

# Décryptage des mécanismes biologiques impliqués dans la régulation de la réponse anti-tumorale après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) par la prise d'azithromycine (AZM).

Initié en 2018 par Anne Bergeron, médecin cheffe de service de pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)<sup>1</sup> et des chercheurs David Michonneau et Nicolas Vallet de l'Unité 976 HIPI « Immunologie Humaine, Pathophysiologie, Immunothérapie » de l'Institut de recherche Saint Louis (IRSL)<sup>2</sup>, ce projet a bénéficié du soutien financier de CRYOSTEM<sup>3</sup> pour l'accès aux échantillons (cellules cryopréservées en DMSO, culots cellulaires et plasma) et aux consentements de patients.

Les travaux de notre équipe de recherche portent sur la compréhension des mécanismes immunologiques à l'origine de la survenue de complications après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : la réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte (ou GvHD pour Graft versus Host Disease en anglais) et la rechute.

**L'échec de l'essai clinique ALLOZITHRO nous a ouvert de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre la rechute.**

Coordonné par Anne Bergeron, ALLOZITHRO est un essai clinique randomisé contre placebo, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'un antibiotique, l'azithromycine (AZM), sur la prévention du déclin de la fonction respiratoire après une allo-HSCT. Cet essai a été arrêté prématurément en raison d'une augmentation des rechutes dans le bras AZM, sans impact sur l'incidence de la GvHD.

---

<sup>1</sup>[Hôpitaux Universitaires de Genève \(HUG\)](#)

<sup>2</sup> [Unité 976 HIPI « Immunologie Humaine, Pathophysiologie, Immunothérapie »](#)

<sup>3</sup> [Lien sur le site internet de CRYOSTEM](#)

L'objectif du projet AZIMUT<sup>4</sup> a donc été, en s'appuyant sur la collection prospective de CRYOSTEM, de déterminer les mécanismes biologiques responsables de l'augmentation du risque de rechute après une allo-HSCT chez les patients traités par AZM.

### **Les atouts de la collection de ressources biologiques proposée par CRYOSTEM.**

CRYOSTEM est une cohorte nationale à haute valeur stratégique pour la recherche sur l'immunologie humaine dans le domaine de la greffe de moelle osseuse. Le réseau CRYOSTEM met à disposition de la communauté scientifique, 3 types d'échantillons dérivés à partir des prélèvements sanguins effectués aux différentes périodes de la cinétique : cellules viables en DMSO, culots secs et plasma. L'ensemble des échantillons de la cohorte et leurs données associées est géré par un logiciel de base de données, le MBioLims CRYOSTEM, commun à tous les centres CRYOSTEM; cette organisation unique en France, nous permet de bénéficier d'une grande homogénéité des pratiques lors des étapes de prélèvement pour pouvoir adresser des questions scientifiques très diverses à partir d'échantillons de qualité et fiables.

***“L'expertise et les moyens logistiques mis en œuvre par l'équipe de CRYOSTEM, nous facilitent grandement la tâche lorsque nous devons fournir les éléments réglementaires et juridiques requis par notre organisme de recherche ou les reviewers de nos publications, pour le montage d'un projet de recherche chez l'homme.”***

Le deuxième grand avantage de CRYOSTEM est de nous permettre d'accéder à une collection multicentrique de ressources biologiques qui répond à tous les standards réglementaires émis par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), les Comités de Protection des Personnes (CPP) et juridiques avec l'accès aux consentements des patients et aux notes d'information pour l'exploitation des données dans nos programmes de recherche. CRYOSTEM consacre également sur son site internet, une page d'information dédiée aux patients avec les dernières avancées des projets de recherche exploitant les ressources biologiques de sa collection.

### **Perspectives du projet AZIMUT : proposer une thérapie ciblée sur le microbiote comme nouvelle pratique clinique pour prévenir les rechutes après allogreffe.**

Aujourd'hui, nous ouvrons un nouvel axe de recherche en proposant une approche alternative à la transplantation fécale qui permet de cibler des espèces microbiennes spécifiques pour améliorer la réponse immunitaire dans le cadre d'une thérapie anti-tumorale. Dans le domaine du microbiote, les pratiques cliniques actuelles privilégient la transplantation fécale - une approche qui reste peu spécifique de la pathologie traitée, en modifiant massivement la composition et la richesse du microbiote digestif. Suite aux derniers travaux menés avec Nicolas Vallet<sup>5</sup>, nous avons déposé un brevet pour proposer une nouvelle approche thérapeutique beaucoup plus ciblée qui tient compte de la composition microbienne du tube

---

<sup>4</sup> [Lire le rapport final du projet AZIMUT](#)

<sup>5</sup> [Lien sur la publication](#)

digestif et de la présence de certaines espèces bactériennes pour réduire le risque de rechute. Les premiers résultats que nous avons obtenus sont très encourageants et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche sur le rôle du microbiote dans d'autres pathologies telles que les hémopathies myéloïdes ou les syndromes myélodysplasiques notamment.