

# 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 + > 1.10<sup>6</sup> 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

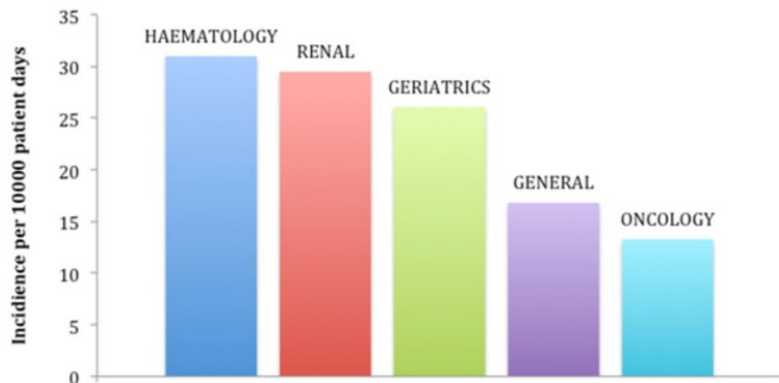
- Agents immunosuppresseurs
- Immunodépression
- Episodes de neutropénie (augmentent l'utilisation des antibiotiques)
- Longues durées d'hospitalisation
- Usage plus important de fluoroquinolones, d'aminosides et de carbapénèmes
- Antiacides (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2)
- Exposition aux 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



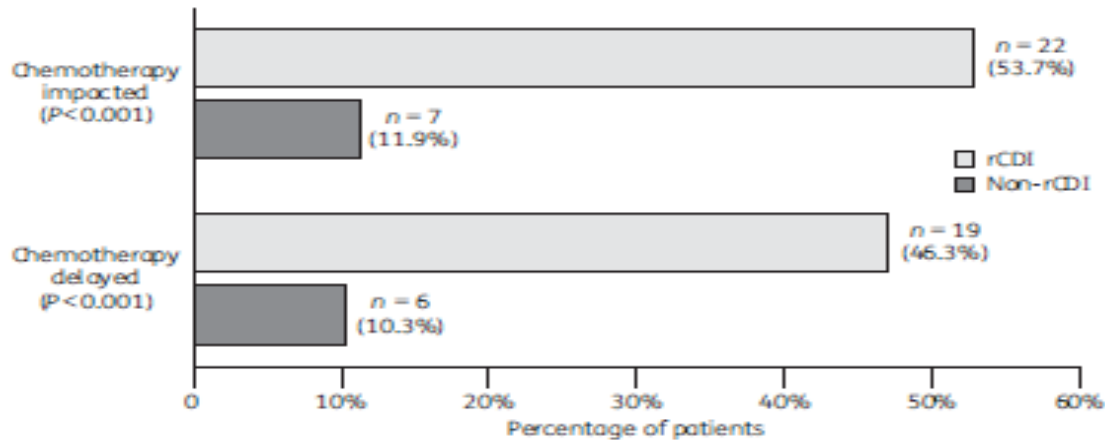
- Etude cas contrôle sur patients admis en hématologie entre 2010-2013 monocentrique
- Augmentation de la durée d'hospitalisation en cas d'ICD : 25 jours vs 15 jours ( $p = 0,002$ )
- Incidence médico-économique de l'augmentation de la durée d'hospitalisation = 630 000 USD
- Tendance à une sur-incidence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

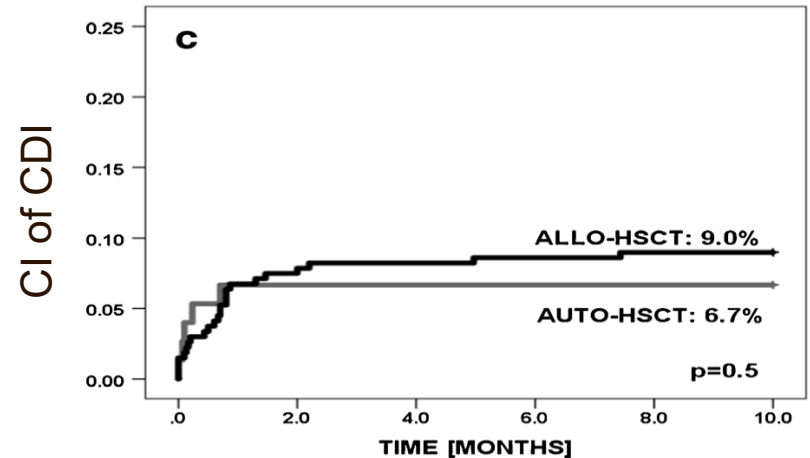
- Traitement retardé, réduction de dose et / ou interruption de traitement



- Impact significatif des retards de cycle et de l'intensité de dose relative de chimiothérapie sur les résultats du traitement<sup>1</sup>

# 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+++<sup>3</sup> ; causes multiples<sup>4</sup>
  - Souvent précoce (8-33 jours après la greffe)<sup>3,4</sup>, co-infections
- Association statistique entre GVH aigue digestive et ICD<sup>5,6</sup>
  - 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

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

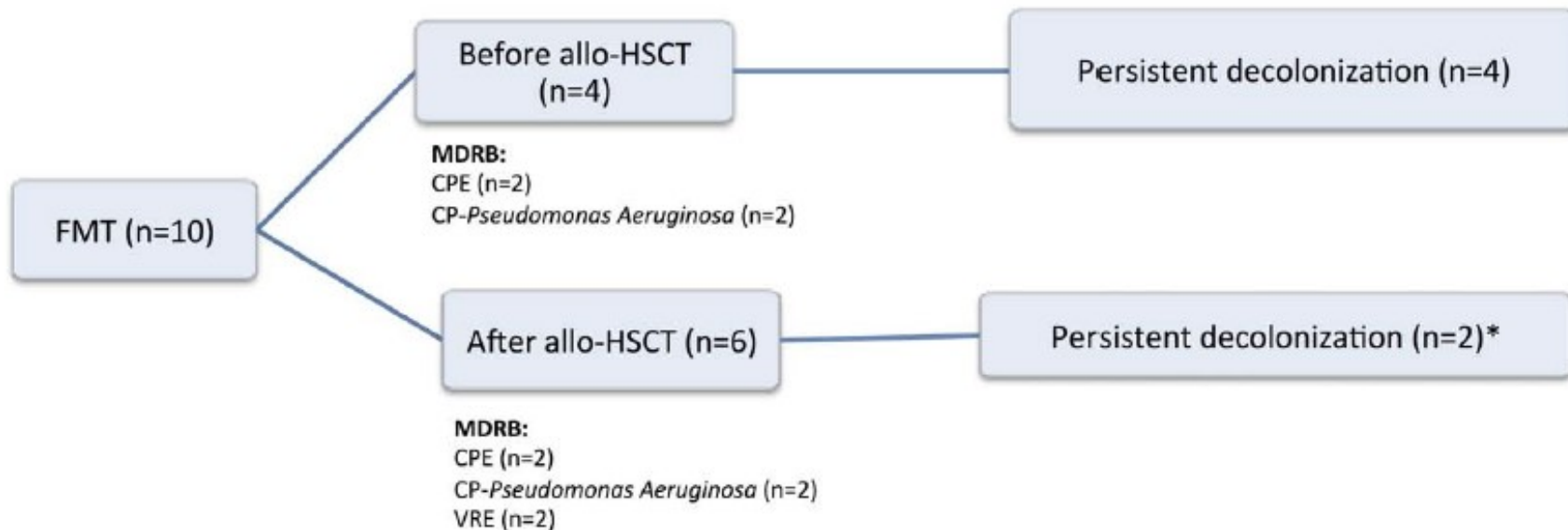
# Transplantation de microbiote fécal et immunodépression

- 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  $\geq 2$  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)

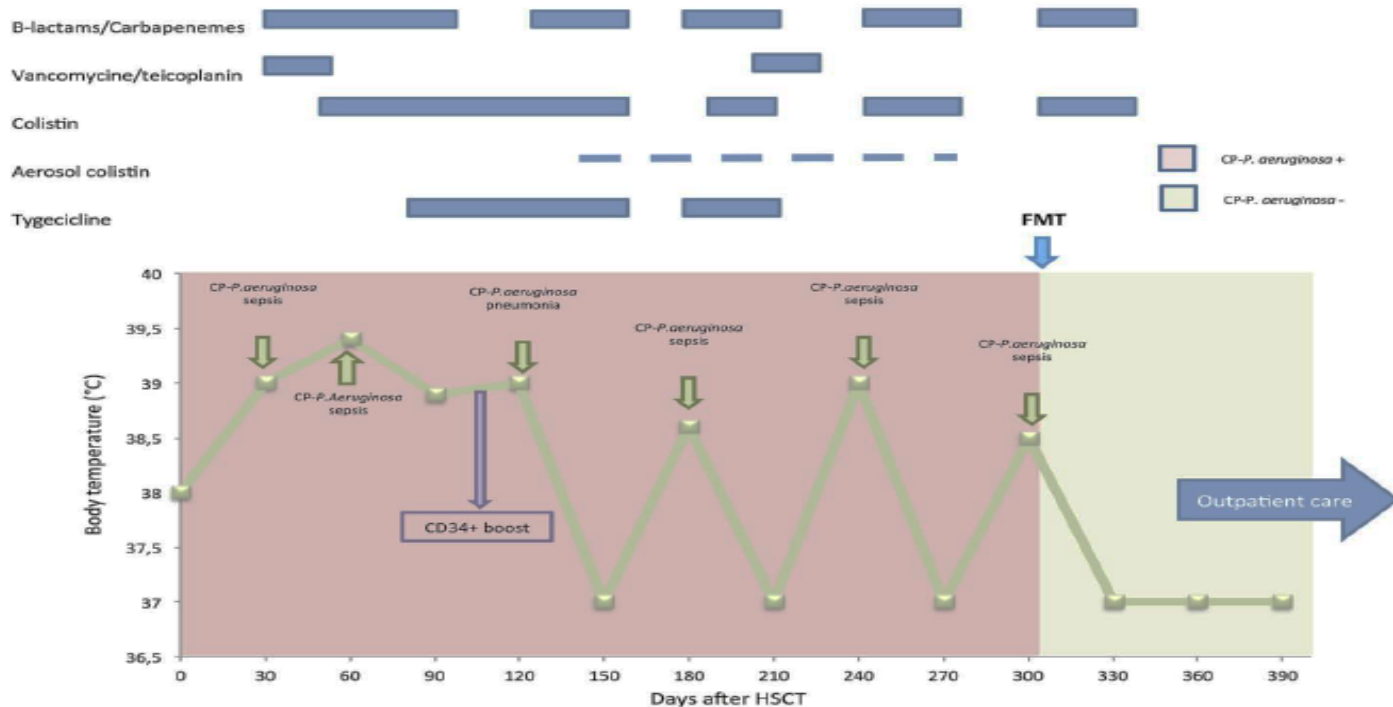


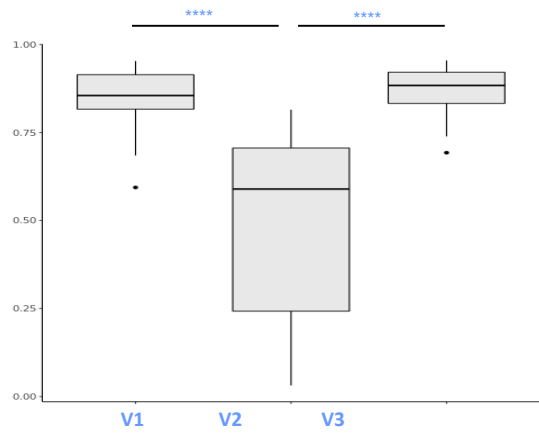
Figure legend: CP-P. aeruginosa, carbapenemase-producing Pseudomonas Aeruginosa; FMT, fecal microbiota transplantation; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

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

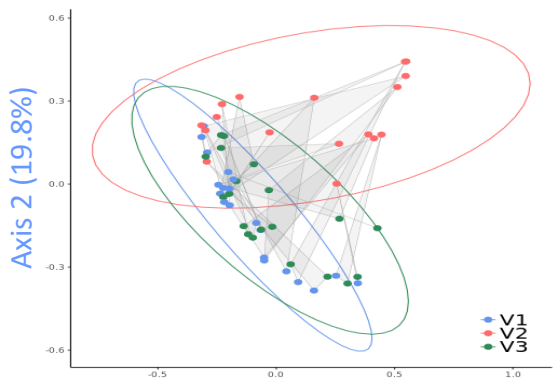
# La transplantation fécale autologue permet de restaurer la diversité bactérienne après chimiothérapie intensive

Macrofauna Autologous

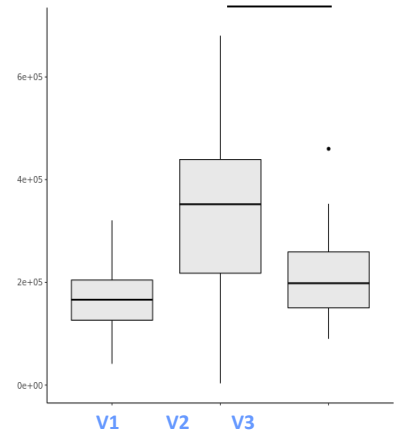
V1, V2, V3: Blood and stool samples collected



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  
20<sup>e</sup> JN1, Lyon du 5 au 7 juin 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