul de leurs patients ayant nécessité la réalisation de deux greffes successives [13]. La limite de ces études demeure l'absence de randomisation mais la différence de mortalité semble tellement conséquente qu'il ne paraît pas éthique de proposer des études randomisées dans ces situations de maladies gravissimes [14].

Décolonisation des bactéries multirésistantes (BMR)

Les infections à bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) et, en particulier, les entérobactéries productrices de carbapénémases³, sont un problème croissant de santé publique en France. Leur prise en charge hospitalière, règlementée par un rapport du Haut Conseil de Santé Publique, comprend des mesures d'isolement renforcé, de *cohorting*⁴ et de dépistages des sujets contacts qui sont excessivement lourdes, coûteuses, voire difficilement applicables [15]. La prise en charge par antibiotiques de ces colonisations est non seulement néfaste mais totalement inutile. Deux cas cliniques, l'un aux Pays-Bas, le second en France, ont, en revanche, montré l'effica-

cité d'une greffe de microbiote fécal dans des cas de colonisation par des *Escherichia coli* et des *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémase [16, 17]. Des études complémentaires sont en cours pour explorer cette piste de traitement [6].

Deux autres cas cliniques, moins convaincants, démontrent que les études cliniques de ce type se développent. Stripling *et al.* ont ainsi rapporté, dans un *case report* (rapport de cas clinique), l'application de la greffe de microbiote fécal à une patiente greffée cœur-rein souffrant d'une colonisation à entérocoques résistants à la vancomycine, concomitante d'une colite à *Clostridium difficile* récidivante. La greffe a permis la guérison clinique de l'infection à *Clostridium difficile* et une diminution de la proportion d'entérocoques résistants à la vancomycine isolés [18]. Wei *et al.* ont également montré l'efficacité de la greffe de microbiote fécal dans cinq cas d'entérite à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [19].

Autres indications

D'autres indications, non infectieuses, ont été proposées. Parmi les principales, on peut citer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et en particulier la maladie de Crohn [6]. De nombreux

³ Les bactéries produisant des carbapénémases sont responsables d'infections sévères pour lesquelles l'activité de ces enzymes rend inactive la quasi-totalité des antibiotiques.

⁴ Un secteur de *cohorting* est une unité dédiée à la prise en charge des patients ayant une colonisation ou une infection nosocomiale.

	Contre-indication absolue	Contre-indication relative
Co-morbidités	Pathologie chronique connue Antécédent de fièvre typhoïde Troubles digestifs dans les 3 mois précédents le don (diarrhée aiguë/chronique)	Antécédent familial de MICI, maladie auto-immune, cancer colique
Traitement médicamenteux	Traitement curatif au long cours	Traitement anti-infectieux dans les 3 mois précédents
Voyages	Séjour intertropical dans les 3 mois précédents Résidence de plusieurs années en zone intertropicale Hospitalisations à l'étranger de plus de 24 heures dans les 12 derniers mois (y compris membres de son entourage)	
Âge	Mineur	> 65 ans
Statut pondéral		IMC > 30

Tableau II. Critères d'inclusion et de non-inclusion des donneurs potentiels. MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; IMC : indice de masse corporelle (d'après [21]).

travaux s'intéressent également aux troubles fonctionnels intestinaux [6]. Cependant, que ce soit dans cette dernière indication ou dans des indications liées à l'axe supposé entre cerveau et microbiote digestif (autisme, maladie de Parkinson, etc.), les niveaux de preuve restent jusqu'à présent nettement moins satisfaisants que dans les indications infectieuses.

Voies d'administration

La meilleure voie d'administration reste difficile à déterminer avec certitude, l'ensemble des critères d'inclusion utilisés dans chaque étude variant significativement. Jusqu'à peu, les lavements, l'instillation par coloscopie, par duodénoscopie ou par sonde naso-gastrique, étaient les voies le plus communément utilisées (Figure 2). Certaines revues de la littérature évoquent une supériorité de la voie basse par rapport aux voies duodénales et naso-gastrique [4]. Cependant, aucune étude randomisée n'a comparé les différentes méthodes d'administration ce qui rend les comparaisons difficiles. Youngster *et al.* ont, quant à eux, trouvé une efficacité supérieure par voie haute [20]. En tout état de cause, le choix de la voie d'administration n'est vraisemblablement pas essentiel. Il doit dépendre du type d'indication et de l'expérience des équipes. La vraie problématique est surtout, comme on l'a vu dans les indications sur les formes graves, de pouvoir proposer rapidement cette thérapie malgré les limites inhérentes à la sélection des donneurs et à l'organisation pratique de la greffe [10, 12].

Régulation, législation

Une des problématiques inhérentes à cette pratique demeure la standardisation des protocoles et sa régulation [7]. En effet, si, dans

les premières grandes séries, la liste des pathogènes détectés pour sélectionner les donneurs était variable, les autorités sanitaires, en particulier aux États-Unis, au Royaume-Uni et en France, ont publié des recommandations de bonnes pratiques encadrant cette méthode. Ainsi, en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a publié en mars 2014, avec une mise à jour en juin 2015, un document donnant un cadre à la transplantation fécale [21], l'objectif principal étant de minimiser la transmission d'un éventuel pathogène qui pourrait être transmis par le greffon. En France, le microbiote fécal est considéré comme un médicament. À ce titre, il doit donc être délivré par la pharmacie hospitalière [21]. La procédure préconisée prévoit une visite de pré-sélection des donneurs, ce qui permet d'éliminer, par exemple, les individus porteurs d'une pathologie chronique digestive ou revenant de zone intertropicale. Outre cet examen clinique, des examens sanguins et de selles doivent être réalisés afin d'exclure toute pathologie ou portage potentiellement transmissible (Tableaux I et II) [21].

Progrès techniques

Réaliser une greffe en utilisant des selles fraîches demeure un *challenge* important en raison du processus de qualification de la matière première qui demeure long et fastidieux, quels que soient les pays [21]. Youngster *et al.* ont résolu ce problème en démontrant, dans une série de cas, l'efficacité de la transplantation fécale utilisant

Figure 2. Une transplantation en pratique. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament.

du microbiote congelé [20]. Ils ont également rapporté des résultats spectaculaires obtenus grâce à l'utilisation de gélules congelées [22]. La mise en condition de ces gélules reste néanmoins complexe, mais le principe prouvant l'efficacité de cette voie d'administration est désormais démontré. Dans un essai randomisé, incluant 219 patients atteints de colites récurrentes à *Clostridium difficile* (108 étant traités par microbiote préalablement congelé et 111 par microbiote frais), Lee *et al.* ont récemment rapporté l'absence d'infériorité de la congélation préalable par rapport à la matière fraîche, avec une efficacité clinique de respectivement 83,5 % et 85,1 % [23]. L'utilisation de microbiote congelé devrait donc prochainement devenir la règle dans la plupart des centres pratiquant la greffe de microbiote fécal [24]. Certaines équipes travaillent parallèlement sur des suspensions microbiennes. Une des études les plus abouties a été réalisée par Orenstein *et al.* qui ont testé avec succès une suspension microbienne, appelée RBX2660 [25].

Effets secondaires

Les effets secondaires sont rares et le plus souvent modérés comme le montre une récente revue ayant analysé 1 555 greffes fécales dont

1 190 réalisées pour infections à *Clostridium difficile* [26]. La plupart des effets secondaires observés sont surtout digestifs avec environ 75 % des patients qui présentent des diarrhées et 50 % qui déclarent avoir des douleurs abdominales dans les heures suivant la transplantation fécale. Un faible nombre de patients disent souffrir de constipation à la suite de la greffe. Les effets secondaires graves comme des bactériémies causées par des entérobactéries, parfois fatales, ou des perforations intestinales, sont rares [26, 27]. Deux cas d'infections à norovirus⁵ ont été documentés [26]. Un cas de prise de poids a été publié [28] ce qui a conduit à préconiser d'éviter d'utiliser le microbiote d'individus ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 [21]. Un cas mortel de pneumopathie par aspiration (*aspiration pneumonia*) a été récemment décrit [29]. Enfin, un cas d'œdème aigu du poumon apparu quelques heures après la greffe, a été rapporté. Les auteurs ont suggéré

⁵ Les norovirus sont des virus de la famille des *Caliciviridae* à l'origine de gastroentérites.

qu'une surcharge cardiaque, due au volume de l'infusé (dilué avec du sérum physiologique) pouvait en être la cause [10]. Enfin, en fonction de la voie d'administration préconisée, le risque anesthésique est à évaluer. En effet, l'un des avantages du lavement (sans coloscopie) ou de la voie naso-gastrique est l'absence de nécessité de pratiquer une anesthésie avant la greffe. Les effets secondaires de la transplantation fécale sont donc, à court et moyen termes, très limités.

Perspectives

La création de banques de microbiotes, qui est déjà initiée, sera une étape indispensable au développement de la pratique [30]. Si l'approche empirique, utilisant un microbiote entier, demeure la principale méthode qui a prouvé jusqu'à présent son efficacité, une meilleure connaissance des bactéries à l'origine de différentes pathologies permettra probablement d'envisager un traitement les ciblant spécifiquement. À titre d'exemple, il a récemment été montré que des souches toxigènes de *Clostridium butyricum* étaient associées à l'entérocolite ulcéronécrosante [31]. On peut donc imaginer que réguler spécifiquement le microbiote du patient pourrait améliorer sa pathologie. Le rôle suggéré de *Faecalibacterium prauznitsii* dans la maladie de Crohn et sa déplétion possible permettent d'envisager de nouvelles applications ciblées pour la greffe fécale [32, 33]. En complément de la régulation de l'espèce bactérienne impliquée dans une pathologie particulière, l'administration, dans un essai randomisé, de spores non toxigènes de *Clostridium difficile* à des patients présentant des infections récurrentes à cette bactérie, a démontré son efficacité ouvrant ainsi une voie de traitement spécifique [34].

La *culturomics* [37] (→), une méthode d'étude du microbiote digestif par culture, révolutionne la caractérisation de la partie cultivable de ce microbiote [35]. Seule la culture pure d'un microorganisme permet d'étudier sa virulence et ses interactions avec les autres bactéries de son écosystème et avec son hôte. Cultiver des nouvelles bactéries, disponibles pour l'ensemble de la communauté scientifique, ainsi que séquencer leur génome, permettront de disposer de bactéries à l'origine de différentes pathologies, isolées. Les découvertes récentes sur le caractère immunomodulateur de certaines bactéries du tube digestif dans certains types de cancer [38] (→) n'ont été rendues possible que grâce à la culture de ces bactéries. Il est donc nécessaire d'étendre notre connaissance de ce répertoire [36], ce qui permettra de définir des thérapies ciblées.

Conclusion

Les nombreuses perspectives de la greffe fécale demeurent enthousiasmantes. Cependant, nous n'avons actuellement que peu de données, à long terme, sur les conséquences de la modification du microbiote, notamment en termes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de troubles fonctionnels intestinaux. Malgré

la recherche (criblage) très large de pathogènes qui est recommandée chez les donneurs par la plupart des autorités sanitaires, la transmission d'infections occultes ne peut être totalement éliminée. De larges cohortes de suivi au long terme permettront d'obtenir des données exhaustives à ce sujet. ♦

SUMMARY

Fecal microbiota transplantation: indications and perspectives

Fecal transplantation demonstrated in a randomized trial its superiority compared to antibiotics in recurrent *Clostridium difficile* (CD) infections. Used in first-line treatment, it has reduced the mortality of patients suffering of CD infections caused by ribotype 027 and made it possible to cure patients with severe manifestations of CD infections caused by other ribotypes. The use of frozen microbiota, now validated, facilitates fecal microbiota transplantation. In addition, the frozen microbiota capsules have proven their efficiency. Other indications such as the digestive decolonization of multidrug-resistant bacteria are emerging. Finally, a better knowledge of the gastrointestinal microbiota will lead in the future to new targeted therapies in many indications. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1755-6.
2. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958 ; 44 : 854-9.
3. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation : current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol* 2015 ; 8 : 285-91.
4. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 994-1002.
5. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 407-15.
6. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, et al. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 1119-25.
7. Lagier JC. Faecal microbiota transplantation : from practice to legislation before considering industrialization. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 1112-8.
8. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 (suppl 2) : 1-26.
9. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1065-71.
10. Lagier JC, Delord M, Million M, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route : a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015 ; 34 : 1597-601.

RÉFÉRENCES

11. Lagier JC, Dubourg G, Cassir N, et al. *Clostridium difficile* 027 emerging outbreak in Marseille, France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 ; 34 : 1339-41.
12. Million M, Hocquart M, Seghboyen JM, et al. Faecal microbiota transplantation as salvage therapy for fulminant *Clostridium difficile* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015 ; 46 : 227-8.
13. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated *Clostridium difficile* infection : A multicenter experience. *J Clin Gastroenterol* 2016 ; 50 : 398-402.
14. Lagier JC, Raoult D. Deadly infectious diseases such as Ebola : the parachute paradigm. *Clin Microbiol Infect* 2015 ; 21 : 389-90.
15. Haut conseil de la Santé Publique. *Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé)*. Paris : HCSP, 2013 : 1-79.
16. Singh R, van NE, Nieuwdorp M, et al. Donor feces infusion for eradication of extended spectrum beta-Lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 977-8.
17. Lagier JC, Million M, Fournier PE, et al. Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2015 ; 90 : 173-4.
18. Stripling J, Kumar R, Baddley JW, et al. Loss of vancomycin-resistant enterococcus fecal dominance in an organ transplant patient with *clostridium difficile* colitis after fecal microbiota transplant. *Open Forum Infect Dis* 2015 ; 2 : ofv078.
19. Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *BMC Infect Dis* 2015 ; 15 : 265.
20. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors : a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 1515-22.
21. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques, juin 2015, actualisation de la version de mars 2014*. Paris : ANSM, 2015.
22. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014 ; 312 : 1772-8.
23. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection : a randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 142-9.
24. Malani PN, Rao K. Expanded evidence for frozen fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection : A fresh take. *JAMA* 2016 ; 315 : 137-8.
25. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, et al. Safety and durability of RBX2660 (microbiota suspension) for recurrent *Clostridium difficile* infection : results of the PUNCH CD study. *Clin Infect Dis* 2015 ; civ938.
26. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant : a review of the literature. *J Hosp Infect* 2016 ; 92 : 117-27.
27. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59 : 319.
28. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2015 ; 2 : ofv004.
29. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 136-7.
30. Costello SP, Tucker EC, La Brooy J, et al. Establishing a fecal microbiota transplant service for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2016 ; 62 : 908-14.
31. Cassir N, Benamar S, Khalil JB, et al. *Clostridium butyricum* strains and dysbiosis linked to necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1107-15.
32. Quevrain E, Maubert MA, Michon C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016 ; 65 : 415-25.
33. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16731-6.
34. Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxicogenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 313 : 1719-27.
35. Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, et al. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2015 ; 28 : 237-64.
36. Vétizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015 ; 350 : 1079-84.
37. Lagier JC, Raoult D. *Culturomics* : une méthode d'étude du microbiote humain. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 923-5.
38. Vétizou M, Daillere R, Zitvogel L. Microbiote intestinal et réponses aux thérapies anti-tumorales. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 974-82.

TIRÉS À PART
D. Raoult

12th
EPNS CONGRESS
Lyon • France • 2017

June 20-24, 2017

« Lifelong course of diseases of the child's nervous system »

October 1st, 2016 : Opening call for abstracts
December 1st 2016 : Registration and Accommodation booking opens
January 15th, 2017 : deadline for abstract submission