

**Titre : FEcal tranSplantation in HidradeniTIs  
suppuratiVA : a piLot study  
Acronyme : FESTIVAL**

**Version : 1**

**en date du : 31/01/2023**

Code Promoteur	N° UE CT
« ... »	« ... »

**Promoteur**

**C.H.U. de Clermont-Ferrand**  
58 Rue de Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

**Investigateur coordonnateur :**

Dr Claire HOTZ  
Centre hospitalier Jacques Puel, avenue de l'hôpital, 12027 Rodez  
[claire.hotz@ght-rouergue.fr](mailto:claire.hotz@ght-rouergue.fr) ou [claire.hotz@gmail.com](mailto:claire.hotz@gmail.com)  
06 64 12 77 45 / 05 65 55 22 63

Pr Anthony BUISSON  
Service des Maladies de l'Appareil Digestif  
CHU Estaing  
1 place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

**Méthodologiste :**

Dr Bruno PEREIRA  
Délégation Recherche Clinique & Innovation  
CHU de Clermont-Ferrand - Villa annexe IFSI  
58, Rue Montalembert 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

**Lieu(x) de réalisation de l'étude :**

- CHU Clermont-Ferrand 58 Rue de Montalembert 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
- CH Jacques Puel, Avenue de l'hôpital 12000 Rodez
- CHU Saint Eloi 191 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier
- CHU Saint-André 1 rue Jean Burguet 33000 Bordeaux
- CHU La Timone 264 rue Saint-Pierre 13005 Marseille
- CHU Edouard Herriot 5 place d'Arsonval 69437 Lyon

## RESUME

### Contexte :

Le traitement médico-chirurgical de l'hidradénite suppurée (HS) reste difficile à ce jour. La recherche de nouvelles thérapeutiques dans l'HS est un enjeu majeur. La physiopathologie de l'HS, les similitudes avec la maladie de Crohn et les données de la littérature suggèrent un rôle de la flore digestive dans l'HS.

Le rôle du microbiote intestinal est maintenant clairement démontré dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et suspecté dans de nombreuses maladies. La transplantation fécale (TMF) est le traitement de référence de l'infection récidivante à *Clostridium difficile* et est en cours d'étude dans de nombreuses pathologies.

Notre hypothèse est que la TMF améliorerait les lésions inflammatoires de l'HS par la modification du microbiote digestif des patients.

### Objectifs :

#### Objectif principal :

Evaluer l'efficacité de la stratégie antibiothérapie suivie d'une transplantation de microbiote fécal sur l'activité de la maladie à court terme chez les patients atteints d'HS modérée à sévère récidivante après un traitement conduit selon les recommandations françaises.

#### Objectifs secondaires :

- Evaluer l'efficacité de la stratégie antibiothérapie puis transplantation de microbiote fécal à moyen terme
- Evaluer la qualité de vie des patients à la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine ainsi que son évolution par rapport à l'état initial
- Evaluer la tolérance de la TMF
- Analyser le microbiote fécal à l'inclusion et la 12<sup>e</sup> semaine

### Type d'étude :

Cette étude pilote est un essai de phase II multicentrique ouvert à un bras et en deux étapes (plan de Fleming à 2 étapes). Essai clinique de médicament (Règlement Européen n°536-2014).

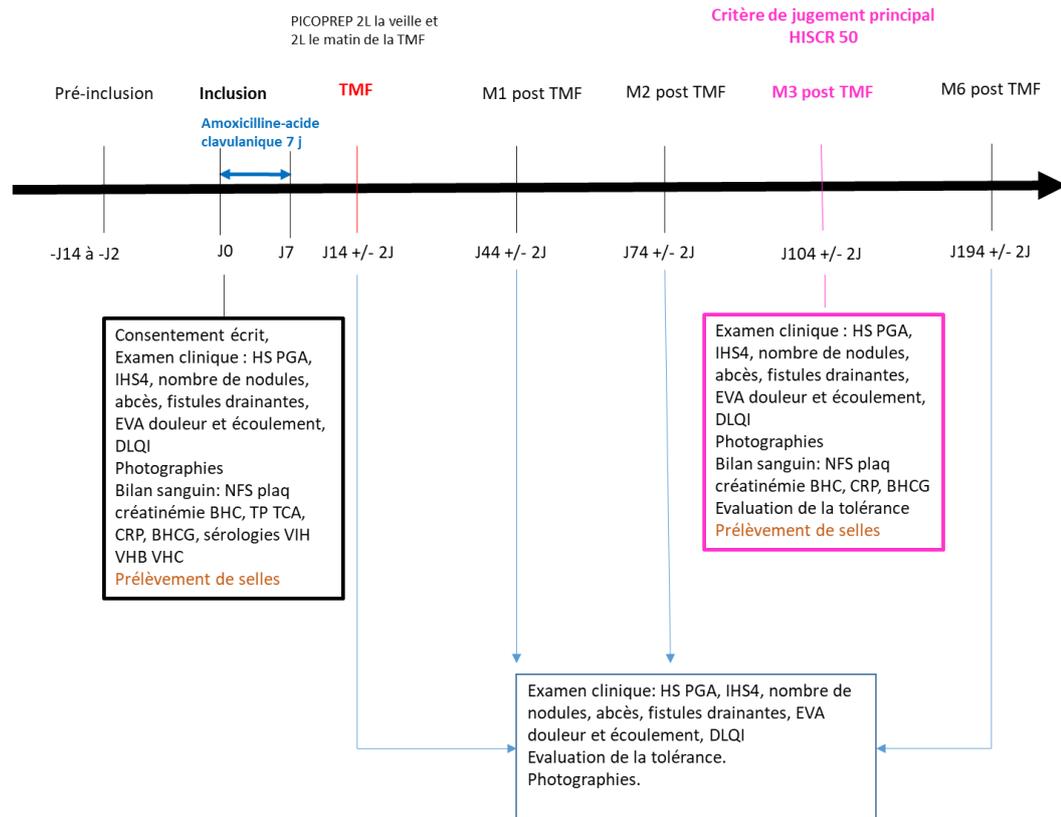
**Nombre de centres :** 6 centres.

**Description de l'étude :**

Cette étude pilote est un essai de phase II multicentrique ouvert à un bras et en deux étapes (plan de Fleming à 2 étapes). Recherche impliquant la personne humaine de type 1.

**Critères d'inclusion**  
 - Âge ≥ 18 ans  
 - Patient présentant une HS Hurley II (sévérité modérée) ou III (très sévère)  
 - Phénotype « axillo-mammaire » (LC1) ou « glutéal » (LC3) avec au moins 4 lésions actives: nodule inflammatoire, abcès ou fistule drainante  
 - Ayant présenté au moins une rechute à un traitement médical bien conduit comme proposé par les recommandations du centre de preuves de la Société Française de Dermatologie de 2019 (une antibiothérapie large spectre pendant 15 à 21 jours puis un traitement prophylactique par doxycycline ou cotrimoxazole)

**Critères de non inclusion**  
 - Allergie ou contre-indication à amoxicilline-acide clavulanique  
 - Patient ayant reçu un traitement par biomédicaments dans les 3 mois précédents l'inclusion  
 - Patient atteint d'une autre maladie inflammatoire (MICI, rhumatisme inflammatoire, maladie auto-inflammatoire)  
 - Infection concomitante à Clostridium difficile  
 - Patient immunodéprimé  
 - Infection par le VIH et les hépatites VHB VHC actives  
 - Pas d'assurance maladie  
 - Femmes enceintes ou allaitantes  
 - Patients déjà inclus dans une recherche biomédicale autre qu'une étude observationnelle (ex. registre, cohorte)  
 - Patient sous tutelle/curatelle



**Critère de jugement principal :**

Le critère d'évaluation principal est le nombre de patients présentant une amélioration d'au moins 50% des lésions (nodules et abcès) par rapport à l'état de base sans nouvelle fistule drainante ou abcès (HiSCR) à la 12<sup>ème</sup> semaine après la transplantation du microbiote fécal.

**Nombre de sujets : 19**

**Critères d'inclusion :**

- Âge ≥ 18 ans
- Patient présentant une HS Hurley II (sévérité modérée) ou III (très sévère) (annexe 3)

- Phénotype « axillo-mammaire » (LC1) ou « glutéal » (LC3) avec au moins 4 lésions inflammatoires : nodule inflammatoire, abcès ou fistule active (annexe 3)
- Ayant présenté au moins une rechute à un traitement médical bien conduit comme proposé par les recommandations du centre de preuves de la Société Française de Dermatologie de 2019 (une antibiothérapie large spectre pendant 15 à 21 jours puis un traitement prophylactique par doxycycline ou cotrimoxazole). Une rechute est définie par la survenue d'une nouvelle poussée dans les 3 mois suivant l'introduction des traitements.

**Critères de non inclusion :**

- Allergie ou contre-indication à l'amoxicilline-acide clavulanique
- Patient ayant reçu un traitement par biomédicaments dans les 3 mois précédents l'inclusion
- Patient atteint d'une autre maladie inflammatoire (MICI, rhumatisme inflammatoire, maladie auto-inflammatoire)
- Infection concomitante à *Clostridium difficile*
- Patient immunodéprimé
- Infection par le VIH et les hépatites VHB VHC actives
- Pas d'assurance maladie
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients déjà inclus dans une recherche biomédicale autre qu'une étude observationnelle (ex. registre, cohorte)
- Patient sous tutelle/curatelle

**Description succincte des produits :**

Chaque étape de la TMF sera réalisée selon les recommandations de l'ANSM. La fabrication des transplants sera réalisée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) du CHU de Clermont-Ferrand, à partir des selles de donneurs sains préalablement screenés. La préparation sera congelée à -80°C jusqu'à son utilisation. Ces préparations seront envoyées à la pharmacie du centre investigateur.

Le patient receveur réalisera en amont de la TMF une préparation colique par PICOPREP® la veille (2L) et le matin (2L) de la TMF afin de préparer le colon et d'optimiser les résultats.

Les préparations seront décongelées par la pharmacie du centre recruteur le jour de la TMF. 180cc de transplant sera transféré par voie haute dans le duodénum (par sonde naso-gastrique ou gastroscopie) selon les modalités de chaque centre.

**Déroulement de l'étude :**

**Visite de pré-inclusion : des informations claires et loyales seront données 48h à 14j avant l'inclusion.**

**Visite d’inclusion :** Après recueil du consentement écrit, un examen clinique avec évaluation de la sévérité de l’HS (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI), prise de photographies, ainsi qu’un bilan biologique et un prélèvement des selles seront réalisés. Une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique pour une durée de 7 jours sera prescrite.

**Visite à J14 +/- 2 jours :** examen clinique (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, d’abcès, et de fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI) avec prise de photographies  
 Transplantation de microbiote fécal par voie haute ou basse après préparation colique par PICOPREP sera réalisée par un gastro-entérologue.

**Une évaluation clinique à M1, M2 et M6 post TMF** sera organisée avec examen clinique (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, d’abcès, et de fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI), évaluation de la tolérance, prise de photographies

**Visite à M3 post TMF :** critère de jugement principal : examen clinique (HISCR50, HS PGA, IHS4, nombre de nodules, d’abcès, et de fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI), évaluation de la tolérance, prise de photographies. Bilan biologique standard avec CRP dans le cadre du soin. Prélèvement des selles.

Sélection en parallèle des donneurs de selles. Des prélèvements de sang et de selles seront réalisés pour le dépistage d’agents pathogènes.

	Pré-inclusion (de J-14 à J-2)	J0 ou inclusion)	TMF J14 +/- 2 j	M1 post TMF (J44 +/-2j)	M2 post TMF (J74+/- 2j)	M3 post TMF (J104 +/- 2j)	M6 post TMF (194+/ - 2j)	Visite de sortie prématurée
Information*	X	X						
Vérification des critères d’inclusion et de non- inclusion*	X	X						
Consentement*		X						
Recueil des données démographiques	X	X						
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
HS PGA, IHS4, DLQI, EVA douleur et écoulement, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes)		X	X	X	X	X	X	X

HISCR50*						X		
Bêta-HCG**		X				X		X
Bilan biologique (NFS, plaquettes, bilan hépatique créatinémie, CRP, TP TCA, sérologies virales VHB, VHC, VIH.)	X	X						
Bilan biologique (NFS, plaquettes, CRP, créatinémie, bilan hépatique)						X		X
Photographies*		X	X	X	X	X	X	
Prélèvement de selles*		X				X		
ATB : amoxicilline-acide clavulanique 7 jours *		X						
TMF par voie endoscopique *			X					
Recueil des EI/EIG Tolérance			X	X	X	X	X	X
Recueil traitements concomitants		X	X	X	X	X	X	X

\*procédures liées à la recherche

\*\* uniquement pour les femmes en âge de procréer

**Durée de la participation de chaque patient : 6 ½ mois**

**Durée prévisionnelle de recrutement : 3 ans**

## SOMMAIRE

<b>1. INFORMATIONS GENERALES</b> .....	<b>10</b>
1.1. TITRE DE LA RECHERCHE.....	10
1.2. CODE PROMOTEUR.....	10
1.3. PROMOTEUR.....	10
1.4. COORDINATION ET SUIVI DE L'ETUDE .....	10
1.5. INVESTIGATEURS .....	10
1.5.1. <i>Investigateur coordonnateur (si étude multicentrique)</i> .....	10
1.5.2. <i>Investigateurs principaux (pour étude multicentrique) et / ou investigateurs associés.</i>	10
1.6. PARTENAIRES ASSOCIES .....	11
1.7. LIEUX DE REALISATION D'ETUDE .....	11
1.8. TRAITEMENT DES DONNEES.....	11
1.9. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	11
1.10. CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE .....	12
<b>2. RATIONNEL DE L'ETUDE / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>12</b>
2.1. DERNIER ETAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES.....	12
2.2. DERNIER ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'EXPERIMENTATION PRE CLINIQUE .....	15
2.3. EXPOSE DES HYPOTHESES ET DES OBJECTIFS .....	15
2.4. RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	15
2.5. RETOMBEES ATTENDUES .....	16
2.6. REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR LA RECHERCHE.....	16
<b>3. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>18</b>
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL .....	18
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES .....	18
<b>4. DESCRIPTION DE L'ETUDE</b> .....	<b>18</b>
4.1. TYPE D'ESSAI.....	18
4.2. CATEGORIE DE RECHERCHE .....	18
<b>5. POPULATION ETUDIEE</b> .....	<b>18</b>
5.1. CRITERES D'INCLUSION.....	18
5.2. CRITERES DE NON INCLUSION.....	18
5.3. PROCEDURE D'ARRET PREMATURE DE TRAITEMENT.....	19
5.4. PERIODE D'EXCLUSION ET PARTICIPATION A UNE AUTRE RECHERCHE.....	19
5.5. INDEMNISATION DES VOLONTAIRES .....	20
5.6. MODALITES DE RECRUTEMENT .....	20
<b>6. METHODOLOGIE DE L'ETUDE</b> .....	<b>20</b>
6.1. CRITERES D'EVALUATION .....	20
6.1.1. <i>Critère d'évaluation principal</i> .....	20
6.1.2. <i>Critères d'évaluation secondaires</i> .....	20
6.2. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	20
6.3. DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS .....	20
<b>7. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE</b> .....	<b>23</b>
7.1. DESCRIPTION DETAILLEE DES ACTES PRATIQUES SUR LES PERSONNES .....	23
7.2. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE GENERALE DE L'ESSAI .....	23

7.3.	PRELEVEMENTS ET ANALYSES BIOLOGIQUES DE L'ETUDE .....	25
7.4.	DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES .....	25
<b>8.</b>	<b>PRODUIT (MEDICAMENT / AUTRE) A L'ETUDE .....</b>	<b>26</b>
8.1.	DESCRIPTION DU TRAITEMENT .....	26
8.2.	POSOLOGIE, MODALITES D'ADMINISTRATION ET DUREE DU TRAITEMENT .....	26
8.3.	PRESENTATION DES PRODUITS.....	27
8.4.	DELIVRANCE ET COMPLIANCE.....	27
8.5.	MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS PENDANT L'ESSAI.....	29
<b>9.</b>	<b>DONNEES RECUEILLIES .....</b>	<b>29</b>
<b>10.</b>	<b>CONSIDERATIONS STATISTIQUES.....</b>	<b>29</b>
10.1.	NOMBRE DE SUJETS A INCLURE .....	30
10.2.	ANALYSE DE DONNEES : GENERALITES .....	30
10.3.	ANALYSE PRINCIPALE .....	31
10.4.	ANALYSES SECONDAIRES .....	31
10.5.	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU INVALIDES .....	32
10.6.	RESPONSABLE DE L'ANALYSE .....	32
<b>11.</b>	<b>EVALUATION DE LA SECURITE – GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....</b>	<b>32</b>
11.1.	DEFINITIONS .....	32
11.2.	DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES .....	33
11.3.	COMITE DE SURVEILLANCE .....	36
11.4.	ARRET DE L'ETUDE .....	36
11.5.	SUIVI DES SUJETS AYANT PRESENTE UN EVENEMENT INDESIRABLE .....	38
<b>12.</b>	<b>DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....</b>	<b>38</b>
12.1.	ACCES AUX DONNEES.....	38
12.2.	DONNEES SOURCE .....	38
12.3.	CONFIDENTIALITE DES DONNEES.....	38
12.4.	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE .....	39
<b>13.</b>	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE .....</b>	<b>39</b>
13.1.	ENGAGEMENT DES INVESTIGATEURS ET DU PROMOTEUR .....	39
13.2.	ASSURANCE DE QUALITE .....	39
13.3.	CONTROLE DE QUALITE .....	39
13.4.	CAHIER D'OBSERVATION.....	40
<b>14.</b>	<b>CONSIDERATIONS ETHIQUES .....</b>	<b>40</b>
14.1.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	40
14.2.	INFORMATION DU PATIENT ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE ECRIT .....	40
14.3.	AMENDEMENTS AU PROTOCOLE .....	40
14.4.	PRISE EN CHARGE RELATIVE A LA RECHERCHE.....	41
<b>15.</b>	<b>TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE.....</b>	<b>42</b>
15.1.	SAISIE ET TRAITEMENT DES DONNEES .....	42
15.2.	CNIL .....	42
15.3.	ARCHIVAGE .....	42
<b>16.</b>	<b>FINANCEMENT ET ASSURANCE.....</b>	<b>42</b>

16.1. BUDGET DE L'ETUDE.....42

16.2. ASSURANCE .....43

**17. COMMUNICATION - REGLES DE PUBLICATION .....44**

**18. FAISABILITE DE L'ETUDE.....44**

**19. BIBLIOGRAPHIE.....44**

**20. LISTE DES ANNEXES .....46**

## 1. Informations générales

### 1.1. Titre de la recherche

FEcal tranSplantation in HidradeniTIs suppuratiVA : a piLot study

Acronyme FESTIVAL

### 1.2. Code Promoteur

### 1.3. Promoteur

CHU de Clermont-Ferrand  
58 rue Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand cedex 1

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation  
Tél : 04.73.754.963 / Fax : 04.73.754.730

Représentant du promoteur : Monsieur Xavier BIJAYE, Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation

### 1.4. Coordination et suivi de l'étude

Marie BONNET-DODEL, Attachée de recherche clinique  
[mdodel@chu-clermontferrand.fr](mailto:mdodel@chu-clermontferrand.fr)  
04-73-75-05-40  
CHU Clermont-Ferrand

Dilek COBAN, Attachée de recherche clinique  
[dcoban@chu-clermontferrand.fr](mailto:dcoban@chu-clermontferrand.fr)  
04-73-75-19-71  
CHU Clermont-Ferrand

### 1.5. Investigateurs

#### 1.5.1. Investigateur coordonnateur

Dr Claire HOTZ, PH dermatologie, équipe transverse pole CITI, hôpital Jacques Puel, Rodez

Pr Anthony BUISSON  
CHU Clermont-Ferrand  
[a\\_buisson@chu-clermontferrand.fr](mailto:a_buisson@chu-clermontferrand.fr)  
06 77 13 03 81  
Gastroentérologie

#### 1.5.2. Investigateurs principaux

Centre	Dermatologues	Gastro-entérologues	Autres
APHP Paris	Pr Oliver Chosidow		

CHU Clermont Ferrand	Pr Michel D'Incan	Pr Anthony Buisson, Dr Julien Scanzi	
Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux	Pr Marie Beylot-Barry, Dr Olivier Cogrel	Dr David Laharie	Pr Charles Cazanave, infectiologue
CHU La Timone Marseille	Pr Marie-Aleth, Richard	Dr Carine Visé	
CHU Lyon	Dr Axel Villani	Dr Marielle Guillet	
CHU Montpellier	Dr Céline Girard	Dr Anne Bozon	
CH Rodez	Dr Claire Hotz	Dr Ertan Yilmaz	

#### 1.6. Partenaires associés

Groupe HS France (Hidradénite suppurée) de la Société Française de Dermatologie  
Maison de la Dermatologie ,10 cité Malesherbes, 75009 Paris

SFD : Fonds de Dotation de la SFD de la Société Française de Dermatologie  
Maison de la Dermatologie ,10 cité Malesherbes, 75009 Paris

Financements : Greentech : Biopôle **Clermont-Limagne**; 63360 St Beauzire – France  
Appel d'offres SFD Mars 2022

#### 1.7. Lieux de réalisation d'étude

- CHU Clermont-Ferrand, 58 Rue de Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
- CH Jacques Puel, Avenue de l'hôpital, 12027 Rodez
- CHU Saint Eloi, 191 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier
- CHU Saint-André 1 rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux
- CHU La Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille
- CHU Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval 69437 Lyon

#### 1.8. Traitement des données

Dr Bruno PEREIRA  
Délégation Recherche Clinique & Innovation  
CHU de Clermont-Ferrand - Villa annexe IFSI  
58, Rue Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

Dr Claire HOTZ  
Dermatologue, équipe transverse, pôle CITI  
CH Jacques Puel  
Avenue de l'hôpital 12027 Rodez

### 1.9. Comité de Protection des Personnes

En cours de soumission

### 1.10. Calendrier prévisionnel de l'étude

Soumission CPP et ANSM :

Début d'étude : septembre 2023

Période de recrutement : 3 ans

Période de suivi : 6 mois

Durée totale de l'étude : 4 ans

Fin d'étude prévisionnelle (dernière visite du dernier patient) : juin 2027

Rapport de fin d'étude : juin 2028

## 2. Rationnel de l'étude / Justification scientifique

### 2.1. Dernier état des connaissances scientifiques

L'hydradénite suppurée (HS) est une dermatose inflammatoire chronique. La présentation clinique est hétérogène (phénotypes, sévérité). La physiopathologie est complexe, mettant en jeu des facteurs microbiologiques, immunologiques, génétiques, environnementaux et hormonaux (1)(2)(3). Le traitement médico-chirurgical de l'HS reste difficile à ce jour. Les recommandations françaises organisées par le Centre de preuves de la Société Française de Dermatologie (<https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hydradénite-suppurée>) ont mis en avant que le traitement devrait être « personnalisé », tenant compte du phénotype, de la sévérité et des maladies associées (4). Les thérapeutiques médicamenteuses actuelles ciblent le microbiome cutané (antibiothérapie), l'inflammation et la réponse immunitaire (anti TNF-alpha, biothérapies en développement type anti-IL-17, JAKi,..)(5)(6)(7)(8). Cependant, ils sont le plus souvent suspensifs, faisant de la recherche de nouvelles thérapeutiques un enjeu majeur.

#### **A- Dysbiose intestinale et transplantation fécale**

Le rôle du microbiote intestinal est maintenant clairement démontré dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et suspecté dans de nombreuses pathologies (obésité, GVH, maladies neuropsychiatriques, cancers). Transplanter un microbiote intestinal « sain » pourrait donc s'avérer intéressant dans ces contextes.

La transplantation du microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matières fécales d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal afin de reconstituer une flore intestinale équilibrée. La séquence thérapeutique comporte

trois étapes : (i) une antibiothérapie préalable par voie orale, (ii) une préparation colique à base de PEG, (iii) l'administration de la suspension fécale par voie haute ou basse.

La seule indication actuellement validée de la TMF est l'infection récidivante à *Clostridium difficile* avec une efficacité bien supérieure à la vancomycine (80-95 %) et une excellente tolérance y compris chez l'enfant et chez l'immunodéprimé, ce qui en fait depuis 2014 le traitement de référence dans cette pathologie (9)(10).

Quelques études préliminaires suggèrent également une certaine efficacité de la TMF dans le traitement des MICI, de la réaction du greffon contre l'hôte après allogreffe de moelle osseuse, de l'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique, du syndrome de l'intestin irritable, de l'insulino-résistance, de certaines pathologies neuropsychiatriques et dans l'éradication du portage de bactéries multi-résistantes (11)(12)(13)(14). Ces indications potentielles de la TMF en sont encore à un stade plus ou moins précoce d'investigation et des études contrôlées d'efficacité sont indispensables.

En pratique, la fabrication des transplants se fait sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de centres référents, les transplants fécaux ayant un statut de médicament selon les recommandations de l'ANSM, à partir de selles d'un individu sain rigoureusement sélectionné. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de situation contre-indiquant la TMF (15).

## **B- MICI : association avec l'HS et étude pilote dans la TMF**

La maladie de Crohn (MC) est à la fois un diagnostic différentiel et une maladie associée. Une méta analyse récente confirme l'association entre HS et MICI (OR poolé, IC95% 2,12 ; 1.46-3.08) (16).

Dans la MC, 15 études sur la TMF ont été publiées dont deux études randomisées. Dans la 1ère, 8 patients, en rémission d'une poussée de MC traitée par corticothérapie générale, recevaient au décours la TMF, 9 le placebo. Le taux de rémission clinique à S10 et S24 étaient respectivement de 44,4% et 33,3% dans le groupe placebo versus 87,5% et 50% dans le groupe TMF (17). Dans la 2<sup>e</sup> étude, 2 TMF chez 31 patients montrait une rémission clinique à S8 dans 36% des cas mais sans amélioration endoscopique (18).

Six études randomisées de TMF dans la rectocolite hémorragique (RCH) ont été publiées suggérant une certaine efficacité de la TMF dans le traitement de la RCH. Dans 4 études, une amélioration clinique et endoscopique étaient retrouvées chez les patients traités par TMF par rapport au groupe placebo (18)(19).

Les premiers résultats de la TMF dans les MICI sont encourageants mais la place et les modalités de la TMF restent à déterminer. Actuellement, plus de 30 essais cliniques visant à évaluer la TMF dans les MICI sont en cours.

### C- Dysbiose intestinale dans l'HS

Les physiopathologies de l'HS et de la MC partagent des similitudes : maladies inflammatoires des épithéliums avec réponses immunitaires anormales à la flore commensale cutanée/digestive, susceptibilité génétique, tabac comme facteur associé. Il paraissait donc assez logique de s'intéresser à une possible dysbiose intestinale dans l'HS.

Quatre études récentes sur le microbiome digestif dans l'HS ont été publiées, retrouvant des différences significatives dans la richesse du microbiome intestinal des patients HS par rapport aux témoins (21)(22)(23)(24).

La diversité alpha (reflet de l'uniformité et richesse de la diversité) était significativement diminuée chez les patients HS par rapport aux témoins. Des différences dans les genres et les phyla étaient retrouvées. Ce phénomène est également retrouvé dans les MICI, le syndrome de l'intestin irritable, l'obésité, et d'autres maladies dysimmunitaires. Ces premiers résultats suggèrent la présence d'une dysbiose intestinale dans l'HS.

Article	Patients	Méthodes	Résultats
Eppinga et al 2016	17 HS, 17 HS et MICI, 29 psoriasis, 33 T	PCR selles	Diminution de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> et augmentation <i>E. Coli</i> chez patients psoriasis, psoriasis + MICI et HS + MICI. Pas de différence chez les patients HS vs T
Kam et al 2020	3 HS (Hurley II et 3=III) et 3 T	ARN 16S	Diminution de l'alpha diversité Augmentation de l'abondance <i>Bilophila</i> et <i>Holdemania</i> , diminution <i>Firmicutes</i> , <i>Lachnobacterium</i> et <i>Veillonella</i> chez HS vs T
Lam et al 2021	17 HS (Hurley I n=2, Hurley II n=14, Hurley III n=1) et 20 T	ARN 16S	Augmentation de <i>Robinsoniella peoriensis</i>
McCarthy et al 2022	59 HS (Hurley I n= 18, Hurley II n= 32, Hurley III n= 9) et 30 T	ARN 16S	Diminution de l'alpha diversité Différence beta diversité Augmentation de l'abondance <i>Ruminococcus gnavus</i> et <i>Clostridium ramosum</i>

HS= hidradénite suppurée, MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, T= témoin

Le genre *Bilophila* et *R. gnavus* est associé à une immunogénicité dans les MICI.

## 2.2. Dernier état des connaissances sur l'expérimentation pré clinique

Non applicable

## 2.3. Exposé des hypothèses et des objectifs

La gravité de l'HS et l'absence de constante efficacité des traitements actuels doivent conduire à évaluer d'autres thérapeutiques. La physiopathologie de l'HS, les similitudes avec la MC, et les données de la littérature suggèrent un rôle du microbiote intestinal dans l'HS, devant faire rechercher une efficacité potentielle de la TMF. Ce traitement innovant en cours d'étude dans de nombreuses pathologies n'a jamais été étudié dans l'HS. La dermatologie française via la SFD (FDD, Groupe HS, centre de preuves), en lien avec les collègues gastro-entérologues et ses composantes pourrait grâce à ce financement exceptionnel Greentech-SFD témoigner de l'originalité et de la qualité de sa recherche clinique institutionnelle.

**Notre hypothèse est que la TMF améliorerait les lésions inflammatoires de l'HS par la modification du microbiote intestinal des patients.**

## 2.4. Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

### 2.4.1. *Bénéfices*

#### **Bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique**

Les principaux traitements médicamenteux consistent en l'administration d'antibiothérapie et/ou de biothérapie. Des cures d'antibiothérapie à large spectre sont souvent proposées aux patients avec des récurrences à l'arrêt et le risque de développer des antibiorésistances. Proposer une alternative est primordiale.

La TMF est une nouvelle approche thérapeutique dans une pathologie où l'arsenal thérapeutique est restreint. Selon notre hypothèse, la stratégie bi-antibiothérapie 14 jours suivie d'une TMF pourrait donc avoir un bénéfice direct pour le patient en diminuant le nombre et l'intensité des poussées inflammatoires cutanées.

### 2.4.2. *Risques protocolaires*

Les risques protocolaires sont liés aux actes :

- Prise de sang : hématome au point de ponction, douleur au point de ponction
- Traitement par amoxicilline-acide clavulanique 7 jours : réactions d'hypersensibilité, toxidermie, convulsions chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant

des doses élevées, élévation des enzymes hépatiques, colite, rares cas de prolongation du temps de Quick, rares cas de cristallurie .

- Geste endoscopique lors de la TMF : perforation digestive, hémorragie, les troubles cardiovasculaires et respiratoires, et infection.
- TMF : diarrhée, constipation, ballonnements voire douleurs abdominales apparaissant dans les heures suivant la transplantation.

## 2.5. Retombées attendues

Le traitement médico-chirurgical de l'HS reste difficile à ce jour. Les principaux traitements médicamenteux sont le plus souvent suspensifs avec récurrence à l'arrêt et consistent en l'administration de plusieurs lignes d'antibiothérapie et/ou de biothérapie. De nombreuses cures itératives d'antibiothérapie à large spectre sont très souvent proposées aux patients avec le risque de développer des antibiorésistances. Proposer une alternative/complément de traitement est primordiale dans une maladie polyphénotypique avec comorbidités importantes et stratégies non optimales et complexes.

La TMF est un traitement innovant en cours d'étude dans de nombreuses pathologies et n'a jamais été étudiée dans l'HS.

C'est une approche thérapeutique novatrice dans une pathologie où l'arsenal thérapeutique est restreint.

## 2.6. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche

Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis CC, Nassif A. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5 Suppl 1):S12-18.

2. Orvain C, Lin YL, Jean-Louis F, Hocini H, Hersant B, Bennasser Y, et al. Hair follicle stem cell replication stress drives IFI16/STING-dependent inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Clin Invest.* 1 juill 2020;130(7):3777-90.

3. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, Ortonne N, Hersant B, Bosc R, Poli F, Bonnabau H, Thiébaud R, Godot V, Wolkenstein P, Hocini H, Lévy Y, Hüe S. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016 Sep;136(9):1768-1780.

4. Bertolotti A, Sbidian E, Join-Lambert O, Bourgault-Villada I, Moyal-Barracco M, Perrot P, et al. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol.* mai 2021;184(5):963-5.

5. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 nov 2021;157(11):1279-88.
6. Navrazhina K, Frew JW, Grand D, Williams SC, Hur H, Gonzalez J, et al. Interleukin-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol.* août 2022;187(2):223-33.
7. Alavi A, Hamzavi I, Brown K, Santos LL, Zhu Z, Liu H, et al. Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol.* mai 2022;186(5):803-13.
8. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* janv 2019;80(1):60-69.e2.
9. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* avr 2019;156(5):1324-1332.e3.
10. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis.* mars 2016;48(3):242-7.
11. Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer.* 15 oct 2019;145(8):2021-31.
12. Ooijsveaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 27 janv 2019;70:335-51.
13. Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:759435.
14. Dougé A, Bay JO, Ravinet A, Scanzi J. [Intestinal microbiota and allogeneic stem cell transplantation]. *Bull Cancer.* janv 2020;107(1):72-83.
15. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur.* oct 2021;9:100181.
16. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 1 sept 2019;155(9):1022-7.
17. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome.* 3 févr 2020;8(1):12.
18. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 nov 2018;11:CD012774.
19. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):156-64.
20. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* févr 2022;7(2):141-51.
21. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB, van der Woude CJ, Nijsten TEC, Peppelenbosch MP, et al. Similar Depletion of Protective Faecalibacterium *prausnitzii* in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J Crohns Colitis.* sept 2016;10(9):1067-75.
22. Kam S, Collard M, Lam J, Alani RM. Gut Microbiome Perturbations in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *J Invest Dermatol.* janv 2021;141(1):225-228.e2.

23. Lam SY, Radjabzadeh D, Eppinga H, Nossent YRA, van der Zee HH, Kraaij R, et al. A microbiome study to explore the gut-skin axis in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci.* mars 2021;101(3):218-20.
24. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, Pellanda P, Vlckova K, Tobin AM, et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* févr 2022;142(2):459-468.e15.
25. Recommandations pour la transplantation du microbiote fécal - ANSM [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-la-transplantation-du-microbiote-fecal>
26. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):422-34.

### 3. Objectifs de l'étude

#### 3.1. Objectif principal

Evaluer l'efficacité de la stratégie antibiothérapie suivie d'une TMF sur l'activité de la maladie à court terme chez les patients atteints d'HS modérée à sévère récidivante après un traitement conduit selon les recommandations françaises.

#### 3.2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'efficacité de la stratégie antibiothérapie puis TMF à moyen terme
- Evaluer la qualité de vie des patients à la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine ainsi que son évolution par rapport à l'état initial
- Evaluer la tolérance de la TMF
- Analyser le microbiote fécal à l'inclusion et la 12<sup>e</sup> semaine

### 4. Description de l'étude

#### 4.1. Type d'essai

Essai de phase II multicentrique ouvert à un bras et en 2 étapes (plan de Fleming en 2 étapes).

#### 4.2. Catégorie de recherche

Essai clinique de médicament (Règlement Européen n°536-2014).

### 5. Population étudiée

#### 5.1. Critères d'inclusion

- Patients  $\geq$  18 ans
- Ayant reçu une information éclairée et ayant signé un consentement

- Présentant une HS Hurley II (sévérité modérée) ou III (très sévère) et un phénotype « axillo-mammaire » (LC1) ou « glutéal » (LC3) avec au moins 4 lésions inflammatoires : nodule inflammatoire, abcès ou fistule active
- Ayant présenté au moins une rechute à un traitement médical bien conduit comme proposé par les recommandations du centre de preuves de la SFD, soit une antibiothérapie large spectre pendant 15 à 21 jours puis un traitement prophylactique par doxycycline ou cotrimoxazole. Une rechute est définie par la survenue d'une nouvelle poussée dans les 3 mois suivant l'introduction des traitements.

### 5.2. Critères de non inclusion

- Allergie ou contre-indication à l'amoxicilline-acide clavulanique
- Patient ayant reçu un traitement par biomédicaments dans les 3 mois précédents l'inclusion
- Patient atteint d'une autre maladie inflammatoire (MICI, rhumatisme inflammatoire, maladie auto-inflammatoire)
- Infection concomitante à *Clostridium difficile*
- Patient immunodéprimé
- Infection par le VIH ou les hépatites virales VHB VHC
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients déjà inclus dans une recherche biomédicale autre qu'une étude observationnelle (ex. registre, cohorte)
- Patient sous tutelle/curatelle
- Pas d'assurance maladie

### 5.3. Procédure d'arrêt prématuré de traitement

Un patient pourra être sorti prématurément de l'étude pour les raisons suivantes :

- Maladie intercurrente interférant avec le déroulement normal du protocole,
- Décès,
- Décision du sujet,
- Déviation majeure au protocole,
- Perdu de vue (un sujet perdu de vue est un sujet qui ne s'est pas présenté à la visite prévue au protocole et pour lequel on reste sans nouvelle au moment de statuer. Tout doit être mis en œuvre pour obtenir de ses nouvelles et connaître la raison d'arrêt de l'essai. La raison "perdu de vue" ne sera invoquée que si l'enquête effectuée reste infructueuse).

### 5.4. Période d'exclusion et participation à une autre recherche

Les sujets ne peuvent pas participer simultanément à une autre recherche.

A l'issue de l'essai clinique, il n'y a pas de période d'exclusion pour participer à une autre recherche.

#### 5.5. Indemnisation des volontaires

Une indemnisation de 500€ est prévue pour le donneur qui satisfait à toutes les étapes d'éligibilité.

#### 5.6. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés en consultation, en hôpital de jour ou en service d'hospitalisation de dermatologie dans les différents centres hospitaliers. Après avoir reçu l'information orale et écrite, le recueil du consentement éclairé sera effectué par un médecin investigateur lors de la visite d'inclusion (48 h à 14 j après la visite de pré-inclusion).

Ces données seront inscrites dans le dossier médical par l'investigateur.

### 6. Méthodologie de l'étude

#### 6.1. Critères d'évaluation

##### 6.1.1. Critère d'évaluation principal

Nombre de patients présentant une amélioration d'au moins 50% des lésions par rapport à l'état de base (nodule ou abcès) sans nouvelle fistule drainante ou abcès (HiSCR 50) à la 12<sup>ème</sup> semaine après la transplantation du microbiote fécal.

##### 6.1.2. Critères d'évaluation secondaires

- Nombre de patients présentant une amélioration d'au moins 50% des lésions par rapport à l'état de base sans nouvelle fistule drainante ou abcès (HiSCR) à la 24<sup>ème</sup> semaine
- IHS4 score à la 12<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaine
- Amélioration de la douleur et de l'écoulement (EVA) aux 12 et 24<sup>èmes</sup> semaines
- Amélioration de la qualité de vie (DLQI) aux 12 et 24<sup>èmes</sup> semaines
- Nombre et type d'effets secondaires
- Modification du microbiote fécal du receveur à la 12<sup>e</sup> semaine

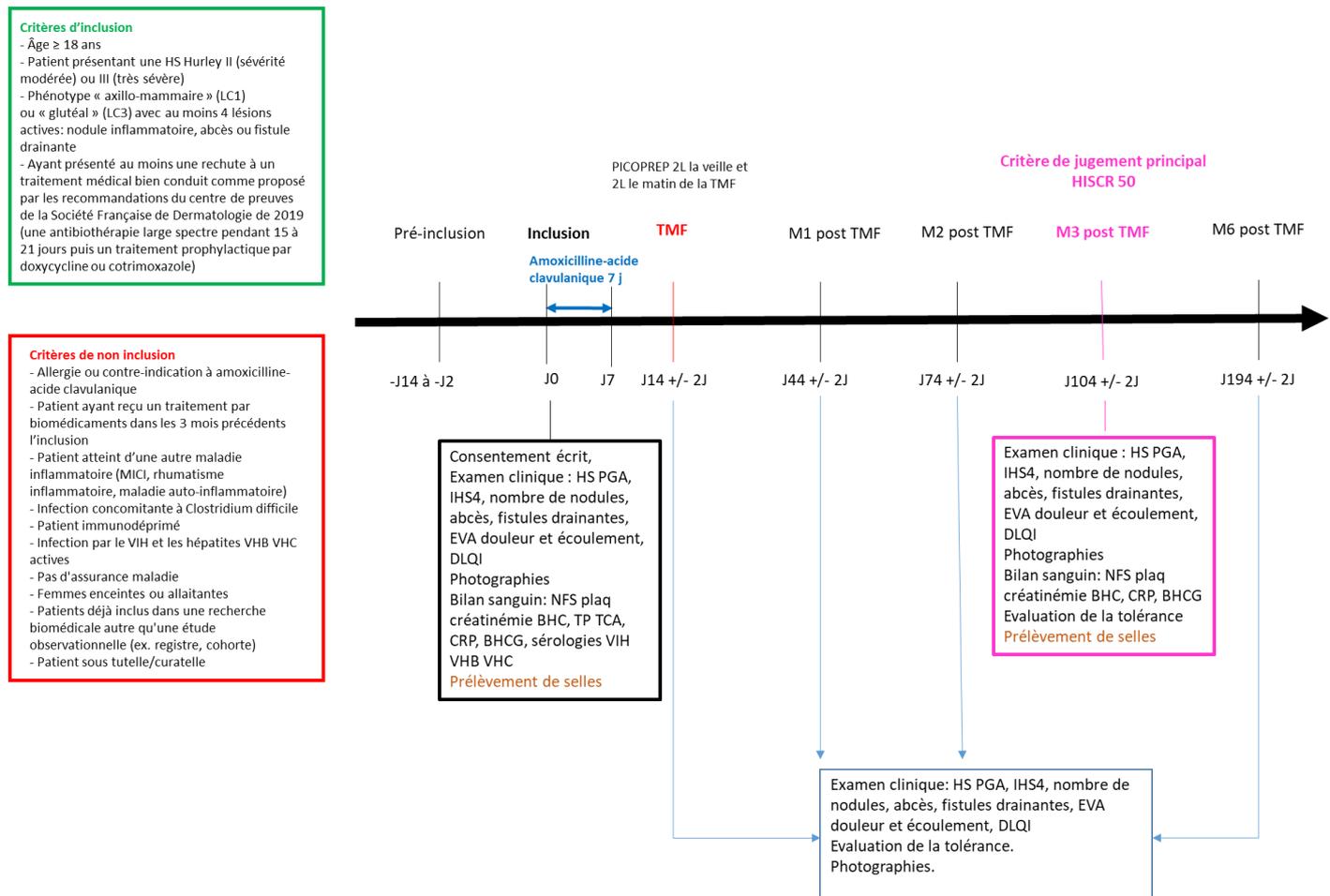
#### 6.2. Description de la méthodologie de la recherche

Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion à la visite de pré-inclusion, le patient sera vu en consultation aux semaines 0, J14, J44 (1 mois après la TMF), J74, J104 et J194 avec à chaque visite un examen clinique, une prise de photographies, le remplissage de questionnaires et

de scores clinique (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, d'abcès, et de fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI). La transplantation fécale sera réalisée 14 jours (+/- 2 jours) après la visite d'inclusion et après le traitement de 7 jours par antibiotique amoxicilline-acide clavulanique. La TMF sera réalisée par voie endoscopique (fibroscopie ou sonde nasogastrique) sans anesthésie générale par un gastro-entérologue. Une anesthésie locale pourra être réalisée à la discrétion de l'endoscopiste et selon les souhaits du patient. Une préparation colique par PICOPREP (2L) est nécessaire la veille et le matin de la TMF. Un bilan biologique et un prélèvement de selles pour étude du microbiote seront réalisés à la visite d'inclusion et à 3 mois. La durée de l'étude est de 6 mois 1/2.

A la visite M3 après la TMF (J104), l'HiSCR50, critère de jugement principal sera calculé. L'HiSCR 50 est une réduction d'au moins 50% de nodules inflammatoires ou abcès sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules actives par rapport à l'état basal (clinique à l'inclusion).

Sélection en parallèle des donneurs de selles. Des prélèvements de sang et de selles seront réalisés pour le dépistage d'agents pathogènes.



*Schéma de l'étude*

Essai de phase II multicentrique ouvert à un bras et en 2 étapes (plan de Fleming en 2 étapes).

L'analyse principale réalisée en intention de traiter portera sur la comparaison entre le nombre observé de « succès »  $k$  (critère de jugement principal) à des valeurs préétablies pour chacune des 2 étapes, comme suit :

\* 1ère étape : si  $k \leq 3/10$  sujets inclus, arrêt de l'étude pour futilité, si  $k > 6/10$  arrêt pour efficacité, sinon poursuite

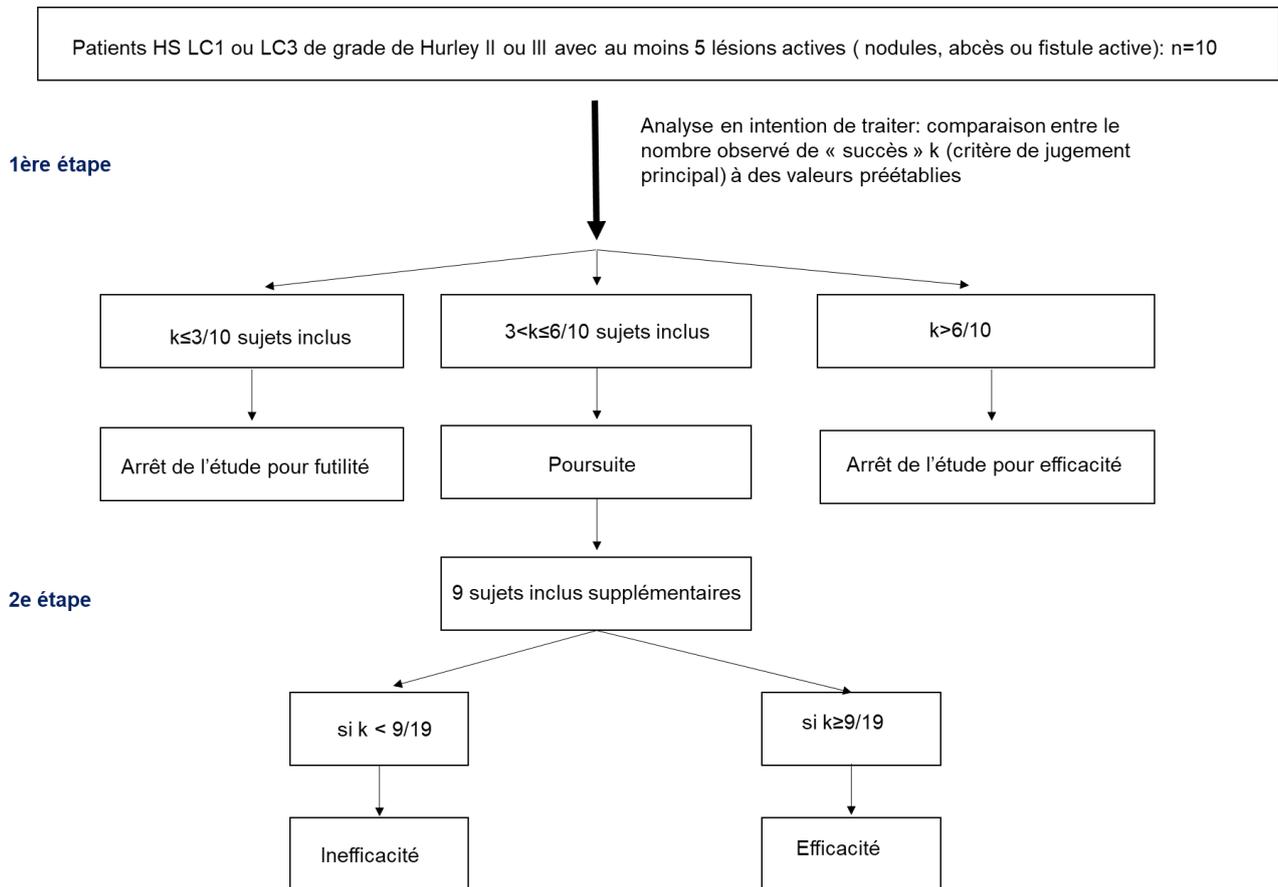
\* 2ème étape : si  $k \geq 9/19$  (9 sujets inclus supplémentaires), arrêt de l'étude pour efficacité, sinon arrêt pour inefficacité.

Les données de la littérature issues des essais PIONNEER (25) permettent d'anticiper un taux de rémission clinique spontanée estimé à 26%. Les hypothèses suivantes ont été retenues, avec  $\pi$  la probabilité vraie de succès (HiSCR50) :

\*  $\pi_0 = 30\%$ , le taux de succès en dessous duquel la TMF serait considérée comme inefficace (inefficacité maximale)

\*  $\pi_1 = 60\%$ , le taux de succès minimal au-dessus duquel la TMF serait considérée comme efficace.

En considérant un plan de Fleming à 2 étapes, au risque alpha 5% et la puissance 80%, 19 patients sont nécessaires, dont 10 à la 1ère étape et 9 à la 2e étape si la 1ère n'était pas concluante.



*Méthodologie de la recherche*

6.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Il s’agit d’une étude pilote sans double aveugle possible. Afin de limiter les biais dans la cotation de la sévérité, un comité d’adjudication indépendant composé de 3 dermatologues spécialistes de l’HS, classera en aveugle les photos des 9 patients inclus dans l’étude TMF et de 9 patients traités par d’autres thérapeutiques et dont l’évolution sous traitement est connue, en 5 stades (aggravation importante, aggravation partielle, stabilité, amélioration partielle, amélioration importante). Les 9 patients non inclus dans l’étude serviront « d’étalon interne ».

**7. Réalisation pratique du protocole**

7.1. Description détaillée des actes pratiqués sur les personnes

7.1.1. Sélection du donneur

La sélection du donneur répond à des critères spécifiques visant à réduire au maximum les risques infectieux liés à la transmission d’agents pathogènes avec un bilan sanguin et une analyse de selles selon les recommandations du groupe français de transplantation fécale (GFTF) et de l’ANSM

(dernières recommandations 2020, mise à jour 2022) (15). Le recrutement et le dépistage des donneurs seront assurés par le CHU de Clermont-Ferrand.

La fabrication des transplants sera réalisée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) du CHU de Clermont-Ferrand, à partir des selles de donneurs sains préalablement screenés selon les dernières recommandations de l'ANSM. La préparation sera congelée à -80°C jusqu'à son utilisation. Ces préparations seront envoyées à la pharmacie du centre investigateur.

#### 7.1.2. Inclusion du patient et TMF

- **Visite de pré inclusion** : consultation dédiée : information orale et écrite
- **Visite d'inclusion** : examen clinique, évaluation de la sévérité (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI) (annexe 6). Prise de photographies en accord avec le patient (consentement signé). Bilan biologique standard avec hémostase, CRP, BHCG plasmatiques, sérologies virales dans le cadre du soin. Prélèvement des selles. Une antibiothérapie amoxicilline-acide clavulanique pour une durée de 7 jours sera prescrite. Aucun antibiotique ne sera autorisé par la suite.
- **Visite à J14 +/- 2 jours** : Examen clinique (HS PGA, IHS4, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI). Prises de photographies. Transplantation de microbiote fécal par voie haute après préparation colique par PICOPREP.

Le patient receveur réalisera en amont de la TMF une préparation colique par PICOPREP® la veille (2L) et le matin (2L) de la TMF afin de préparer le colon et d'optimiser les résultats.

Les préparations seront décongelées par la pharmacie du centre recruteur le jour de la TMF. 180cc de transplant sera transféré par voie haute dans le duodénum (par sonde naso-gastrique ou gastroscopie) selon les modalités de chaque centre.

La surveillance après TMF durera 4 heures avec prise des constantes hémodynamiques (TA, FC, SaO<sub>2</sub>, T°) toutes les heures et notification des effets indésirables potentiels.

- **Visite à M1, M2 et M6 post TMF** : examen clinique (IHS4, HS PGA, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes, EVA douleur et écoulement DLQI), évaluation de la tolérance. Prise de photographies.
- **Visite à M3 post TMF** : critère de jugement principal : examen clinique (HISCR50, HS PGA, IHS4, nombre de nodules, d'abcès, et de fistules drainantes, EVA douleur et écoulement, DLQI), évaluation de la tolérance. Bilan biologique standard avec CRP dans le cadre du soin. Prélèvement des selles. Prise de photographies.

- Sélection en parallèle des donneurs de selles. Des prélèvements de sang et de selles seront réalisés pour le dépistage d'agents pathogènes.

### 7.2. Description de l'organisation logistique générale de l'essai

Chaque investigateur associé (dermatologue et gastro-entérologue) est responsable de l'inclusion du patient et de la TMF qui sera réalisée selon les modalités de chaque centre et répertoriée dans le CRF.

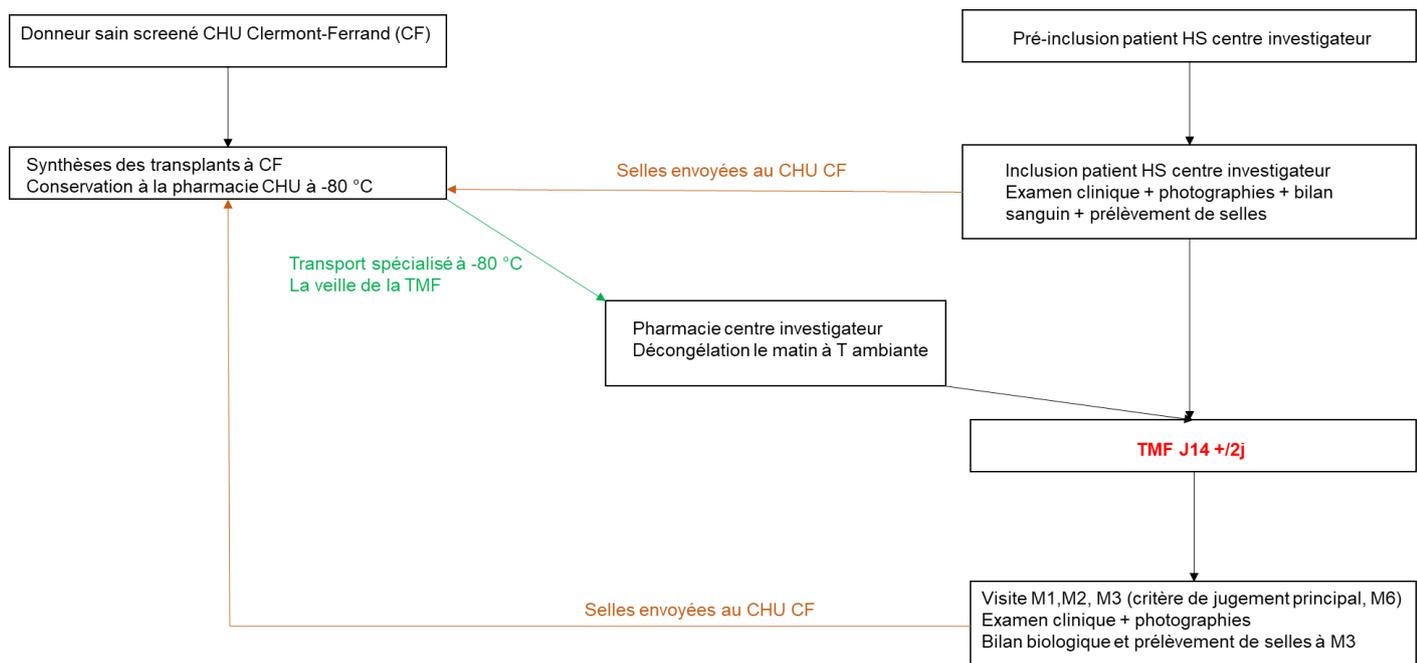
Les transplants seront fabriqués au CHU de Clermont Ferrand (Dr Scanzi/Pr Anthony Buisson) puis conservés à -80 °C.

Ils seront transportés de la pharmacie CF aux pharmacies des centres investigateurs par transport spécialisé à -80°C la veille de la TMF puis seront décongelés le matin à température ambiante à la pharmacie du centre inclueur.

LA TMF sera réalisée dans chaque centre investigateur par un gastro-entérologue.

Les bilans sanguins seront réalisés dans le cadre du soin sur site.

Les prélèvements de selles seront envoyés frais au CHU de Clermont-Ferrand.



### 7.3. Prélèvements et analyses biologiques de l'étude

Les dosages sanguins de soins courants seront réalisés en local dans chaque centre participant. Des tubes de selles seront congelés puis envoyés et conservés à la pharmacie du CHU Clermont Ferrand le temps de l'étude pour analyse du microbiote intestinal.

Une collection biologique de selles (4 aliquots sans et avec milieu de conservation) sera réalisée à l'inclusion et à M3 pour étude du microbiote intestinal.

#### 7.4. Durée prévue de participation des personnes

Durée de l'étude estimée à : 5 ans

Date de début de l'étude (premier patient inclus) : fin 2023

Date de fin (fin de suivi du dernier patient de l'étude) : 2028

Durée totale de participation à l'étude pour le patient : 6 mois 1/2

La date de fin d'étude sera transmise à l'autorité compétente et au CPP dans un délai de 90 jours.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise dans un délai de 15 jours à l'autorité compétente et au CPP.

## 8. Produits à l'étude

### 8.1. Médicaments expérimentaux

#### 8.1.1. Description du traitement

Il s'agit d'une suspension de microbiote fécal préparée par la pharmacie hospitalière (PUI) du CHU de Clermont-Ferrand. Elle sera administrée au patient voie haute (fibroscopie ou sonde nasogastrique).

#### 8.1.2. Posologie, modalités d'administration et durée du traitement

La TMF devra être réalisée **14 jours + /2 jours après l'inclusion soit 7 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique.**

- ***Veille de la TMF***

Le patient receveur réalisera en amont de la TMF une préparation colique par PICOPREP® la veille (2L) et le matin (2L) de la TMF afin de préparer le colon et d'optimiser les résultats.

- ***Jour de la TMF***

La préparation arrivera dans le service inclueur dans les pots transmis par la PUI. L'infirmière devra alors transférer la suspension dans des seringues stériles à embout cône (de 50mL). La transplantation sera réalisée par voie haute (sonde nasogastrique ou gastroscopie).

- ***Surveillance post-TMF***

La surveillance après transplantation durera 4 heures. La TMF pourra se faire en ambulatoire.

### 8.1.3. *Présentation des produits*

La suspension préparée par la pharmacie hospitalière du CHU de Clermont-Ferrand sera contenue dans des pots. L'infirmière en charge du patient transférera le contenu des pots dans des seringues stériles à embout conique de 50 mL.

### 8.2. Médicaments auxiliaires

### 8.3. Délivrance et compliance

- ***Pour la préparation des produits de TMF***

Les selles des donneurs volontaires seront transmises du PIC/CIC à la pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand le plus rapidement possible et avant midi, du lundi au vendredi. La préparation des produits de TMF doit en effet être effectuée dans les 6 heures suivant la défécation afin de préserver la viabilité des bactéries.

La préparation sera standardisée. Tout d'abord la matière première sera pesée et des aliquots de 50g seront préparés. Ces aliquots seront dilués dans 250 mL de NaCl 0,9% contenant 10% de glycérol (cryoprotecteur), jusqu'à obtention d'une suspension homogène. Ce procédé sera réalisé à température ambiante à l'aide d'un dispositif de broyage commercial, dans une pièce dédiée à cette préparation. La suspension sera ensuite transférée dans des pots en la passant à travers un entonnoir et des compresses de gaze afin d'éliminer les particules solides. La préparation sera rapidement congelée à -80°C jusqu'à son utilisation, avec une durée de conservation maximale de 18 mois.

Un échantillon de selles natives sera prélevé avant la préparation pour l'analyse du microbiote.

- ***Pour la délivrance aux centres investigateurs***

Une première alerte sera envoyée au centre coordinateur puis à la pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand *via* l'eCRF lors de l'inclusion. La pharmacie du centre investigateur sera alors contactée afin d'organiser la date de la transplantation (qui devra se dérouler du lundi au vendredi). Le produit de TMF congelé sera envoyé par coursier à -20°C dans les jours ouvrés précédant la transplantation, et au plus tard la veille. Le produit restera au

congélateur à -20°C de la pharmacie du centre investigateur jusqu'au jour de la transplantation (sachant que les produits peuvent être gardés à -20°C pendant 30 jours au maximum).

- ***Pour la délivrance aux services de dermatologie ou de gastro-entérologie***

Le jour du don, le produit sera décongelé à température ambiante, puis sera transmis dans le service inclueur à température ambiante. L'infirmière en charge du patient transférera alors le contenu des pots dans des seringues stériles à embout conique de 50mL.

#### Traçabilité :

Chaque TMF correspondra à un lot numéroté. Un processus de traçabilité sera mis en place à chaque étape :

Numérotation des selles natives (code don déterminé par le PIC/CIC en amont, ex : *CF-001*)

Numérotation des lots de préparation finie (ex : à partir du don *CF-001*, lots *TMF-allo-CF-001*) et numérotation de chaque flacon appartenant au lot (ex : à partir des selles natives *CF-001*, lot *TMF-allo-CF-001*, numérotation des flacons *TMF-allo-CF-001-flacon01*, *TMF-allo-CF-001-flacon02*, ...),

Formulaire rempli par le pharmacien des centres investigateurs à la réception du produit (avec numéro de lot reçu et nombre de flacons dans le lot), après la dispensation au patient (avec numéro de randomisation) et après destruction des produits.

#### Procédure de comptabilité du médicament expérimental :

Les suspensions de microbiote fécal congelées, après emballage et étiquetage par la PUI du CHU de Clermont-Ferrand, seront distribuées aux pharmacies des centres de recherche par un transporteur spécialisé, conformément aux directives en vigueur des bonnes pratiques de distribution. Le pharmacien de chaque site d'essai recevra des traitements numérotés (emballés et étiquetés) et accusera réception de chaque envoi en envoyant au distributeur un formulaire dûment rempli. Le pharmacien est responsable de la manipulation et de l'entreposage sécuritaires et appropriés des TMF dans le centre investigateur.

L'investigateur / pharmacien de chaque site expérimental doit veiller à ce que le produit expérimental ne soit administré qu'aux patients inscrits dans cet essai. Le produit expérimental ne doit pas être utilisé en dehors du contexte du protocole d'essai.

Le pharmacien ou le personnel autorisé doit enregistrer chaque étape du processus pharmaceutique : le reçu, la dispense pour les patients et le retour ou la destruction de tous les produits expérimentaux reçus au cours de cet essai. Les enregistrements relatifs à la livraison des produits expérimentaux au centre, à l'inventaire du centre, à l'utilisation par chaque patient et au retour au sponsor ou à la destruction par le site doivent être mis en place et conservés par le pharmacien ou une autre personne qualifiée du centre expérimental. Les dates, les quantités et les numéros de lot des produits expérimentaux seront consignés dans ces registres. Des formulaires seront fournis par le promoteur pour garantir la responsabilité du traitement de l'essai. Des dossiers spécifiques et appropriés pour enregistrer les actions pharmaceutiques et la responsabilité seront fournis par le sponsor.

Le pharmacien mettra en place une comptabilité des médicaments délivrés, utilisés, non utilisés, retournés par les services. La responsabilité des produits renvoyés par les services sera systématiquement effectuée par le pharmacien du site.

Tous les produits expérimentaux restants, utilisés ou non utilisés, doivent être collectés et renvoyés pour destruction. La destruction aura lieu dans les centres investigateurs sous la responsabilité de leur pharmacien conformément aux exigences réglementaires nationales et avec l'accord préalable et formel du sponsor. Un certificat de destruction, identifiant les produits concernés, sera remis au sponsor.

#### 8.4. Médicaments et traitements autorisés et interdits pendant l'essai

Autorisés pendant l'essai : antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique initiale pendant 7 jours, antalgiques

Interdits pendant l'essai : antibiothérapie, biothérapie

Si l'état de santé du patient, nécessite une antibiothérapie pour une autre indication, le patient sera exclu de l'étude.

#### 8.5. Procédure de levée d'aveugle

Non applicable.

### 9. Données recueillies

Caractéristiques à l'inclusion : âge, genre, 1eres lettres nom et prénom, année de naissance, date du diagnostic de l'HS, antécédents principaux, traitement actuel, allergies, ATCD familiaux HS ou

maladies inflammatoires dermatologiques ou non, tabagisme, atteinte actuelle (permanente ou intermittente), nombre de poussées sur les 3 derniers mois, EVA douleur et écoulement sur le dernier mois de 0 à 10, antécédents de signe digestifs de MICI ou de rhumatisme inflammatoire, si examen endoscopique ou calprotectine fécale antérieurement réalisée, contraception, date des dernières règles, examen clinique avec poids taille, phénotype, grade de Hurley, description par site du nombre de nodule inflammatoire, abcès ou fistule drainante, score HS PGA, IHS4, DLQI, antécédents de traitement par antibiothérapie et biothérapie (noms, date d'arrêt et cotation de l'efficacité).

A chaque visite : nombre de poussées depuis la dernière visite, EVA douleur et écoulement, phénotype, grade de Hurley, description précise des lésions par site du nombre de nodule inflammatoire, abcès ou fistule drainante (calcul du score HiSCR à M3), score HS PGA, IHS4, DLQI, recueil des événements indésirables/événements indésirables graves.

## 10. Considérations statistiques

### 10.1. Nombre de sujets à inclure

Essai de phase II multicentrique ouvert à un bras et en 2 étapes (plan de Fleming en 2 étapes).

L'analyse principale réalisée en intention de traiter portera sur la comparaison entre le nombre observé de « succès »  $k$  (critère de jugement principal) à des valeurs préétablies pour chacune des 2 étapes, comme suit :

- \* 1ère étape : si  $k \leq 3/10$  sujets inclus, arrêt de l'étude pour futilité, si  $k > 6/10$  arrêt pour efficacité, sinon poursuite
- \* 2ème étape : si  $k \geq 9/19$  (9 sujets inclus supplémentaires), arrêt de l'étude pour efficacité, sinon arrêt pour inefficacité.

Les données de la littérature issues des essais PIONNEER (25) permettent d'anticiper un taux de rémission clinique spontanée estimé à 26%. Les hypothèses suivantes ont été retenues, avec  $\pi$  la probabilité vraie de succès (HiSCR50) :

- \*  $\pi_0 = 30\%$ , le taux de succès en dessous duquel la TMF serait considérée comme inefficace (inefficacité maximale)
- \*  $\pi_1 = 60\%$ , le taux de succès minimal au-dessus duquel la TMF serait considérée comme efficace.

En considérant un plan de Fleming à 2 étapes, au risque alpha 5% et la puissance 80%, 19 patients sont nécessaires, dont 10 à la 1ère étape et 9 à la 2e étape si la 1ère n'était pas concluante.

L'interprétation de l'efficacité de la stratégie TMF + antibiothérapie (ATB) ne sera pas gênée par l'ATB préalable car une efficacité de la simple ATB à la 12<sup>e</sup> semaine chez ces patients sévères en échec de traitement n'est pas attendue. De plus, un critère d'efficacité à la 24<sup>e</sup> semaine est présent.

Nombre attendu de patients éligibles par centre – (étape 1) : 1 à 2

Le recrutement sera consécutif.

#### 10.2. Analyse de données : généralités

Les analyses seront effectuées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station).

Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés. Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.

Les patients seront décrits à l'inclusion selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques épidémiologiques, caractéristiques cliniques et traitements. Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera également réalisée. Le nombre de patients inclus et la courbe des inclusions seront présentés.

Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de 1<sup>ère</sup> espèce de 5%.

#### 10.3. Analyse principale

La rémission clinique spontanée sera présentée avec un intervalle de confiance à 95%.

#### 10.4. Analyses secondaires

L'efficacité de la stratégie antibiothérapie puis TMF à moyen terme sera présentée avec un intervalle de confiance à 95%.

La tolérance fera l'objet d'une analyse descriptive détaillée.

La qualité de vie à la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> sera présentée comme décrite précédemment ; l'évolution du score de qualité de vie sera analysée par modèle mixte prenant en compte l'effet temps comme fixe et l'effet patient comme aléatoire (*slope* et *intercept*).

Les indexes de microbiote fécal seront comparés entre l'inclusion et la 12<sup>e</sup> semaine par test apparié (Student ou Wilcoxon si les conditions d'application ne sont pas respectées). Le résultat sera exprimé en termes de taille d'effet et intervalle de confiance à 95%.

### 10.5. Analyses intermédiaires

Il n'est pas attendu de données manquantes pour le critère de jugement principal.

Une analyse de sensibilité sera proposée pour étudier la nature statistique des données manquantes et proposer, le cas échéant, la méthode d'imputation la plus appropriée (imputation multiple).

Une fois les résultats de l'analyse intermédiaire disponibles, ils seront transmis sous la forme d'un résumé à la base de données de l'Union dans un délai d'un an à compter de la date de l'analyse intermédiaire des données.

### 10.6. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou invalides

Une analyse intermédiaire sera proposée à 10 patients inclus, dans le cadre du plan de Fleming.

### 10.7. Responsable de l'analyse

Bruno Pereira (PhD Biostatistique)

Délégation Recherche Clinique et Innovation CHU de Clermont-Ferrand

Méthodologie – Biostatistique – Data-management

Bâtiment Dunant 3ième étage – 58, Rue Montalembert

63003 Clermont-Ferrand cedex

bpereira@chu-clermontferrand.fr

Le plan d'analyse statistique et ses versions successives seront conservés dans le dossier de l'étude. Le plan d'analyse statistique pourra être révisé en cours d'étude, afin de prendre en compte les éventuelles modifications apportées au protocole ou toute autre modification du déroulement de l'étude ayant un impact sur les analyses statistiques initialement prévues.

## 11. Evaluation de la sécurité – Gestion des événements indésirables

L'investigateur a la responsabilité de rapporter tous les événements indésirables dans le cahier d'observation.

### 11.1. Définitions

**Événement indésirable** : toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.

**Événement indésirable grave** : toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable

ou important(e), entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort.

**Effet indésirable grave et inattendu** : un effet indésirable grave dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité.

**Fait nouveau** : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires..

A titre d'exemple, citons:

- les résultats d'analyses intermédiaires, lorsqu'ils sont pertinents quant à la sécurité des personnes (notamment une efficacité insuffisante) ;
- les événements indésirables graves liés aux procédures de l'essai clinique ;
- une efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital ;
- des résultats d'études menées chez l'animal et qui apporteraient des éléments nouveaux sur la sécurité du produit ;
- et d'une façon générale, toute information nouvelle pouvant conduire à une réévaluation, dans le sens défavorable, du rapport bénéfice/risque de la recherche.

**Tout fait nouveau** intéressant la recherche (ou le produit utilisé) fera l'objet de mesures de sécurité urgentes appropriées et d'une information sans délai par le Promoteur auprès de l'autorité compétente et du Comité de Protection des Personnes.

## 11.2. Déclaration des événements indésirables graves

- Notification par l'investigateur des événements indésirables et des événements indésirables graves au promoteur :

L'investigateur enregistre les événements indésirables (et les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité), les documente et les notifie au promoteur via l'eCRF.

L'investigateur notifie au promoteur tous les événements indésirables graves survenant chez les participants, sans retard indu et au plus tard dans un délai maximal de vingt-quatre heures après avoir eu connaissance des événements.

Le cas échéant, l'investigateur transmet un rapport de suivi au promoteur afin de lui permettre d'évaluer si l'événement indésirable grave a une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique.

Si l'investigateur prend connaissance d'un événement indésirable grave, **dont on suspecte qu'il a un lien de causalité avec le médicament expérimental, survenant après la fin de l'essai** clinique chez un participant qu'il a traité, il en informe le promoteur sans retard indu.

Les EIG sont à notifier au promoteur à l'adresse suivante : [vigilance\\_drci@chu-clermontferrand.fr](mailto:vigilance_drci@chu-clermontferrand.fr)

Le promoteur tient un registre détaillé de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par l'investigateur.

Le rapport narratif devra être complété et transmis au promoteur dès l'obtention de nouvelles informations pertinentes. Suivant la nature et la gravité de l'événement, des copies du dossier médical anonymisé du patient peuvent être jointes, ainsi que les résultats des analyses de laboratoire.

Lorsqu'un événement indésirable grave persiste à la fin de l'étude, l'investigateur suivra le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

- Notification par le promoteur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus :

Le promoteur notifie par voie électronique dans les délais précisés ci-dessous à la base de données *Eudravigilance* (via *EVWEB*), toutes les informations pertinentes sur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus suivantes:

- a) Toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus à des médicaments expérimentaux survenant dans le cadre de l'essai clinique, qu'elles soient survenues sur un site d'essai clinique dans l'Union ou dans un pays tiers;
- b) Toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus liées à la même substance active, quels que soient sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée, dans des médicaments expérimentaux utilisés dans l'essai clinique, survenues au cours d'un essai clinique conduit exclusivement dans un pays tiers, si ledit essai clinique est promu par le promoteur

- c) Toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus liés à des médicaments expérimentaux, se produisant chez tout participant à l'essai clinique, qui sont identifiées par le promoteur ou qui sont portées à son attention après la fin de l'essai clinique.

Le délai de déclaration à la base Eudravigilance des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus par le promoteur tient compte de la gravité de l'effet, et est le suivant :

- a) dans le cas d'une suspicion d'effets indésirables graves et inattendus ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et, en tout état de cause, au plus tard sept jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur;
- b) dans le cas de suspicions d'effets indésirables graves et inattendus n'ayant pas entraîné la mort ou ne pouvant pas mettre en danger la vie du participant, au plus tard quinze jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur;
- c) dans le cas d'une suspicion d'effets indésirables graves et inattendus qui était initialement considérée comme n'ayant pas entraîné la mort ou n'ayant pas mis en danger la vie du participant mais qui s'avère entraîner la mort ou mettre en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et, en tout état de cause, au plus tard sept jours après la prise de connaissance par le promoteur du fait que l'effet entraîne la mort ou met en danger la vie du participant.

Le promoteur notifie également aux États membres concernés, par l'intermédiaire d'Eudravigilance, tous les événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique mais ne constituent pas des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus. La notification est effectuée sans retard indu et au plus tard dans les quinze jours après que le promoteur a eu connaissance de l'événement.

Le promoteur se prononcera sur la signification des événements indésirables graves qu'il déclare et les conséquences qu'il en tire, notamment en ce qui concerne la conduite de la recherche.

Le promoteur se prononcera également sur l'imputabilité de l'événement indésirable au moyen d'une analyse conjointe avec la pharmacovigilance.

- Rapport annuel de sécurité :

Le promoteur transmet à l'Agence, par l'intermédiaire du portail européen CTIS, un rapport annuel sur la sécurité de chaque médicament expérimental utilisé lors de l'essai clinique.

Le promoteur transmettra également aux investigateurs de l'étude toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes.

➤ Notifications de violations graves :

Le promoteur informe les États membres concernés d'une violation grave du règlement européen 536/2014 ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise par le biais du portail de l'Union, sans retard indu, et au plus tard dans les sept jours après en avoir eu connaissance.

On entend par «violation grave» une violation susceptible de porter atteinte dans une large mesure à la sécurité et aux droits d'un participant ou à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

### 11.3. Comité de surveillance indépendant

Non applicable.

### 11.4. Arrêt de l'étude

➤ Arrêt prévu de l'étude :

La fin de l'essai correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne participant à l'essai. Lorsqu'un événement indésirable grave persiste à la fin de l'étude, l'investigateur suivra le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin d'un essai clinique en rapport avec ledit État membre par l'intermédiaire du portail de l'Union, dans un délai de quinze jours.

Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin d'un essai clinique dans tous les États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union, dans un délai de quinze jours.

➤ Arrêt anticipé de l'étude :

En cas d'arrêt anticipé de l'essai clinique, la date d'arrêt anticipé est considérée comme la date de la fin de l'essai clinique.

Dans le cas d'un arrêt anticipé de l'essai clinique motivé par des raisons qui n'affectent pas le rapport bénéfice/risque, le promoteur informe chaque État membre concerné, par l'intermédiaire du portail de l'Union, des raisons justifiant une telle action et, le cas échéant, des mesures de suivi des participants, dans un délai de quinze jours.

Dans le cas d'un arrêt anticipé dû à une modification du rapport bénéfice/risque, le promoteur informe chaque État membre concerné, par l'intermédiaire du portail de l'Union, des est notifié aux

États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union, raisons ayant motivé une telle action et précise les mesures de suivi, sans retard indu et au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la date de l'arrêt anticipé.

➤ Arrêt temporaire de l'étude :

Tout arrêt temporaire de l'essai clinique pour des raisons n'ayant pas d'incidence sur le rapport bénéfique/risque est notifié par le promoteur à chaque État membre concerné par l'intermédiaire du portail de l'Union. La notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter de l'arrêt temporaire de l'essai clinique dans tous les États membres concernés et comprend les motifs d'une telle action. Si l'essai clinique redémarre, le promoteur le notifie à chaque État membre concerné par l'intermédiaire du portail de l'Union, dans un délai de quinze jours à compter du redémarrage de l'essai

Si l'essai clinique qui a été temporairement arrêté ne redémarre pas dans un délai de deux ans, la date d'expiration de ce délai ou la date de la décision du promoteur de ne pas redémarrer l'essai clinique, la moins tardive de ces deux dates étant retenue, est réputée être la date de la fin de l'essai clinique.

Tout arrêt temporaire de l'essai clinique dû à une modification du rapport bénéfique/risque est notifié par le promoteur aux États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union. La notification est effectuée sans retard indu et au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la date de l'arrêt temporaire. Elle présente les raisons ayant motivé une telle action et précise les mesures de suivi. Le cas échéant, l'autorisation de redémarrer l'étude devra être obtenue via une modification substantielle.

➤ Critères d'arrêt temporaire ou définitif de l'étude :

L'essai pourra être arrêté temporairement ou définitivement pour les raisons suivantes :

- Tout EIG nécessitant l'arrêt de l'essai pour la sécurité des patients,
- Arrêt d'approvisionnement en produit à l'étude - Recrutement trop faible ou nul,
- Impossibilité de financement de l'essai,
- Toutes directives des autorités compétentes demandant l'arrêt temporaire ou définitif de l'essai,
- Décision du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

### 11.5. Suivi des sujets ayant présenté un événement indésirable

Lorsqu'un événement indésirable grave persiste à la fin de l'étude, l'investigateur suivra le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

## 12. Droit d'accès aux données et documents source

### 12.1. Accès aux données

Les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique s'engagent à permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents sources.

### 12.2. Données source

Les documents source sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ces documents sources seront, dans le cas de cette étude, le dossier médical, l'original de résultats d'examens biologiques, le compte-rendu de l'endoscopie avec réalisation de la TMF.

### 12.3. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

#### 12.4. Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche

Non applicable.

#### 12.5. Protection des données à caractère personnel

Les données seront saisies de façon codée par les équipes investigatrices dans le logiciel sécurisé ENNOV. Chaque utilisateur aura son propre identifiant et mot de passe. Un audit trail permet de suivre les modifications apportées lors de la saisie. Les données seront traitées par le service biométrie du promoteur. Elles seront stockées sur un serveur sécurisé du promoteur pendant 25 ans, conformément à la réglementation.

Le codage des données et les données recueillies respectent la méthodologie de référence MR-001. Le CHU de Clermont-Ferrand s'est engagé à se conformer à la méthodologie de référence MR-001 (déclaration de conformité actualisée fait le 29/03/2022, référence CNIL 2225795).

### **13. Contrôle et assurance de la qualité**

#### 13.1. Engagement des investigateurs et du promoteur:

Le promoteur et l'investigateur s'engage à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole, au règlement européen 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et aux lignes directrices de l'ICH sur les bonnes pratiques cliniques.

L'investigateur s'engage également à travailler en accord avec la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (Tokyo 2004, révisée).

#### 13.2. Assurance de Qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein du CHU de Clermont-Ferrand et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### 13.3. Contrôle de Qualité

L'investigateur se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de qualité.

L'investigateur coordinateur et les investigateurs associés acceptent donc de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments à monitorer sont listés dans le plan de monitoring prédéfini.

#### 13.4. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation électronique (eNNOV) et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure.

Un audit trail permet de suivre les modifications apportées lors de la saisie.

### 14. Considérations éthiques

#### 14.1. Comité de Protection des Personnes

Le protocole, la note d'information et le formulaire de consentement seront soumis pour autorisation au Comité de Protection des Personnes et à l'Autorité compétente via le CTIS.

#### 14.2. Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. L'investigateur doit également informer les sujets de l'avis rendu par le CPP.

Toutes ces informations figurent sur une note d'information remise au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur. Ces documents sont approuvés par le CPP et sont à utiliser pour l'essai concerné, à l'exclusion de tout autre document.

Deux exemplaires originaux seront co-signés par le médecin investigateur et le patient. Un exemplaire sera remis au patient, le deuxième exemplaire conservé dans le classeur investigateur du centre.

#### 14.3. Amendements au protocole

Les modifications apportées au protocole devront être qualifiées de substantielles ou non par le promoteur.

Elles feront, selon leur nature, l'objet d'un nouvel avis du Comité de Protection des Personnes et/ou d'une autorisation de l'autorité compétente.

14.4. Prise en charge relative à la recherche

	Pré-inclusion (de J-14 à J-2)	J0 ou inclusion)	TMF J14 +/- 2 j	M1 post TMF (J44 +/-2j)	M2 post TMF (J74+/- 2j)	M3 post TMF (J104 +/- 2j)	M6 post TMF (194+/ - 2j)	Visite de sortie prématurée
Information*	X	X						
Vérification des critères d'inclusion et de non- inclusion*	X	X						
Consentement*		X						
Recueil des données démographiques	X	X						
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
HS PGA, IHS4, DLQI, EVA douleur et écoulement, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes)		X	X	X	X	X	X	X
HISCR50*						X		
Bêta-HCG**		X				X		X
Bilan biologique (NFS, plaquettes, bilan hépatique créatinémie, CRP, TP TCA, sérologies virales VHB, VHC, VIH.)	X	X						
Bilan biologique (NFS, plaquettes, CRP, créatinémie, bilan hépatique)						X		X
Photographies*		X	X	X	X	X	X	
Prélèvement de selles*		X				X		
ATB : amoxicilline-acide clavulanique 7 jours *		X						
TMF par voie endoscopique *			X					
Recueil des EI/EIG Tolérance			X	X	X	X	X	X
Recueil traitements concomitants		X	X	X	X	X	X	X

\* procédures liées à la recherche

\*\* uniquement pour les femmes en âge de procréer

## 15. Traitement des données et conservation des documents et données relatives à la recherche

### 15.1. Saisie et traitement des données

La saisie des données sera réalisée par des Attachées de Recherche Clinique ou par des médecins pour chaque centre investigateur. Ces personnes seront formées à l'utilisation de l'eCRF lors de la mise en place dans les différents centres.

L'analyse des données se fera par l'unité de Biostatistiques de la DRCI de Clermont-Ferrand avec le logiciel STATA.

### 15.2. CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de la loi du 3 mai 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU de Clermont-Ferrand, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » en date du 29/03/2022.

### 15.3. Archivage

Le promoteur et l'investigateur conservent le contenu du dossier permanent de l'essai clinique pour une période de vingt-cinq ans après la fin de l'essai clinique. Toutefois, les dossiers médicaux des participants sont conservés conformément au droit national.

Le contenu du dossier permanent de l'essai clinique est conservé de manière à pouvoir être facilement mis à la disposition des autorités compétentes et leur être accessible, sur demande.

Aucune destruction ne pourra être effectuée sans l'accord du Promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

## 16. Financement et assurance

### 16.1. Budget de l'étude

Postes de dépense	Somme
<b>Activité de promotion</b>	
-	
- Chef de projet + ARC coordinateur	10000
- Monitoring	5776
- Vigilance	5000

- Frais d'ouverture de centres	1500
- Assurance	2000
-	
<b>Activité d'investigation</b>	
- <b>Temps investigateur principal</b>	1500
- Temps TechNicien d'Etudes Cliniques : Elaboration CRFs et classeur investigateur (4h) / saisie CRF et gestion des queries formation/prise de connaissance	168
- Temps de formation des centres à l'e-CRF	680
- Temps médecins dans les centres	4788
- Temps TEC/ARC dans les centres	3876
- Temps technicien de laboratoire + biologiste	2888
- Temps IDE prélèvement sanguin	998
- Temps médecin endoscopiste + acte nasogastroscopie	2090
- Temps IDE d'endoscopie	798
<b>Screening donneurs</b>	
- Coût screening donneur	22374
- Coût échec de don (donneur exclu suite au screening)	6445
<b>Coût pharmacie</b>	
- Coûts liés à l'approvisionnement des centres	2150
- Activité de préparation	4338
- Dispensation pharmacie dans les centres	500
<b>Analyses du microbiote</b>	
- Coût total (envoi échantillons, séquençage...)	25000
<b>Activité de biométrie</b>	
- Data management	5000
- e-CRF	3000
- Biostatisticien	3000
<b>Autres</b>	
- Papeterie	500
- Frais de publication en open access	3000
- Présentation des résultats (congrès + déplacement)	3000
<b>Frais de gestions (5%)</b>	4631
<b>TOTAL</b>	<b>125000</b>

## 16.2. Assurance

Conformément aux dispositions réglementaires, le CHU de Clermont-Ferrand en sa qualité de promoteur a souscrit une assurance responsabilité civile destinée à garantir les éventuels dommages résultant de la recherche auprès de la société d'assurances Biomedicinsure. Le numéro de contrat est 0840718730010.

Il est à noter que le non-respect des conditions légales de la recherche (absence d'avis du CPP, absence d'autorisation de l'ANSM, non consentement de la personne, poursuite d'une recherche suspendue ou interdite) est une clause d'exclusion de la garantie.

## 17. Communication - Règles de publication

Les données ne seront divulguées qu'après accord conjoint préalable de l'investigateur et du promoteur. Les résultats feront l'objet de communications et de publications. L'étude sera enregistrée sur le site Clinicaltrials.gov.

Les investigateurs coordonnateurs (Dr C Hotz et Pr A Buisson) se répartiront les places de 1er et dernier auteurs, les co-investigateurs coordonnateurs Pr O Chosidow (Dermatologue) sera dernier co-auteur et le Dr J Scanzi (Gastroentérologue) sera 2ème co-1er auteur. Les autres places seront attribuées en fonction du nombre de patients inclus dans chaque centre.

## 18. Faisabilité de l'étude

Il s'agit d'un projet multicentrique. Les investigateurs dermatologues sont des experts de l'HS et font partis du groupe HS France de la SFD.

Le service de Gastro-entérologie de Clermont Ferrand a une expertise dans la TMF et dans les essais cliniques.

## 19. Bibliographie

1. Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis CC, Nassif A. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5 Suppl 1):S12-18.
2. Orvain C, Lin YL, Jean-Louis F, Hocini H, Hersant B, Bennasser Y, et al. Hair follicle stem cell replication stress drives IFI16/STING-dependent inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Clin Invest.* 1 juill 2020;130(7):3777-90.
3. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, Ortonne N, Hersant B, Bosc R, Poli F, Bonnabau H, Thiébaud R, Godot V, Wolkenstein P, Hocini H, Lévy Y, Hüe S. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016 Sep;136(9):1768-1780.
4. Bertolotti A, Sbidian E, Join-Lambert O, Bourgault-Villada I, Moyal-Barracco M, Perrot P, et al. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol.* mai 2021;184(5):963-5.
5. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 nov 2021;157(11):1279-88.
6. Navrazhina K, Frew JW, Grand D, Williams SC, Hur H, Gonzalez J, et al. Interleukin-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol.* août 2022;187(2):223-33.
7. Alavi A, Hamzavi I, Brown K, Santos LL, Zhu Z, Liu H, et al. Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol.* mai 2022;186(5):803-13.
8. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* janv 2019;80(1):60-69.e2.

9. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. avr 2019;156(5):1324-1332.e3.
10. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*. mars 2016;48(3):242-7.
11. Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer*. 15 oct 2019;145(8):2021-31.
12. Ooijsveaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med*. 27 janv 2019;70:335-51.
13. Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759435.
14. Dougé A, Bay JO, Ravinet A, Scanzj J. [Intestinal microbiota and allogeneic stem cell transplantation]. *Bull Cancer*. janv 2020;107(1):72-83.
15. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur*. oct 2021;9:100181.
16. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 sept 2019;155(9):1022-7.
17. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 3 févr 2020;8(1):12.
18. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 nov 2018;11:CD012774.
19. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 janv 2019;321(2):156-64.
20. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. févr 2022;7(2):141-51.
21. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB, van der Woude CJ, Nijsten TEC, Peppelenbosch MP, et al. Similar Depletion of Protective Faecalibacterium *prausnitzii* in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J Crohns Colitis*. sept 2016;10(9):1067-75.
22. Kam S, Collard M, Lam J, Alani RM. Gut Microbiome Perturbations in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *J Invest Dermatol*. janv 2021;141(1):225-228.e2.
23. Lam SY, Radjabzadeh D, Eppinga H, Nossent YRA, van der Zee HH, Kraaij R, et al. A microbiome study to explore the gut-skin axis in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. mars 2021;101(3):218-20.
24. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, Pellanda P, Vlckova K, Tobin AM, et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. févr 2022;142(2):459-468.e15.
25. Recommandations pour la transplantation du microbiote fécal - ANSM [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referencerecommandations-pour-la-transplantation-du-microbiote-fecal>
26. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 4 août 2016;375(5):422-34.

## **20. Liste des annexes**

Annexe 1 : Schéma général de l'étude

Annexe 2 : Tableau de suivi de l'étude

Annexe 3 : Classification de de Hurley, phénotype clinique, scores DLQI, HSPGA et IHS4

Annexe 4 : Fiche de recueil clinique

Annexe 5 : Fiche de déclaration d'événement indésirable grave

# ANNEXE 1

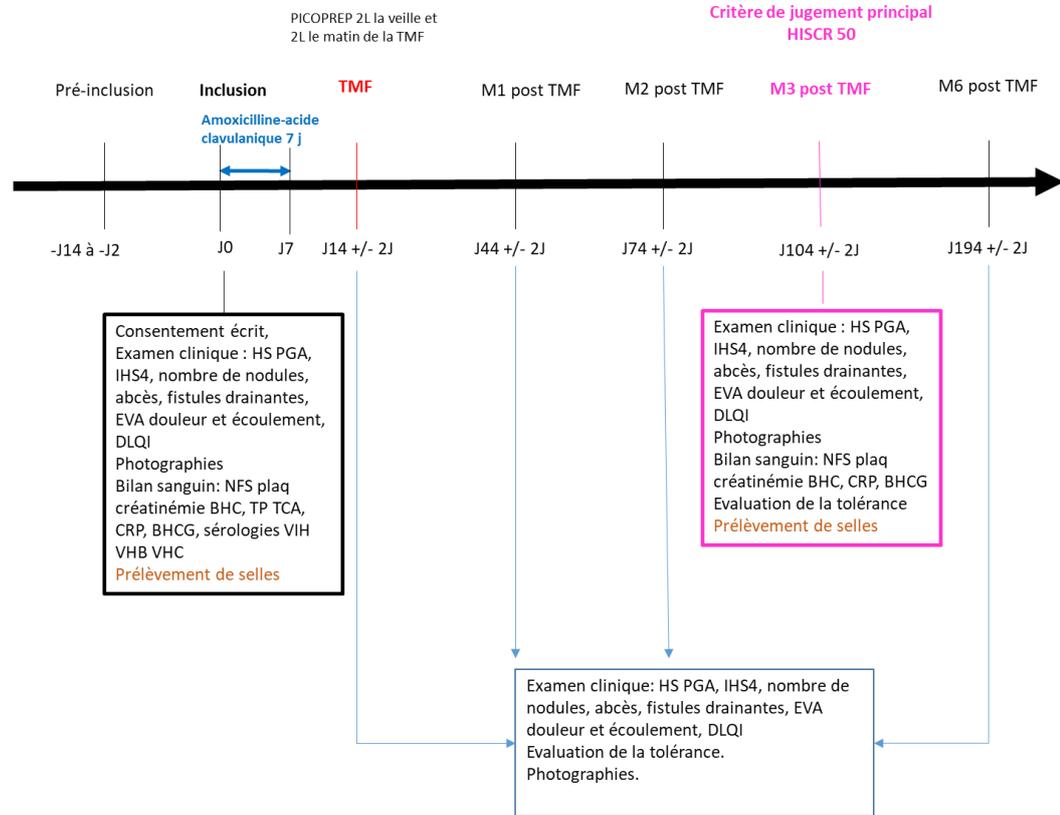
## Schéma général de l'étude

**Critères d'inclusion**

- Âge ≥ 18 ans
- Patient présentant une HS Hurley II (sévérité modérée) ou III (très sévère)
- Phénotype « axillo-mammaire » (LC1) ou « glutéal » (LC3) avec au moins 4 lésions actives: nodule inflammatoire, abcès ou fistule drainante
- Ayant présenté au moins une rechute à un traitement médical bien conduit comme proposé par les recommandations du centre de preuves de la Société Française de Dermatologie de 2019 (une antibiothérapie large spectre pendant 15 à 21 jours puis un traitement prophylactique par doxycycline ou cotrimoxazole)

**Critères de non inclusion**

- Allergie ou contre-indication à amoxicilline-acide clavulanique
- Patient ayant reçu un traitement par biomédicaments dans les 3 mois précédents l'inclusion
- Patient atteint d'une autre maladie inflammatoire (MICI, rhumatisme inflammatoire, maladie auto-inflammatoire)
- Infection concomitante à Clostridium difficile
- Patient immunodéprimé
- Infection par le VIH et les hépatites VHB VHC actives
- Pas d'assurance maladie
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients déjà inclus dans une recherche biomédicale autre qu'une étude observationnelle (ex. registre, cohorte)
- Patient sous tutelle/curatelle



**ANNEXE 2**  
Tableau de suivi de l'étude

	Pré-inclusion (de J-14 à J-2)	J0 ou inclusion)	TMF J14 +/- 2j	M1 post TMF (J44 +/-2j)	M2 post TMF (J74+/- 2j)	M3 post TMF (J104 +/- 2j)	M6 post TMF (194+/ - 2j)	Visite de sortie prématurée
Information*	X	X						
Vérification des critères d'inclusion et de non- inclusion*	X	X						
Consentement*		X						
Recueil des données démographiques	X	X						
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
HS PGA, IHS4, DLQI, EVA douleur et écoulement, nombre de nodules, abcès, fistules drainantes)		X	X	X	X	X	X	X
HISCR50*						X		
Bêta-HCG**		X				X		X
Bilan biologique (NFS, plaquettes, bilan hépatique créatinémie, CRP, TP TCA, sérologies virales VHB, VHC, VIH,)	X	X						
Bilan biologique (NFS, plaquettes, CRP, créatinémie, bilan hépatique)						X		X
Photographies*		X	X	X	X	X	X	
Prélèvement de selles*		X				X		
ATB : levofloxacin + clindamycine 14 jours*		X						
TMF par voie endoscopique *			X					
Recueil des EI/EIG Tolérance			X	X	X	X	X	X
Recueil traitements concomitants		X	X	X	X	X	X	X

### ANNEXE 3

Classification de Hurley, phénotypes, scores DLQI, HSPGA, HiSCR et IHS4

#### Classification de Hurley

Grade I

Grade II

Grade III



#### Phénotype clinique

LC1 « axillo-mammaire »

LC2 folliculaire

LC3 fessier



<b>DLQI – Dermatology Life Quality Index</b>
--

**Au cours des 7 derniers jours :**

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
  
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
  
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?  
<sub>3</sub> Oui    <sub>0</sub> Non    <sub>0</sub> Non concerné(e)  
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?  
<sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)

**Score final DLQI : ..... (0-30)**

## HISCR 50

Amélioration d'au moins 50% des lésions inflammatoires (abcès et nodules) par rapport à l'état de base sans nouvelle fistule drainante ou abcès

**Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment Scale**

Rating	Description
Clear	0 abscesses, 0 draining fistulas, 0 inflammatory nodules, and 0 noninflammatory nodules
Minimal	0 abscesses, 0 draining fistulas, 0 inflammatory nodules, and presence of noninflammatory nodules
Mild	0 abscesses, 0 draining fistulas, and 1–4 inflammatory nodules or 1 abscess or draining fistula and 0 inflammatory nodules
Moderate	0 abscesses, 0 draining fistulas, and $\geq 5$ inflammatory nodules or 1 abscess or draining fistula and $\geq 1$ inflammatory nodule or 2–5 abscesses or draining fistulas and $< 10$ inflammatory nodules
Severe	2–5 abscesses or draining fistulas and $\geq 10$ inflammatory nodules
Very severe	$> 5$ abscesses or draining fistulas

**IHS4**

**IHS4 (points) =**

number of nodules × 1 +

number of abscesses × 2 +

number of draining tunnels  
(fistulae/sinuses) × 4

**Mild HS:**  $\leq 3$  points

**Moderate HS:** 4–10 points

**Severe HS:**  $\geq 11$  points

**ANNEXE 4**

## Fiche de recueil clinique

<b>Dermatologue responsable</b> : .....	<b>Centre Investigateur</b> : .....
Date du recueil de données : ..... Visite :	
<b>1<sup>ère</sup> lettre nom et prénom</b> : _ / _	<b>Sexe</b> : F <input type="checkbox"/> / M <input type="checkbox"/>
<b>Année de naissance</b> : _ _	

ATCD principaux

Traitement actuel

Allergie :

ATCD familiaux HS ou maladie inflammatoires digestives

Tabac=

**Date de début des symptômes HS****Atteinte actuelle :**Permanente  Intermittente 

Nombres de poussées sur les 3 derniers mois :

EVA douleur sur le dernier mois :

EVA écoulement sur le dernier mois :

Signes digestifs évocateur de MICI

(si oui : Examen endoscopique antérieur ou calprotectine fécale : )

Signes cliniques évocateurs de rhumatisme inflammatoire

Contraception=

DDR=

**Examen clinique : Poids=      Taille=**Phénotype      axillo-mammaire LC1       LC3 Grade de Hurley      II       III

Atteinte	Oui/non	Nombre de nodule inflammatoire	Nombre d'abcès	Nombre de fistules drainantes
Axillaire				
Inguinale				
Périnéale/génitale				
Fessière				
Folliculaire (visage, tronc)				

HS PGA

IHS4

DLQI

**Traitements antérieurs :**

Dernière ligne d' ATB :

Date d'arrêt :

Efficacité :      nulle               partielle               totale   
                               rechute               échappement

Biothérapie      oui               non               laquelle :

Si oui date d'arrêt :

**Photographies**

**ANNEXE 5**

Fiche de déclaration d'événement indésirable grave



**FORMULAIRE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE**

*A transmettre impérativement sans délai au promoteur  
par courriel à : [vigilance\\_drci@chu-clermontferrand.fr](mailto:vigilance_drci@chu-clermontferrand.fr) / ou par fax au 04.73.754.730*

Date de déclaration:   |\_|\_||\_|\_||\_|\_|\_|\_|\_|

- Déclaration initiale
- Notification de suivi n°...

**1. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

N° IDRCB :

Code Protocole attribué par le promoteur :

Titre de l'essai clinique :

---



---

**2. INFORMATIONS SUR LE PATIENT**

Identification du patient :

Antécédents médicaux et familiaux pertinents :

Nom:   |\_|                   Prénom: |\_|\_|  
 Date d' inclusion: |\_|\_||\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
 N° Patient (CRF): |\_|\_|\_|\_|\_|  
 Date de naissance: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
   Mois       Année  
 Age:                       |\_|\_|\_|\_|  
 Poids (kg):               |\_|\_|\_|\_|  
 Taille (cm):              |\_|\_|\_|\_|  
 Sexe :                    F         M

**3. INFORMATIONS SUR LE(S) PRODUIT (S) A L'ESSAI**

Nom commercial ou DCI	Dosage	N° de lot	Voie d'adm.	Posologie (Dose / rythme)	Indication thérapeutique	Début de traitement (date et heure)	Fin de traitement (date et heure (*))	Code levé ?
								Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
								Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
								Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>



**6. INFORMATIONS SUR LES TRAITEMENTS ASSOCIES MEDICAMENTEUX OU NON (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement)**

Nom commercial ou DCI	Dosage	N° de lot	Voie d'adm.	Posologie (Dose / rythme)	Indication thérapeutique	Début de traitement (date, heure)	Fin de traitement (date, heure)

**7. INFORMATIONS SUR LE DECLARANT**

Nom et adresse du centre investigateur : \_\_\_\_\_

Centre n° : \_\_\_\_\_ Investigateur : \_\_\_\_\_

Tél. : \_\_\_\_\_ Email : \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Service : \_\_\_\_\_

Nom et qualité du déclarant : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

**8. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR (cadre réservé au promoteur, ne pas remplir)**

Nom et adresse du promoteur : \_\_\_\_\_

Date de réception par le promoteur: |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_||      Type de rapport :  initial  
 suivi n° \_\_\_\_\_

Date de déclaration aux autorités: |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_||

**Selon le promoteur**, l'événement semble plutôt lié :

- |  |  |
|--|--|
| Au(x) traitement(s) à l'essai <input type="checkbox"/> | Au(x) procédure(s) de l'essai <input type="checkbox"/> |
| Au(x) traitement(s) associés <input type="checkbox"/>  | Autre, à préciser : <input type="checkbox"/>           |
| A une maladie intercurrente <input type="checkbox"/>   | _____  |

Commentaires pertinents : \_\_\_\_\_

N° d'identification de l'événement par le promoteur : \_\_\_\_\_

Identification de l'autorisation de recherche : \_\_\_\_\_

*Original à conserver dans le classeur investigateur / Copie à la vigilance de Clermont-Ferrand*