

Transplantation de Microbiote Fécal dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne

Titre abrégé : TMF-allo

Version 5 en date du 14/10/2021

Code Promoteur : PHRC-N 2018 BAY N° EudraCT : 2020-000673-24

<b>Promoteur</b>	<b>CHU de Clermont-Ferrand</b> 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
<b>Investigateur coordonnateur</b>	<b>Pr Jacques-Olivier BAY</b> Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte CHU de Clermont-Ferrand - site Estaing, 2 <sup>ème</sup> étage 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 750 074 / Fax : 04 73 755 348 / e-mail : <a href="mailto:jobay@chu-clermontferrand.fr">jobay@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>Investigateur principal associé</b>	<b>Pr Stéphanie NGUYEN</b> 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 : <a href="mailto:stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr">stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr</a>
<b>Co-investigateur référent</b>	<b>Dr Aurélie RAVINET</b> Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte CHU de Clermont-Ferrand - site Estaing, 2 <sup>ème</sup> étage 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 750 065 / Fax : 04 73 755 348 / e-mail : <a href="mailto:aravinet@chu-clermontferrand.fr">aravinet@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>ARC coordonnateur</b>	<b>Dr Alexandrine CORRIGER</b> Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte CHU de Clermont-Ferrand - site Estaing, 2 <sup>ème</sup> étage 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 750 771 / Fax : 04 73 752 291 / e-mail : <a href="mailto:acorriger@chu-clermontferrand.fr">acorriger@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>Biostatisticien</b>	<b>Dr Bruno PEREIRA</b> Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3 <sup>ème</sup> étage 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 754 964 / e-mail : <a href="mailto:bpereira@chu-clermontferrand.fr">bpereira@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>Data manager</b>	<b>Dr Aurélie CABRESPINE</b> Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3 <sup>ème</sup> étage 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 754 042 / e-mail : <a href="mailto:acabrespine@chu-clermontferrand.fr">acabrespine@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>Lieux de réalisation de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Services d'hématologie clinique membres de la SFGM-TC</li> <li>• Plateforme d'Investigation Clinique / Centre d'Investigation Clinique - Inserm 1405, CHU de Clermont-Ferrand</li> </ul>

**RESUMÉ**

<b>PROMOTEUR</b>	CHU de Clermont-Ferrand
<b>INDICATION</b>	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myélo-ablatif pour hémopathie maligne.
<b>TITRE</b>	<b>TMF-allo : Transplantation de Microbiote Fécal</b> en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte après <b>allogreffe</b> de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne.
<b>COORDONNATEUR</b>	<b>Pr Jacques-Olivier BAY</b> Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte CHU de Clermont-Ferrand - site Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac 63000 Clermont-Ferrand Tél : 04 73 750 074 / Fax : 04 73 755 348 E-mail : <a href="mailto:jobay@chu-clermontferrand.fr">jobay@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>NOMBRE DE CENTRES</b>	20 centres de greffe de cellules souches hématopoïétiques et un centre pour le recrutement des donneurs de selles.
<b>METHODOLOGIE DE L'ETUDE</b>	Etude de phase II, ouverte, prospective, multicentrique, randomisée. Les patients seront randomisés en deux groupes : TMF <i>versus</i> pas de traitement.
<b>RATIONNEL</b>	L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est la seule option curative pour de nombreuses hémopathies malignes. Cependant, cette thérapeutique peut provoquer de nombreuses complications telles que la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et les infections qui représentent une cause majeure de morbidité, de mortalité et d'altération de la qualité de vie. Au cours de l'allogreffe, de nombreux traitements peuvent avoir un impact négatif sur l'homéostasie du microbiote intestinal (MI) et l'analyse de la littérature suggère que cette dysbiose est étroitement associée au risque de GVH et augmente le taux de mortalité post-allogreffe, mais aussi le taux de rechute. La correction de la dysbiose est maintenant possible grâce à la Transplantation de Microbiote Fécal (TMF), qui a montré son efficacité dans le traitement des infections à <i>clostridium difficile</i> , y compris chez les patients immunodéprimés. A ce jour, quelques études pilotes ont été réalisées pour évaluer la tolérance de la TMF et son impact chez des patients allogreffés présentant pour certains une GVH digestive aiguë (grade II-IV). Les taux de réponse en cas de GVH sont très intéressants et aucun effet indésirable sévère attribué à la TMF n'a été noté (Kakahana <i>et al.</i> , Blood 2016 ; Spindelboeck <i>et al.</i> , Hematologica 2017 ; Defilipp <i>et al.</i> , Blood 2018). Ainsi, la TMF offre une option thérapeutique potentielle pour la GVH aiguë. La manipulation du MI par TMF pourrait influencer le système immunitaire, restaurer la dysbiose intestinale, et prévenir ainsi la GVH. Ces hypothèses doivent être confirmées par une étude randomisée de phase II à plus grande échelle.

<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>	Évaluer l'impact de la TMF allogénique <i>versus</i> pas de traitement sur le taux de GRFS ( <i>Graft-versus-host disease-free, Relapse-Free Survival</i> ) à 1 an des patients traités par une allogreffe avec conditionnement myéloablatif (MAC) pour une pathologie hématologique maligne
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES</b>	<p>Les objectifs secondaires sont d'évaluer les effets de la TMF sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie globale, la survie sans progression à 1 an et 2 ans.</li> <li>- L'évolution hématologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>o La reconstitution hématopoïétique et l'incidence de prise de greffe.</li> <li>o La TRM (<i>Transplant-Related Mortality</i>).</li> </ul> </li> <li>- L'incidence et la gravité des GvH aiguës et chroniques.</li> <li>- L'évolution des infections : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Les taux d'infections sévères (définies selon le score GREFIG).</li> <li>o L'effet de la TMF sur les BMR (Bactéries Multi-Résistantes) et les BLSE (Beta-Lactamases à Spectre Étendu).</li> <li>o L'incidence cumulative d'infection à <i>Clostridium difficile</i>.</li> </ul> </li> <li>- La tolérance et la sécurité de la TMF réalisée en post-allogreffe.</li> <li>- L'évolution de la composition et de la diversité du microbiote chez les patients allogreffés, recevant une TMF ou non.</li> </ul>
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant 18 ans ou plus,</li> <li>- Homme ou femme,</li> <li>- Affilié à un organisme de sécurité sociale,</li> <li>- Recevant une allogreffe de CSH pour une pathologie hématologique maligne,</li> <li>- Avec un conditionnement de type myélo-ablatif, une greffe de cellules souches périphériques, quel que soit le type de donneur (sauf sang de cordon),</li> <li>- Patient ayant signé le consentement éclairé.</li> </ul>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient présentant un statut de progression tumorale au moment de l'allo-CSH,</li> <li>- Patient dans l'incapacité de comprendre le protocole (barrière linguistique, difficultés cognitives),</li> <li>- Antécédents d'un autre cancer évolutif ou survenu dans les trois années précédentes (hors carcinome baso-cellulaire),</li> <li>- Patient atteint d'une affection concomitante grave et non contrôlée (insuffisances cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire sévères, sepsis grave),</li> <li>- Incontinence fécale,</li> <li>- Patient participant à un autre essai clinique évaluant la technique de greffe incluant le type de greffon, le type d'immunosuppression, le traitement préventif et curatif de la GVH, l'efficacité d'une TMF dans une autre indication.</li> <li>- Femmes enceintes</li> <li>- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</li> </ul>
<b>CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAL</b>	Taux de GRFS à 1 an.

<p><b>CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES</b></p> <p><b>(Le J0 étant le jour de la greffe)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause sera évaluée à 1 an et 2 ans. La survie sans progression définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de la rechute de la maladie sera également évaluée à 1 an et 2 ans.</li> <li>- La durée d'aplasie (en jours) sera précisée à partir des résultats de l'hémogramme quotidien.</li> <li>- L'incidence de prise de greffe sera faite par mesure du chimérisme (déterminé par biologie moléculaire) à J30, J60, J90, J180, J360 et J720.</li> <li>- La survenue d'une GVH sera notifiée toutes les semaines jusqu'à J30 au minimum ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270, J360, J540 et J720. Seront précisés la localisation, le grade (II à IV), le traitement instauré et l'existence ou non d'une résistance à ce traitement.</li> <li>- La TRM (<i>Transplant-Related Mortality</i>) sera évaluée à 6 mois, 1 an et 2 ans.</li> <li>- L'incidence cumulative des infections bactériennes, virales ou fongiques sera évaluée à 1 an. Les complications infectieuses seront relevées toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis J270 et J360.</li> <li>- L'effet de la TMF sur les BMR, les BLSE, et le <i>Clostridium difficile</i> sera évalué à 1 an par l'évaluation de la persistance ou de la disparition de la bactérie colonisante après la TMF chez les patients portant ce type de bactérie avant la transplantation.</li> <li>- La tolérance et la sécurité de la TMF : Tout événement indésirable pouvant être en lien avec la TMF devra être signalé, en particulier les douleurs abdominales, les troubles du transit, les translocations bactériennes, ... Une évaluation de l'incidence cumulative des diarrhées aura lieu à 6 mois post-allogreffe.</li> <li>- Une analyse du microbiote en ARNr16S sera réalisée chez tous les patients allogreffés quel que soit leur groupe de traitement, sur un prélèvement de selles réalisé avant le début du conditionnement de l'allo-CSH, avant la TMF, puis à 30 jours, 90 jours et 360 jours après la sortie d'aplasie. Une analyse du microbiote des donneurs de selles sera également réalisée.</li> <li>- La qualité de vie des patients sera évaluée par un questionnaire de 30 questions (EORTC-QLQ-C30) à remplir par le patient à l'inclusion, puis à J30, J90, J180, J360 et J720.</li> </ul>
<p><b>NOMBRE DE PATIENTS</b></p>	<p>150 patients doivent être inclus et 120 patients seront randomisés s'ils respectent les critères d'inclusion au moment de la sortie d'aplasie. Les patients seront randomisés en 2 groupes : TMF <i>versus</i> pas de TMF.</p>
<p><b>ANALYSE STATISTIQUE</b></p>	<p>Selon les données de la base de données de la SFGM-TC (entre 2013 et 2016) et de la littérature (Holtan <i>et al.</i>, Blood 2015), le taux actuel de GRFS à 1 an (MAC) est d'environ 40%. Nous décidons de rejeter un taux inférieur à 40% et d'accepter un taux supérieur à 60%. Ainsi, avec un test de significativité unilatéral (<math>\alpha=0.05</math> ; <math>\beta=0.10</math>), le nombre minimum de patients à inclure est de 60 par bras. La TMF allogénique</p>

	<p>sera considérée comme un traitement acceptable si la GRFS à un an est observée pour 31 (/60) patients ou plus (c'est-à-dire si 31/60 patients ou plus ne présentent ni GvHD ni rechute). Tenant compte du nombre potentiel de patients qui seront inclus mais non randomisables du fait de critères d'exclusion au moment de la randomisation (réalisée en sortie d'aplasie), 150 patients doivent être inclus (75/bras) afin de randomiser 120 patients (60 par bras).</p> <p>L'analyse statistique considérera 1) une analyse en intention de traiter pour tous les patients randomisés (c'est-à-dire évaluables), 2) une analyse per-protocole uniquement pour les patients randomisés ayant bien reçu leur traitement alloué (c'est-à-dire dans le bras TMF, patients ayant bien gardé la TMF au moins 30 minutes).</p> <p>Un relevé des toxicités aiguës sera effectué à 3 mois et transmis au comité indépendant de suivi.</p>
<b>CRITERES D'ARRET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrait du consentement par le patient.</li> <li>- Décision du promoteur et/ou du comité indépendant de suivi s'il est constaté un excès de mortalité ou de toxicité dans l'un des groupes.</li> </ul>
<b>DESCRIPTION DU TRAITEMENT</b>	<p><b>Transplantation de microbiote fécal allogénique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A partir d'une banque de selles congelées issues de donneurs sains.</li> <li>- Sous forme d'un lavement.</li> <li>- Délivrée dans les quatre semaines qui suivent la sortie d'aplasie.</li> <li>- Randomisation en deux groupes (TMF <i>versus</i> pas de TMF) en sortie d'aplasie si absence de critères d'exclusion (GVH apparaissant avant la sortie d'aplasie, rechute ou persistance de l'hémopathie maligne nécessitant un retrait rapide du traitement immunosuppresseur, infection non contrôlée nécessitant un traitement antibiotique, persistance d'une mucite ou d'une colite sévère, de diarrhées ou d'hémorroïdes douloureux, absence d'un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 3 jours consécutifs).</li> </ul> <p><b>Grefe de CSH :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conditionnement autorisé : de type myélo-ablatif.</li> <li>- Type de donneur : tous types de donneur à l'exception des sangs de cordon placentaire.</li> <li>- Type de greffon : cellules souches hématopoïétiques d'origine périphérique.</li> <li>- Prophylaxie de la GVH : selon type de donneur, à base de ciclosporine avec serum anti lymphocytaire ou haute dose de cyclophosphamide. Mycophenolate mofetil et methotrexate sont autorisés.</li> </ul>
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée de la période d'inclusion : 36 mois  Durée de suivi : 24 mois  Durée totale de l'étude : 60 mois</p>