

Impact du déséquilibre du microbiote: exemple chez le patient en hématologie

*Florent Malard, MD, PhD
Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire
Sorbonne University
Hôpital Saint-Antoine
Paris*

Conflits d'intérêt

- Astellas, JAZZ pharmaceutical, Sanofi, Keocyte, Jansse, Therakos/Mallinckrodt : honoraires

Cas clinique (1)

- Femme 51 ans,
- 2004: lymphome Hodgkinien traité par ABVD: RC
- 2018: lymphome B diffus à grandes cellules: Obtention d'une RC métabolique après 5 lignes de chimiothérapie
- Autogreffe de CSH (BEAM) le 24/05/2018, rechute
- Rattrapage Brentuximab → RC, allogreffe de CSH le 27/12/2018
- GVH cutanée stade 2 (Grade I) traité par dermocorticoïdes seuls
- 14/02/2019 (J49): Diarrhée, C difficile toxine +, traité par metronidazole à domicile, résolutif
- 17/03/2019 (J80): hospitalisé en réanimation pour syndrome pseudo-occlusif sur colite, insuffisance rénale aiguë et hypovolémie, hyperleucocytose 33 G/L
 - Colite à CMV
 - Récidive C Difficile
 - Réaction du greffon contre l'hôte→ Tazocilline + metronidazole

Cas clinique (1)

- 18/03/2019: présence C Difficile toxine + dans les selles
 - Arrêt metronidazole, relais vancomycine 125 mg x 4/J PO
- 20/03/2019: éruption palmoplantaire (néoral arrêté en raison de l'IRA)
 - Rectosigmoidoscopie pour éliminer une GVH: colite pseudomembraneuse
 - Introduction corticoïdes 1 mg/Kg/J
 - Arrêt vancomycine (peu efficace), relais fidaxomicine (hors AMM)
- 26/03/2019: résultats anapath:
 - Aspect de colite pseudo-membraneuse intense
 - Signes évocateur d'une GVH minime concomittante
 - PCR HHV6 + > 1.106 copies (neg dans le sang)
- Evolution favorable sous fidaxomicine:
 - Diminution des diarrhée
 - Normalisation des leucocytes

Cas clinique (1)

- 29/03/2019: réaggravation des diarrhées, hyperleucocytose à PNN 60 G/L, vomissements
→ Reprise vancomycine po 125 mg x 4/J
- Amélioration progressive:
 - disparition des douleurs abdominales, nausées et vomissement
 - Régression de l'hyperleucocytose
 - Recto de contrôle le 09/04: nette amélioration des lésions
- Retour à domicile le 11/04/2019
 - Décroissance de la vancomycine à partir du 21/04/2019 (125 mg x 2/J, 7J; 125 mg/J, 7J; 125 mg tous les 2 jours; 14 J)
 - Décroissance des corticoïdes, arrêt le 25/04/2019

Cas clinique (2)

- Homme 52 ans,
- Juin 2018: diagnostic LAM mauvais pronostic (inv3 - EVI1) + FEVG altérée
 - Décitabine seul puis décitabine + venetoclax : RC en octobre 2018
- Poursuite consolidation par décitabine seule : rechute janvier 2019
 - Rattrapage décitabine + venetoclax: C1J1 15/01 → RC
- C2J1 décitabine + venetoclax 18/02: neutropénie fébrile traitée par imipeneme, diarrhée post-antibiotiques, pas de documentation (CD négatif)
- C3J1 décitabine + venetoclax 20/03: aplasie 30/03 au 08/04 non compliquée
- C4J1 décitabine + venetoclax 15/04: aplasie 22/04 au 03/05
 - 26/04: fièvre avec point d'appel pulmonaire (toux + expectoration): cefepime
 - 27/04: coproculature: K Pneumoniae R Cefepime: arrêt cefepime, relais tazocilline jusqu'au 06/05
 - 29/04: diarrhée
 - 30/04: C Difficile toxine + dans les selles: vancomycin po 125 mg x 4/J
 - 02/05: mauvaise tolérance vancomycine: relais fidaxomicine, évolution favorable arrêt 12/05

Hématologie: des patients divers mais fragiles

Chimiothérapie
ambulatoire

Chimiothérapies intensives
(Induction de leucémie aigue,
autogreffe)

Hémopathies malignes

- Agés
- Immunodéprimés
- Hospitalisations prolongées
- Exposition aux antibiotiques +++

Immunothérapie

Allogreffe de cellules souches
Hématopoïétiques

Thérapies ciblées
orales

CAR T-cells

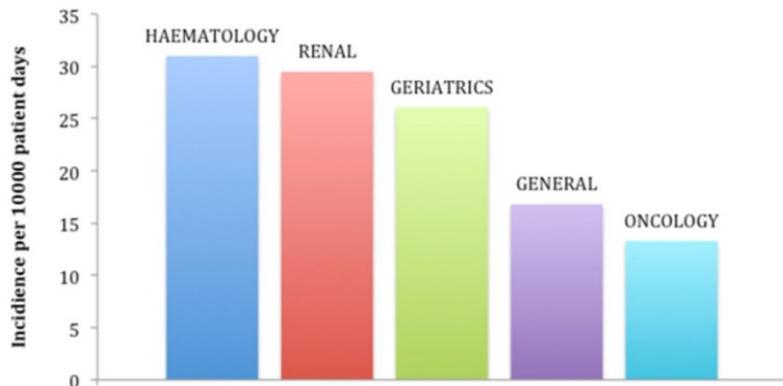
Les patients d'Hématologie présentent tous des facteurs de risque d'ICD

- Agents immunosuppresseurs
- Immunodépression
- Episodes de neutropénie (augmentent l'utilisation des antibiotiques)
- Longues durées d'hospitalisation
- Usage plus important de fluoroquinolones, d'aminosides et de carbapénèmes
- Antiacides (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2)
- Exposition aux antibiotiques
- Sévérité de l'affection sous-jacente
- Insuffisance rénale
- Age > 65 ans
- Maladie inflammatoire intestinale

Les patients atteints d'hémopathies sont plus susceptibles de développer des ICD

Graph 1.

Cumulative Incidence of Clostridium Difficile for 2010-2013 per 10000 patient days by Specialty



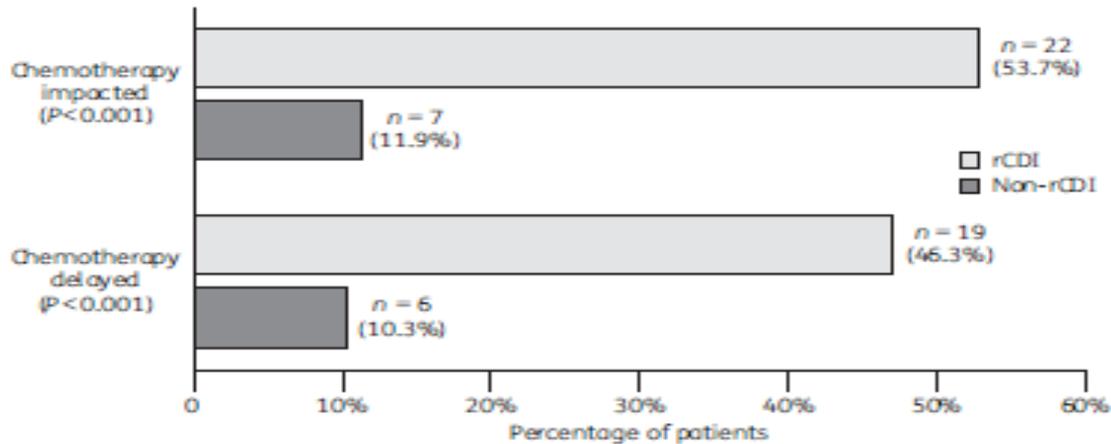
- Etude cas contrôle sur patients admis en hématologie entre 2010-2013 monocentrique
- Augmentation de la durée d'hospitalisation en cas d'ICD : 25 jours vs 15 jours ($p = 0,002$)
- Incidence médico-économique de l'augmentation de la durée d'hospitalisation = 630 000 USD
- Tendance à une sur-incidence chez les patients ayant été greffés

C. difficile et hémopathies - hors greffe

- Incidence:
 - 5-9% par cycle de chimiothérapie
 - 5-20% des patients
- Survenue précoce (médiane 10 jours)
- Augmentation du temps d'hospitalisation
- Faible taux de récurrence
- Impact sur la chimiothérapie: retard de traitement ou réduction de dose

L'ICD impacte le traitement antitumoral

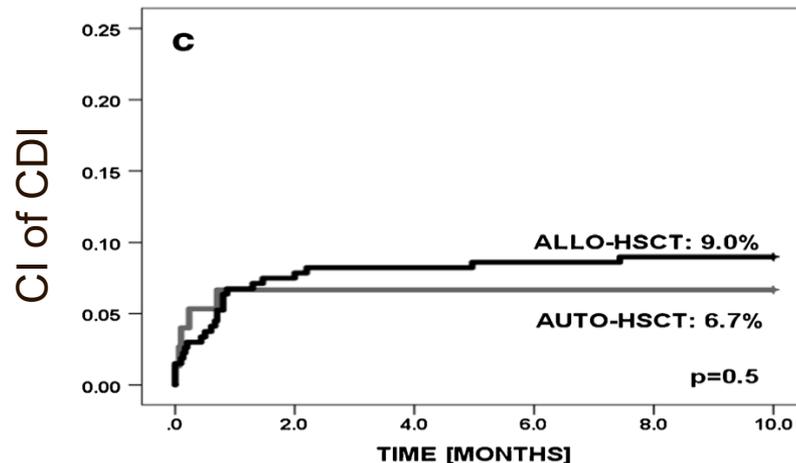
- Traitement retardé, réduction de dose et / ou interruption de traitement



- Impact significatif des retards de cycle et de l'intensité de dose relative de chimiothérapie sur les résultats du traitement¹

C. difficile et greffe de cellules souches hématopoïétiques

- Incidence d'ICD après greffe estimée jusqu'à 33 % dans certaines séries
- Incidence plus importante après allogreffe qu'après autogreffe
- Survenue dans le premier mois après la greffe +++
- Taux de récurrence plus important



Difficultés diagnostique

- Diagnostic différentiel des diarrhées:
 - Incidence élevée des diarrhées: 27 à 76 % chez les patients neutropéniques
 - Agent pathogène identifié dans seulement 7 à 17 % des cas
 - Diarrhée fréquemment multifactorielles: chimiothérapie, médicamenteuse, virale, colique neutropénique ...
 - Importance de recherche la toxine
- Particularités cliniques:
 - Fièvre et co-infections fréquentes (bactériémies à germes non anaérobies)
 - Hyperleucocytose non applicable comme critère de sévérité
 - Problème de l'arrêt des antibiotiques

Particularités des greffe des CSH

- Changement du microenvironnement digestif, déséquilibre profond de la flore intestinale
 - Allogreffe > autogreffe
 - Diarrhées+++³ ; causes multiples⁴
 - Souvent précoce (8-33 jours après la greffe)^{3,4}, co-infections
- Association statistique entre GVH aigue digestive et ICD^{5,6}
 - ICD associée à une augmentation du risque de GVH
 - GVH associée à une augmentation du risque de récurrence d'ICD
- Difficultés d'utilisation des traitement po chez certains patients (GVH...)

Critères de gravité

	IDSA 2010	AJG 2013	ESCMID 2014
Mild/moderate	If no criteria for severe/complicated disease		
Severe	Creatinine > 1.5 baseline Leucocytes > 15 G/L	Albumin < 30 g/L + Leucocytes > 15 G/L	T° >38.5°C Leucocytes > 15 G/L Creatinine > 1.5 baseline Albumin < 30 g/L Imaging: colonic wall thickening; colonic distension > 6 cm; pericolonic fat stranding; ascites Endoscopy: pseudomembranous colitis
Complicated	Hypotension Shock Ileus Megacolon	Admission to the ICU Hypotension F° ≥ 38.5 °C Ileus Leucocytes > 30 G/L or < 2 G/L Lactates > 2.2 mmol/L End-organ failure	Admission to the ICU Septic shock Death Need for surgery (ileus, megacolon) Lactates > 5 mmol/L

Difficultés pronostique en hématologie

Cliniques

- $T > 38,5^{\circ} \text{ C}$
- Frissons
- Instabilité hémodynamique
- Défaillance respiratoire
- **Péritonite**
- Iléus colique

Colonoscopie ou sigmoidoscopie

- Colite pseudo-membraneuse

Données Biologiques

- **Leucocytes $> 15\,000/\text{mm}^3$**
- ↗ créatinine $> 50\%$ par rapport à la baseline
- Lactatémie $> 5 \text{ mmol/L}$
- Albuminémie $< 30 \text{ g/L}$
- **Myélémie ($> 20\%$ des leucocytes)**

Imagerie

- \emptyset colon transverse $> 6 \text{ cm}$
- Infiltration graisse péricolique
- Épanchement péritonéal

Facteurs de risque de récurrence

- Facteurs de risque de récurrence selon l'ESCMID
 - Age > 65 ans
 - Poursuite des antibiotique après le diagnostic de ICD
 - Maladie sous-jacente sévère
 - Antécédant d'ICD
 - Utilisation concomittante d'anti-acide
 - ICD sévère
- → Patients d'hématologie = A risque de récurrence

Indications thérapeutiques

IDSA/SHEA 2018		AJG 2013	ESCMID 2014
Premier épisode sans facteur de risque de récurrence			
Mild to moderate Severe Complicated	VANCO ou FDX VANCO ou FDX VANCO + MTZ	MTZ VANCO MTZ + VANCO	MTZ VANCO MTZ + VANCO
Récurrence			
1er épisode avec FRD 1ère récurrence 2nd récurrence 3ème récurrence	- FDX ou VANCO pulsée FMT ou FDX ou VANCO pulsée FMT ou FDX ou VANCO pulsée	- MTZ ou VANCO pulsée MTZ or VANCO pulsée FMT	VANCO ou FDX VANCO ou FDX FMT FMT

En hématologie:

- Vancomycine ou fidaxomicin en première ligne
- Pas de place pour le metronidazole sauf en association dans les formes grave ou impossibilité de traitement po
- Place de la FMT dès la seconde récurrence

Impact des différents antibiotiques sur le microbiote

Vancomycine
per os
125 mg x 4/j

Métronidazole
per os (IV)
500 mg x 3/j

Fidaxomicine
200 mg x 2/j

Spécificité	Medium	Large	Etroit
Absorption GI	Non	Oui	Non
Effets secondaires	Faibles	Neurologique	Faible
Concentrations fécales (/g)	3100 µg/g	0,4-14,9 µg/g	1433,3 µg/g
CMI ₉₀	0,75-2 µg/ml	0,2-2 µg/ml	0,125 µg/ml
Résistance	3 % souches espagnoles (MIC 4-16 µg/ml)	6,3% MIC > 16 µg/ml (hétérorésistance)	Exceptionnel
Coût (10 jours)	61 \$	5 \$	1 300 €

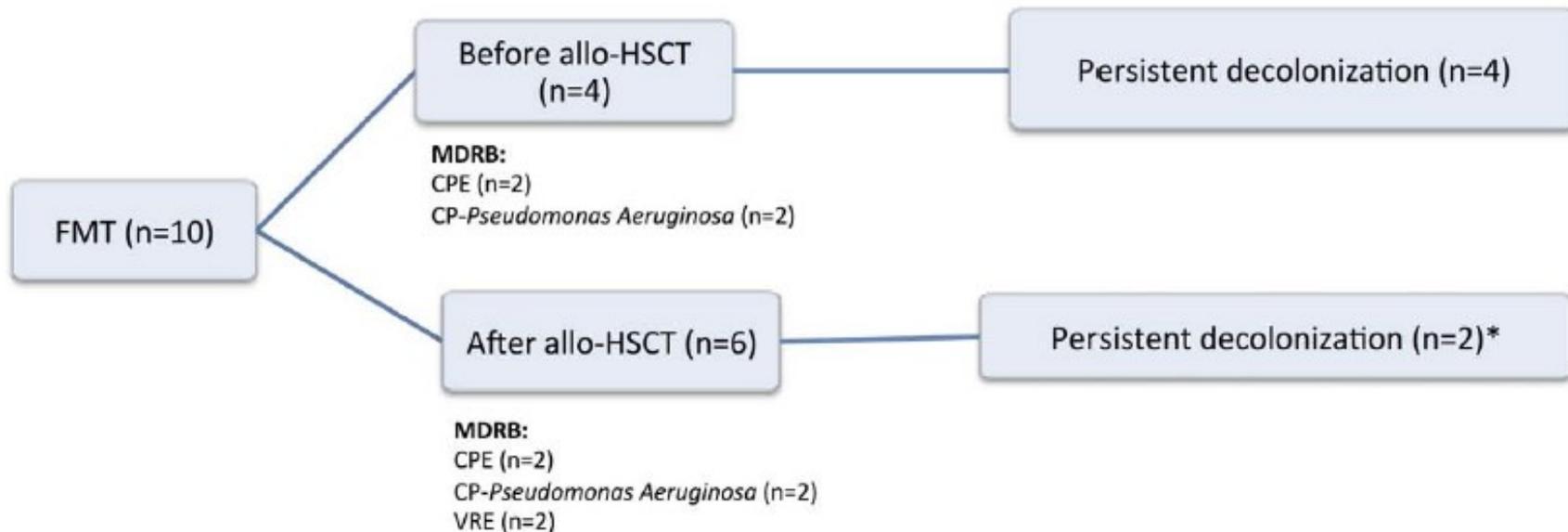
Transplantation de microbiote fécal et immunodépression

- Méta-analyse sur 303 patients immunodéprimés avec une infection à C Difficile
 - 76% TMF administrée par coloscopie:
 - Efficacité: 207/234 (87%) après une FTM (93% après ≥ 2 FMT)
 - 2 décès (pneumopathie d'inhalation)
 - Toxicité similaire à la population immunocompétente

TMF et allo-CSH: éradication des BHR et reconstitution de la diversité du microbiote

Study	Indication	Nombre de patients	Administration	Type d'étude	Donneur	N° de FMT	AE	Réponse
Bilinski et al., 2017	Decolonization BMR	20 (n=8 alloCSH; n=12 autres hémopathies)	SND	Prospective	Non apparenté	25	Pas de SAE	15/20 decolonisation BMR
DeFilipp et al., 2018	Reconstitution microbiote digestif après alloCSH	13	Capsules orales	Prospective	Non apparenté	13	1 douleur abdominale	Amélioration diversité microbiote
Taur et al., 2018	Reconstitution microbiote digestif après alloCSH	25 (n=14 bras auto FMT; n=11 bras control)	Enema	Essai prospectif randomisé	Autologous FMT	25	Pas de SAE	Réstauration du microbiote digestif au stade pré alloCSH
Battipaglia et al., 2019	Decolonization BHR	10 (n=6 alloCSH; n=4 pré alloCSH)	Enema / SNG	Retrospective	Apparenté/non apparenté	13 (n=9 après alloCSH)	Pas de SAE	7/10 decolonisation BHR

La TMF est efficace et bien tolérée pour l'éradication des BHRe chez les patients atteints d'hémopathie (1)



La TMF est efficace et bien tolérée pour l'éradication des BHRe chez les patients atteints d'hémopathie (2)

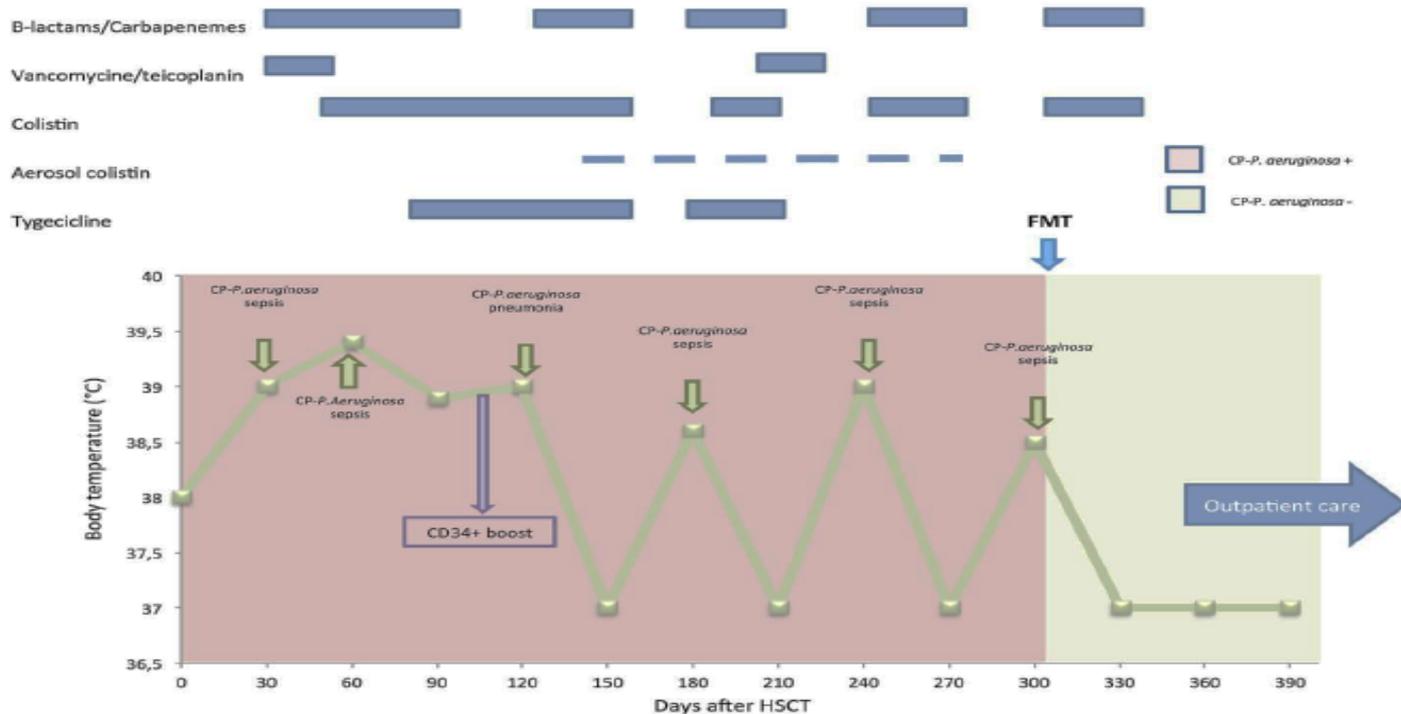


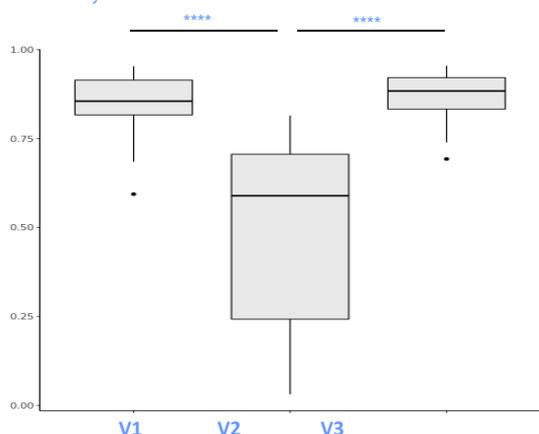
Figure legend: CP-P. aeruginosa, carbapenemase-producing Pseudomonas Aeruginosa; FMT, fecal microbiota transplantation; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

Femme 50 ans, syndrome myéloprolifératif, P Aeruginosa, toto-R

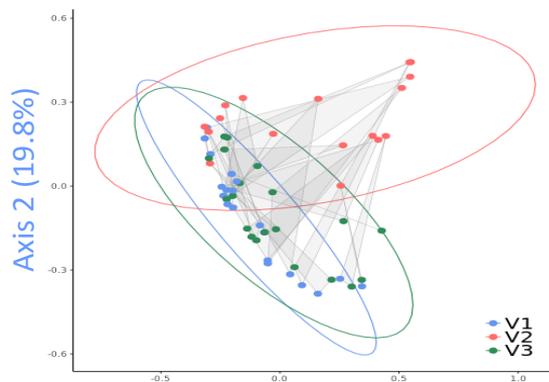
La transplantation fécale autologue permet de restaurer la diversité bactérienne après chimiothérapie intensive

Macrofauna Autologous

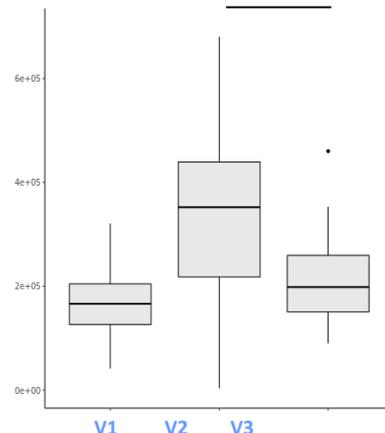
V1, V2, V3: Blood and stool samples collected



Simpson Index



PCoA of Bray-Curtis Indexes



ABR

Auto-FMT restores >90% of baseline diversity

Auto-FMT restores baseline taxonomic composition

Auto-FMT reduce antibiotic resistance gene by 43%

N=25 LAM, suivi: 12 months
20th JMI, Lyon du 5 au 7 juin 2019

NCT02928523, Malard F et al, EBMT oral presentation 2019

Conclusion

- Complexité de la prise en charge de l'ICD en Hématologie
 - Profils de patients très variés
 - Nombreux facteurs de risques d'ICD
 - Fréquence élevée – alloCSH
 - Diagnostic différentiel : diarrhées souvent multifactorielles
- Traitement de première ligne: vancomycine ou fidaxomicin
- ➔ Importance de préserver la diversité du microbiote.
- Pas de contre-indication absolue à la TMF en hématologie
 - A partir de la 2nd récurrence
 - Efficacité dans l'éradication des BHRé
 - Perspective dans la GVH digestives

- **Bone Marrow Transplant Group - Hematology department - Saint-Antoine Hospital:**

- Mohamad Mohty
- Georgia Battipaglia
- Ramdane Belhocine
- Eolia Brissot
- Remy Dulery
- Florent Malard
- Clemence Mediavilla

- INSERM U938, team Mohty

- Mohamad Mohty
- Beatrice Gaugler
- Florent Malard
- Eolia Brissot
- Myriam Labopin
- Arsène Mekinian
- Nicolas Stocker
- Yishan Ye