



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de la décontamination digestive sur l'incidence de la Maladie du Greffon contre l'Hôte aiguë digestive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 2015 à 16h
au Pôle Recherche
Par Stéphanie Guidez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Professeur David SEGUY

Monsieur le Docteur Xavier LELEU

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Valérie COITEUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BGN : bacille Gramm négatif
BMR : Bactéries multi résistantes
CFU-L : colony forming unit-lymphoid
CFU-GEMM : colony forming unit – granuleuse, érythrocutaire, macrophage et mégacaryocytaire
CMH : complexe majeur d’histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CS : cellules souches
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CSP : cellules souches périphériques
CTL : Lymphocytes T cytotoxiques
DC : Cellules dendritiques
DLI : injections des lymphocytes du donneur
EBV : Virus Epstein-Barr
GVHd : Graft versus host disease (Maladie du greffon contre l’hôte)
GVHa : Maladie aiguë du greffon contre l’hôte
GVHc : Maladie chronique du greffon contre l’hôte
GVL : Graft versus leukemia (Réaction du greffon contre la leucémie)
HHV6 : Herpes Human Virus (6ème Herpes virus humain)
HLA : Human leukocytes antigens
HSC : Hématopoietic stem cell
HSV : Herpès simplex virus
LAL : Leucémie aigue lymphoblastique
LAM : Leucémie aigue myéloblastique
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique
LNH : Lymphome non Hodgkinien
LH : Lymphome Hodgkinien
MTX : Methotrexate
MM : Myélome multiple
MO : moelle osseuse
MVO : Maladie veino-occlusive
PNN : Polynucléaires neutrophiles
SAL : Sérum anti-lymphocytaire
SMD : Syndrome myélodysplasique
SMP : Syndrome myéloprolifératif
SP : Sang placentaire
TRM : Toxicity related mortalité (Mortalité liée à la toxicité du traitement.
VZV : Virus varicelle-zona

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Généralités	4
I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	4
A. Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	4
B. Conditionnement.....	5
C. Greffon.....	6
II. Complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	7
A. Complications infectieuses	7
B. Complications immunologiques	7
C. Autres complications	8
III. Maladie du greffon contre l'hôte	9
A. Maladie aiguë du greffon contre l'hôte.....	9
1. Physiopathologie.....	9
2. Facteurs de risque	11
3. Manifestations cliniques de la GVH aiguë	11
a) Atteinte digestive	12
b) Atteinte cutanée	13
c) Atteinte hépatique	13
4. Prophylaxie	13
5. Traitement.....	14
B. Maladie chronique du greffon contre l'hôte.....	15
1. Physiopathologie.....	16
2. Manifestations cliniques.....	16
3. Traitement.....	16
IV. La Décontamination digestive	17
Objectifs de notre étude	19
Matériels et méthodes	20
I. Population et modalités de la greffe	20
A. Patients.....	20
B. Conditionnements et greffons.....	21
C. Décontamination digestive	22
D. Prophylaxie infectieuse.....	24
E. Autres traitements.....	25
II. Maladie du greffon contre l'hôte	25
A. Prophylaxie	25
B. Diagnostic de GVH	25
C. Traitement de la GVH digestive.....	26
III. Analyse statistique	27
Résultats	28
I. Caractéristiques descriptives en post greffe	28
A. GVH.....	28
B. Complications infectieuses	28

C. Rechute	29
II. Rôle de la décontamination digestive.....	30
A. Incidence et gravité de la GVH.....	30
1. GVH aiguë	30
2. GVH aiguë digestive	30
3. GVH aigue cutanée et hépatique.....	31
4. Impact sur la réponse au traitement	32
B. Infections	32
C. Mortalité liée au traitement	32
III. Facteurs expliquant la GVH aiguë.....	33
A. Analyse univariée	33
1. Facteurs liés au patient.....	33
2. Facteurs liés à la greffe.....	34
3. Complications infectieuses de la greffe	36
B. Analyse multivariée.....	36
IV. Survie	37
A. Analyse univariée	37
1. Survie globale	37
2. Mortalité liée au traitement (TRM)	43
B. Analyse multivariée.....	43
1. Survie globale	43
2. Mortalité liée au traitement.....	43
Discussion	44
Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49

RESUME

Contexte : La maladie aiguë du greffon contre l'hôte digestive, est une complication majeure après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), responsable d'une morbi-mortalité importante malgré les traitements préventifs systématiques. Si certains patients peuvent répondre rapidement à une première ligne de traitement par corticoïdes, d'autres seront réfractaires et nécessiteront l'ajout d'autres traitements immunosuppresseurs. Cependant, l'addition de ces traitements permet uniquement une réduction modérée des signes cliniques et ne semble pas apporter de bénéfice ni sur la progression de la maladie ni sur la survie. De plus, les risques infectieux augmentent avec l'escalade de dose et/ou l'addition des traitements, et sont également responsables d'une mortalité précoce après allogreffe. La décontamination digestive a initialement été utilisée en vue de diminuer les risques de translocation bactérienne et par extension de diminuer la survenue de la GVH digestive en réduisant la prolifération bactérienne intestinale. L'objectif de notre étude était d'étudier l'impact de cette décontamination sur l'incidence de la GVH digestive aiguë.

Méthode : Nous avons étudié l'incidence de la GVH digestive aiguë chez 667 patients ayant été traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une proportion de patients recevait une décontamination digestive par Colymicine et Gentamicine du début du conditionnement à J100, d'autres du conditionnement jusqu'à la sortie d'aplasie et un troisième groupe n'avait pas reçu de décontamination digestive.

Résultats : Les résultats retrouvent une incidence de GVH égale parmi les 3 groupes de patients (décontamination jusqu'à J100, décontamination jusqu'à la sortie d'aplasie et absence de décontamination). Cependant, dans le groupe n'ayant pas

bénéficié de décontamination digestive, le taux de GVH digestive sévère est significativement plus important. Il apparaît également que le taux de bactériémies à BGN est supérieur chez les patients n'ayant pas reçu de décontamination.

Conclusion : Notre étude met en évidence un intérêt de la décontamination digestive en prophylaxie de la GVH digestive grave et des bactériémies à BGN, causes majeures de mortalité en post-allogreffe.

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour le seul traitement curatif de nombreuses hémopathies malignes, ainsi que de certaines maladies non malignes hématologiques ou dysimmunitaires. Les bénéfices apportés par l'allogreffe sont réduits par les complications imputables au traitement, en particulier les complications infectieuses et la maladie aiguë du greffon contre l'hôte. Cette dernière est en effet source d'une morbi-mortalité importante. D'autre part, les traitements immunosuppresseurs prophylactiques ou curatifs de la GVH sont également sources de complications infectieuses, aggravant encore la morbi-mortalité. Afin de limiter les complications de la greffe, cette intervention est donc associée à l'administration de prophylaxies infectieuses et immunosuppressives. Parmi ces prophylaxies, la décontamination digestive par antibiothérapie orale a été utilisée afin de limiter le risque de bactériémies secondaires aux translocations bactériennes digestives. Cette décontamination digestive pourrait également, en réduisant la prolifération bactérienne intestinale et l'inflammation muqueuse digestive, réduire le risque de GVH aiguë digestive.

Le but de notre travail est d'étudier l'impact de la décontamination digestive sur l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte digestive aiguë.

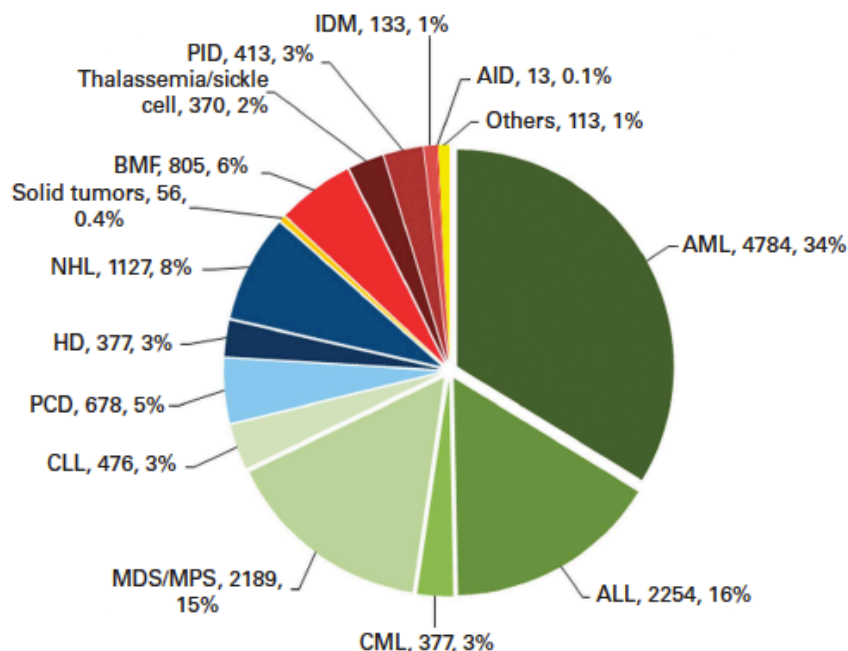
GENERALITES

I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

A. Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est principalement indiquée comme traitement curatif dans la prise en charge des hémopathies mais également de certaines tumeurs solides ou de déficits immunitaires.

Figure 1: Répartition des indications d'allogreffe en Europe en 2012(3).



AML: leucémie aigue myéloblastique; ALL: leucémie aigue lymphoblastique; CML: leucémie myéloïde chronique; MDS/MPS: syndrome myélodysplasique/myéloprolifératifs; CLL: leucémie lymphoïde chronique; PCD: myélomes, plasmocytomes; HD: ; NHL: lymphome non Hodgkinien ; solid tumors : tumeurs solides ; BMF : ; Thalassemia/sickle cell : Thalassémie, drépanocytose.

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL) sont les principales indications, suivies par les syndromes myélodysplasiques (SMD), les aplasies médullaires (AM) et les hémopathies lymphoïdes telles que les lymphomes Hodgkiniens (LH) et non Hodgkiniens (LNH) et les myélomes (MM) dans une moindre mesure (Figure 1) (1,2).

Ce traitement a pour but la guérison des pathologies hématologiques. Son action repose sur l'efficacité du conditionnement, sur le remplacement de la moelle du malade par un greffon de cellules souches hématopoïétiques sain mais également sur une activité immunologique du greffon contre la pathologie, appelée effet Graft versus Leukemia (GVL) (4).

B. Conditionnement

Le patient bénéficie d'un conditionnement comportant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie ayant un effet myéloablatif (destruction des CSH du receveur) plus ou moins important selon son intensité et surtout un effet anti-rejet permettant la prise de greffe. Ce conditionnement est choisi en fonction de la pathologie initiale, du type de greffon, de l'âge et des antécédents du patient. La greffe avec conditionnement myéloablatif consiste en une chimiothérapie et/ou une radiothérapie, ayant un effet myéloablatif et immunosuppresseur. Le conditionnement non-myéloablatif ou réduit a un but principalement immunosuppresseur, son efficacité est fondée sur l'effet GVL (graft versus leukemia). De plus, que le conditionnement soit intensif ou non, le choix des molécules de chimiothérapie utilisées peut également reposer sur la recherche d'un effet anti tumoral.

C. Greffon

Après conditionnement, le patient recevra la réinjection de cellules souches hématopoïétiques. Il existe 3 sources de cellules souches hématopoïétiques : moelle osseuse, cellules souches périphériques obtenues par cytophérèse ou sang placentaire. Il a été démontré une reconstitution hématopoïétique plus précoce avec les cellules souches périphériques par rapport à la moelle osseuse (5–8). Cependant il semble y avoir une incidence de GVH chronique plus importante après greffe de cellules souches périphériques (9). Lorsqu'il n'est pas possible d'identifier un donneur compatible, la greffe peut-être réalisée avec réinjection de cellules souches provenant de sang placentaire (10).

Le choix du donneur est réalisé à partir du groupe HLA du patient pour les antigènes HLA de classe I (A, B, C) et de classe II (DR, DP, DQ) (11,12). Ces cellules souches proviennent d'un donneur apparenté, frère ou sœur du receveur (greffe géno-identique), d'un donneur non apparenté phéno-identique, plus rarement d'un donneur phéno-identique avec mismatch ou récemment d'un donneur haplo-identique en cas d'absence de donneur compatible matché 10/10 ou 9/10 et indication formelle d'allogreffe (13).

II. Complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes. L'incidence et la gravité de ces complications dépendent de paramètres inhérents au receveur (âge, antécédents, statut de l'hémopathie avant greffe) et des modalités de greffe (conditionnement, source du greffon, compatibilité HLA entre donneur et receveur, prophylaxie infectieuse, immunosuppresseurs)

A. Complications infectieuses

En phase aiguë lors de la période d'aplasie mais également plus tardivement, en lien avec les traitements immunosuppresseurs, les principales complications de l'allogreffe sont liées aux infections : infections bactériennes mais également fongiques, parasitaires ou virales (14). Le risque infectieux est majoré par la présence de GVH qui peut aggraver le déficit immunitaire et entraîner l'apparition de cytopénies en inhibant l'hématopoïèse, mais également par les traitements immunosuppresseurs utilisés pour traiter la GVH (15,16).

B. Complications immunologiques

Le rejet du greffon est rare (moins de 2%) Les facteurs de risque de rejet sont principalement l'immunosuppression insuffisante du receveur, mais également l'envahissement médullaire par l'hémopathie, la myélofibrose, les complications infectieuses sévères ou une splénomégalie importante (17).

A l'inverse, la réaction du greffon contre l'hôte, aiguë ou chronique, est une complication fréquente et une des premières causes de morbi-mortalité après allogreffe de CSH (18,19).

C. Autres complications

Diverses complications peuvent survenir au décours de l'allogreffe dont : la maladie veino-occlusive (20), la micro-angiopathie thrombotique, les complications neurologiques.

Plus tardivement, pourront survenir, les cancers secondaires (21) ainsi que les complications endocriniennes, oculaires, rhumatologiques (22).

La survie après allogreffe est de 67,3% (65,8-68,8) à 1 an et 56,4% à 2 ans selon les données de l'agence de bio-médecine 2009-2011 (23).

III. Maladie du greffon contre l'hôte

La maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GVH) est la complication la plus fréquente après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, avec une fréquence de 30 à 50% (24). C'est également la principale cause de décès non liés à la rechute et une cause de mortalité précoce après allogreffe de cellules souches (25). On distinguait classiquement 2 types de GVH, la GVH aiguë et la GVH chronique ; arbitrairement, la limite de 100 jours après la greffe avait été fixée pour distinguer les 2 formes de GVH (26). Cependant une récente classification distingue également la GVH aiguë de présentation tardive (après J100), ainsi qu'une présentation concomitante de GVH aiguë et de GVH chronique ; en effet la GVH aiguë peut survenir plus tardivement depuis l'apparition des conditionnements non myéloablatifs, jusque 3 mois après la greffe ; les GVH aiguë et chronique peuvent également être simultanées, par exemple lors de l'injection de DLI. Le diagnostic est donc réalisé non plus en fonction de la période d'apparition mais des signes cliniques permettant de différencier GVH aiguë et chronique (27).

A. Maladie aiguë du greffon contre l'hôte

1. Physiopathologie

La physiopathologie de la GVH est maintenant bien connue, avec mise en place de modèles suggérant 3 étapes dans le développement de la GVH aiguë (Figure 2) (15,18) :

- Première phase : activation des cellules présentatrices d'antigènes.

Cette phase débute par l'apparition de lésions tissulaires intestinales et hépatiques secondaires au conditionnement. Ces lésions tissulaires entraînent la sécrétion par les tissus de l'hôte de cytokines inflammatoires telles que les interleukines et le Tumor

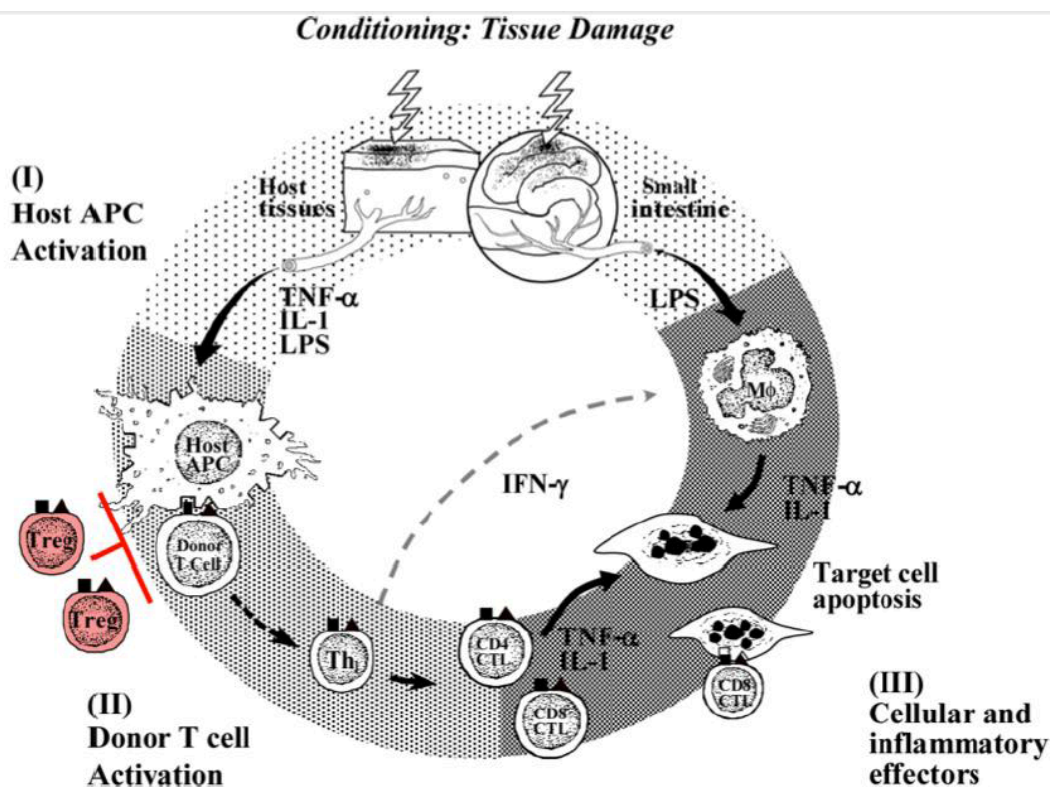
Necrosis Factor (TNF- α). Ces cytokines inflammatoires entraînent une activation des cellules présentatrices d'antigènes, des molécules d'adhésion et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

- Deuxième phase : activation des lymphocytes T du donneur.

Cette phase est déclenchée par l'activation des cellules T du donneur en réponse à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, entraînant l'expansion clonale de ces cellules T. Ces réactions entraînent des modifications biochimiques intracellulaires conduisant à l'activation de tyrosines kinases et de protéines kinases mais également à la transcription de gènes de prolifération tels que celui de l'Interleukine 2.

- Troisième phase : activation d'une cascade de cytokines inflammatoires, aggravant les dommages tissulaires.

Figure 2 : Physiopathologie de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (18).



Conditionning : conditionnement ; Tissue Damage : lésions tissulaires ; Host APC Activation : activation des cellules présentatrices d'antigènes de l'hôte ; Donor T cell Activation : activation des cellules T du donneur ; Cellular and inflammatory effectors : effecteurs cellulaires et inflammatoires ; Host tissues : tissus de l'hôte ; small intestine : intestin grêle ; TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha ; IL-1 : interleukine-1 ; LPS : lipopolysaccharides ; Treg : lymphocytes T régulateurs ; CD4/CD8 CTL : lymphocytes T cytotoxiques CD4⁺/CD8⁺ ; IFN γ : interféron gamma ; Target cell apoptosis : cellules cibles de l'apoptose ; M Φ : macrophages.

2. Facteurs de risque

L'incidence et la sévérité de la GVH dépendent de différents facteurs de risque (28,29).

- L'incompatibilité HLA avec par ordre de risque croissant :
- Les greffes géno-identiques ou intrafamiliales.
- Les greffes phéno-identiques 10/10
- La présence d'un mismatch (un ou 2 locus incompatibles) (12)
- Les greffes haplo-identiques.
- L'âge avancé du receveur (29).
- La différence de sexe entre donneur et receveur (sex-mismatching) en particulier lorsqu'un receveur masculin reçoit une greffe de donneur féminin (30).
- L'allo-immunisation antérieure du donneur : allo-immunisation post-transfusion ou donneuse multipare.
- L'intensité du conditionnement : plus le conditionnement est myéloablatif, plus le risque de GVH est élevé. D'autre part, la présence d'une irradiation corporelle totale dans le conditionnement pourrait augmenter le risque de GVH (31).
- Le type de prophylaxie immunosuppressive.
- Le type de greffon : le risque semble plus important avec un greffon de cellules souches périphériques, par rapport à un greffon de moelle osseuse (10).
- Le statut CMV du receveur : le risque de GVH aigue est majoré lorsque le receveur est séropositif pour le CMV quelque soit le statut du donneur.

3. Manifestations cliniques de la GVH aiguë

Les atteintes de la GVH aiguë sont essentiellement digestives, cutanées ou hépatiques car les cellules atteintes sont principalement celles du revêtement cutané, des muqueuses et des canalicules biliaires. La classification de Glucksberg permet une

caractérisation diagnostique et pronostique en cotant le degrés d'atteinte des organes (extension cutanée, atteinte hépatique et intestinale) (Tableau 1) (32). Les atteintes sévères (grade III et IV) sont liées à un pronostic défavorable (33).

Tableau 1 : Classification de Glucksberg: stadification de la GVH aiguë (32).

Stade	Atteinte digestive	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique
0	Diarrhées <500ml/j	Absence d'éruption	Bilirubine <2mg/dl ou 17 µmol/l
1	Diarrhées > 500ml/j	Eruption maculo-papuleuse <25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dl Ou 17-50 µmol/l
2	Diarrhées >1000ml/j	Eruption maculo-papuleuse 25 à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl ou 50-100 µmol/l
3	Diarrhées >1500ml/jour	Eruption maculo-papuleuse >50% de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/l ou 100-250 µmol/l
4	Douleurs abdominales sévères Diarrhées >1500ml/j +/- ileus	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine > 15mg/l ou >250 µmol/l

Tableau 2 : Classification de Glucksberg: grade de la GVH aiguë (32).

Grade	Stade cutané	Stade digestif	Stade hépatique	Etat général
I	1 à 2	0	0	Conservé
II	1 à 3	1	1	Altération mineure
III	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Altération modérée
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Altération sévère

a) Atteinte digestive

L'atteinte du tube digestif est principalement marquée par l'apparition d'une diarrhée aqueuse, verdâtre, souvent abondante jusqu'à plusieurs litres par jour, pouvant s'accompagner de rectorragies. Il peut s'y associer d'autres signes digestifs tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, défaut d'absorption et entéropathie exsudative. Dans les formes sévères, des complications digestives peuvent survenir telles que les hémorragies digestives, les syndromes occlusifs, la dénutrition sévère et les sepsis secondaires à une translocation bactérienne (34).

Le diagnostic de GVH aiguë digestive est fait sur des critères cliniques mais également sur des critères radiologiques (aspect d'iléite sur le transit oeso-gastro-duodéal (TOGD), aspect de colite sur l'enteroscanner, vidéo-capsule) et histologiques après biopsie sous endoscopie (35,36). Il convient également d'éliminer les diagnostics différentiels tels que les diarrhées liées à des infections virales ou bactériennes, ou encore liées à une toxicité médicamenteuse (37).

b) Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée débute le plus souvent par un érythème maculo-papuleux atteignant fréquemment les paumes et plantes. Cette atteinte peut s'étendre, dans les GVH de grade IV, jusqu'au décollement en lambeaux, provoqué (signe de Nikolsky) voire spontané (épidermolyse). Les 2 principaux diagnostics différentiels sont l'atteinte cutanée virale et la toxidermie.

c) Atteinte hépatique

Cette atteinte se traduit le plus souvent par des perturbations du bilan biologique hépatique. Il s'agit habituellement d'une cholestase ictérique se traduisant par une élévation de la bilirubine directe, des Phosphatases alcalines et des gamma-GT. Il peut également exister, dans les atteintes sévères, une cytolyse hépatique pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatocellulaire (38).

4. Prophylaxie

Une prophylaxie de la GVH est réalisée au décours du conditionnement puis poursuivie en général jusque J100, en absence de complications. Cette prophylaxie est décidée en fonction du type de conditionnement, du type de donneur, du type de

greffon, de la source de cellules souches hématopoïétiques et en fonction des facteurs de risque de GVH. Les immunosuppresseurs ont pour objectif d'inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T (39,40).

Les différentes classes d'immunosuppresseurs sont :

- Modulateurs de cytokines : inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine, Tacrolimus) et inhibiteurs des cytokines (Sirolimus).
- Antiprolifératifs (antipurines) : azathioprine (Imurel), Mycophénolate mofétil (Cellcept), Methotrexate.
- Anticorps anti-lymphocytaires : anti-récepteurs à l'interleukine 2 (basilimax Simulect), sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline).
- Corticostéroïdes (Prednisone, Prednisolone).

En général, l'association Ciclosporine A et Methotrexate est utilisée en prévention de la GVH des allogreffes à conditionnements standards ou myéloablatifs (41). Lors des conditionnements non myéloablatifs, la Ciclosporine A peut être associée à du Mycophénolate Mophétil. En cas d'intolérance à la Ciclosporine, d'autres traitements peuvent être utilisés comme le Tacrolimus ou le Sirolimus (42). Le sérum anti lymphocytaire (SAL) joue également un rôle dans la prophylaxie de la GVH en déplétant in vivo le greffon en lymphocyte T (43).

D'autre part, il a été montré que la nutrition entérale précoce avait un rôle protecteur par rapport à la survenue de GVH digestives sévères, mais également permettait d'améliorer la prise de greffe et la sortie d'aplasie (44,45).

5. Traitement

Le traitement de première ligne demeure la corticothérapie à la dose de 2mg/kg/jour pour les GVH aiguës de grade supérieur à I (26,46). La réponse à cette première ligne de traitement est corrélée à la survie des patients, cependant on ne note

que 20 à 50% de réponse à cette première ligne (24,47). On ne note pas de bénéfice à une augmentation de dose. On parle de cortico-résistance en cas d'aggravation après 3 jours de corticothérapie ou d'absence d'amélioration au bout de 5-7 jours (48). En cas de cortico-résistance, il a été montré une moindre probabilité de réponse avec les traitements suivants, avec une aggravation de la morbidité et de la mortalité secondaire à des complications infectieuses ou à des manifestations directes de la GVH (49). L'ajout d'agents immunosuppresseurs à la corticothérapie n'a pas démontré son efficacité (50,51).

Les lignes suivantes, reposant sur l'association à d'autres immunosuppresseurs ou à des anticorps monoclonaux, sont moins codifiées (42,52). Il n'y a pas de standard et l'inclusion dans un essai thérapeutique doit être privilégiée si cela est possible. La succession des différents traitements immunosuppresseurs, permettant une réduction modérée des signes cliniques mais ne semblant pas apporter de bénéfice ni sur la progression de la maladie ni sur la survie, est source d'une majoration des risques infectieux augmentant avec l'escalade de doses ou l'addition de ces traitements (53,54). En cas de GVH aiguë digestive, une prise en charge chirurgicale peut être réalisée. Habituellement réservée aux occlusions ou aux manifestations hémorragiques (55), l'iléostomie de dérivation est réalisée dans notre centre en cas de GVH digestive aiguë cortico-résistante sévère afin de contourner la portion intestinale lésée et permettre la mise au repos de l'intestin restant.

B. Maladie chronique du greffon contre l'hôte

La maladie chronique du greffon contre l'hôte survient en général à partir du troisième mois post-greffe. La GVH chronique peut survenir au décours d'une GVH aiguë, immédiatement ou après un intervalle libre, mais peut également apparaître sans antécédent de GVH aiguë.

1. Physiopathologie

La physiopathologie est moins bien connue que celle de la GVH aiguë. Il existerait, en plus de la réaction allo-immune (persistance de cellules T alloréactives), un rôle des lymphocytes B produisant des auto- et allo- anticorps contre les tissus de l'hôte (56).

2. Manifestations cliniques

Les caractéristiques cliniques sont souvent similaires à celles de certaines maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la cirrhose biliaire primitive (18). Les atteintes sont fréquemment cutanées, muqueuses, pulmonaires, hépatiques et oculaires, mais peuvent être très diverses.

On distinguait classiquement les formes limitées et les formes extensives de la maladie. Une nouvelle classification a cependant été décrite, reposant sur une méthode de score classant la maladie en forme mineure, modérée ou sévère en fonction du type d'organe atteint et de la sévérité (27).

3. Traitement

Le traitement de la GVH chronique repose sur les traitements immunosuppresseurs classiques mais également sur les inhibiteurs de tyrosine kinase tel que l'Imatinib dans les formes sclérodermiformes sévères (57,58). La photothérapie extracorporelle est également utilisée (59). La stratégie thérapeutique reste cependant peu codifiée.

IV. La Décontamination digestive

La décontamination digestive, au même titre que l'alimentation protégée, est utilisée en vue de diminuer la prolifération bactérienne digestive. Elle est habituellement composée d'antibiotiques ciblés sur les bacilles Gram négatifs (BGN, notamment les entérobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa*). Différents types de décontamination digestive ont été utilisés, parfois également en association à des antibiotiques anti-Staphylococciques et des antifongiques. La décontamination est utilisée par voie orale en plusieurs prises par jour. Il existe une faible diffusion systémique. Cette décontamination digestive pourrait non seulement diminuer le risque de pullulation et d'infection bactérienne, mais également réduire l'inflammation du tube digestif qui semble être un des facteurs de risque de GVH digestive. Chez les patients recevant une chimiothérapie, notamment avant allogreffe, il existe en effet d'importantes atteintes de la muqueuse digestive et une incidence élevée de mucites. Lors de ces atteintes digestives, il existe un risque important de pullulation bactérienne et de translocations bactériennes responsables de bactériémies. Les principales bactéries présentes dans le tube digestif sont les bacilles Gram négatifs, responsables de bactériémies et de sepsis sévères chez les patients neutropéniques et immunodéprimés. L'antibiothérapie orale non absorbable, aussi appelée décontamination digestive, a donc été utilisée afin d'éviter le risque de translocation bactérienne (60). Il a pu être montré, chez des patients présentant un portage rectal de *Klebsiella pneumoniae* BMR, que l'administration d'une antibiothérapie orale non absorbable permettait l'éradication des Klebsielles avec carbapénémase sur les coprocultures (61). Cependant, la décontamination digestive reste controversée, certaines méta-analyses montrant une réduction du risque d'infection respiratoire chez les patients sous ventilation mécanique et une réduction de la mortalité ; d'autres résultats mettant toutefois en évidence une augmentation de l'émergence des résistances aux antibiotiques (62,63).

D'autre part, la GVH digestive pouvant être liée à l'augmentation des cytokines inflammatoires en lien avec l'inflammation de la muqueuse digestive, la prolifération bactérienne au niveau de la muqueuse digestive pourrait aggraver le risque de GVH aiguë. Certaines études in vitro et in vivo ont montré un possible bénéfice de la décontamination digestive dans la prévention de la GVH aiguë digestive.

Cependant, en raison du peu de données existant sur les bénéfices de la décontamination chez les patients adultes allogreffés, il a été proposé d'arrêter l'administration de ce traitement, ceci permettant de limiter les thérapeutiques orales des patients allogreffés en période d'aplasie où l'observance des traitements per os est médiocre en raison des mucites et troubles digestifs. Dans notre centre, la décontamination était administrée du début du conditionnement jusqu'au J100 de la greffe. Il a ensuite été décidé de stopper la décontamination digestive à la sortie d'aplasie. Plus récemment, l'administration de la décontamination digestive a été arrêtée.

OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Notre objectif principal est d'étudier l'impact de la décontamination digestive sur l'incidence et la gravité de la GVH digestive aiguë. Nous comparerons pour cela 3 groupes de patients : les patients ayant reçu une décontamination digestive jusqu'à J100 ; les patients ayant reçu cette décontamination jusqu'à la sortie d'aplasie et les patients n'en ayant pas reçu.

Les objectifs secondaires seront l'impact de la décontamination digestive sur l'incidence de toute GVH aiguë et chronique, sur la gravité de la GVH, sur l'incidence des bactériémies à BGN et sur la survie.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique ayant pour objectif principal d'étudier l'incidence de la GVH aiguë digestive en fonction du mode d'administration de la décontamination digestive. Nous étudierons également l'impact de la décontamination digestive sur la gravité de la GVH, la survie globale, l'incidence des complications infectieuses.

I. Population et modalités de la greffe

A. Patients

Tous les patients, ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, entre le 1er janvier 2007 et le 1er décembre 2014, dans le secteur de greffe du service des Maladies du sang du CHRU de Lille, ont été inclus dans l'étude. Au total, 667 patients ont été inclus. Les données ont été recueillies à l'aide de la base de données « PROMISE » et d'un recueil effectué dans les dossiers médicaux des patients (fichier de données Excel).

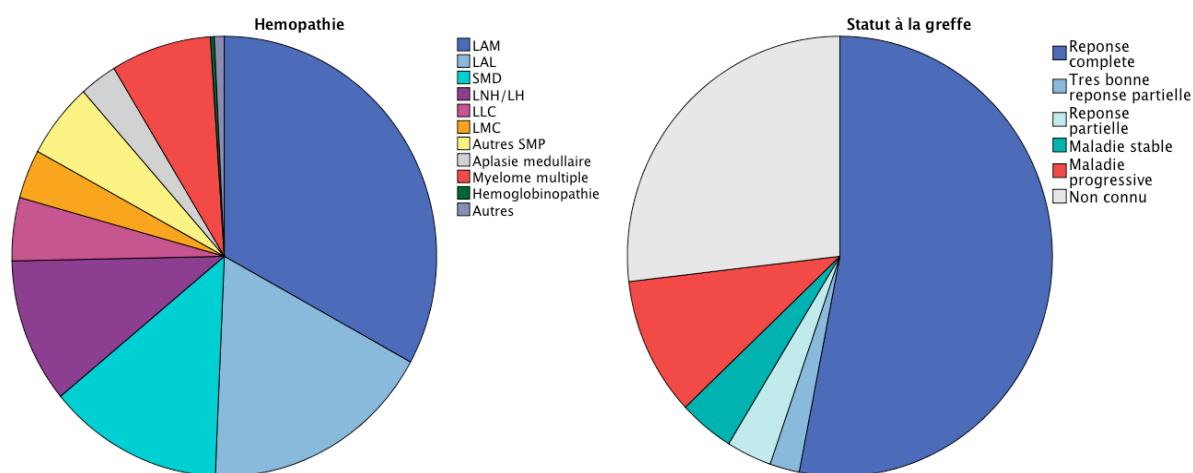
Les caractéristiques des patients pour l'ensemble de la cohorte sont résumées dans les Figures 3 et 4.

La moyenne d'âge des patients était de 45,25 ans (3-69 ans) avec 29 enfants et 638 adultes. On dénombrait 382 hommes et 285 femmes.

Les patients étaient allogreffés pour LAM (n=220), LAL (n=118), SMD (n= 89), MM (n=51), aplasie médullaire (n=19), syndrome myeloprolifératifs (SMP) (n=61), lymphomes (n=71) ou hémoglobinopathies (2) (Figure 3).

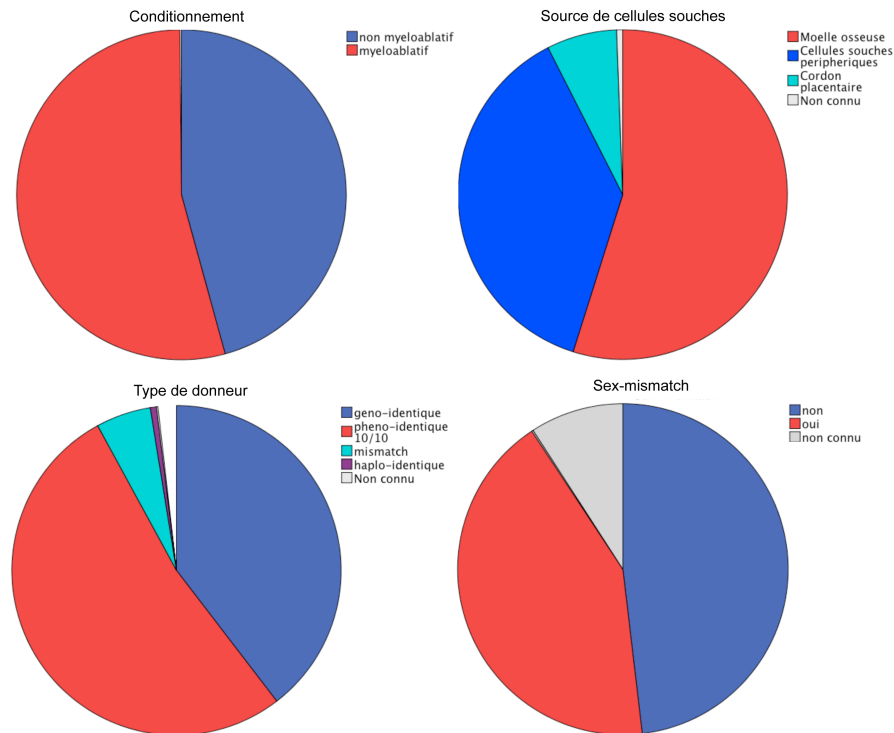
Pour 6% de patients il s'agissait d'une 2ème allogreffe et pour 0,1% d'une 3ème allogreffe.

Figure 3 : Type d'hémopathie et statut de la réponse avant allogreffe.



B. Conditionnements et greffons

Les patients ont reçu un conditionnement d'allogreffe choisi en fonction du type de greffon, de la pathologie initiale et de l'âge des patients. La source de CSH était de la moelle osseuse pour 368 patients, des CSP pour 253 patients et du sang placentaire pour les 46 derniers patients. La compatibilité donneur-receveur était géno-identique pour 39,6% des patients, phéno-identique 10/10ème pour 52,5% des patients, mismatch pour 5,4% et haplo-identique pour 0,6% (Figure 4).

Figure 4 : Greffons et conditionnements.

305 patients (45,7%) ont reçu un conditionnement myéloablatif et 362 patients (54,1%), un conditionnement non-myéloablatif. Il existait un sex-mismatch pour 42,6% des greffes.

C. Décontamination digestive

Tous les patients greffés entre janvier 2007 et avril 2013, soit 414 patients, recevaient une décontamination digestive avec Colimycine et Gentamicine 3 fois par jour, du conditionnement jusqu'au J100 de l'allogreffe. Puis jusqu'en mars 2014, les patients (N= 196) recevaient la décontamination digestive du début du conditionnement jusqu'à la sortie d'aplasie. A partir de mars 2014, les patients (N= 54) ne recevaient pas de décontamination digestive. L'association de Colimycine et de Gentamicine permet une activité contre les bactéries de type bacille Gram négatif, en particulier les entéobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa*. Il s'agit d'une décontamination digestive sélective, car non active notamment sur les anaérobies.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon la modalité de décontamination digestive.

	Décontamination longue	Décontamination courte	Pas de décontamination	p
Nombre de patients	414	196	54	
Age du receveur année (médiane (min-max))	49 (3-68)	52,5 (19-69)	43 (20-67)	
Sexe, n(%)				0,096
Hommes	209 (53,7)	120 (63,2)	31 (58,5)	
Femmes	180 (46,3)	70 (36,8)	22 (41,5)	
Sexmismatch	180 (46,8)	78 (45,3)	25 (52,1)	0,869
Hémopathies, n(%)				0,932
LAM	133 (32,1)	65 (33,2)	21 (38,9)	
LAL	75 (18,1)	33 (16,8)	9 (16,7)	
SMD	54 (13)	28 (14,3)	7 (7,9)	
LNH/LH	41 (9,9)	21 (10,7)	9 (12,7)	
LLC	21 (5,1)	9 (4,6)	1 (3,2)	
LMC	15 (3,6)	7 (3,6)	2 (8,3)	
Autres SMP	21 (5,1)	13 (6,6)	2 (5,6)	
MM	37 (8,9)	12 (6,1)	2 (3,9)	
Autres	17 (0,5)	8 (1,5)	1(0)	
Statut à la greffe, n(%)				
RC	270 (80,8) ⁺ *	61 (57) ⁺	22 (47,8)*	<0,001
VGPR	10 (3)	2 (1,9)	3 (6,5)	0,307
PR	11 (3,3) ⁺	11 (10,3) ⁺ *	1 (2,2)*	0,004
SD	10 (3) ⁺ *	11 (10,3) ⁺	7 (15,2)*	<0,001
PD	33 (9,9) ⁺ *	22 (20,6) ⁺	13 (28,3)*	<0,001

Abréviations: LAM: leucémie aigue myéloblastique; LAL: leucémie aigue lymphoblastique; SMD: syndrome myélodysplasique; LNH: lymphome non Hodgkinien; LH: lymphome Hodgkinien; LLC: leucémie lymphoïde chronique; LMC: leucémie myéloïde chronique; SMP: syndrome myéloprolifératif; AM: aplasie médullaire; MM: myélome multiple; Hb: hémoglobino-pathie; RC: rémission complète; VGPR: très bonne réponse partielle; PR: réponse partielle; SD: maladie stable; PD: maladie progressive. (⁺: résultats significatifs)*

Les caractéristiques des patients, selon la modalité de décontamination, sont résumées dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 4 : Caractéristiques de la greffe selon la modalité de décontamination digestive.

	Décontamination longue	Décontamination courte	Pas de décontamination	p
Source du greffon				0,001
MO	243 (58,8)	99 (50,5)	24 (46,2)	
CSP	134 (32,4)	89 (45,4)	27 (51,9)	
SP	36 (8,7)	8 (4,1)	1 (1,9)	
Compatibilité HLA				
Géno-identité	179 (44,2)	65 (33)	20 (37,7)	0,038
Phéno-identité 10/10	196 (48,4)*	127 (65,1)* ⁺	26 (49,1) ⁺	0,001
Mismatch	30 (7,4)*	3 (1,5)*	2 (3,8)	0,003
Haplo-identité	0 ⁺	0*	4 (7,5)* ⁺	<0,001
Conditionnement				0,128
Myéloablatif	212 (51,2)	115 (58,7)	33 (61,1)	
Non myéloablatif	202 (48,8)	81 (41,3)	21 (38,9)	
Prophylaxie de la GVH				<0,001
CSA MTX	310 (75,6)	166 (86,5)	42 (80,8)	
CSA Cellcept	64 (15,6)	15 (7,8)	8 (15,4)	
Tacrolimus MTX	2 (0,5)	8 (4,2)	0	
CSA	33 (8)	3 (1,6)	1 (1,9)	
Cellcept MTX	1 (0,2)	0	0	
Aucune	0	0	1 (1,9)	

Abréviations: MO: moelle osseuse; CSP: cellules souches périphériques; SP: sang placentaire; HLA: antigènes des leucocytes humains; GVH: maladie du greffon contre l'hôte; CSA: ciclosporine A; MTX: Methotrexate. (: résultats significatifs).*

D. Prophylaxie infectieuse

Les patients séjournèrent pendant toute la durée de l'aplasie en secteur protégé (chambre stérile à haut renouvellement d'air). Ils recevaient une alimentation stérilisée, hautement contrôlée.

Une prophylaxie anti-infectieuse était systématiquement prescrite : prophylaxie antiparasitaire par cotrimoxazole (Bactrim), débutée à J-1 et interrompue temporairement pendant la période d'aplasie, en prévention des infections à *Toxoplasma Gondii* et *Pneumocystis Jiroveci* ; prophylaxie anti-virale par valaciclovir ou aciclovir en prévention des virus zona, varicelle et Herpes Simplex. Les infections CMV étaient prévenues par la transfusion de produits sanguins CMV- en cas de receveur CMV-. Une prophylaxie antifongique était réalisée avec fluconazole (Triflucan) ou un autre antifongique en fonction des antécédents du receveur. La recherche de portage

BMR était réalisée à l'entrée en hospitalisation puis durant toute la durée de l'aplasie (coproculture, écouvillons systématiques hebdomadaires).

Lors de tout épisode fébrile, des prélèvements bactériologiques étaient réalisés (hémocultures, ECBU) avant mise en route d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

E. Autres traitements

Tous les patients bénéficiaient systématiquement de la mise en place d'une nutrition entérale par sonde naso-gastrique de J1 de l'allogreffe jusqu'à la sortie d'aplasie. Ils bénéficiaient également d'un suivi régulier par l'équipe de nutrition.

II. Maladie du greffon contre l'hôte

A. Prophylaxie

Les patients recevaient un traitement immunosuppresseur durant l'allogreffe en prophylaxie de la GVH. Ce traitement était débuté 24h avant la greffe et poursuivi jusqu'à J100 de l'allogreffe puis réduit en absence de GVH. La prophylaxie de la GVH comprenait ciclosporine A et méthotrexate pour 519 patients (77,8%), ciclosporine et Mycophénolate mofétil pour 88 patients (13,2%).

207 patients (31%) ont reçu du sérum anti-lymphocytaire.

B. Diagnostic de GVH

Le diagnostic de GVH digestive a été réalisé selon les critères diagnostiques cliniques, biologiques et endoscopiques.

Un examen clinique complet était réalisé afin de rechercher les signes de GVH mais également éliminer les diagnostics différentiels (appréciation de l'état général, examen des téguments, quantification des diarrhées).

Des prélèvements viraux, bactériologiques, mycologiques et parasitologiques étaient systématiquement réalisés devant toutes diarrhées : PCR EBV, HHV6, CMV dans le sang ; coprocultures bactériennes, mycologiques et parasitologiques ; PCR rotavirus dans les selles et adénovirus dans les selles, la salive, le sang et les urines.

Le diagnostic de GVH gastro-intestinale était confirmé par un examen gastro-intestinal incluant endoscopie haute et basse avec biopsies, vidéo-capsule en complément de l'examen endoscopique afin d'étudier l'intestin grêle. Des biopsies étaient réalisées de façon systématique lors des explorations endoscopiques, afin d'affirmer le diagnostic de GVH (examen anatomopathologique) mais également afin de rechercher des diagnostics différentiels ou des infections associées (PCR CMV, HSV, HHV6 et adénovirus, et envoi des biopsies en bactériologie).

C. Traitement de la GVH digestive

Les patients étaient traités, selon les recommandations, par corticothérapie systémique forte dose en première ligne. Les patients recevaient également une nutrition entérale de façon précoce en cas de GVH digestive, et étaient mis à jeun par ailleurs.

L'évaluation de la réponse de la GVH digestive au traitement était basée sur la quantité des selles.

En cas de cortico-résistance (aggravation après 3 jours de corticothérapie ou absence d'amélioration au bout de 5-7 jours), une association avec un traitement immunosuppresseur était débutée ; le traitement prophylactique par Ciclosporine était poursuivi.

III. Analyse statistique

Analyse descriptive : étude de la moyenne, de la médiane, de l'écart-type pour les variables quantitatives ; description des variables qualitatives par des pourcentages.

Analyse comparative : Afin de rechercher un lien entre les différentes variables nous avons d'abord réalisé des études univariées à l'aide du test du Chi², puis, si les facteurs avait un seuil de significativité supérieur à 0,2, ils étaient intégrés dans un modèle de régression logistique.

Analyse de survie : nous avons recherché les variables ayant un impact pronostic sur la survie globale, la survie sans progression et la mortalité liée à la toxicité du traitement. Les courbes de survie étaient estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des différents facteurs de risques était réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank. Les facteurs ayant un seuil de significativité supérieur à 0,2 ont été intégré dans un modèle de Cox ascendant.

Pour l'ensemble des analyses, le risque alpha de première espèce était fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS (15.0).

RESULTATS

I. Caractéristiques descriptives en post greffe

A. GVH

Une GVH aiguë (GVHa) était diagnostiquée chez 298 patients (43,3%) : 96 (14,4%) GVHa de grade I, 91 (13,6%) GVHa de grade II, 52 (7,6%) GVHa de grade III et 50 (7,6%) GVHa de grade IV.

107 (16%) patients ont présenté une GVH aiguë digestive dont 32 (4,9%) patients une GVH digestive de stade 4. 267 (40%) patients ont présenté une GVH aiguë cutanée et 36 (5,4%) patients une GVH aiguë hépatique.

Une GVH chronique était observée chez 209 (31,3%) patients.

B. Complications infectieuses

Nous avons étudié la survenue des infections : infections bactériennes, bactériémies à BGN, infections virales, fongiques (aspergillose, candidose) et parasitaires. 572 patients (85,8%) ont présenté une complication infectieuse, responsable du décès dans 26,3% des cas. Une infection bactérienne était retrouvée chez 481 patients (72,1%) entraînant 25,7% de décès, dont 148 bactériémies à Bacille Gram négatif (22,2%) responsables du décès dans 40% des cas. 331 patients ont présenté une infection virale, 97 patients une infection fongique dont 28,6% de décès et 10 patients une infection parasitaire.

C. Rechute

Une rechute de l'hémopathie initiale a été diagnostiquée chez 197 patients (29,5%) après l'allogreffe. Le délai médian de survenue après l'allogreffe était de 5 mois (IC95 : 4-6). Les délais de survenue d'une rechute selon le type d'hémopathie et selon le type de réponse hématologique avant greffe sont rapportés dans le tableau 5. Le délai médian de rechute est significativement inférieur (2,6 mois ; IC95 : 2,07-3,05) ($p < 0,001$) en cas de maladie progressive.

Tableau 5 : Délai médian entre la greffe et la survenue d'une rechute (Kaplan Meier et comparaison par test du Log Rank).

	Mois (IC 95%)
Hémopathie :	
LAM	4,9 (2,5-7,3)
LAL	4,6 (3,3-5,9)
SMD	4,5 (2,6-6,5)
LNH/LH	6,8 (2,8-10,8)
LLC	6,6 (0-15,1)
LMC	5,7 (0-12,4)
Autres SMP	2,9 (1,6-4,2)
AM	4,1
MM	8,5 (6,3-10,8)
Autres	5,6
Réponse avant greffe :	
RC	8,6 (5,6-11,5)
VGPR	32,2 (19,5-45)
PR	10,5 (4,4-16,6)
SD	5 (2,7-7,3)
PD	2,5 (2-3)
Source du greffon :	
MO	5,1 (4,1-6,1)
CSP	6,1 (2,2-9,9)
SP	6,8 (0-14,9)
Conditionnement :	
Myéloablatif	5,2 (3,4-6,9)
Non myéloablatif	5,1 (3,8-6,4)

II. Rôle de la décontamination digestive

A. Incidence et gravité de la GVH

1. GVH aiguë

43,3% patients ont présenté une GVH aiguë dont 7,6 % de grade III et 7,6% de grade IV.

Afin d'étudier l'impact de la décontamination digestive, nous avons, dans un premier temps, comparé nos 3 groupes de patients séparément (patients n'ayant pas reçu de décontamination, patients ayant reçu une décontamination jusqu'à J100 et patients l'ayant reçu jusqu'à la sortie d'aplasie), puis nous avons comparé les patients n'ayant pas reçu de décontamination aux patients en ayant reçu une quelle qu'en soit la durée, et enfin nous avons comparé la décontamination administrée jusqu'à J100 à celle administrée jusqu'à la sortie d'aplasie.

On ne retrouve pas de différence d'incidence de la GVH aiguë ($p=0,464$) ni de différence de sévérité de la GVH aiguë selon la stadification de Glucksberg ($p=0,448$) dans les différents groupes de décontamination digestive. Les détails de ces incidences sont rapportés dans le Tableau 6, ainsi que pour les différents sous types de GVH, détaillés ci-après.

2. GVH aiguë digestive

16% des patients ont présenté une GVHa digestive dont 15,2% de stade 3 et 4. Le taux de GVH digestive chez les patients ayant reçu une décontamination digestive était de 17,1% en cas de décontamination jusqu'à J100, de 12,8% en cas de décontamination jusqu'à la sortie d'aplasie et de 20,4% en absence de décontamination digestive.

Lorsque l'on analyse la fréquence respective des différents stades de GVH digestive en fonction du type de décontamination, on observe 16,7% de GVH digestive de stade 3 et 4 en absence de décontamination contre 8% en cas de décontamination ($p=0,050$). Cependant, cette différence était particulièrement notable pour les patients ayant présenté une GVH digestive de stade 4 en absence de décontamination digestive : 13% contre 4% pour les patients qui recevaient une décontamination, qu'elle soit administrée jusqu'à J100 ou jusqu'à la sortie d'aplasie ($p=0,005$).

3. GVH aigüe cutanée et hépatique

40% des patients ont présenté une GVHa cutanée et 5,4% des patients une GVHa hépatique. Il n'est pas mis en évidence d'impact de la décontamination sur l'incidence ni sur la gravité de ces deux sous types de GVH aigüe.

Tableau 6 : Incidence et sévérité de la GVH en fonction de la modalité de décontamination digestive.

GVH aigüe	Décontamination longue (n=414)	Décontamination courte (n=196)	Absence de décontamination (n=54)	p
Total, %	44,6	46,1	36,5	0,464
Grade I	14,4	16,9	7,7	0,438
Grade II	12,2	17,4	11,5	
Grade III	9,3	4,6	7,7	
Grade IV	8,1	6,7	9,6	
Digestive, %	17,1	12,8	20,4	0,264
Stade 1	4,3	2,6	0	
Stade 2	4,6	2,6	3,7	
Stade 3	3,9	3,6	3,7	
Stade 4	4,3*	4,1 ⁺	13* ⁺	0,019
Cutanée, %	41,4	41,3	25,9	0,085
Stade 1	10,3	14,3	12,96	0,093
Stade 2	14	8,7	5,55	
Stade 3	13,3	16,3	5,55	
Stade 4	2,9	1,53	0	
Hépatique, %	6,8	2,6	5,6	0,101
Stade 1	25	40	0	0,269
Stade 2	14,3	20	33,3	
Stade 3	25	20	33,3	
Stade 4	35,7	0	33,3	

*⁺ : résultats significatifs

4. Impact sur la réponse au traitement

Il n'est pas mis en évidence de différence en termes de nombre de lignes de traitement de la GVH dans les différents bras de décontamination.

Il n'existe également pas de différence entre les 3 modalités de décontamination sur le statut de cortico-résistance de la GVH ($p=0,07$).

B. Infections

Il n'existe pas d'impact de la décontamination digestive sur l'incidence des infections, tous germes confondus. En revanche, nous mettons en évidence une augmentation de la fréquence des bactériémies à BGN dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de décontamination digestive : 56,6% contre 20,6% dans le groupe ayant reçu une décontamination ($p<0,0001$), respectivement. Il n'existe pas de différence entre la décontamination donnée jusqu'à J100 et celle donnée jusqu'à la sortie d'aplasie, 16,6% et 28,4%, respectivement.

C. Mortalité liée au traitement

Nous ne retrouvons pas de différence de l'incidence de la mortalité liée au traitement (TRM) en fonction de la modalité de la décontamination.

Les complications post-greffe sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Complications post-greffe en fonction de la modalité de décontamination digestive.

%	Décontamination longue (n=414)	Décontamination courte (n=196)	Absence de décontamination (n=54)	p
Infections	86,4	84,7	87	0,822
-Bactériennes	70,2	73,2	81,5	0,204
-Bactériémies	16,4	28,4	56,6	<0,001
BGN				
-Virales	49	50,5	50	0,941
-Fongiques	14,4	14,5	17,6	0,823
-Parasitaires	1,7	1,6	0	0,644
MVO	2,8	7,8	2,5	0,073
Rechute	36	19,8	18,5	<0,001
Décès	50,6	34,4	33,3	<0,001
TRM	22,1	22,7	20,8	0,963

Abréviations: BGN: bacille Gramm négatif; MVO: maladie veino-occlusive; TRM: mortalité liée au traitement.

III. Facteurs expliquant la GVH aiguë

A. Analyse univariée

Les facteurs influençant la GVH aiguë en analyse univariée sont rapportées dans le tableau 8.

1. Facteurs liés au patient

Dans notre série de patients, nous ne retrouvons pas d'impact des caractéristiques liées au patient (âge du receveur, sexe du receveur, statut sérologique du receveur) et aux hémopathies (type d'hémopathie, réponse avant greffe) sur l'incidence de la GVH aiguë ni des différents sous-groupes de GVH aiguë (digestive, cutanée et hépatique).

En revanche, lorsque l'on analyse la sévérité de la GVH, nous observons que les patients ayant un statut EBV positif à la greffe avait un taux de GVH sévère (stade >2) plus important que les patients séronégatifs (31,2% vs 10,5% ; p=0,007) ; de même le

taux de GVH aiguë hépatique sévère était de 75% chez les patients EBV + contre 33,3% chez les patients EBV – ($p=0,015$).

2. Facteurs liés à la greffe

Nous retrouvons un impact, mais non significatif, du sex-mismatch sur l'incidence de la GVH aiguë : 16,6% en cas de sex-mismatch contre 15,8% sinon ($p=0,074$). Il s'agit d'un facteur significatif pour les GVH aiguës sévères (stades 3-4) : 17,4% en cas de sex-mismatch contre 13,9% sinon ($p=0,035$).

L'irradiation corporelle totale 12 Gy a un impact sur le risque de GVH aiguë ($p=0,005$), sur la sévérité de la GVH ($p=0,001$) mais également sur le risque de GVH digestive : 20,7% de GVH aiguë digestive chez les patients ayant reçu une irradiation corporelle totale 12Gy contre 11,7% chez les autres ($p=0,02$), de même que sur le risque de GVH digestive sévère ($p<0,0001$). Il existe également un impact sur la GVH cutanée ($p<0,0001$) et la GVH chronique ($p=0,049$), mais ceci n'est pas retrouvé pour la GVH hépatique.

De même, l'absence d'administration de SAL a un impact négatif : 18,3% de GVH aiguë sévère (stade >2) en absence de SAL contre 9,9% en cas d'administration de SAL ($p=0,003$) ; 20,4% de GVHa digestive en absence d'administration de SAL versus 11,2% sinon ($p=0,017$).

En cas d'incompatibilité HLA, le risque de GVH aiguë est majoré : 36,8% en cas de donneur géno-identique, 47,2% en cas de phéno-identité 10/10, 67,6% en cas de mismatch HLA et 75% lorsque le donneur est haplo-identique ($p=0,002$). Cela a également un impact sur la sévérité de la GVH aiguë, la sévérité de la GVH aiguë digestive, l'incidence des GVH cutanée et hépatique. D'autre part, l'administration de sang placentaire comme source de CSH est un facteur favorisant la GVH aiguë (63,6%). Nous confirmons également l'absence de prophylaxie immunosuppressive

comme facteur impactant le risque de GVH aiguë, la sévérité de la GVH aiguë, la sévérité de la GVH digestive, l'incidence de la GVH cutanée et de la GVH hépatique.

En revanche, nous ne retrouvons pas de lien avec le statut sérologique CMV positif du donneur et le type de conditionnement (myéloablatif versus non-myéloablatif).

Tableau 8 : Facteurs influençant la GVH aiguë en analyse univariée.

Fréquence en % (p, significativité)	GVH aiguë	GVH aiguë grade 3-4	GVHa digestive	GVHa digestive stade 3-4
Facteurs liés au patient				
EBV+	-	31,2 (0,007)	-	-
EBV-		10,5		
Hémopathies lymphoïdes	50-55 (0,01)	-	-	-
Facteurs liés à la greffe				
Sex-mismatch oui non*	-	17,4 (0,03) 13,9	-	-
ICT oui non*	53,7 (0,005) 38,9	17,4 (0,002) 11,7	20,7 (0,002) 11,7	-
SAL oui* non	-	9,9 18,3 (0,003)	11,2 20,4 (0,01)	-
Source de CSH MO* CSP SP	48,6 35 (NS) 63,6 (<0,001)	-	-	-
Compatibilité HLA :				
Géno-identité*	36,8	-	-	-
Phéno-identité 10/10	47,2 (NS)	-	-	-
Mismatch	67,6 (0,002)	-	-	-
Haplo-identité	75 (0,002)	-	-	-
Absence de prophylaxie	100 (0,016)	-	-	-
Décontamination digestive Oui* non	-	-	-	51 81,8 (0,05)
Infections virales oui non*	59,1 (<0,001) 28,5	25,6 (<0,001) 5	25,4 (<0,001) 6,7	- -

Abréviations: GVHa: GVH aiguë; EBV: Epstein Bar Virus; ICT: irradiation corporelle totale; SAL: sérum anti-lymphocytaire; CSH: cellules souches hématopoïétiques; SP: sang placentaire.

** : groupe de référence pour chaque analyse statistique comparative. NS : non significatif.*

Facteurs liés au patient étudiés : sexe du patient, statut sérologique EBV et CMV, type d'hémopathie, statut de la réponse hématologique avant greffe.

Facteurs liés à la greffe étudiés : présence d'un sex-mismatch, type de greffon, compatibilité HLA du donneur, type de conditionnement, irradiation corporelle totale, administration de SAL, type de prophylaxie immunosuppressive, complications infectieuses.

3. Complications infectieuses de la greffe

Nous retrouvons un lien entre survenue de GVH et infections (97,2% d'infection chez les patients ayant présenté une GVH versus 83% sinon; $p < 0,0001$) : infections bactériennes (86,7% vs 74,6% ; $p = 0,008$), bactériémies à BGN (34,6% vs 21,6% ; $p = 0,004$), et infections virales (79,6% vs 47% ; $p < 0,0001$). Nous ne retrouvons pas de lien entre la survenue d'une GVH digestive et les infections fongiques ou parasitaires.

B. Analyse multivariée

Les facteurs ayant un seuil de significativité $< 0,2$ en analyse univariée ont été étudié grâce à un modèle de régression logistique. Les facteurs influençant le risque de GVH aiguë en analyse multivariée sont : le type d'hémopathie (SMD ; LNH/LH ; LLC), la greffe avec donneur haplo-identique et les infections virales (Tableau 9).

Tableau 9 : Facteurs influençant indépendamment la GVH aiguë (en analyse multivariée, par régression logistique).

	OR (IC 95%)	p
Hémopathie		
SMD	3,7 (1,3-10,5)	0,011
LLC	5,6 (1-31)	0,049
Haplo-identité	76 (2,5-2268)	0,012
Infections virales	3,2 (1,5-6,4)	0,001

La survenue d'une infection virale est le seul facteur retrouvé ayant un impact significatif sur la GVH aigue sévère (grade III-IV) en analyse multivariée (OR 4,4 ; IC 95% : 1,6-12,2 ; p=0,004).

Le facteur retrouvé comme influençant le développement d'une GVH aiguë digestive sévère (stade 3-4) est la survenue d'une infection virale (OR 4,2 ; IC95% 1,5-11,7) (p = 0,005).

IV. Survie

A. Analyse univariée

1. Survie globale

Le suivi médian est de 37,6 mois (IC 95% : 34-41). La survie globale médiane est de 45 mois (IC 95% : 31-58) à la date des dernières nouvelles ; à 1 an et 2 ans, de 66% et 58%, respectivement. La survie globale est de 63,4 mois pour les enfants et de 36,29 mois pour les adultes.

Les facteurs pronostiques en termes de survie globale incluent des facteurs liés au patient (le type d'hémopathie, la réponse avant la greffe), liés à la greffe (le conditionnement myéloablatif, l'irradiation corporelle totale, l'absence de décontamination), liés aux complications de la greffe (l'absence de sortie d'aplasie (polynucléaires neutrophiles > 500/mm³) et plaquettes, les infections en particulier bactériennes et les bactériémies à BGN et fongiques, les GVH aiguës de stade >2 particulièrement, les GVH aiguës digestives et hépatiques en particulier de stade 3 et 4 et les GVHa cutanées de stade 4, la GVH cortico-résistante, et les rechutes) (Tableaux 10A et 10B).

Tableau 10A : Facteurs pré-greffe influençant la survie globale en analyse univariée (Kaplan Meier, comparaison avec test du Log Rank).

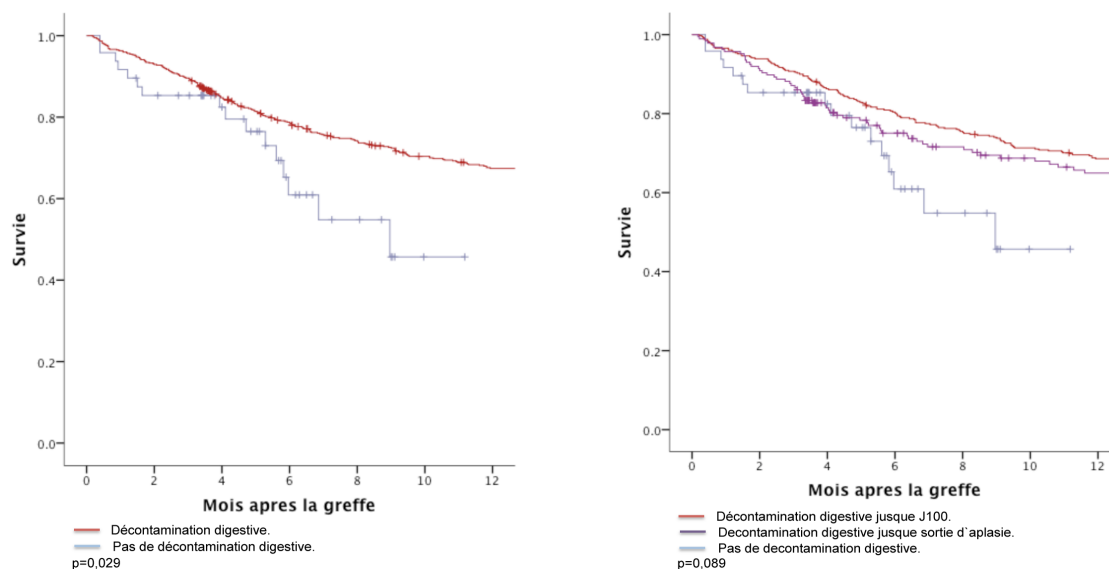
	Médiane (mois)	p
Hémopathie		0,014
LAM	42,4	
LAL	non atteint	
SMD	21,2	
LNH/LH	non atteint	
LLC	non atteint	
LMC	24,6	
Autre SMP	15,1	
Aplasie médullaire	non atteint	
MM	29,8	
Autres	7,2	
Réponse avant greffe		<0,001
RC	Non atteint	
VGPR	Non atteint	
PR	Non atteint	
SD	16,2	
PD	8,2	
Conditionnement myéloablatif		0,001
Oui	74,5	
Non	30,2	
ICT		0,001
Oui	Non atteinte	
Non	47,9	
Décontamination		0,029
Non	8,9	
Oui	45,6	

Tableau 10B : Facteurs post-greffe influençant la survie globale en analyse univariée (Kaplan Meier, comparaison avec test du Log Rank).

	Médiane (mois)	p
PNN>500/mm3		
Non	0,5	<0,001
Oui	58,0	
Plaquettes >50000		
Non	4,5	<0,001
Oui	74,5	
Infections		
Oui	35,9	<0,001
Non	non atteinte	
Infections bactériennes		
Oui	28,9	<0,001
Non	non atteinte	
Bactériémies BGN		
Oui	10,1	<0,001
Non	61,750	
Infections fongiques		
Oui	17,0	<0,001
Non	61,7	
GVH aiguë >=2		
Oui	30,1	<0,029
Non	63,1	
GVH aiguë digestive		0,006
Oui	17,1	
Non	47,9	
GVHa digestive stade 4		<0,001
Oui	4,2	
Non	44,0	
GVH aiguë cutanée stade 4		
Oui	6,6	0,002
Non	45	
GVH hépatique		
Oui	6,2	0,001
Non	47,9	
GVHa hépatique stade 3-4		
Oui	3,429	<0,001
Non	47,964	
Cortico-résistance		
Oui	9,5	0,008
Non	non atteint	
Rechute		
Oui	14,1	<0,001
Non	non atteint	

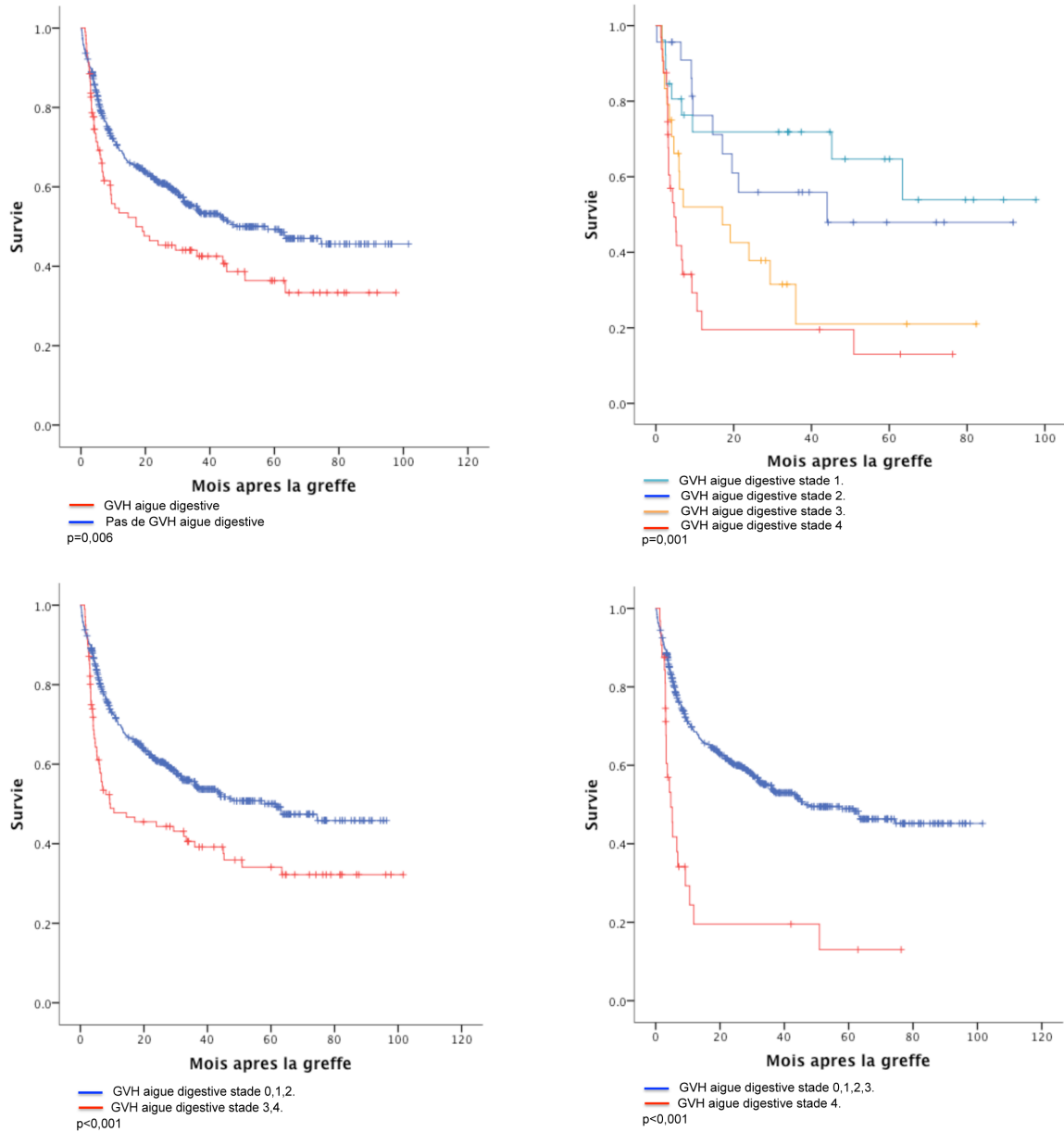
Une prophylaxie par décontamination digestive améliore de façon significative la survie globale des patients comme le montre la figure 5. Il n'existe pas de différence entre la décontamination donnée jusqu'à J100 de la greffe ou donnée jusqu'à la sortie d'aplasie, c'est pourquoi nous avons regroupé ses 2 modalités pour l'analyse de la survie.

Figure 5 : Survie globale en fonction de la modalité de décontamination digestive.



La survenue d'une GVH aiguë n'influence pas la survie globale de manière significative, à la différence de la GVH aiguë digestive en particulier de stade 3 et 4 qui est associée à une diminution de la survie globale des patients (figure 6).

Figure 6 : Survie globale en fonction de la survenue d'une GVH aiguë digestive.



Lorsque l'on étudie la survie globale des patients en fonction de l'administration ou non d'une décontamination digestive et de la survenue d'une GVH aiguë digestive, la survie globale des patients ayant une GVH aiguë digestive et ayant reçu une

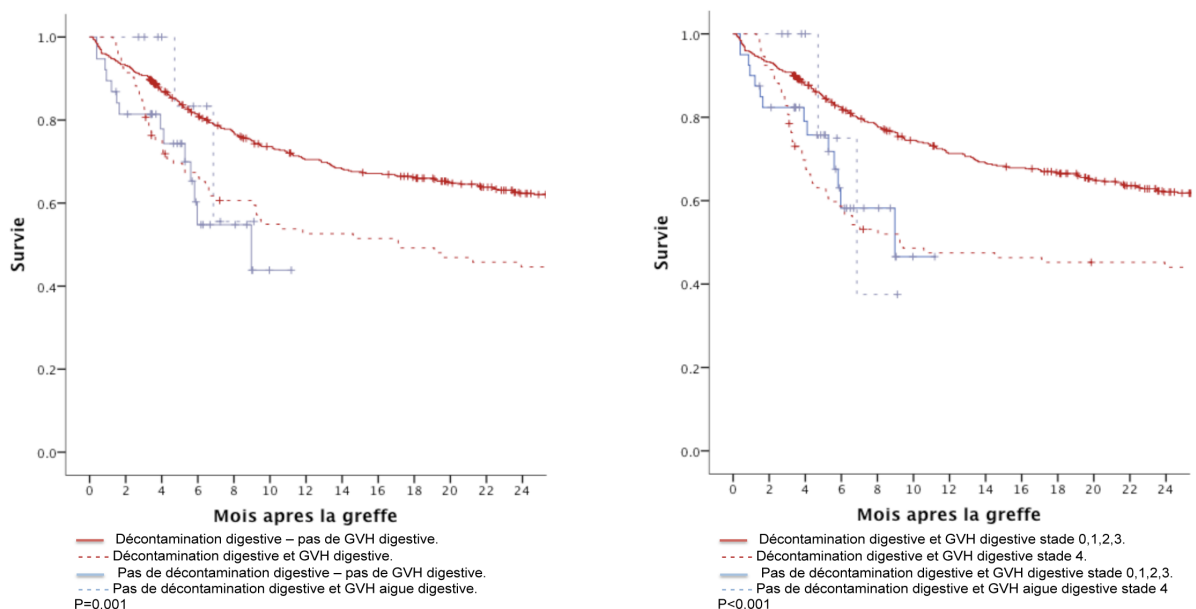
décontamination est de 65% à 6 mois, contre 55% pour les patients ayant une GVH aiguë digestive sans avoir reçu de décontamination.

Nous avons également étudiée la décontamination digestive et de la présence ou non d'une GVH aiguë digestive sévère (Tableau 11, figure 7).

Tableau 11 : Survie globale à 6 mois en fonction de la décontamination digestive et de la présence ou non d'une GVH digestive sévère.

Décontamination digestive	GVHa digestive stade 3-4	Survie globale à 6 mois (%)
Oui	Non	82
Oui	Oui	54
Non	Non	58
Non	Oui	37

Figure 7 : Survie globale en fonction de l'administration d'une décontamination digestive et de la survenue d'une GVH aiguë digestive.



2. Mortalité liée au traitement (TRM)

La mortalité était liée au traitement dans 51,7% des cas. Les facteurs influençant négativement la TRM sont l'âge élevé (52,1% de TRM chez les adultes contre 18,2% chez les enfants ($p=0,028$)), les infections à BGN, les infections virales.

B. Analyse multivariée

1. Survie globale

Les facteurs significatifs ($p<0,2$) en analyse univariée ont été étudiés en analyse multivariée dans un modèle de Cox. Les facteurs pronostiques retrouvés sont le type de conditionnement (OR = 6,6 ; $p=0,01$), la compatibilité HLA (OR=3,9 ; $p=0,048$), les infections fongiques (OR=4,9 ; $p=0,027$) (Tableau 12).

Tableau 12 : Facteurs influençant la survie globale en analyse multivariée (modèle de Cox).

	OR (IC 95%)	p
Administration de SAL	0,3 (0,1-0,6)	0,001
PNN>500 atteint	0,02 (0,006-0,11)	<0,001
GVH aigue	8,04 (2,8-22,4)	<0,001
Bactériémies BGN	6,33 (2,9-13,4)	<0,001
Rechute	2,9 (1,5-5,6)	0,001

2. Mortalité liée au traitement

En analyse multivariée, nous retrouvons comme facteurs de risque de TRM les bactériémies à BGN, la GVH aiguë digestive de stade 4, les rechutes.

DISCUSSION

La GVH digestive est une complication fréquente de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette pathologie grève le pronostic vital des patients allogreffés. Malgré l'amélioration des traitements immunosuppresseurs, le pronostic de la GVH reste catastrophique de part les complications inhérentes à la pathologie, le risque de dénutrition majeure mais également le risque de majoration des processus infectieux en lien avec la dénutrition mais également secondaires aux multiples traitements immunosuppresseurs. Les traitements immunosuppresseurs prophylactiques de la GVH ne permettent pas d'éviter de façon suffisante cette complication.

La décontamination digestive est utilisée pour réduire le risque de prolifération bactérienne et le risque de translocation bactérienne. Elle est principalement utilisée dans les unités de soins intensifs chez les patients sous assistance respiratoire ou les secteurs protégés chez les patients devant recevoir un traitement aplasiant. Il n'existe pas dans la littérature de protocole de décontamination antibactérienne de référence, mais celle-ci a pour principal but l'éradication des germes digestifs, en particulier des bacilles Gram négatif (notamment entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*). Cette décontamination est le plus souvent administrée par voie orale mais peut parfois l'être par voie intraveineuse en courte durée et peut également s'accompagner d'une prophylaxie antifongique. L'objectif de la décontamination est de limiter le risque de translocation bactérienne digestive lors des épisodes de neutropénie, de mucite, d'irritation digestive secondaire au traitement chimiothérapique, et donc d'éviter les bactériémies à BGN responsables d'une morbi-mortalité majeure. Dans notre étude, nous retrouvons un taux de bactériémies à BGN majoré lorsque les patients n'avaient pas reçu de décontamination digestive. En effet, si la décontamination digestive n'a pas d'impact sur l'incidence des

infections dans leur ensemble, le taux de bactériémies à BGN est très significativement diminué par la décontamination digestive. Ce résultat est cohérent, étant donné que la décontamination donnée chez nos patients, associant Colimycine et Gentamicine, est sélective sur les BGN. Par ailleurs, les patients présentant une GVH digestive développent plus d'infections et notamment à BGN, ce qui suggère l'intérêt de reprendre une décontamination en cas de survenue d'une GVH, si celle-ci avait été interrompue. Il n'y a pas de lien dans notre étude entre GVH et infections fongiques ou parasitaires. En revanche, le lien entre GVH et infections virales est bien connu et également retrouvé dans notre étude, mais fait appel à d'autres moyens de prévention que la décontamination digestive.

Le lien entre décontamination et GVH digestive est lié à la physiopathologie de la GVH. Classiquement, la physiopathologie de la GVH débute par une inflammation des tissus et un relargage de cytokines inflammatoires secondaires aux lésions tissulaires induites par le conditionnement de greffe (chimiothérapie et irradiation corporelle totale), ce qui active les lymphocytes T du donneur. Les cellules présentatrices d'antigènes du receveur et en particulier les cellules dendritiques, ainsi que les cytokines relarguées par les tissus endommagés, activent le système majeur d'histocompatibilité. Les dommages tissulaires sont ensuite aggravés par l'activation d'une cascade de cytokines inflammatoires. L'inflammation des tissus participe donc à l'apparition de la GVH digestive. Cette inflammation peut être secondaire au traitement, mais la présence d'une pullulation microbienne peut également entraîner une inflammation tissulaire (64). C'est pourquoi la décontamination digestive a été utilisée avec pour but une prophylaxie de la GVH.

D'autre part, 3 études utilisant des modèles animaux (2 modèles murins et 1 modèle canin) ont mis en évidence l'efficacité d'une décontamination digestive dans la prévention de la GVH digestive. La seconde étude sur modèle murin a comparé les aspects histologiques des intestins après allogreffe ; les caractéristiques de la GVH digestive étaient plus graves dans le gros intestin mais surtout, la stérilisation à l'aide de la

décontamination digestive permettait une réduction de la GVH digestive au niveau de l'intestin mais également de sites à distance (65, 66, 67).

Dans une étude pédiatrique, dans laquelle les enfants recevaient tous une décontamination digestive orale, la moitié des enfants avaient une décontamination satisfaisante alors que pour l'autre moitié elle n'était pas efficace (décontamination efficace définie sur l'absence de germes dans les coprocultures). Dans le premier groupe, un seul patient présentait une GVH digestive alors que l'on en retrouvait 8 dans le deuxième groupe, mettant en évidence le rôle d'une décontamination efficace dans la prévention de la GVH digestive (68). Nos résultats sont compatibles avec ces résultats de littérature, puisque nous retrouvons une incidence de la GVH digestive plus importante dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de décontamination digestive, mais surtout un taux de GVH digestive sévère majoré chez ces patients. En effet, si la décontamination digestive n'a pas d'impact sur l'incidence ni la gravité de la GVH aiguë de façon globale dans notre étude, elle semble avoir un effet protecteur sur l'incidence de la GVH aiguë digestive, et ce bénéfice est significatif en ce qui concerne l'incidence de GVH aiguë digestive sévère (grade 3, et surtout grade 4). Or, ce sont ces formes sévères de GVH aiguës digestives qui impactent le plus le pronostic des patients, et pour lesquelles les thérapeutiques actuelles sont les plus limitées.

Ces complications (GVH aiguë digestive sévère et bactériémies à BGN) sont responsables d'une importante mortalité chez les patients allogreffés, ceci pouvant expliquer une réduction de la survie globale chez les patients n'ayant pas reçu de décontamination digestive, en particulier lorsque ces patients présentaient une GVH aiguë digestive sévère (grade 3-4). Il a été montré qu'après élimination de la microflore digestive par décontamination digestive, il y avait réduction du taux de mortalité secondaire à la GVH digestive aiguë (69, 70). La décontamination digestive améliore en effet de façon significative la survie globale des patients dans notre étude, et réduit l'impact péjoratif de la présence d'une GVH digestive sévère – ainsi, la survie globale des patients ayant une

GVH digestive de stade 3 ou 4 mais ayant bénéficié d'une décontamination digestive est proche de la survie globale des patients sans GVH digestive de stade 3 ou 4, et sans décontamination. Le sous-groupe de pronostic le plus péjoratif est composé des patients ayant développé une GVH digestive de stade 3 ou 4, et n'ayant pas bénéficié d'une décontamination digestive.

Par ailleurs, la tolérance de la décontamination est bonne, en effet aucun effet indésirable notable n'a été observé chez les patients en lien avec cette décontamination. Il n'y a aucune différence entre les deux modalités de décontamination (jusqu'à la sortie d'aplasie ou jusqu'à J100) dans notre étude, en particulier en ce qui concerne la prévention de la GVH et des infections à BGN. Il semble donc qu'il n'y ait pas de bénéfice à poursuivre la décontamination au-delà de la sortie d'aplasie – sauf en cas de survenue d'une GVH digestive, auquel cas il pourrait être bénéfique de la reprendre. De plus, l'observance est souvent meilleure en hospitalisation où non seulement la prise des traitements peut être surveillée par l'équipe soignante, mais où surtout l'administration de la décontamination digestive peut être facilitée par la présence de la sonde naso-gastrique qui est systématiquement mise en place dans notre service pendant l'aplasie.

Les limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et unicentrique, le petit nombre de patients inclus dans le bras sans décontamination digestive, ainsi que le suivi court pour ce groupe car cette modalité de prise en charge est récent dans notre service. Il serait donc intéressant de réétudier ces résultats avec un suivi plus important. Ce suivi court entraîne également un biais dans l'étude de la survenue de GVH chronique, qui serait intéressante à prendre en compte. D'autres questions restent également à résoudre, notamment celle de la survenue de résistances en lien avec la décontamination digestive, ou celle de la meilleure association d'anti-infectieux à utiliser dans un schéma de décontamination.

CONCLUSION

Cette étude a mis en évidence un impact bénéfique de la décontamination digestive sur l'incidence de la GVH aigue digestive sévère, quelle que soit la modalité de décontamination digestive (donnée jusqu'à J100 ou jusqu'à la sortie d'aplasie). La survenue d'une GVH digestive sévère a un impact important sur la mortalité des patients, et nous avons ainsi pu montrer un lien entre la décontamination digestive et une survie globale prolongée. Cet effet est lié à la diminution d'incidence de GVH aigue digestive sévère mais également à une diminution d'incidence des bactériémies à BGN, infections sévères, responsable d'une mortalité importante.

Cependant, les effectifs faibles du groupe n'ayant pas reçu de décontamination digestive ne permettent pas de conclure. Nous allons poursuivre l'étude en incluant les patients allogreffés jusqu'au 1^{er} mai 2015 afin d'augmenter le nombre de patients dans le groupe n'ayant pas reçu de décontamination. Au vu des résultats de notre étude, une décontamination digestive sera reprise dans le service à partir du 1^{er} mai 2015 chez les patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. *Semin Hematol.* 1999 Oct;36(4 Suppl 7):95–103.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1813–26.
3. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jun;49(6):744–50.
4. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature.* 2001 May 17;411(6835):385–9.
5. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):537–46.
6. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood.* 2002 Sep 1;100(5):1525–31.
7. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood.* 2002 Aug 1;100(3):761–7.
8. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2001 Jan 18;344(3):175–81.
9. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5074–87.
10. Barker JN, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Oct;48(1):35–43.
11. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients

receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*. 2002 Jun 1;99(11):4200–6.

12. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):1923–30.

13. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):259–65.

14. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol*. 2014 Nov;21(6):451–8.

15. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol*. 2001 Mar;29(3):259–77.

16. Iwasaki T, Fujiwara H, Iwasaki T, Shearer GM. Loss of proliferative capacity and T cell immune development potential by bone marrow from mice undergoing a graft-vs-host reaction. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1986 Nov 15;137(10):3100–8.

17. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:139–70.

18. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1550–61.

19. Lukas J, Bojtarova E, Mistrik M, Bujdak J, Sopko L, Hatalova A, et al. Treatment difficulty with acute GVHD - frequent cause of mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bratisl Lekárske Listy*. 2014;115(2):80–2.

20. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998 Nov 15;92(10):3599–604.

21. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):897–904.

22. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3373–85.

23. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique. 2011.

24. Pidala J, Anasetti C. Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010 Nov;16(11):1504–18.

25. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1238–47.
26. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990 Oct 15;76(8):1464–72.
27. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945–56.
28. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3214–9.
29. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991 Jun;51(6):1197–203.
30. Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2011 May;24(5):469–76.
31. Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 1999;5(6):347–56.
32. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295–304.
33. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1495–500.
34. Chirletti P, Caronna R, Arcese W, Iori AP, Calcaterra D, Cartoni C, et al. Gastrointestinal emergencies in patients with acute intestinal graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma*. 1998 Mar;29(1-2):129–37.
35. Xu C-F, Zhu L-X, Xu X-M, Chen W-C, Wu D-P. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Apr 14;14(14):2262–7.
36. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A, Couignoux S, Depil S, Desreumaux P, et al. Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the

Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Transplantation*. 2004 Dec 15;78(11):1697–701.

37. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Weber P, Dette S, Link H, et al. Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea. *Bone Marrow Transplant*. 1994 Dec;14(6):955–63.

38. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. 1986 Feb;90(2):460–77.

39. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(8):643–53.

40. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med*. 2013 Jan;2(1):25–32.

41. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):729–35.

42. Antin JH, Kim HT, Cutler C, Ho VT, Lee SJ, Miklos DB, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood*. 2003 Sep 1;102(5):1601–5.

43. Michallet M, Bilger K, Garban F, Attal M, Huyn A, Blaise D, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jul 15;19(14):3340–9.

44. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2012 Aug 15;94(3):287–94.

45. Seguy D, Berthon C, Micol J-B, Darré S, Dalle J-H, Neuville S, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation*. 2006 Sep 27;82(6):835–9.

46. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*. 1990 Feb 15;75(4):1024–30.

47. Martin PJ, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA. Secondary treatment of acute graft-versus-host disease: a critical review. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Jul;18(7):982–8.

48. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013 Dec;4(6):366–78.
49. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4119–26.
50. Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol*. 2014 Mar;21(2):141–7.
51. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18(3):406–13.
52. Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 2005 Jan;12(1):40–4.
53. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1150–63.
54. Alam N, Atenafu EG, Tse G, Viswabandya A, Gupta V, Kim D, et al. Limited benefit of pentostatin salvage therapy for steroid-refractory grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Clin Transplant*. 2013 Dec;27(6):930–7.
55. Irani JL, Cutler CS, Whang EE, Clancy TE, Russell S, Swanson RS, et al. Severe acute gastrointestinal graft-vs-host disease: an emerging surgical dilemma in contemporary cancer care. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Nov;143(11):1041–1045; discussion 1046.
56. Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, Keller M, Komorowski R, Drobyski WR. Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3804–13.
57. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):719–22.
58. Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet J-P, Yakoub-Agha I. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Dec;42(11):757–60.
59. Radojcic V, Pletneva MA, Couriel DR. The role of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2015 Feb 11;
60. De Smet AMGA, Bonten MJM, Kluytmans JAJW. For whom should we use selective decontamination of the digestive tract? *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Apr;25(2):211–7.

61. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Sep;46(9):1226–30.
62. Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LCM, Offringa M, Scholten RJPM, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2005 Jul;41(10):1372–82.
63. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Jul;10(7):817–27.
64. Holler E, Landfried K, Meier J, Hausmann M, Rogler G. The role of bacteria and pattern recognition receptors in GVHD. *Int J Inflamm*. 2010;2010:814326.
65. Veenendaal D, de Boer F, Van der Waaij D. Effect of selective decontamination of the digestive tract of donor and recipient on the occurrence of murine delayed-type graft-versus-host disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1988;177(3):133–44.
66. Lampert IA, Moore RH, Huby R, Cohen J. Observations on the role of endotoxin in graft-versus-host disease. *Prog Clin Biol Res*. 1988;272:351–9.
67. Vriesendorp HM, Heidt PJ, Zurcher C. Gastrointestinal decontamination of dogs treated with total body irradiation and bone marrow transplantation. *Exp Hematol*. 1981 Oct;9(9):904–16.
68. Vossen JM, Guiot HFL, Lankester AC, Vossen ACTM, Bredius RGM, Wolterbeek R, et al. Complete suppression of the gut microbiome prevents acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *PLoS One*. 2014;9(9):e105706
69. Heidt PJ, Vossen JM. Experimental and clinical gnotobiotics: influence of the microflora on graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Med*. 1992;23(3-4):161–73.
70. Vossen JM, Heidt PJ, van den Berg H, Gerritsen EJ, Hermans J, Dooren LJ. Prevention of infection and graft-versus-host disease by suppression of intestinal microflora in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1990 Jan;9(1):14–2

AUTEUR : GUIDEZ Stéphanie

Date de Soutenance : 13 Mai 2015

Titre de la Thèse : Impact de la décontamination digestive sur l'incidence de la maladie aigüe du greffon contre l'hôte digestive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Hématologie

DES + spécialité : Onco-Hématologie

Mots-clés : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Maladie aigüe du greffon contre l'hôte – Décontamination digestive.

Résumé :

Impact de la décontamination digestive sur l'incidence de la Maladie aigüe du greffon contre l'hôte digestive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Contexte La maladie aigüe du greffon contre l'hôte digestive, est une complication majeure après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), responsable d'une morbi-mortalité importante malgré les traitements préventifs systématiques. Si certains patients peuvent répondre rapidement à une première ligne de traitement par corticoïdes, d'autres seront réfractaires et nécessiteront l'ajout d'autres traitements immunosuppresseurs. Cependant, l'addition de ces traitements permet uniquement une réduction modérée des signes cliniques et ne semble pas apporter de bénéfice ni sur la progression de la maladie ni sur la survie. De plus, les risques infectieux augmentent avec l'escalade de dose et/ou l'addition des traitements, et sont également responsables d'une mortalité précoce après allogreffe. La décontamination digestive a initialement été utilisée en vue de diminuer les risques de translocation bactérienne et par extension de diminuer la survenue de la GVH digestive en réduisant la prolifération bactérienne intestinale. L'objectif de notre étude était d'étudier l'impact de cette décontamination sur l'incidence de la GVH digestive aigüe.

Méthode : Nous avons étudié l'incidence de la GVH digestive aigüe chez 667 patients ayant été traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une proportion de patients recevait une décontamination digestive par Colymicine et Gentamicine du début du conditionnement à J100, d'autres du conditionnement jusqu'à la sortie d'aplasie et un troisième groupe n'avait pas reçu de décontamination digestive.

Résultats : Les résultats retrouvent une incidence de GVH égale parmi les 3 groupes de patients (décontamination jusqu'à J100, décontamination jusqu'à la sortie d'aplasie et absence de décontamination). Cependant, dans le groupe n'ayant pas bénéficié de décontamination digestive, le taux de GVH digestive sévère est significativement plus important. Il apparaît également que le taux de bactériémies à BGN est supérieur chez les patients n'ayant pas reçu de décontamination.

Conclusion : Notre étude met en évidence un intérêt de la décontamination digestive en prophylaxie de la GVH digestive grave et des bactériémies à BGN, causes majeures de mortalité en post-allogreffe.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Professeur David SEGUY

Madame le Docteur Valérie COITEUX

Monsieur le Docteur Xavier LELEU