

Transplantation de Microbiote Fécal dans la prévention des complications après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne

Paris, St Louis
20/10/2022

Journée
scientifique
SFGM-TC

Titre abrégé : « TMF-allo »

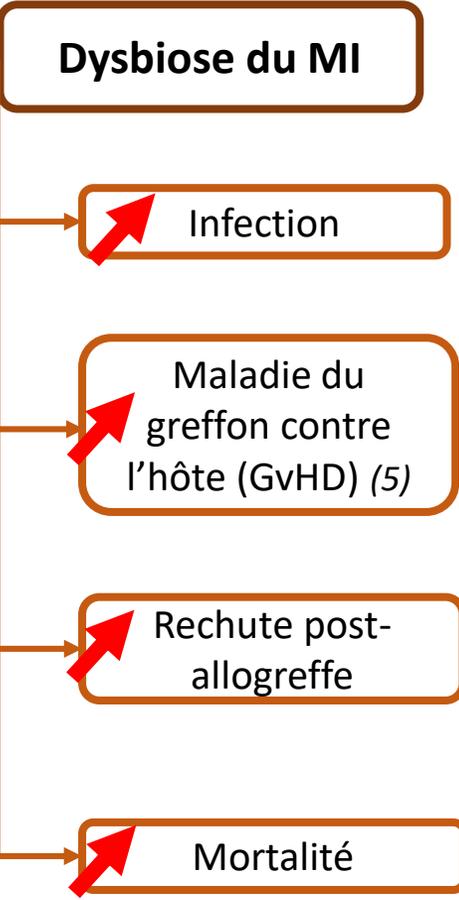
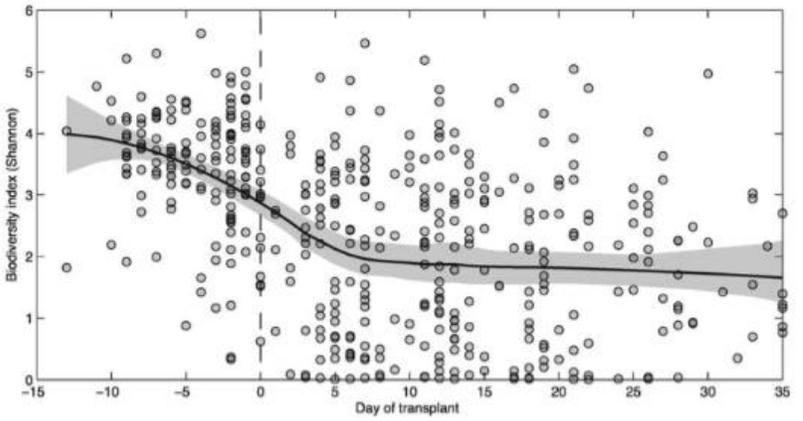
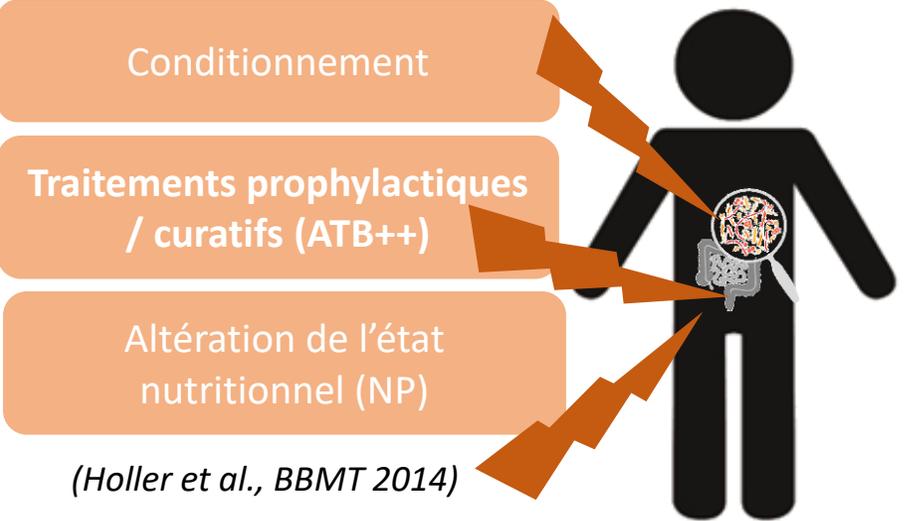
Protocole multicentrique SFGM-TC

Code étude : PHRC-N 2018 BAY

Promoteur : CHU de Clermont-Ferrand

- **Investigateur coordinateur:** Pr Jacques-Olivier BAY (CHU Clermont-Ferrand)
- **IP associés :** Pr Stéphanie NGUYEN (La Pitié Salpêtrière, Paris)
Dr Aurélie RAVINET (CHU Clermont-Ferrand)
- **ARC coordinateur :** Alexandrine CORRIGER (CHU Clermont-Ferrand)





Microbiote intestinal et allogreffe de CSH

- ATB favorise émergence de pathogènes => augmentation du risque de bactériémie (Taur et al., 2012).
- Dysbiose du MI augmente le risque de GVH (ex: faible proportion de Blautia associée à une augmentation du taux de mortalité liée à la GVH) (Jenq et al., 2015).
- GVH aggrave la perte de diversité du MI (Jenq et al., 2012).
- Certaines bactéries diminuent risque de rechute (ex: Eubacterium limosum: HR 0,82 – p=0,009) (Peled et al., 2017).
- Faible diversité du MI →
 - Diminution OS à 3 ans (36% vs 67% si forte diversité, p= 0,019)
 - Augmentation TRM à 3 ans (53% vs 9% si forte diversité – p=0,003) (Taur et al., 2014).

Figure issue de la publication de Taur et al., Clinical Infectious Disease, 2012.

Transplantation de Microbiote Fécal (TMF)

- Efficacité largement démontrée dans la dysbiose induite par les infections à *Clostridioides difficile* (80-90% de succès).
- Efficacité et tolérance également démontrées chez les patients immunodéprimés et chez les allogreffés.



TMF et allo-CSH dans le cadre de la GVH

Auteurs	Objectif	Nb de patients	Voie TMF	Principaux résultats
Kakihana et al., 2016	Traitement GVH cortico-résistante ou cortico-dépendante	4	SNG	3 réponses complètes et 1 réponse partielle, diminution corticoïdes pour tous
Spindelboeck et al., 2017	Traitement GVH cortico-résistante sévère	3	Coloscopie	Restauration de la diversité du MI, amélioration des diarrhées
DeFilipp et al., 2018	Evaluer la tolérance	13	Capsules	Un seul EI à type de douleurs abdominales, amélioration pour tous de la diversité du MI
Qi et al., 2018	Traitement GVH digestive aigue cortico-résistante	8	SNJ	Amélioration des symptômes pour tous les patients, amélioration de la diversité du MI, amélioration de la SSP à 3 mois (38% versus 0% en l'absence de TMF, p=0,003)
Taur et al., 2018	Evaluer faisabilité TMF autologue et efficacité sur la diversité	14	Lavement	Amélioration de la diversité, meilleure récupération des bactéries commensales après antibiotiques
Battipaglia et al., 2019	Eradication des BMR	10	SNG ou lavement	Décolonisation pour 7 patients sur 10
Van Lier et al., 2020	Traitement GVH cortico-résistante ou dépendante	15	SNG	10 réponses complètes
Goeser et al., 2021	Traitement GVH digestive aigue cortico-résistante	11	SNG ou capsules	Amélioration des diarrhées post-TMF et grades GVH Bonne tolérance (pas d'EI sévère)
Spindelboeck et al., 2021	Traitement GVH digestive aigue cortico-résistante	9	Coloscopie	4 réponses /9 (présence ATB chez patients pas en RC). Meilleure OS 2ans chez répondeurs (p = 0.017). Bonne tolérance (1 infection en lien avec administration TMF)

HYPOTHÈSE DE L'ÉTUDE

Conditionnement

Traitements prophylactiques / curatifs (ATB++)

Altération de l'état nutritionnel (NP)

(Holler et al., BBMT 2014)



Restauration diversité du MI en post-allogreffe immédiat



Dysbiose du MI

Infection

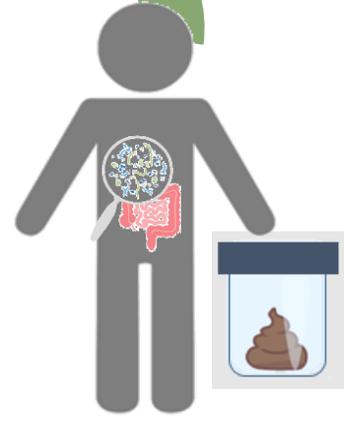
Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) (5)

Rechute post-allogreffe

Mortalité



Transplantation de microbiote fécal (TMF)



Donneur sain

DESIGN DE L'ÉTUDE

- RIPH1. Etude de phase II, ouverte, prospective, multicentrique, randomisée, parallèle.

Lieux de l'étude et objectif de recrutement

VOLONTAIRES SAINS / DONNEURS DE SELLES

- Plateforme d'Investigation Clinique / Centre d'Investigation Clinique - Inserm 1405, CHU de Clermont Ferrand

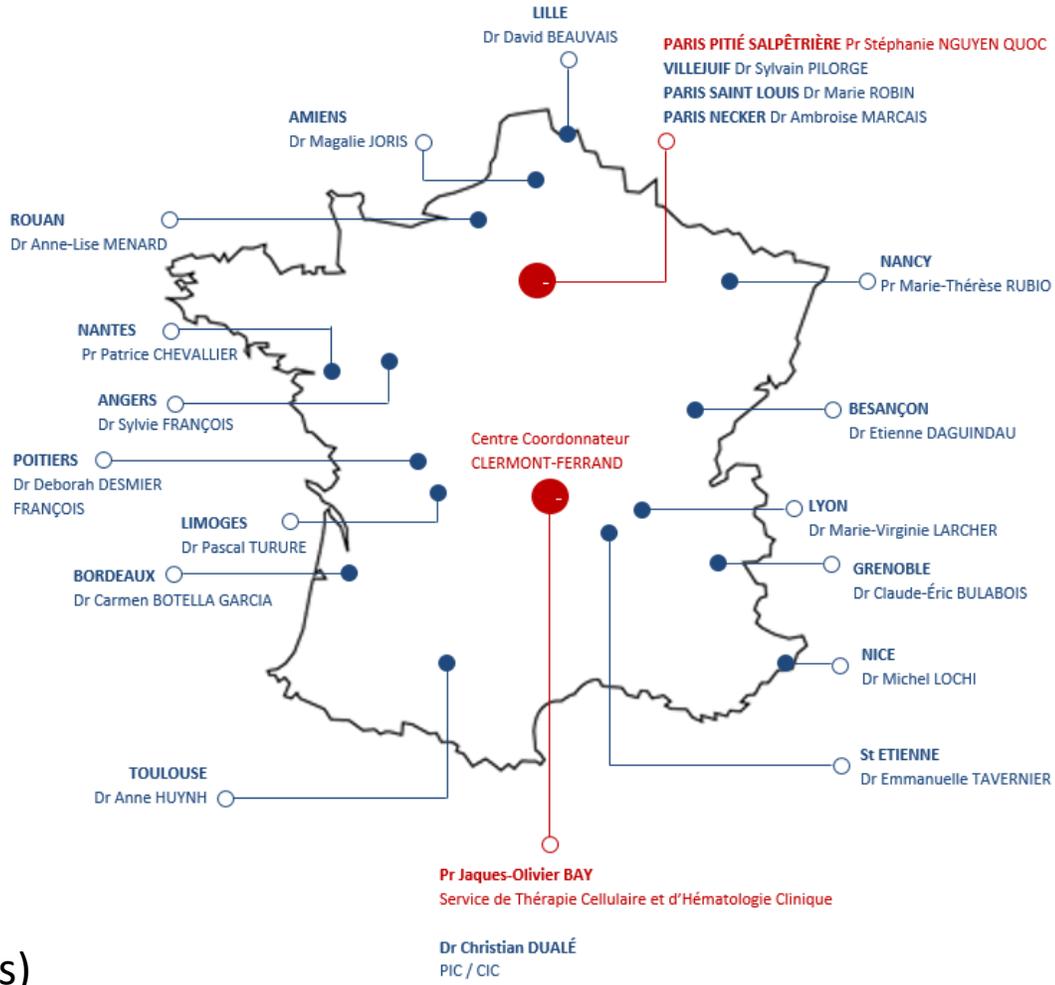
- 60 volontaires sains screenés
- 15 volontaires sains retenus

→ obtenir 60 produits de TMF (1 don de selle = 2 produits de TMF)

PATIENTS / RECEVEURS

- Services d'hématologie clinique membres de la SFGM-TC (20 centres)

- 75 patients inclus par bras
- 60 patients randomisés par bras



Durée de recrutement: 36 mois.
Suivi: 24 mois.
Durée totale: 60 mois.

Objectif principal : évaluer efficacité de la TMF sur la GRFS à 1 an.

GRFS = Graft-versus-host disease free, Relapse-Free Survival (taux de patients allogreffés vivants qui ne présentent ni GVH ni rechute)

Objectifs secondaires

- **La survie globale, la survie sans progression** à 1 an et 2 ans.
- **L'évolution hématologique :**
 - La reconstitution hématopoïétique et l'incidence de prise de greffe.
 - L'incidence et la gravité des GvH aiguës et chroniques.
 - La TRM (Transplant-Related Mortality).
- **L'évolution des infections :**
 - Les taux d'infections sévères.
 - L'effet de la TMF sur les BMR (Bactéries Multi-Résistantes) et les BLSE (Beta-Lactamases à Spectre Etendu).
 - L'incidence cumulative d'infection à Clostridioides difficile.
- **La tolérance et la sécurité de la TMF** réalisée en post-allogreffe.
- **L'évolution de la composition et de la diversité du microbiote** chez tous les patients allogreffés, recevant une TMF ou non.

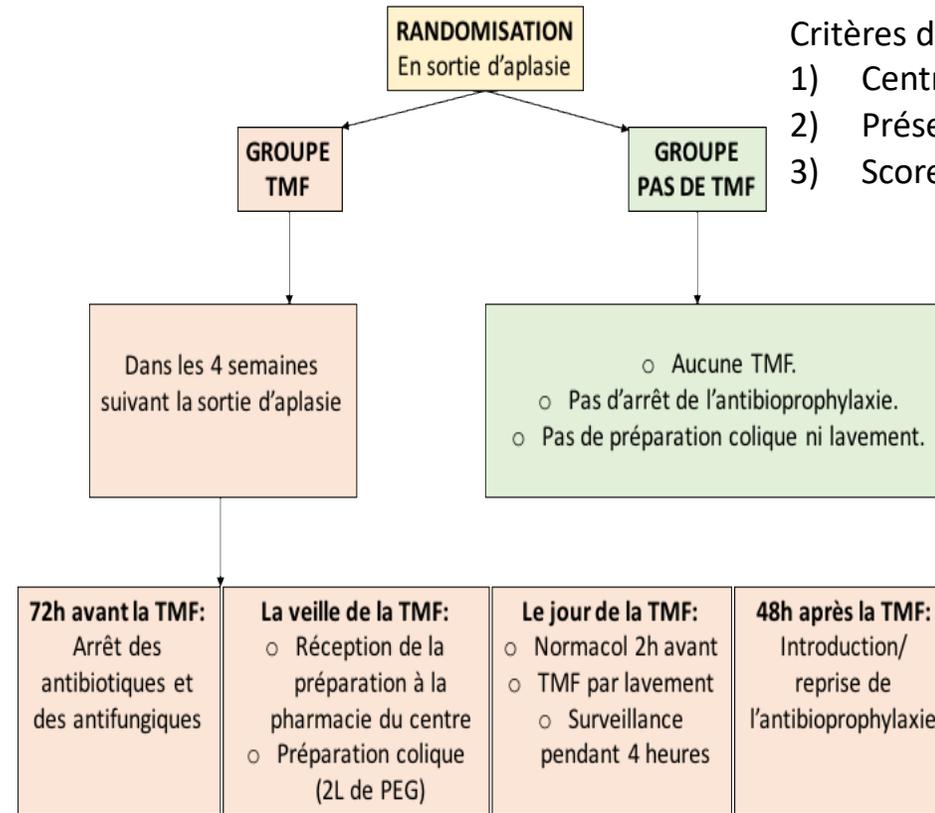
CRITERES D'INCLUSION

- 18 ans ou plus
- Pathologie hématologique maligne contrôlée
- Conditionnement de type myélo-ablatif
- Allogreffe en cellules souches périphériques, quel que soit le type de donneur (sauf sang de cordon)

CRITERES DE NON INCLUSION

- Statut de progression tumorale au moment de l'allo-CSH
- Incontinence fécale
- Affection concomitante grave et non contrôlée
- Participant à un autre essai clinique évaluant la technique de greffe (traitement préventif et curatif de la GVH et l'efficacité d'une TMF dans une autre indication.)
- Antécédents d'un autre cancer évolutif ou survenu dans les trois années précédentes (hors carcinome baso-cellulaire)

PRODUIT EXPERIMENTAL : TMF



- Critères de stratification :
- 1) Centre
 - 2) Présence de SAL : OUI ou NON
 - 3) Score d'Armand (DRI) : 4 scores

PAS DE RANDOMISATION SI : Incontinence fécale, mucite ou colite sévère, diarrhées ou hémorroïdes douloureuse, GVH hyper aigue / overlap syndrome avant la sortie d'aplasie, infection non contrôlée

COMMENT PROPOSER L'ETUDE

- Prévoir un teaser : affiches dans salles d'attente →
- Parler bienfaits du microbiote sain avec les patients!
Site internet GFTF / webinaires
- Prendre le temps : si possible / nécessaire revoir le patient après la cs pré-allo
- Bien informer tous les professionnels de santé (IDE++)



CS SFGM-TC - 27/09/2022

Participez à la recherche en santé

Version 1 du 17/09/2021



LE MICROBIOTE INTESTINAL

- Ensemble des micro-organismes retrouvés au sein du tube digestif
- Nombreuses fonctions essentielles pour l'organisme
- Un **déséquilibre du microbiote** est retrouvé dans de nombreuses pathologies dont les maladies hématologiques

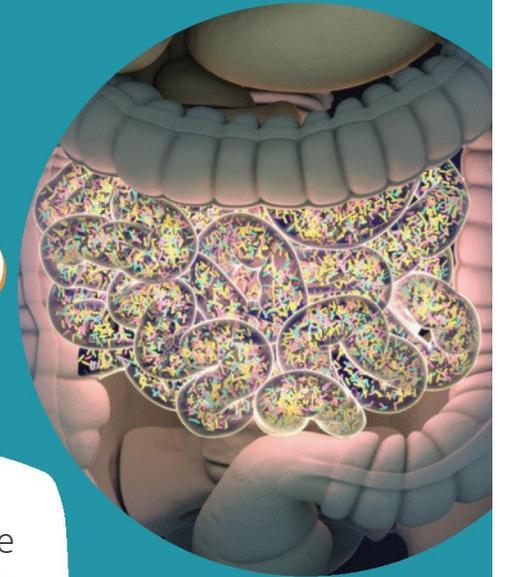
Le CHU de Clermont-Ferrand propose [l'étude clinique](#) :

TMF-Allo

LE BUT DE L'ÉTUDE

Améliorer la réussite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec le microbiote fécal

SI VOUS SOUHAITEZ PLUS D'INFORMATIONS, PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN



- **Modification substantielle n°2** : fin d'année 2022 (idéalement avant l'ouverture des centres) CRB / service clinique en charge de la sérothèque, changements d'IP et mise à jour des documents et circuits de l'étude, [donneurs : monkeypox \(lettre ANSM sept 2022\)](#)
- **Comité indépendant** : première réunion octobre 2022 au démarrage de l'étude

- **Ouverture des premiers centres fin 2022 / début 2023**
 - Nous contacter en amont :
 - Sérologies patient ↔ Produits de TMF disponibles

Sérologies	Produit de TMF	Patients
CMV	-	- ou +
EBV	+	+
Toxoplasmose	-	- ou +

- **Merci!**

Investigateur principal coordonnateur

Pr Jacques-Olivier BAY

Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing, 2^{ème} étage
1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 750 074 / Fax : 04 73 755 348
e-mail : jobay@chu-clermontferrand.fr

Investigateur principal associé

Pr Stéphanie NGUYEN

Service d'Hématologie Clinique
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
1 Avenue Claude Vellefaux, 75013 Paris
Tél : 01 42 16 28 23 / Fax : 01 42 16 28 48
e-mail : stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr

Co-investigateur référent

Dr Aurélie RAVINET

Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing, 2^{ème} étage
1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 750 065 / Fax : 04 73 755 348
e-mail : aravinet@chu-clermontferrand.fr

ARC coordonnateur

Alexandrine CORRIGER

Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing, 2^{ème} étage
1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 750 771 / Fax : 04 73 752 291
e-mail : acorriger@chu-clermontferrand.fr

Biostatisticien

Bruno PEREIRA

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3^{ème} étage
58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 754 964
e-mail : bpereira@chu-clermontferrand.fr

Data manager

Aurélie CABRESPINE

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3^{ème} étage
58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 754 042
e-mail : acabrespine@chu-clermontferrand.fr

Promoteur

CHU de Clermont-Ferrand

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Clermont-Ferrand
58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 751 195 / Fax : 04 73 754 730
Référént Projet : Estelle DAVOUST
Tél : 04 73 752 465
e-mail : edavoust@chu-clermontferrand.fr

Merci de votre attention

