



HAL
open science

Impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie

Aurélie Chaumont

► **To cite this version:**

Aurélie Chaumont. Impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732932

HAL Id: hal-01732932

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732932>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université Henri Poincaré, Nancy 1
2011

Faculté de médecine de Nancy
N° :

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Aurélie CHAUMONT

Le 22 avril 2011

**« Impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la
fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie. »**

Examineurs de la thèse :

M. P. BORDIGONI	Professeur		Président
M. F. MARCHAL	Professeur	}	Juges
M. P. CHASTAGNER	Professeur		
M. C. SCHWEITZER	Professeur		
Mlle. A. CONTET	Docteur en médecine		

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Aurélie CHAUMONT

Le 22 avril 2011

**« Impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la
fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie. »**

Examineurs de la thèse :

M. P. BORDIGONI	Professeur		Président
M. F. MARCHAL	Professeur	}	Juges
M. P. CHASTAGNER	Professeur		
M. C. SCHWEITZER	Professeur		
Mlle. A. CONTET	Docteur en médecine		

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN -
Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTE

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel
BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-
Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur
Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur d'Hématologie (option clinique)

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre jury de thèse,
nous vous en remercions.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur François Marchal

Professeur de Physiologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous nous avez répondu.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de nous avoir proposé et confié ce travail. Vous nous avez fait
l'honneur d'en accepter la direction.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, et vos précieux conseils.

Que ce travail exprime toute notre reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

Nous avons pu apprécier votre disponibilité, votre réactivité et votre intérêt pour le sujet.

Veillez trouver ici l'expression de notre considération et notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Audrey CONTET

Pédiatre

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre rigueur, votre sens clinique.

Veillez trouver ici le témoignage sincère de notre gratitude et de notre profond respect.

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, en particulier,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,

pour la relecture des examens d'explorations fonctionnelles respiratoires, et son aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail.

Madame Claude Chone-Bonabel,

pour son aide dans le recueil des données d'explorations fonctionnelles respiratoires.

Madame le docteur Phi-Linh Nguyen et Monsieur le docteur Florent Girard

pour la réalisation des statistiques.

A toutes les personnes rencontrées au cours de notre internat, et qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience, à l'ensemble des professeurs, praticiens hospitaliers, chefs de clinique et équipes paramédicales.

A l'ensemble de mes co-internes.

A mes parents,

Pour leur amour, pour m’ avoir toujours aidée et soutenue, et pour avoir cru en moi,
Merci.

A Benoît,

pour ton soutien, ton aide et ta disponibilité.
Merci de partager ma vie et la rendre belle, mais surtout merci de m’ avoir offert le plus des
cadeaux. Que ce bonheur dure toujours.
Avec tout mon amour.

A Paul,

Pour avoir changé ma vie, et la rendre plus merveilleuse chaque jour,
Pour tous ces moments de complicité partagés.
Parce que tu remplis ma vie et mon cœur de bonheur,
Je t’ aime plus fort que tout.

A Julien, à Pascale, à Josiane

Avec toute mon affection.

A Chantal,

Pour m’ avoir aidé à exaucer l’ un de mes vœux les plus chers.

A mes grands-parents,

Vous n’ êtes plus là aujourd’ hui, mais je sais que vous auriez été fiers de moi.

Je dédie cette thèse

SERMENT d'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des Matières

I. INTRODUCTION	22
II. GENERALITES	23
A. Les explorations fonctionnelles respiratoires.....	23
1. Définitions	23
2. Techniques utilisées.....	26
a. La spirométrie.....	26
b. La pléthysmographie et les techniques de dilution gazeuse (dilution à l'hélium)	27
3. Les différents types d'anomalies respiratoires	27
a. Syndromes obstructifs	27
b. Syndromes restrictifs.....	29
c. Syndromes mixtes.....	29
d. Troubles de la diffusion.....	30
4. Réalisation d'une EFR chez un enfant.....	31
5. Paramètres ventilatoires mesurables en fonction de l'âge	32
a. Les volumes pulmonaires	33
b. La courbe débit-volume.....	33
B. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	34
1. Le conditionnement	34
a. Le conditionnement non myélo-ablatif.....	34
b. Le conditionnement myélo-ablatif	35
c. Chimiothérapies.....	35
d. L'irradiation corporelle totale (ICT)	35
2. Le greffon	36
3. Choix du donneur	36
4. Réactions immunologiques.....	37
a. La réaction du greffon contre l'hôte	37
b. Traitement préventif et curatif de la GVH	39
5. Complications infectieuses	40
6. Les néoplasies secondaires	41
7. Autres complications	41
8. Rechute	41
C. Complications pulmonaires des allogreffes.....	42
1. Complications précoces	42
a. Pneumopathies infectieuses.....	42
b. Complications non infectieuses.....	43
2. Complications pulmonaires tardives non infectieuses.....	44
a. La bronchiolite oblitérante.....	44
b. Autres complications.....	45
III. MATERIEL ET METHODES.....	47
A. Type d'étude.....	47
B. Population étudiée.....	47
1. Critères d'inclusion.....	47
2. Critères de non-inclusion	48
3. Critères d'exclusion	48
C. Indication d'allogreffe	48
1. LAM	48

2. LAL.....	49
D. L'irradiation corporelle totale.....	49
E. Recueil de données	49
F. Réalisation des EFR	50
G. Analyse statistique.....	51
IV. RESULTATS	52
A. Caractéristiques de la population étudiée	52
1. Échantillon.....	52
2. Suivi.....	52
3. Diagnostic.....	53
4. Origine du greffon	53
5. Le conditionnement	54
6. Survenue d'une GVH :	54
B. Analyse descriptive des explorations fonctionnelles respiratoires	55
1. EFR pré-greffe	55
2. EFR pathologique	56
a. Présentation	56
b. Délai d'apparition d'un syndrome pathologique sur les EFR	56
3. Dernière EFR.....	58
C. Suivi évolutif des explorations fonctionnelles respiratoires.....	59
4. Evolution des EFR dans la population générale.....	59
a. Paramètres d'expiration forcé.....	59
b. Spirographie	59
c. DLCO	60
5. Evolution des EFR dans le groupe pathologique.....	60
a. Patients avec un syndrome obstructif	61
b. Patients avec un syndrome restrictif.....	62
D. Recherche de facteurs prédictifs de l'apparition d'une altération de la fonction respiratoire	63
1. Age à la greffe	63
a. Avant et après 10 ans.....	63
b. Etude pour les moins de 10 ans	64
c. Etude pour les plus de 10 ans	65
d. Courbe	65
e. Avant et après 6 ans.....	66
2. Le conditionnement	66
a. EFR pathologique.....	66
b. Dernière EFR.....	67
c. Evolution en fonction du type de conditionnement.....	68
d. Courbe	69
3. GVH aiguë.....	70
a. Comparaison des EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH aiguë	70
b. Evolution des patients avec une GVH aiguë	71
c. Courbe	71
4. GVH chronique.....	72
a. Comparaison des EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH chronique.....	72
b. Etude de l'évolution des EFR chez les patients ayant une GVH chronique	73
c. Courbe	74
V. DISCUSSION.....	75
A. Caractéristiques de la population étudiée et techniques utilisées	76

B. Altération de la fonction respiratoire.....	76
1. Avant la greffe	76
2. Après la greffe	77
3. Evolution.....	78
C. Facteurs prédisposants à une altération de la fonction respiratoire.....	80
1. Age à la greffe	80
2. Type de greffon.....	81
3. Effet du conditionnement	81
4. Effet de la GVH.....	82
D. Limites de l'étude.....	83
E. Propositions	84
VI. CONCLUSION	85
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86

Liste des Abréviations utilisées

BO : bronchiolite oblitérante

BOOP : bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée

Bu : busulfan

CO : monoxyde de carbone

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CV : Capacité vitale

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Facteur de transfert du CO

DEMM : Débit expiratoire maximal médian

DEP : Débit expiratoire de pointe

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

GVH : graft versus host, maladie du greffon contre l'hôte

GVL : graft versus leukemia, effet du greffon contre la leucémie

Gy : Gray

ICT : Irradiation corporelle totale

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

MVO : Maladie veino-occlusive

PI : Pneumopathie interstitielle

PO : pneumonie organisée

SAL : Sérum anti-lymphocytaire

VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde

VR : Volume résiduel

I. INTRODUCTION

D'importants progrès thérapeutiques ont permis depuis ces quarante dernières années de transformer le pronostic des enfants et adolescents atteints de leucémie. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie, associées ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a ainsi conduit à une augmentation du taux de survie à long terme.

Du fait de guérisons de plus en plus fréquentes, mais aussi du fait de l'exceptionnelle lourdeur des thérapeutiques nécessaires pour obtenir ces guérisons, se pose le problème des effets secondaires tardifs et notamment l'apparition de pathologies pulmonaires et respiratoires.

Les complications pulmonaires les plus habituellement observées après greffe de CSH sont le syndrome de pneumopathie idiopathique, les infections pulmonaires, la bronchiolite oblitérante, mais aussi des syndromes obstructifs et restrictifs respiratoires associés ou non à des troubles de la diffusion.

Ces complications peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie ou d'une mortalité prématurée.

Peu d'études ont été réalisées sur la fonction respiratoire des enfants ayant bénéficié d'une greffe de CSH en traitement d'une leucémie aigüe.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie. L'étude du suivi évolutif de la fonction respiratoire après allogreffe de CSH sera réalisée, ainsi que la recherche de facteurs prédictifs de la survenue d'altérations de la fonction respiratoire.

II. GENERALITES

A. Les explorations fonctionnelles respiratoires

1. Définitions

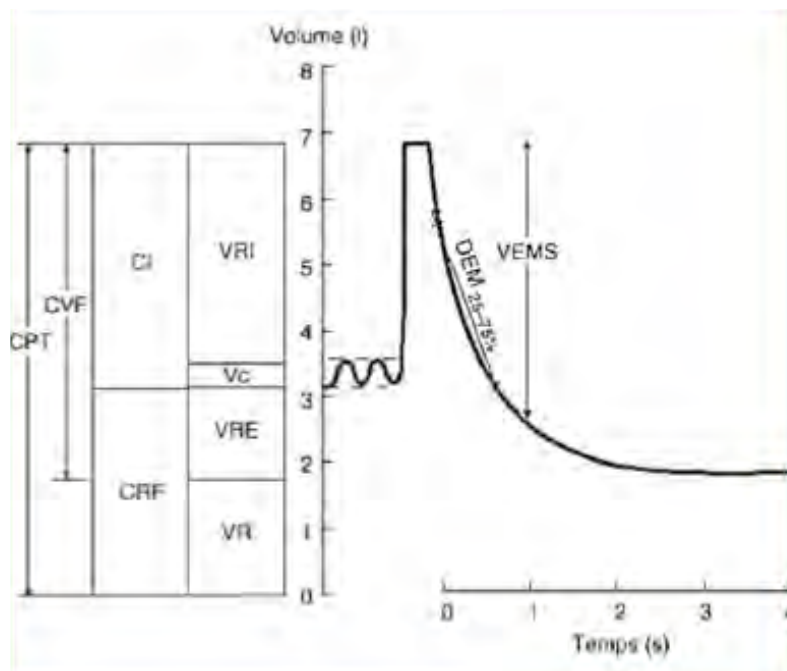


Figure 1 : représentation graphique des différents volumes et débits explorés en EFR.

Le volume courant (VT)

Volume d'air inspiré et expiré au cours d'une respiration normale. Correspond à la ventilation de repos.

Le volume de réserve inspiratoire (VRI)

Volume maximal pouvant être inspiré après la fin d'une inspiration normale de repos.

Le volume de réserve expiratoire (VRE)

Volume maximal pouvant être expiré après une expiration normale.

Le volume résiduel (VR)

Volume d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration complète. Il ne peut pas être mesuré par une courbe débit-volume, car il s'agit d'un volume d'air que l'effort expiratoire ne peut pas expulser.

La capacité vitale (CV)

Volume maximal d'air pouvant être mobilisé entre une inspiration et une expiration complètes. En dehors de toute pathologie, elle est variable en fonction de l'âge, de la taille et du sexe.

$$CV = VT + VRI + VRE$$

La capacité vitale forcée (CVF)

Volume de gaz exhalé au cours d'une expiration forcée maximale effectuée aussi fortement, rapidement et complètement que possible en partant d'une inspiration complète.

La capacité pulmonaire totale (CPT)

Volume maximal d'air contenu dans les poumons après une inspiration maximale.

$$CPT = CV + VR$$

Le Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS)

Volume expiré maximal soufflé pendant la première seconde de l'expiration forcée. Il représente le début de l'expiration forcée donc plutôt les gros troncs bronchiques.

Le coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV)

Fraction de la CV expirée en 1 seconde. Un sujet sain expire pendant la première seconde de l'expiration forcée environ 80% de sa CV. Ce paramètre est reproductible, superposable. Il s'agit donc d'une mesure fiable et de grande valeur prédictive.

On définit également un VEMS/CVF : fraction de la capacité vitale forcée expirée soufflée en 1 seconde.

La courbe débit-volume :

Représentation graphique des débits aériens instantanés en fonction du volume pulmonaire. Elle ne concerne que les volumes mobilisables et ne permet pas de mesurer le VR. Le volume pulmonaire est enregistré en abscisse, les débits instantanés en ordonnée.

La courbe expiratoire est représentée au dessus de l'axe des x, la courbe inspiratoire en dessous.

En abscisse, la valeur mesurée en litres entre le début et la fin de l'expiration forcée correspond à la CVF.

En ordonnée, le débit expiratoire s'élève rapidement jusqu'à une valeur maximale, le débit expiratoire de pointe (DEP ou PF = Peak flow) puis redescend progressivement jusqu'à l'axe des X.

La courbe débit-volume permet de juger de l'importance de l'effort expiratoire réalisé par le patient et teste toute l'expiration.

L'aspect de la courbe permet de juger de la qualité de la manœuvre, en particulier de la première partie du test. Elle apporte des éléments essentiels à l'analyse de la fonction respiratoire et donc au diagnostic en la confrontant aux données cliniques.

Le débit expiratoire de pointe (DEP) :

Débit maximum atteint lors d'une expiration forcée commencée à partir d'une inspiration maximale. Sa valeur est fonction des voies aériennes centrales (trachée et grosses bronches). Il est très dépendant de l'effort expiratoire du patient

Le débit expiratoire maximal à 75% de la capacité vitale (DEM 75) :

Débit expiratoire maximal instantané mesuré à 75% de la capacité vitale forcée restante. Comme le DEP, il est dépendant des résistances centrales et de l'effort expiratoire.

Le débit expiratoire maximal à 50% de la capacité vitale (DEM 50) :

Débit expiratoire maximal instantané mesuré à 50% de la CVF. Il explore le milieu de l'expiration (bronches moyennes et une partie des petites), il peut être perturbé malgré un VEMS normal. Sa variabilité est plus grande que celle du DEM 25-75.

Le débit expiratoire maximal à 25% de la capacité vitale (DEM 25) :

Débit expiratoire maximal instantané mesuré à 25% de la capacité vitale forcée restante. Il analyse les débits à petits volumes pulmonaires. Sa reproductibilité médiocre et sa grande

variabilité intra-individuelle en font un paramètre moins fiable.

Le débit expiratoire maximal médian (DEMM ou DEM 25-75) :

Débit moyen mesuré entre 25 et 75% de la CVF lors d'une manœuvre d'expiration forcée. Représentant une valeur moyenne, il apparaît plus reproductible que les débits instantanés (DEM 50, DEM 25) donc préférentiellement utilisé pour l'exploration des débits périphériques.

2. Techniques utilisées

a. La spirométrie

Elle explore les volumes pulmonaires mobilisables, notamment le VEMS, à partir de la CPT et la capacité vitale forcée (CVF) et lente (CVL).

Ces volumes sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage de la valeur théorique.

On peut également mesurer des débits inspiratoires et expiratoires grâce à des spiromètres électroniques qui calculent la dérivée du volume par unité de temps (débits) et permettent d'exprimer le débit en fonction du volume. Ces spiromètres dits débitmétriques fournissent une courbe débit-volume (fig. 2).

VEMS et CVF peuvent aussi être mesurés par cette méthode.

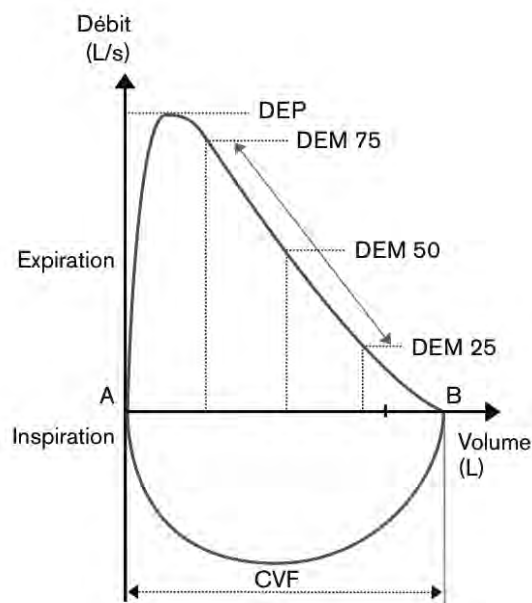


Figure 2 : Courbe débit-volume

b. La pléthysmographie et les techniques de dilution gazeuse (dilution à l'hélium)

Elles permettent de mesurer le volume pulmonaire non mobilisable ou « statique », en pratique le volume résiduel. Ceci permet donc de calculer la capacité pulmonaire totale (CPT)

3. Les différents types d'anomalies respiratoires (1)

a. Syndromes obstructifs

Un syndrome obstructif est une réduction disproportionnée du débit expiratoire maximal par rapport au volume maximum (soit la CV) qui peut être mobilisé.

Ce phénomène procède d'une réduction anormale du calibre de la lumière des voies aériennes lors d'une expiration forcée, et sa présence est attestée par une valeur du VEMS/CV inférieure au 5^{ème} percentile de la valeur de référence.

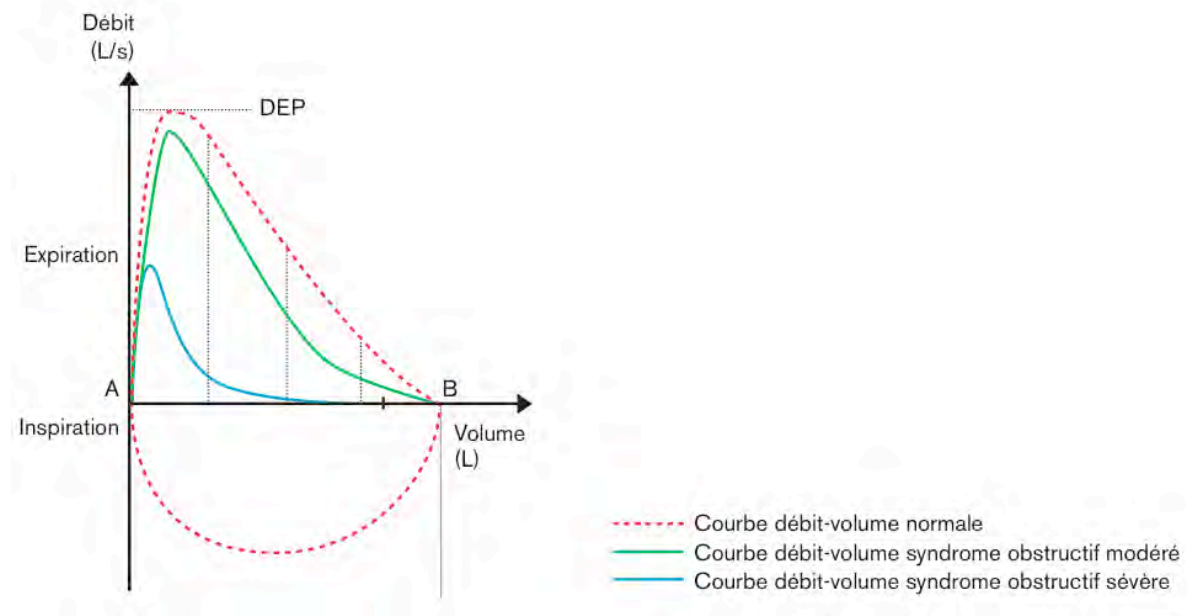


Figure 3 : Exemple de syndromes obstructifs sur une courbe débit-volume.

On considère que le signe le plus précoce d'une obstruction de l'écoulement de l'air dans les voies aériennes de petit calibre est une diminution du débit expiratoire au niveau de la partie terminale du spirogramme, alors même que sa partie initiale est non ou très peu modifiée.

Ceci est particulièrement visible sur la courbe débit-volume qui devient concave vers le haut (fig.3).

Quantitativement cette obstruction distale se traduit par une réduction disproportionnée (par rapport à la réduction de VEMS) du débit instantané mesuré après que 75% de la CVF a été expiré ($DEM_{75\%CV}$) ou du débit expiratoire moyen entre 25 et 75% de la CV.

Au fur et à mesure de l'aggravation de la maladie obstructive, la réduction des débits expiratoires porte sur les segments de plus en plus proximaux du spirogramme, jusqu'à amputer le VEMS.

En présence d'un rapport VEMS/CVF normal ou quasi normal, il ne faut pas méconnaître une diminution concomitante du VEMS et de la CVF. Cette situation témoigne fréquemment de l'impossibilité du patient à effectuer une inspiration ou une expiration complète. Ce phénomène peut aussi s'observer lorsque le débit est si faible que le sujet ne peut expirer pendant suffisamment longtemps pour viser son poumon jusqu'au VR. Dans ce cas, la courbe débit-volume adopte en général une forme concave vers la fin de la manœuvre. La CPT sera normale est le DEM_{75} sera bas.

Une estimation plus correcte du rapport VEMS/CV pourra alors être obtenue par une mesure de la CV lente.

En pratique clinique, la mesure de la résistance au débit d'air est rarement utilisée pour identifier un syndrome obstructif. Elle est plus sensible dans la détection d'un rétrécissement des voies aériennes extra-thoraciques ou des voies aériennes de gros calibre que dans celle d'un rétrécissement des voies aériennes intra-thoraciques plus périphériques. Elle peut cependant être utile chez les patients qui sont incapables d'exécuter une manœuvre expiratoire maximale forcée.

b. Syndromes restrictifs

Un syndrome restrictif est caractérisé par une réduction de la CPT au dessous du 5^{ème} percentile de la valeur de référence d'une part, avec un rapport VEMS/CV normal, d'autre part.

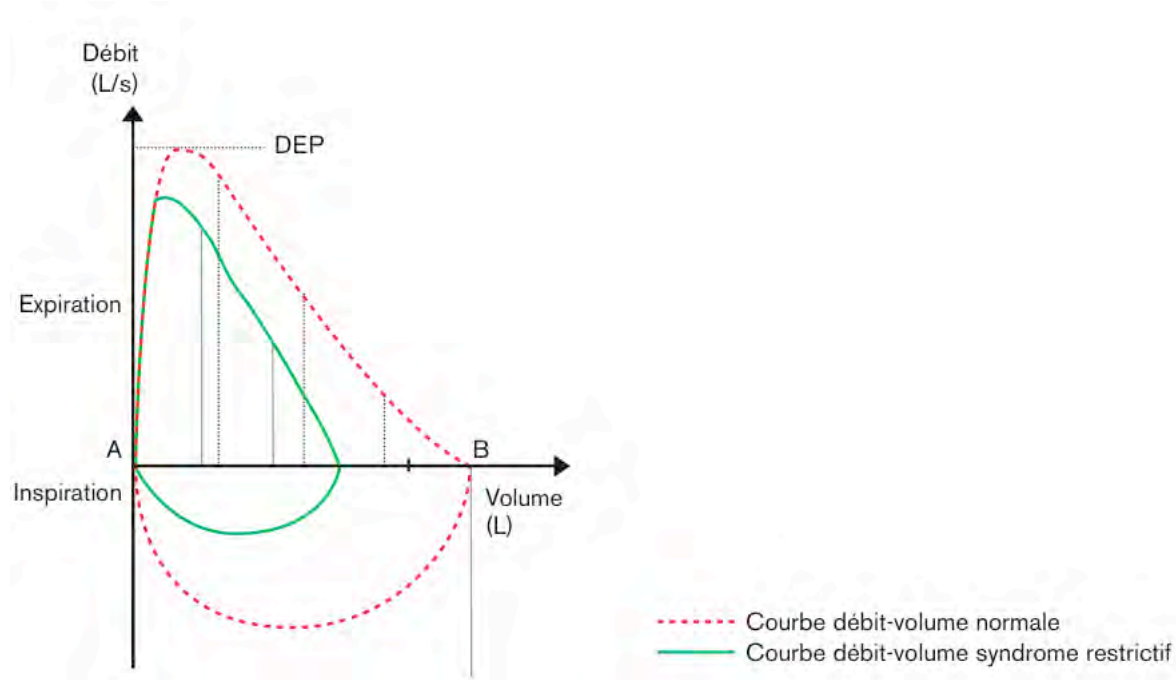


Figure 4 : Exemple de syndrome restrictif sur une courbe débit-volume.

On peut suspecter un syndrome restrictif si la CV est diminuée, le rapport VEMS/CV augmenté (>85-90%) et si la courbe débit-volume est de forme convexe (fig.4).

La présence d'une CV réduite et d'un rapport VEMS/CV normal ou même légèrement augmenté est souvent due à des efforts inspiratoires ou expiratoires sous-maximaux et/ou une obstruction parcellaire des voies aériennes périphériques et la seule présence d'une CV diminuée ne prouve pas l'existence d'un syndrome restrictif.

c. Syndromes mixtes

Un syndrome mixte (fig.5) est caractérisé par l'existence concomitante d'un syndrome obstructif et d'un syndrome restrictif.

Il se définit physiologiquement par un VEMS/CV et une CPT situés au-dessous du 5^{ème} percentile de leurs valeurs de référence respectives.

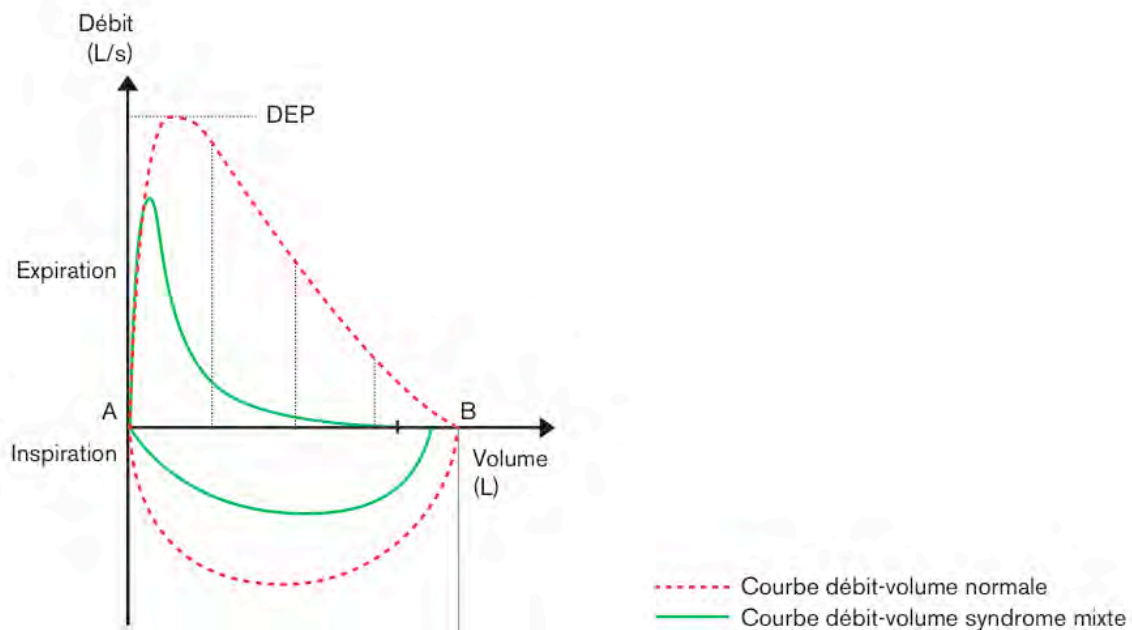


Figure 5 : Exemple de syndrome mixte sur la courbe débit-volume.

La CV pouvant être réduite dans des proportions comparables au cours du syndrome obstructif et du syndrome restrictif, il n'est pas possible de conclure à la présence d'une composante restrictive chez un patient atteint d'un syndrome obstructif sur les seules mesures du VEMS et de la CV.

d. Troubles de la diffusion

On peut mesurer le transfert alvéolo-capillaire de certains gaz, en particulier le monoxyde de carbone (CO). Le facteur de transfert est appelé DL ou TL, et on parle alors indifféremment de DLCO ou TLCO.

La technique consiste à inhaler une quantité connue de CO, de réaliser une apnée de 10 secondes puis d'expirer. En retranchant la partie qui est expirée après l'apnée de la quantité totale de CO, on connaît la quantité qui a diffusée.

Le transfert du CO explore le système respiratoire dans sa globalité (ventilation, diffusion, circulation, hémoglobine). Le transfert du CO dépend donc du volume alvéolaire (VA)

disponible pour sa diffusion. Ceci conduit à utiliser également le rapport DLCO/VA ou coefficient de transfert du CO.

On considère comme pathologique toute valeur du DLCO inférieure à 70% de la valeur théorique.

4. Réalisation d'une EFR chez un enfant

Quelles que soient les mesures réalisées, leur qualité dépend d'un certain nombre d'éléments (2) :

- L'entretien régulier du matériel d'EFR :

Que ce soit à l'hôpital ou en cabinet privé, il est souhaitable de consigner sur un carnet (ou un autre support) les dates d'entretien des différents appareils.

- Le calibrage quotidien de l'appareil de mesure :

Il est important de garder une trace de ce calibrage (la plupart des logiciels les gardent en mémoire ou permettent une impression papier).

- L'adéquation de l'appareil de mesure à l'âge de l'enfant :

L'embout buccal doit être adapté à la taille de la bouche de l'enfant. La hauteur du siège ou la position du capteur doivent être réglables. Le pince-nez peut être mal toléré par l'enfant. Il est parfois plus simple de lui pincer les ailes du nez ou de lui demander de se les pincer lui-même.

- La position correcte du patient lors des différentes mesures :

L'enfant doit être assis, le dos bien droit. Il est très important de bien contrôler cet élément chez un enfant qui a tendance à bouger. Il ne doit pas se pencher en avant, en particulier en fin d'expiration, lors des manœuvres forcées.

- L'absence de bonbons ou de gomme à mâcher dans la bouche :

Les appareils d'orthodontie doivent être enlevés s'ils sont amovibles.

La réalisation des EFR peut être perturbée par des douleurs faciales, thoraciques ou abdominales, quelle qu'en soit la cause.

Il faut privilégier les tests fonctionnels respiratoires ayant une bonne sensibilité et une bonne spécificité afin de mieux distinguer les enfants sains des enfants malades. L'ordre des mesures est établi afin de ne pas perturber un test par un autre.

L'enfant qui va subir une EFR est souvent inquiet. Il faut donc, dans un premier temps, le rassurer et lui expliquer, avec des mots compréhensibles pour lui, ce qu'il doit faire. Des mesures effectuées chez un enfant qui pleure n'ont pas de valeur.

Les normes proposées chez les enfants correspondent, dans certains cas, à l'extrapolation d'équations d'adultes. Chez les enfants de moins de cinq ans, l'extrapolation aboutit souvent à une sous-estimation des valeurs théoriques. Il existe actuellement des normes réalisées chez les enfants de moins de six ans à installer dans les logiciels d'EFR.

5. Paramètres ventilatoires mesurables en fonction de l'âge

Les paramètres ventilatoires mesurés lors d'une EFR varient en fonction de l'âge de l'enfant (tableau 1). L'EFR chez le nourrisson reste réservée à des laboratoires spécialisés car elle nécessite l'endormissement du bébé.

Entre deux et quatre ans, les EFR sont difficilement réalisables, plus simples entre quatre et sept ans.

À partir de sept ans, il est possible de mesurer les mêmes paramètres ventilatoires que chez un adulte.

Tableau 1 : mesures réalisables en fonction de l'âge.

Âge (ans)	Volumes			Débits		Résistances			DLCO		PaO ₂ , TcPO ₂ , SaO ₂	Effort
	CRF	CPT	CV	V _{max} CRF	Débit expiratoire	RVA	RrsFOT	Rint	État stable	Inspiration unique		
0-2	+			+		+	±	±	+		+	
2-7	+				±	+	+	+	+		+	
≥ 7	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+

a. Les volumes pulmonaires

Après sept ans, il est possible d'obtenir une CVL. En cas d'obstruction bronchique, la CVF est plus basse que la CVL ; cela explique que le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVL) est plus sensible pour la détection d'une obstruction bronchique que le VEMS/CVF.

Avant l'âge de sept ou huit ans, l'expiration maximale avec une réalisation correcte du VRE est difficile à obtenir, rendant l'interprétation du VR délicate. Il est, en revanche, possible de mesurer la CRF par dilution de l'hélium.

La distension pulmonaire peut être affirmée sur :

- une augmentation d'au moins 20 % de la CRF ;
- une augmentation du VR ;
- une augmentation du rapport VR/CPT ;
- une augmentation du rapport CRF/CPT. Chez un enfant sain, ce rapport doit être inférieur à 50 %. La restriction pulmonaire est calculée sur la valeur de la CPT. La différence de mesure du volume pulmonaire entre la CRF pléthysmographique et la CRF hélium indique la présence de gaz piégés.

b. La courbe débit-volume

Chez l'enfant de plus de sept ans, la réalisation des courbes débit-volume obéit aux mêmes critères de réalisation que chez l'adulte. Il est recommandé trois mesures reproductibles avec un coefficient de variation inférieur ou égal à 5 %.

Soixante pour cent des enfants de trois à six ans environ sont capables de réaliser une courbe débit-volume exploitable, aidés par des logiciels de jeux. Au minimum, deux courbes débit-volume doivent répondre aux critères d'acceptabilité et de reproductibilité. La mesure du DEM 25/75 est largement dépendante de la validité de la CVF et du niveau de l'effort expiratoire. Des normes ont été publiées chez les enfants de moins de six ans et/ou de moins de 110 cm.

Le DEP est très utilisé en pratique quotidienne, mais il n'objective que l'obstruction proximale. C'est un instrument imparfait pour la recherche d'une obstruction ; il ne dispense en aucun cas un contrôle de mesure plus complète de la fonction respiratoire.

B. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue un traitement curatif des hémopathies malignes.

La réalisation d'une allogreffe implique l'administration au receveur d'un conditionnement permettant l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la « prise » du greffon et à la prévention du rejet de greffe, ainsi que la destruction des CSH de l'hôte, visant à supprimer un éventuel clone malin.

Cette première étape est suivie de l'administration du greffon qui peut provenir de trois sources : moelle osseuse, cellules souches périphériques ou unités de sang placentaire. Ces greffons peuvent provenir de donneurs apparentés ou non.

La greffe de CSH peut s'accompagner de réactions immunologiques dues à la disparité d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur, il s'agit surtout de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), et du rejet de greffe. La GVHD est due à la reconnaissance d'allo-antigènes du receveur par les lymphocytes T du donneur. Si l'activation de ces lymphocytes peut provoquer des réactions délétères de certains organes cibles du receveur, elle peut aussi être responsable de la reconnaissance et de la destruction des cellules tumorales résiduelles du receveur.

1. Le conditionnement

Le conditionnement joue un rôle essentiel dans l'allogreffe de CSH. Il a pour but d'assurer une immunosuppression suffisante du receveur pour permettre la prise de greffe et prévenir le rejet de greffe. Il permet aussi à un degré variable de détruire les cellules tumorales du receveur.

Il existe deux types de conditionnement :

a. Le conditionnement non myélo-ablatif

L'effet anti-tumoral observé après allogreffe est plus en rapport avec l'effet du greffon contre la leucémie (GVL) qu'avec le conditionnement par chimiothérapie et radiothérapie. La destruction de la moelle du receveur par le conditionnement n'est pas indispensable à la prise

de greffe qui pourrait être assurée par les lymphocytes alloréactifs du donneur. Les conditionnements non myélo-ablatifs ont pour avantage une moindre toxicité extra-hématologique. Ils peuvent être proposés à des patients plus âgés et/ou plus fragiles chez qui un conditionnement myélo-ablatif est contre-indiqué. Le conditionnement est suivi de la transfusion du greffon de cellules souches hématopoïétiques.

b. Le conditionnement myélo-ablatif

Il entraîne la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte et la vacuité médullaire hématologique. Il assure à la fois la réduction de la maladie et l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon.

c. Chimiothérapies

Un ou plusieurs agents cytotoxiques sont utilisés dans le conditionnement de l'allogreffe.

Les 2 conditionnements les plus classiques associent une irradiation corporelle totale à du cyclophosphamide (Endoxan®) à la dose de 120 à 200 mg/kg sur 2 jours pour l'un, et du busulfan (administré per os le plus souvent à la dose de 16 mg/kg) à du cyclophosphamide pour l'autre. Les posologies de busulfan peuvent dépasser les 20 mg/kg dans les populations pédiatriques.

Ces conditionnements peuvent être associés à de l'étoposide dans les hémopathies à grand risque de rechute, et du sérum anti-lymphocytaire (SAL) peut être ajouté pour diminuer le risque de non-prise dans les greffes non totalement HLA-identiques.

d. L'irradiation corporelle totale (ICT)

L'ICT peut être réalisée en dose unique ou fractionnée. En dose unique, la dose totale est en général de 10 Gy. Le problème posé est celui de la tolérance immédiate, mais surtout à long terme, comme la survenue de pneumopathies interstitielles par exemple. Le fractionnement de la dose est un moyen d'obtenir une meilleure réparation des lésions induites dans les tissus sains, notamment le poumon. La dose totale est alors de 12 Gy, le plus souvent délivrée en six fractions de 2 Gy sur 3 jours.

Les avantages théoriques d'un conditionnement avec ICT par rapport à un conditionnement purement chimiothérapique sont : une meilleure immunodépression, l'atteinte de toutes les cellules tumorales en phase G0, l'éradication tumorale des sanctuaires, la possibilité de moduler les doses délivrées dans certains organes que l'on souhaite protéger, ou que l'on souhaite irradier à plus forte dose.

2. Le greffon

Le greffon de CSH peut provenir de trois sources : moelle, sang périphérique, ou sang placentaire.

Lors d'un prélèvement médullaire, le donneur est ponctionné au niveau des crêtes iliaques sous anesthésie générale. Un minimum de 3×10^8 cellules nucléées / Kg de poids du receveur est nécessaire. La moelle est ensuite transfusée au receveur ayant reçu le conditionnement de greffe.

Le greffon de cellules souches périphériques est recueilli par cytophérèse après mobilisation dans le sang des CSH par des facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants (G-CSF). Le fondement des greffes de sang placentaire repose sur le fait que les cellules présentes dans la circulation du nouveau-né ou du placenta sont riches en cellules souches hématopoïétiques. Les cellules contenues dans le sang placentaire présentent un plus grand potentiel de régénération et une moindre immunoréactivité. Les résultats des greffes de sang placentaire dépendent de deux paramètres : la quantité de cellules injectées et l'appariement HLA entre le donneur et le receveur. Ces facteurs ont un impact majeur sur la prise de greffe et l'incidence d'une GVHD.

3. Choix du donneur

Les allogreffes sont réalisées lorsque cela est possible à partir des frères ou sœurs HLA identiques au patient. Les gènes du système HLA étant codés par un même chromosome (le chromosome 6), chaque patient a 25% de chance d'être HLA identique avec un membre de sa fratrie. Si dans une fratrie, plusieurs frères ou sœurs sont HLA identiques avec le patient, le donneur est choisi en fonction de son statut sérologique envers le cytomégalovirus (CMV) et des facteurs de risque de GVHD du receveur. Ces greffes géno-identiques représentent en France environ 30% des allogreffes.

Une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté est envisagée lorsque le patient n'a pas de donneur HLA identique. Le pronostic des patients greffés à partir d'un donneur non apparenté dépend de la compatibilité HLA entre donneur et receveur. Une allogreffe de CSH (9 ou 10/10^{ème}) entre un donneur non apparenté et un receveur est caractérisée par le degré de compatibilité entre les antigènes HLA de classe I (A, B et C) et de classe II (DR, DQ). En raison d'une compatibilité moins parfaite qu'en situation familiale (géno-identique), les greffes réalisées à partir d'un donneur non apparenté sont plus à risque de GVHD et de rejet de la greffe.

4. Réactions immunologiques

Un greffon hématopoïétique contient des cellules souches capables de reconstituer de façon durable l'hématopoïèse. Il comprend également des cellules immunocompétentes capables de reconnaître l'hôte comme étranger. Cette réactivité allogénique est responsable d'une complication importante dont la morbidité et la mortalité restent élevées : la GVHD.

Les lymphocytes T du donneur contenus dans le greffon jouent un rôle important dans la prévention du rejet de la greffe en participant à la destruction du système immunitaire de l'hôte, et contribuent de façon significative à l'effet antitumoral associé à la greffe : l'effet du greffon contre la leucémie.

a. La réaction du greffon contre l'hôte

La GVHD est la conséquence d'interactions entre des antigènes allogéniques du receveur, présentés par ses cellules présentatrices d'antigènes, et les lymphocytes T matures du greffon. Trois conditions sont nécessaires au développement d'une GVHD : le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes, l'hôte doit comporter avec le donneur des différences d'antigènes majeurs (antigènes HLA) ou mineurs d'histocompatibilité capables d'être reconnus comme étrangers par le système HLA du receveur, et l'hôte doit être suffisamment immunodéprimé pour être incapable de rejeter les cellules du donneur (3). La physiopathologie de la GVHD est complexe et encore imparfaitement connue. Elle fait intervenir l'immunité cellulaire et humorale et des phénomènes inflammatoires, avec de nombreuses interactions entre ces différentes réactions.

Par définition, la GVH est dite aiguë (GVHa) quand elle survient avant le centième jour post-greffe et chronique au-delà. Une GVH chronique peut survenir sans avoir été précédée par une phase aiguë.

Les organes cibles utilisés pour la classification de la GVH aiguë selon Glucksberg (4, 5) sont la peau, l'appareil gastro-intestinal et le foie. Dans la première classification datant de 1974, un score de 1 à 4 est donné à chaque organe en fonction de la sévérité de l'atteinte (tableau 2).

Tableau 2 : stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë par organe (Glucksberg)

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée > 500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculopapuleuse touchant 25 % à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée > 1 000 ml/j
3	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15 mg/dl (> 255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j + douleurs abdominales ± iléus

Un score global de I à IV (tableau 3) tient compte de l'atteinte de l'ensemble des organes et de l'état général. Il est classique de séparer les grades II-IV cliniquement significatifs et nécessitant un traitement des grades I-II.

Tableau 3 : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë (Glucksberg)

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : 1 Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

b. Traitement préventif et curatif de la GVH

Le traitement préventif consiste en l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur après la greffe. L'association de ciclosporine et de méthotrexate est considérée comme la prophylaxie de référence depuis plus de 20 ans dans les greffes à conditionnement myélo-ablatif (6).

La ciclosporine est débutée 24 heures avant la greffe à la posologie initiale de 3 mg/kg/jour. Elle est adaptée secondairement en fonction des dosages plasmatiques réguliers (taux entre 250 et 300 ng/mL). Un relais per os est réalisé dès que possible et cet immunosuppresseur est poursuivi jusqu'à J180. Le méthotrexate est administré par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/m² à J1, puis 10 mg/m² à J3, J6 et J11 suivi d'une administration d'acide folinique 12 heures après afin de limiter la toxicité liée au méthotrexate.

Le sérum anti-lymphocytaire utilisé dans le conditionnement pour prévenir le rejet joue également un rôle dans la prévention de la GVHD en raison de sa durée de vie responsable d'une déplétion T du greffon.

Le traitement curatif est indiqué pour les GVHD de grade supérieur ou égal à II. La méthylprednisolone est initialement utilisée à la posologie de 2 mg/kg/j pendant 14 jours. En cas de GVH aiguë corticoréfractaire, un autre traitement que les corticoïdes est introduit. Il s'agit de la photophérèse extracorporelle, des anticorps monoclonaux anti-r-IL2 ou anti-TNF alpha (Remicade®), du tacrolimus (Prograf®), du mycophénolate mofetil (Cellcept®), du SAL.

Le diagnostic de GVH est confirmé en anatomopathologie après biopsie de l'organe atteint. La GVH chronique peut être limitée ou extensive, et de novo, quiescente ou progressive. Les traitements immunosuppresseurs sont nécessaires. Le tableau clinique est d'un grand polymorphisme en raison de la multiplicité des organes cibles possibles (tableau 4).

Tableau 4 : Classification de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique.

Grade	Type d'atteinte
<i>Limité</i>	Atteinte cutanée localisée et/ou atteinte hépatique
<i>Extensif</i>	Atteinte cutanée généralisée <i>ou</i> Atteinte cutanée localisée, ou atteinte hépatique, plus l'une des atteintes suivantes : – histologie hépatique montrant une hépatite chronique agressive, une nécrose ou une cirrhose <i>ou</i> – atteinte oculaire (Schirmer < 5 mm) <i>ou</i> – atteinte salivaire ou buccale démontrée par biopsie <i>ou</i> – atteinte de tout autre organe

5. Complications infectieuses

Pendant la période d'aplasie suivant les premières semaines après la greffe, le risque est celui d'infections bactériennes et fongiques (7). Les infections virales surviennent généralement plus tardivement.

Environ 70% des infections bactériennes sont dues à des cocci à Gram positif (CGP) en rapport avec l'utilisation de cathéters veineux centraux, et 30% à des bacilles à Gram négatif (BGN) principalement d'origine digestive.

Les infections pulmonaires sont fréquentes. Durant l'aplasie, la radiographie thoracique peut être normale malgré l'infection, le foyer n'apparaissant qu'à la sortie d'aplasie. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec brossage endobronchique est souvent peu contributif pour les patients neutropéniques recevant une antibiothérapie à large spectre.

Le risque d'infection fongique augmente avec la durée d'aplasie. Le *Candida* et l'*Aspergillus* sont les champignons les plus fréquemment en cause (8).

La reconstitution d'une immunité spécifique après greffe de CSH étant lente, elle expose ensuite les patients à des risques infectieux viraux (essentiellement du groupe herpès : CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6) (9).

D'autre part, le conditionnement de greffe, notamment l'irradiation corporelle totale, et la GVH, entraînent un hyposplénisme rendant les patients particulièrement susceptibles vis-à-vis des germes encapsulés, dont le pneumocoque. Une corticothérapie à forte dose, prolongée pour traiter une GVH, expose au risque d'infections à *Pneumocystis jiroveci*, ainsi du cotrimoxazole ou des aérosols de penthamidine sont utilisés en prophylaxie.

6. Les néoplasies secondaires

Elles comprennent les lymphoproliférations liées à l'EBV (10) (le virus infecte les lymphocytes B et induit une prolifération monoclonale) et les tumeurs solides (mélanomes, tumeurs de la cavité buccale, thyroïde)

7. Autres complications

Parmi les complications précoces, on retient les pneumopathies interstitielles (PI). Depuis le traitement des réactivations à CMV, leur fréquence a diminué. Le lavage broncho-alvéolaire permet souvent d'identifier l'agent responsable (virus du groupe Herpès, adénovirus, VRS). Si aucun agent pathogène n'est retrouvé, on parle de PI idiopathique dont la pathogénie reste discutée : agent pathogène inconnu ? GVHD ? Toxicité des conditionnements ?

L'utilisation d'un conditionnement utilisant une ICT (surtout à fortes doses et non fractionnée) favorise la survenue de ces pneumopathies.

La maladie veino-occlusive (MVO) du foie est une complication secondaire à l'utilisation des traitements radiochimiothérapiques. Elle débute souvent 2 à 3 semaines après la greffe. Il s'agit d'une obstruction primitivement non thrombotique des petites veines centro-lobulaires hépatiques. Elle est définie par la présence des critères suivants : hépatomégalie douloureuse, prise de poids, hyperbilirubinémie.

Il peut aussi exister d'autres complications comme la leucoencéphalopathie démyélinisante, ou plus tardivement des complications endocriniennes (retard de croissance, anomalies thyroïdienne ou gonadique) ou oculaires (cataracte).

8. Rechute

La plupart des rechutes surviennent dans les 2 années suivant la greffe. Elles sont exceptionnelles au delà de 5 ans. La grande majorité des rechutes surviennent sur les cellules de l'hôte témoignant de la persistance de cellules leucémiques résiduelles après le conditionnement. Les facteurs favorisant la rechute sont une greffe réalisée en phase avancée de la maladie, l'absence de GVHD. La prise en charge de la rechute est différente en fonction du délai de survenue par rapport à la greffe (précoce ou tardive) et de l'importance de celle-ci (moléculaire, cytogénétique, hématologique ou clinique).

C. Complications pulmonaires des allogreffes

1. Complications précoces

La physiopathologie des pneumopathies observées après allogreffe est multifactorielle. Il existe des mécanismes intra-pulmonaires spécifiques à l'allogreffe pouvant expliquer certaines pathologies :

- Le remplacement progressif au cours des 3 premiers mois des macrophages alvéolaires du receveur par ceux du donneur amenant à un déficit qualitatif et quantitatif au cours de cette période.
- L'altération des fonctions des macrophages alvéolaires avec diminution de leur capacité de phagocytose et de bactéricidie ou fongicidie (11).
- Les altérations du poumon dues aux chimiothérapies antérieures à la greffe ou au conditionnement.
- Des processus inflammatoires non spécifiques, comme l'expression alvéolaire d'IL-1, IL-2, IL-6 et TNF-alpha, avancés comme cause possible de pneumopathie interstitielle idiopathique (12).
- Les altérations de l'épithélium muco-ciliaire consécutives à la réaction du greffon contre l'hôte, mais aussi à l'irradiation reçue avant la greffe (13) et à l'effet de certains virus.

a. Pneumopathies infectieuses

Après allogreffe, les infections, et les pneumopathies suivent un calendrier relativement stéréotypé (14). On observe d'abord les infections bactériennes à germes banaux, puis les infections fongiques au cours de la neutropénie initiale. Les infections à CMV surviennent au cours des 2^{ème} et 3^{ème} mois, et les infections à germes encapsulés sont plus tardives.

Le LBA est l'examen de référence et doit être répété en cas de doute.

b. Complications non infectieuses

Les pneumopathies non infectieuses précoces sont principalement d'ordre hémodynamique, hémorragique ou thrombotique.

Les manifestations sont variées et on peut observer un œdème pulmonaire, une hémorragie alvéolaire, une maladie veino-occlusive pulmonaire ou un syndrome pulmonaire dit de prise de greffe.

La pneumopathie interstitielle idiopathique (qui apparaît le plus souvent entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois) et les bronchiolites sont considérées comme des manifestations pulmonaires de la réaction du greffon contre l'hôte. La mortalité de la PI idiopathique est élevée, de l'ordre de 70% après allogreffe (12). Sa survenue est statistiquement associée à la GVH aiguë ou chronique, à l'ICT à fortes doses et à l'âge (15).

Le diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique nécessite d'avoir auparavant éliminé la responsabilité des agents pathogènes classiquement associés à une présentation interstitielle diffuse (CMV, virus respiratoires, adénovirus, *T. gondii* et *P. jiroveci*), ou la responsabilité d'un médicament (bien que difficile à confirmer). Ces précautions étant prises, la pneumopathie interstitielle idiopathique est considérée comme le résultat d'un conflit immunitaire entre donneur et receveur, au même titre que la GVH. Ces formes sont habituellement cortico-sensibles. Certaines formes peuvent rapidement évoluer vers une fibrose.

La bronchiolite oblitérante (BO) est associée à la réaction chronique du greffon contre l'hôte et aux déficits en IgG. Sa fréquence varie entre 6 et 10% chez les patients atteints de GVHc et survivant au-delà de 120 jours (16, 17). Comme dans la plupart des maladies obstructives, la bronchiolite s'associe dans la moitié des cas à une sinusite souvent infectée à *Haemophilus influenzae* ou *S. pneumoniae*.

Plus rarement, il peut s'agir d'une bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia ou BOOP), s'accompagnant d'infiltrats alvéolaires ou nodulaires plus ou moins localisés ou de zones de condensation. La BOOP est souvent fébrile et de ce fait difficile à distinguer d'une pneumopathie infectieuse. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif. Une preuve histologique est hautement recommandée en raison des difficultés à la dissocier d'une infection et de la décision thérapeutique, à savoir utilisation ou non d'une corticothérapie

2. Complications pulmonaires tardives non infectieuses

Elles sont fréquentes et peuvent engager le pronostic vital. L'identification des facteurs de risque et l'étude de leur physiopathologie doivent permettre d'optimiser leur prise en charge.

a. La bronchiolite oblitérante

Les complications tardives sont surtout marquées par la bronchiolite oblitérante.

Influence du conditionnement de la greffe

Le conditionnement de la greffe influence la survenue d'une BO. L'irradiation corporelle totale, de même que les chimiothérapies utilisées pour le conditionnement, en particulier le busulfan jouent un rôle dans la survenue de cette complication. Il a été montré que l'incidence de la BO était significativement moindre 1 et 2 ans après l'allogreffe de CSH chez les patients ayant reçu un conditionnement atténué par rapport à ceux ayant bénéficié d'un conditionnement myélo-ablatif. De même, le déclin du VEMS est moindre en cas de conditionnement non-myéloablatif (18).

Critères diagnostiques

La définition de la BO repose sur des critères histopathologiques (amas de cellules inflammatoires, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles dans la paroi de la bronchiole, progressivement remplacé par du tissu fibreux entraînant une réduction du calibre des bronchioles (19, 20)). Mais l'obtention de tissu pulmonaire est difficile pour ces patients fragiles (19).

Les signes cliniques sont peu spécifiques et variables d'un patient à un autre : toux, dyspnée, infections bronchiques itératives, sibilants à l'auscultation, bronchospasme.

La cellularité du LBA est peu informative.

Le diagnostic de BO est souvent retenu après mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif bronchique fixé sur les explorations fonctionnelles respiratoires, avec diminution du VEMS /CV et du VEMS. Toutefois, il n'existe pas de consensus concernant les valeurs

retenues de ces paramètres (21). Ce critère diagnostique n'est pas satisfaisant dans la mesure où l'altération du VEMS et du VEMS/CV traduit déjà un stade tardif de la BO (atteinte de nombreuses bronchioles ou extension des lésions aux bronches proximales). Bien que les valeurs du DEM aient une certaine valeur d'orientation, il n'existe pas de test fonctionnel fiable et reproductible permettant d'évaluer l'atteinte bronchiolaire précoce (1).

Approche thérapeutique

Il est habituel d'intensifier le traitement immunosuppresseur systémique, mais cette attitude est décevante, plus de la moitié des patients décèdent d'insuffisance respiratoire ou infections favorisées par ces derniers traitements (21).

b. Autres complications

Pneumonie organisée

La pneumonie organisée (PO) est définie par la présence de bourgeons fibreux lâches constitués de fibroblastes et de tissu conjonctif et s'accompagnant d'une inflammation de l'interstitium. Cette obstruction des voies aériennes est le plus souvent réversible spontanément ou après une corticothérapie.

La moitié des patients avec une PO présentent un trouble ventilatoire restrictif et des troubles de la DLCO (22).

Pneumopathies interstitielles

Certaines PI post-allogreffe de CSH surviennent dans un contexte d'auto-immunité. La présence d'auto-anticorps est fréquemment retrouvée dans le sérum des patients allogreffés, le plus souvent sans manifestation clinique. Dans certains cas, la GVH prend la forme d'une véritable maladie auto-immune. L'aspect histopathologique de la PI peut être similaire à celui survenant au cours des connectivites idiopathiques. On peut alors observer un dommage alvéolaire diffus au cours d'une vascularite clinique à ANCA, une pneumopathie interstitielle lymphoïde associée à des anticorps anti-SSA ou une fibrose pulmonaire dans le cadre d'une sclérodermie (23).

Thrombus cytolytique pulmonaire

Il s'agit d'une complication pulmonaire tardive post-allogreffe de cause inconnue. Le diagnostic repose sur l'analyse histopathologique d'un nodule pulmonaire mettant en évidence au sein de zones hémorragiques bien circonscrites des lésions thrombo-emboliques des vaisseaux de petits et moyens calibres, de même que la présence d'un matériel basophile constitué de lymphocytes CD45+ et de fragments cellulaires infiltrant le parenchyme pulmonaire.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude

Cette étude est rétrospective, monocentrique. Elle concerne l'évaluation de la fonction respiratoire chez les enfants allogreffés dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy entre 1980 et 2009. Seuls les patients allogreffés appartenant à la cohorte LEA ont été inclus.

L'étude LEA (Leucémies de l'enfant et adolescent) repose sur la constitution d'une cohorte prospective multicentrique. L'inclusion est proposée à tous les patients traités depuis janvier 1980 (début de l'utilisation des transplantations de cellules souches hématopoïétiques) dans plusieurs centres d'hématologie pédiatrique français, dont Nancy.

B. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Est inclus tout sujet satisfaisant l'ensemble des critères suivants :

- âge inférieur à 18 ans au moment du diagnostic
- diagnostic de leucémie aigue
- diagnostic après janvier 1980
- traitement de la leucémie aigue et allogreffé de CSH au CHU de Nancy
- résidants en France
- ayant donné son accord pour participer à l'étude
- autorisé à participer à l'étude par les parents ou représentants légaux, pour tout sujet mineur.

2. Critères de non-inclusion

Ne peuvent être inclus les patients ne respectant pas les critères d'inclusion préalablement cités.

3. Critères d'exclusion

Sont exclus de la cohorte tous les sujets :

- présentant une leucémie aigue d'emblée réfractaire aux traitements avec impossibilité d'obtention de rémission complète, dont le pronostic de survie à court terme est faible, pour des raisons éthiques.
- déménageant hors de France
- souhaitant retirer leur consentement.

Dans notre étude 3 patients parmi les 50 inclus dans la cohorte, n'ont pas réalisé d'explorations fonctionnelles respiratoires dans le service de l'hôpital d'enfants de Nancy, et ont donc été exclus.

C. Indication d'allogreffe

1. LAM

Selon le protocole ELAM, après avoir reçu un traitement par chimiothérapie associant aracytine et anthracycline, les enfants ayant dans leur fratrie un donneur HLA identique bénéficie d'une allogreffe de CSH, après une consolidation par chimiothérapie (les enfants sans donneur HLA-identique bénéficient d'une chimiothérapie intensive avec 3 cures de consolidation).

En cas de rechute de la maladie, des greffes à partir d'un donneur HLA-identique non apparenté ou à partir de greffons de sang placentaire peuvent être utilisés.

2. LAL

Seuls les enfants avec une forme de leucémie particulièrement sévère sont susceptibles de recevoir une allogreffe en première rémission. C'est notamment le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques avec translocations t(9;22) ou t(4;11), ou encore des LAL avec une hypoploïdie profonde, ainsi que les formes réfractaires au traitement d'induction.

Par ailleurs, en cas de rechute de la maladie, il est nécessaire d'obtenir une 2^{ème} rémission qui sera alors consolidée par une allogreffe de CSH.

D. L'irradiation corporelle totale

L'ICT est utilisée pour préparer les transplantations de cellules souches hématopoïétiques, sauf dans le cas des LAM en première rémission, des enfants âgés de moins de 4 ans et des enfants préalablement irradiés sur le cerveau (atteinte méningo-cérébrales des LAL ou irradiation cérébrale prophylactique en cas de leucémie à très haut risque de rechute méningée).

L'irradiation est le plus souvent délivrée en 6 séances de 2 grays, à raison de 2 séances par jour pendant 3 jours, pour une dose totale de 12 grays, selon les recommandations du groupe pédiatrique de la Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). Elle peut toutefois être réalisée en dose unique non fractionnée.

E. Recueil de données

La base de données LEA a été utilisée pour obtenir les informations cliniques et les données inhérentes à la greffe. Les données concernant la fonction respiratoire des patients ont été obtenues à partir de la base de données du service des explorations fonctionnelles pédiatriques.

Pour chaque patient, on relève :

- Le sexe
- L'âge à la greffe
- La pathologie ayant conduit à la greffe (LAL ou LAM)

- L'origine du greffon (fratrie géno-identique, donneur vivant non apparenté, sang placentaire),
- Le type de conditionnement (irradiation corporelle totale, associée ou non à de la chimiothérapie, chimiothérapie seule)
- la survenue ou non d'une GVH aigüe et sa sévérité. La prophylaxie de la GVH étant assurée, soit par l'association de ciclosporine A (de J-1 à J180) et de méthotrexate (15mg/m² en intra-veineux à J1 et 10 mg/m² à J3 J6 et J11) ou par déplétion du greffon ex vivo ou in vivo (SAL)
- la survenue d'une GVH chronique définie selon les critères définis par Shulman et al (24)

F. Réalisation des EFR

Les EFR ont toutes été réalisées dans le même service d'explorations fonctionnelles pédiatriques du CHU de Nancy. Chaque examen a été relu par le Pr Schweitzer.

Pour chaque patient, 2 ou 3 EFR sont étudiées.

- Une EFR est réalisée dans les 2 mois précédant la greffe.
- On retient également la première EFR sur laquelle est mise en évidence une altération de la fonction ventilatoire, à type de syndrome obstructif, syndrome restrictif ou syndrome mixte.
- Et enfin, l'EFR la plus récente réalisée par tous les patients.

Un spiromètre électronique et un pneumotachographe permettent la mesure des débits et des volumes mobilisables à la bouche au cours d'un effort expiratoire maximum. Les variables mesurées retenues pour l'analyse sont la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et le débit expiratoire maximal moyen (DEMM). On calcule par ailleurs le rapport VEMS/CVF.

Les volumes non mobilisables sont mesurés par spirométrie avec dilution de l'hélium en circuit fermé. Pour les plus jeunes patients, seule cette dernière mesure a été réalisée. Les variables retenues pour l'analyse sont la capacité pulmonaire totale (CPT) et le volume résiduel (VR).

Les variables mesurées (CVF, VEMS, DEMM) et le coefficient de Tiffeneau sont exprimées en Z-score (différence entre la valeur mesurée et la valeur moyenne théorique corrigée pour l'âge, le sexe, l'ethnie et exprimée en nombre d'écart type (DS)).

En revanche, les valeurs mesurées en spirométrie (CV, CRF, VR et CPT) sont exprimées en pourcentage des valeurs attendues en fonction du sexe, de l'âge et de la taille le jour de l'examen.

On étudie également la DLCO exprimée en pourcentage de la valeur théorique.

G. Analyse statistique

L'objectif de notre étude est d'étudier l'impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie.

L'analyse a consisté en

- l'étude descriptive des données recueillies,
- l'étude du suivi évolutif de la fonction respiratoire après allogreffe de CSH,
- et la recherche de facteurs prédictifs de l'apparition d'une anomalie de la fonction respiratoire.

Les tests utilisés étaient :

- Pour l'étude des variables qualitatives : le test du Chi² de Pearson et le test exact de Fischer, lorsque les conditions d'application du Chi² n'étaient pas satisfaites.
- Pour l'étude des variables quantitatives : le test t de Student et le test non paramétrique de Wilcoxon lorsque les conditions d'application du test de Student n'étaient pas remplies.

Le risque α de première espèce admis a été fixé à 5%.

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du Dr P-L NGUYEN du service d'épidémiologie et évaluation clinique du CHU de Nancy.

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population étudiée

1. Échantillon

Au total, 47 patients ont été inclus dans l'étude, tous appartenant à la cohorte LEA et ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques entre février 1986 et avril 2008.

La population se compose de 17 filles (36%) et 30 garçons (64%), âgés de 6 mois à 18 ans au moment de la greffe (figure 6).

La moyenne d'âge à la greffe est de 9,8 ans ($\pm 4,9$), la médiane de 9,6 ans [5,4 – 13,3].

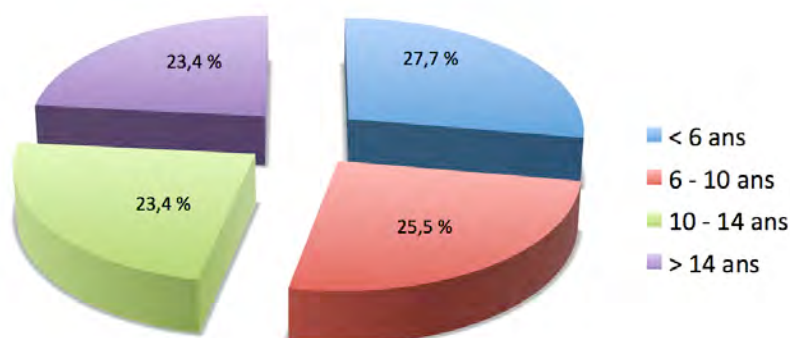


Figure 6 : répartition de la population selon l'âge à la greffe.

2. Suivi

La moyenne de suivi entre la première EFR réalisée en pré-greffe et l'EFR la plus récente de chaque patient est de 9,1 années. La médiane est de 9,3 années [5,2 – 12,4]. Le suivi le plus court est de 238 jours et le suivi le plus long de 24,7 ans.

3. Diagnostic

Dans cette étude, seuls les patients traités pour une leucémie aigue ont été inclus.

On retient ainsi 29 enfants (62%) traités pour une leucémie aigue lymphoblastique et 18 (38%) traités pour une leucémie aigue myéloblastique.

Parmi les patients traités pour LAL, 17 sont greffés en RC1, 11 en RC2 et 1 en RC3.

Parmi ceux qui sont traités pour LAM, 11 sont greffés en RC1, 6 en RC2 et 1 patient est réfractaire au traitement au moment de la greffe (figure 7).

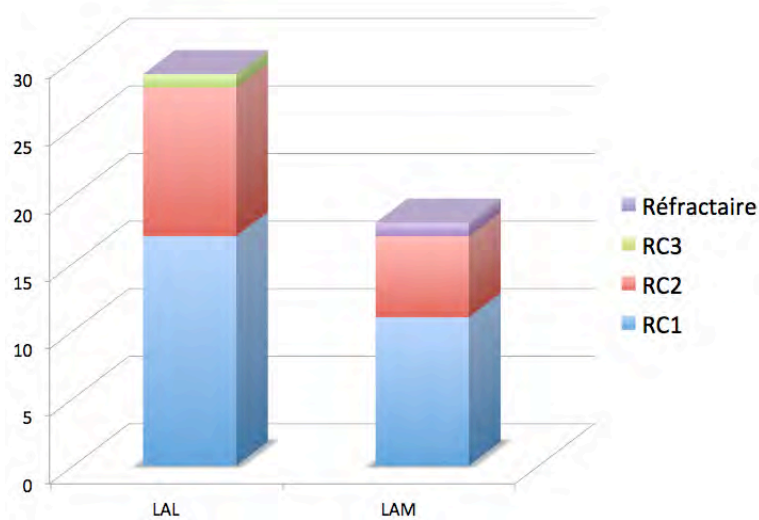


Figure 7 : pathologies et statut à la greffe.

4. Origine du greffon

Plus de la moitié (24/47) des greffons proviennent de la fratrie et 17 (38%) des allogreffes sont réalisées à partir de donneurs de moelle osseuse, non apparentés.

Quatre enfants (9%) reçoivent des cellules souches hématopoïétiques provenant de sang placentaire.

5. Le conditionnement

Tableau 5 : Effectif des patients en fonction des types de conditionnement myélo-ablatif.

Type de conditionnement		Effectif de patients
Irradiation Corporelle Totale	ICT + Endoxan®	11 (23,4 %)
	ICT + AraC + melphalan (TAM)	11 (23,4 %)
	ICT + Autre chimiothérapie	10 (21,3 %)
Chimiothérapie	busulfan + Endoxan®	10 (21,3 %)
	busulfan + Autre chimiothérapie	3 (6,4 %)
	Autre chimiothérapie	2 (4,2 %)

Trente-deux enfants sur les 47 (68%) ont eu une irradiation corporelle totale (tableau 5). Parmi eux, 30 enfants ont reçu une irradiation délivrée en 6 séances de 2 grays, à raison de 2 séances par jour pendant 3 jours, pour une dose totale de 12 grays. Deux enfants ont reçu une ICT en dose unique de 7 ou 8 grays. Deux enfants ayant eu une ICT avaient au préalable bénéficié d'une irradiation du SNC.

6. Survenue d'une GVH :

Au cours des cent premiers jours qui suivent la greffe, 36 patients soit 78% de l'effectif développent une GVH aigue.

Vingt-huit patients (68%) développent une GVH aigue de grade supérieur ou égal à 2 dont seulement un de grade 3.

Parmi ces 28 patients, 12 ont une évolution marquée par la survenue d'une GVH chronique. Cinq patients développent une GVH chronique de novo. Au total, 20 patients (46,5%) de l'étude présentent une GVH chronique après la greffe.

Six patients (12,7%) ne présentent ni GVH aigue, ni GVH chronique.

B. Analyse descriptive des explorations fonctionnelles respiratoires

1. EFR pré-greffe

Tableau 6 : Paramètres ventilatoires des patients ayant réalisé une EFR pré-greffe.

		N	Moyenne	Médiane
Paramètres d'expiration forcée (Z-score SDS)	CVF	36	-0,1 ± 1,1	0,1 [-0,6 – 0,7]
	VEMS	36	0,2 ± 1,3	0,5 [-0,5 – 1]
	DEMM	35	0,2 ± 1,3	0,4 [-0,6 – 1,1]
	Coefficient de Tiffeneau	36	0,6 ± 1,1	0,6 [0 – 1,4]
Spirographie (% théorique)	CV	33	98,5 ± 15,9	98,3 [91,2 – 107,2]
	CRF	42	90,6 ± 20,9	87,2 [80,1 – 98,1]
	CPT	33	95,9 ± 13,7	96,9 [90,4 – 102,2]
DLCO (% théorique)	DLCO	39	70,6 ± 24,3	67 [55 – 80]

La fonction ventilatoire avant la greffe est le plus souvent normale, les sujets ayant des paramètres ventilatoires supérieurs à 80% de la valeur prédite (tableau 6).

Toutefois, deux enfants présentent un syndrome obstructif et 4 enfants ont un syndrome restrictif avant la greffe.

Quatre enfants n'ont pas réalisé d'exploration fonctionnelle respiratoire avant la greffe.

Pour sept enfants ayant eu une EFR pré-greffe, il n'a pas pu être possible d'obtenir de résultat pour les paramètres d'expiration forcée (enfants trop jeunes ou n'arrivant pas à réaliser une expiration forcée).

Par ailleurs, on observe que la moyenne de la DLCO de notre population est inférieure à 80% avant la greffe. Vingt-neuf enfants sur trente-neuf (74%) ont effectivement des troubles de la diffusion mis en évidence sur leur EFR pré-greffe, avec un coefficient de transfert du CO inférieur à 80% de la valeur théorique.

2. EFR pathologique

a. Présentation

Dix-huit des 47 enfants de notre étude (38,3%) ont au cours de leur suivi au moins une EFR considérée comme pathologique. En effet, il a pu être mis en évidence 3 syndromes obstructifs, 14 syndromes restrictifs (29,8% de la population totale et près de 78% des EFR pathologiques) et 1 syndrome mixte. Les paramètres de la première EFR pathologique de chaque patient sont étudiés ci-après (tableau 7).

Tableau 7 : moyenne des paramètres étudiés en EFR chez les 18 enfants ayant une EFR pathologique. CVF, VEMS, DEMM et Coefficient de Tiffeneau exprimés en Z-score. CV, CRF et CPT exprimés en pourcentage de la théorique.

	Syndrome obstructif	Syndrome restrictif
CVF	$0 \pm 0,7$	-2 ± 1
VEMS	$-2 \pm 0,9$	$-1,5 \pm 1$
DEMM	$-0,9 \pm 2,5$	$-0,4 \pm 1,3$
Coefficient de Tiffeneau	$-2,3 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,7$
CV	$107,9 \pm 7,9$	74 ± 11
CRF	$118,7 \pm 16,8$	$73,8 \pm 16,9$
CPT	$110,2 \pm 11,6$	$72,7 \pm 5,8$

b. Délai d'apparition d'un syndrome pathologique sur les EFR

Dix-huit patients de la population vont présenter au moins une EFR pathologique après la greffe, avec soit un syndrome restrictif (n=14), soit un syndrome obstructif (n=3), soit un syndrome mixte (n=1).

Le délai moyen d'apparition d'une EFR pathologique par rapport à la date de la greffe est de 1163 jours, avec une médiane à 344 jours [143 – 1203].

La moyenne d'apparition d'un syndrome restrictif est de 1332 jours, celle d'un syndrome obstructif de 710 jours (figure 8).

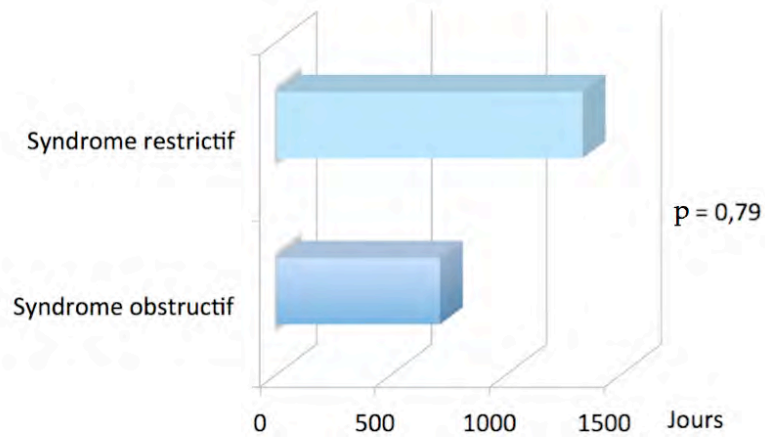


Figure 8 : délai d'apparition de chaque syndrome par rapport à la date de la greffe.

En utilisant un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence significative dans le délai d'apparition de chaque syndrome par rapport à la date de la greffe ($p=0,79$).

Pour le groupe de patients ($n=29$) chez qui il n'a jamais été mis en évidence d'anomalie de la fonction respiratoire, le délai moyen de suivi est de 3018 jours soit 8,2 années. Il est de 3686 jours soit 10 années pour les 18 enfants ayant eu au moins une EFR pathologique.

3. Dernière EFR

L'EFR la plus récente de chacun des 47 patients inclus a été étudiée (tableau 8).

Pour les 47 patients, on répertorie 3 syndromes obstructifs et 6 syndromes restrictifs.

Ainsi, sur les 18 patients pour lesquels avait pu être mise en évidence une altération de la fonction respiratoire, 9 restent pathologiques. On note la persistance d'un syndrome obstructif pour les 3 patients chez qui cette anomalie avait pu être mise en évidence antérieurement.

En revanche, au cours du suivi des 14 patients ayant un syndrome restrictif, on observe une amélioration des paramètres respiratoires avec disparition du syndrome restrictif (57,1%) pour 8 des 14 patients.

Tableau 8 : Paramètres ventilatoires exprimés en moyenne et médiane de la dernière EFR en date réalisée par les patients.

		N	Moyenne	Médiane
Paramètres d'expiration forcée (Z-score SDS)	CVF	47	-1,1 ± 1,3	-1 [-2,2 – -0,2]
	VEMS	47	-0,6 ± 1,2	-0,5 [-1,5 – 0,3]
	DEMM	47	0,3 ± 1	0,2 [-0,5 – 1]
	Coefficient de Tiffeneau	47	1 ± 1,1	1,3 [-0,1 – 1,7]
Spirographie (% théorique)	CV	46	91,2 ± 14,3	93 [80,2 – 99,3]
	CRF	47	91,1 ± 22,1	90,3 [74,7 – 104,4]
	CPT	46	91,8 ± 13,2	93 [81,8 – 100,9]
DLCO (% théorique)	DLCO	44	68,4 ± 17	67 [55,5 – 79,5]

C. Suivi évolutif des explorations fonctionnelles respiratoires

Nous avons cherché à évaluer pour nos 47 patients l'évolution de la fonction respiratoire entre l'EFR pré-greffe et leur dernière EFR.

4. Evolution des EFR dans la population générale

a. Paramètres d'expiration forcé

Tableau 9 : comparaison des paramètres d'expiration forcée entre les EFR pré-greffes et les dernières EFR exprimées en déviation standard. Réalisation d'un test t de Student apparié.

	EFR Pré-greffe	Dernière EFR	p
CVF (n=36)	-0,15	-1,25	< 0,0001
VEMS (n=36)	0,16	-0,72	< 0,0001
DEMM (n=35)	0,2	0,3	0,993
Tiffeneau (n=36)	0,6	0,86	0,058

On met en évidence une diminution significative de la CVF ($p < 0,0001$) et du VEMS ($p < 0,0001$) entre la première EFR réalisée avant la greffe et l'EFR la plus récente faite au cours du suivi de ces enfants (tableau 9).

b. Spirographie

Tableau 10 : comparaison des paramètres obtenus par spirométrie entre les EFR pré-greffes et les dernières EFR exprimées en pourcentage de la théorique. Réalisation d'un test t de Student apparié.

	EFR Pré-greffe	Dernière EFR	p
CV (n=33)	98,5	91,9	0,021
CRF (n=42)	90,6	91,3	0,77
CPT (n=33)	95,9	93,6	0,53

Seule la capacité vitale est diminuée de façon significative ($p=0,02$) entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR réalisée (tableau 10).

c. DLCO

Tableau 11 : comparaison des valeurs de diffusion entre les EFR pré-greffe et les dernières EFR exprimées en pourcentage de la théorique. Réalisation d'un test t de Student apparié.

	EFR Pré-greffe	Dernière EFR	p
DLCO (n=37)	69,8	67,2	0,62

On ne note pas de différence significative pour la DLCO entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR réalisée (tableau 11). Par contre, on observe que toutes ces valeurs sont inférieures au pourcentage de la valeur théorique attendue (80%), même avant que la greffe ne soit réalisée. Soixante-quinze pourcent des enfants présentent une altération du transfert du CO sur leur dernière EFR.

5. Evolution des EFR dans le groupe pathologique

Pour les 18 enfants ayant présenté au cours du suivi de leur fonction respiratoire un syndrome pathologique, qu'il soit obstructif, restrictif ou mixte, nous avons étudié l'évolution de leurs paramètres respiratoires en comparant les paramètres de la première EFR pathologique à ceux de leur dernière EFR.

a. Patients avec un syndrome obstructif

Tableau 12 : comparaison des valeurs de paramètres ventilatoires entre la première EFR pathologique et la dernière EFR chez les patients présentant un syndrome obstructif. Valeurs exprimées en déviation standard (CVF, VEMS, DEMM et coefficient de Tiffeneau) et en pourcentage de la théorique (CV, CRF, CPT et DLCO), avec test t de Student apparié.

	1^{ère} EFR pathologique	Dernière EFR	p
CVF	0	-0,1	0,9
VEMS	-2	-1	0,06
DEMM	-0,9	-0,7	0,87
Tiffeneau	-2,3	-1,3	0,12
CV	107,9	111,6	0,52
CRF	118,7	111,1	0,41
CPT	110,2	112,2	0,68
DLCO	72	82,5	0,46

Chez les patients présentant au cours du suivi un syndrome obstructif, on ne met pas en évidence de différence significative, ni vers une amélioration ni une détérioration, pour tous les paramètres étudiés entre la première EFR pathologique et la dernière EFR (tableau 12).

b. Patients avec un syndrome restrictif

Tableau 13 : comparaison des valeurs de paramètres ventilatoires entre la première EFR pathologique et la dernière EFR chez les patients présentant un syndrome restrictif. Valeurs exprimées en déviation standard (CVF, VEMS, DEMM et coefficient de Tiffeneau) et en pourcentage de la théorique (CV, CRF, CPT et DLCO), avec test t Student apparié.

	1^{ère} EFR pathologique	Dernière EFR	p
CVF	-2	-2,2	0,64
VEMS	-1,5	-1,4	0,85
DEMM	-0,4	0,2	0,12
Tiffeneau	1,2	1,5	0,2
CV	74	81,2	0,06
CRF	73,8	77,8	0,55
CPT	72,7	82	0,02
DLCO	61,7	61	0,93

On observe une amélioration significative ($p = 0,02$) de plus 9,3 % de la capacité pulmonaire totale entre la première EFR où un syndrome restrictif est diagnostiqué et la dernière EFR de ces mêmes patients (tableau 13).

Par ailleurs, un syndrome restrictif était retrouvé initialement chez quatorze patients (diagnostic basé sur la présence d'une capacité pulmonaire totale inférieure à 80 % de valeurs théorique). L'étude des dernières EFR réalisées par les 47 patients ne met plus en évidence que 6 syndromes restrictifs.

D. Recherche de facteurs prédictifs de l'apparition d'une altération de la fonction respiratoire

1. Age à la greffe

a. Avant et après 10 ans

Vingt-cinq enfants allogreffés avaient moins de 10 ans au moment de la greffe, et 22 plus de 10 ans.

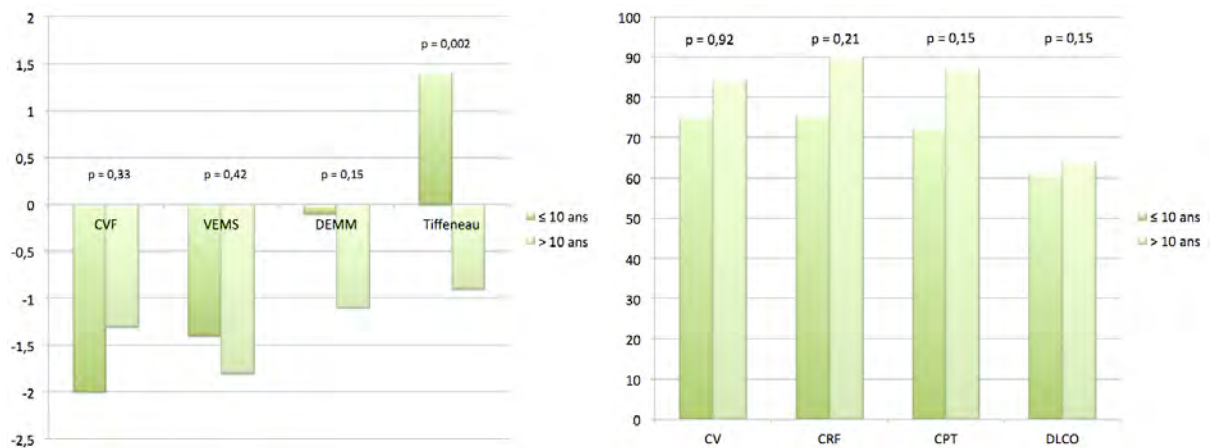


Figure 9 : Comparaison des paramètres de l'EFR pathologique en fonction de l'âge à la greffe (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorie à droite)

Seule est mise en évidence une différence significative du coefficient de Tiffeneau ($p=0,002$) étudié sur l'EFR pathologique, entre les enfants greffés avant ou après 10 ans (figure 9). Ce dernier est significativement plus bas chez les enfants greffés après 10 ans.

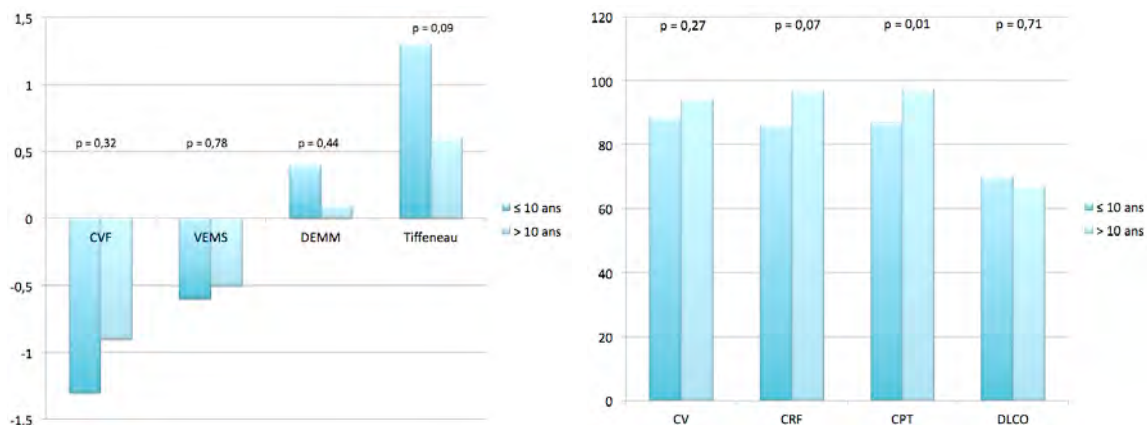


Figure 10 : Comparaison des paramètres de la dernière EFR en fonction de l'âge à la greffe (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorie à droite).

Il persiste une différence bien que non significative ($p=0,09$) pour le coefficient de Tiffeneau en étudiant la dernière EFR de nos patients (figure 10).

En observant les paramètres obtenus par spirométrie, on constate que sur les 14 enfants qui ont présenté un syndrome restrictif, 10 patients avaient moins de 10 ans au moment de la greffe (71,4%). Pour quatre d'entre eux, la capacité pulmonaire totale s'améliore et ces derniers n'ont plus de syndrome restrictif sur leur dernière EFR.

En revanche, tous les patients souffrant encore d'un syndrome restrictif sur leur dernière EFR avaient tous moins de 10 ans au moment de la greffe.

La CPT est plus élevée ($p=0,01$) chez les enfants greffés après 10 ans par rapport à ceux greffés avant 10 ans.

b. Etude pour les moins de 10 ans

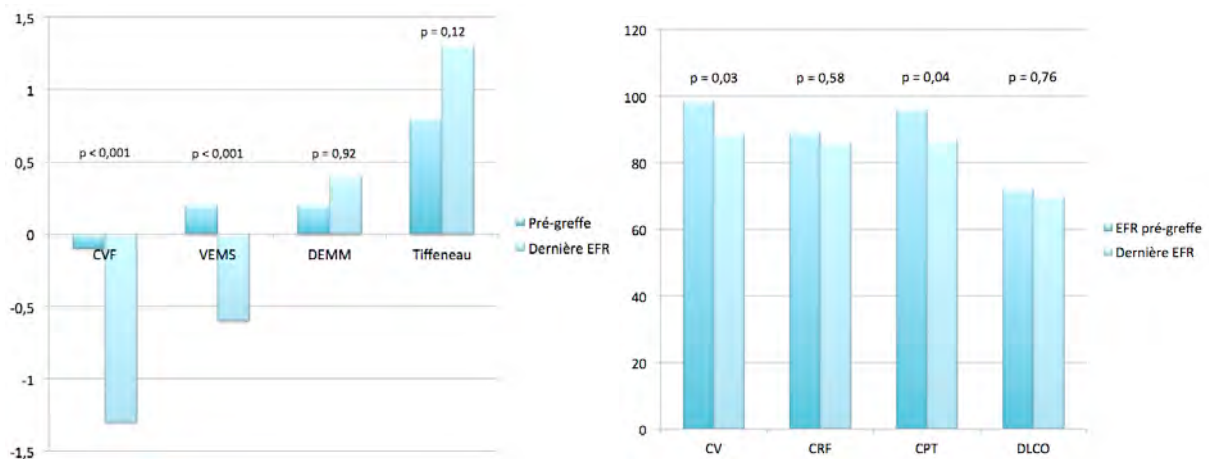


Figure 11 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des greffés avant l'âge de 10 ans, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite).

La capacité vitale forcée et le VEMS diminuent significativement au cours du suivi chez les enfants greffés avant l'âge de 10 ans ($p < 0,001$) (figure 11).

c. Etude pour les plus de 10 ans

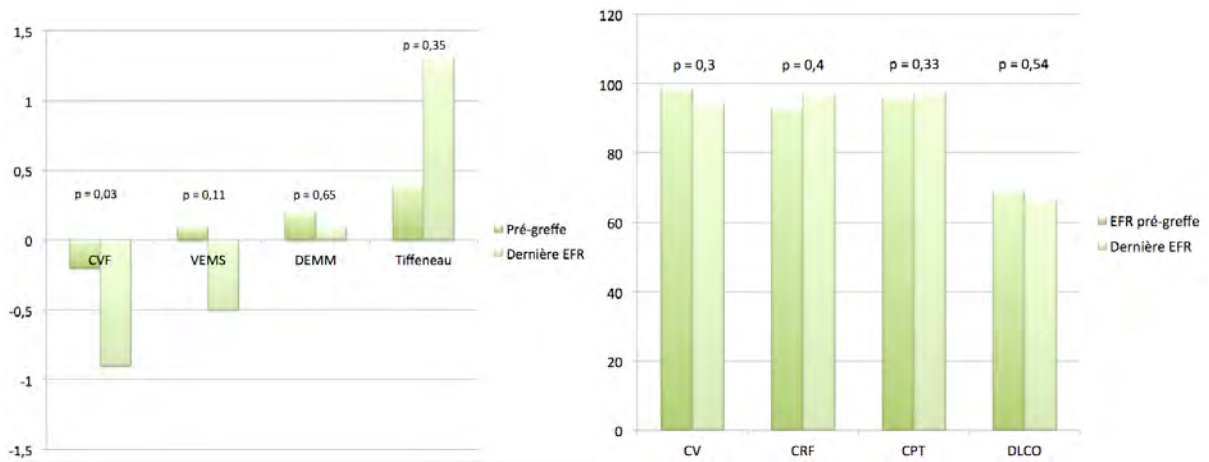


Figure 12 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des greffés l'âge de 10 ans, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite)

Il n'y a aucune différence significative pour les différents paramètres étudiés chez les patients greffés après l'âge de 10 ans (figure 12).

d. Courbe

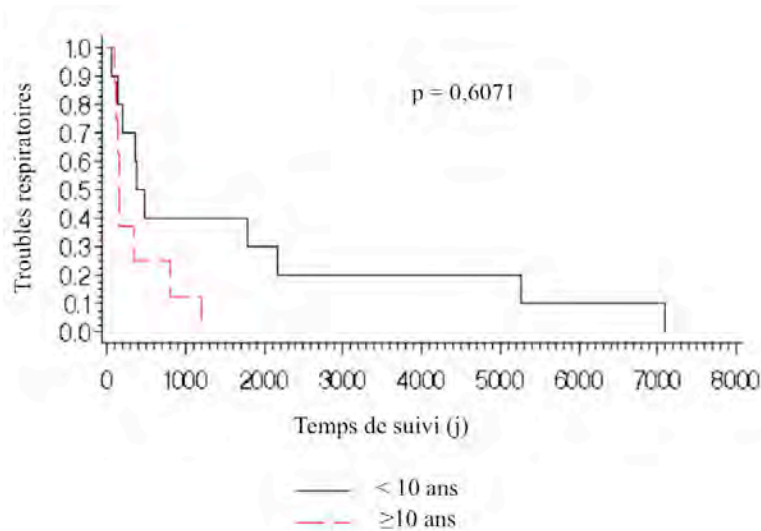


Figure 13 : Comparaison des courbes de survie de troubles respiratoires en fonction de l'âge à la greffe. Test de log-rank.

e. Avant et après 6 ans

Ces mêmes tests ont été réalisés pour les enfants âgés de plus ou moins 6 ans, mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour ces deux groupes. Ils ne sont donc pas détaillés ici.

2. Le conditionnement

a. EFR pathologique

Tableau 14 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la première EFR pathologique en fonction du type de conditionnement reçu (avec irradiation corporelle totale ou avec busulfan).

	ICT	Bu	p
CVF	-1,8	-1,4	0,54
VEMS	-1,7	-0,8	0,15
DEMM	-0,5	0,4	0,25
Tiffeneau	0,4	1,1	0,88
CV	80,9	75,1	0,64
CRF	81,2	74,6	0,64
CPT	79,1	74,8	0,74
DLCO	64,9	48,7	0,17

Il n'y a pas de différence significative des différents paramètres ventilatoires en fonction du type de conditionnement employé, pour la première EFR sur laquelle un syndrome obstructif, restrictif ou mixte est diagnostiqué (tableau 14).

b. Dernière EFR

Tableau 15 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la dernière EFR de chaque patient en fonction du type de conditionnement reçu (avec irradiation corporelle totale ou avec busulfan).

	ICT	Bu	p
CVF	-1,2	-0,9	0,22
VEMS	-0,7	-0,3	0,25
DEMM	0,3	0,1	0,31
Tiffeneau	1	0,9	0,61
CV	91,2	90,5	0,9
CRF	90,9	89	0,94
CPT	91,6	91,1	0,82
DLCO	68,2	68,3	0,17

Il n'y a pas de différence significative des différents paramètres ventilatoires en fonction du type de conditionnement employé, en étudiant la dernière EFR réalisée par chaque patient (tableau 15).

c. Evolution en fonction du type de conditionnement

Avec irradiation corporelle totale :

Tableau 16 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des greffés conditionnés par ICT, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite)

	EFR pré-greffe	Dernière EFR	p
CVF	-0,1	-1,2	< 0,001
VEMS	0,2	-0,7	0,001
DEMM	0,2	0,3	0,32
Tiffeneau	0,4	1	0,01
CV	97,9	91,2	0,07
CRF	87,4	90,9	0,42
CPT	94,5	91,6	0,63
DLCO	70,4	68,2	0,57

On note une altération significative de la CVF ($p < 0,001$) et du VEMS ($p = 0,001$). A contrario, le coefficient de Tiffeneau augmente entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR ($p = 0,01$) (tableau 16).

Avec busulfan :

Tableau 17 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des greffés conditionnés par busulfan, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite)

	EFR pré-greffe	Dernière	p
CVF	-0,2	-0,9	0,08
VEMS	0,3	-0,3	0,08
DEMM	0,3	0,1	0,17
Tiffeneau	1	0,9	0,52
CV	99,9	90,5	0,19
CRF	95,1	89	0,37
CPT	100,9	91,1	0,16
DLCO	73,6	68,3	0,66

Il n'y a pas de différence significative des paramètres ventilatoires entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR chez les patients ayant reçu un conditionnement avec du busulfan (tableau 17).

d. Courbe

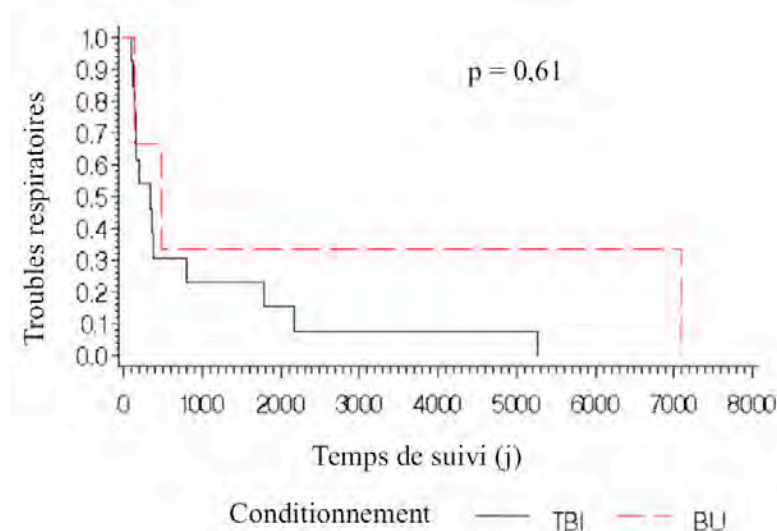


Figure 14 : Comparaison des courbes de survenue de troubles respiratoires en fonction du conditionnement. Test de log-rank.

3. GVH aiguë

a. Comparaison des EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH aiguë

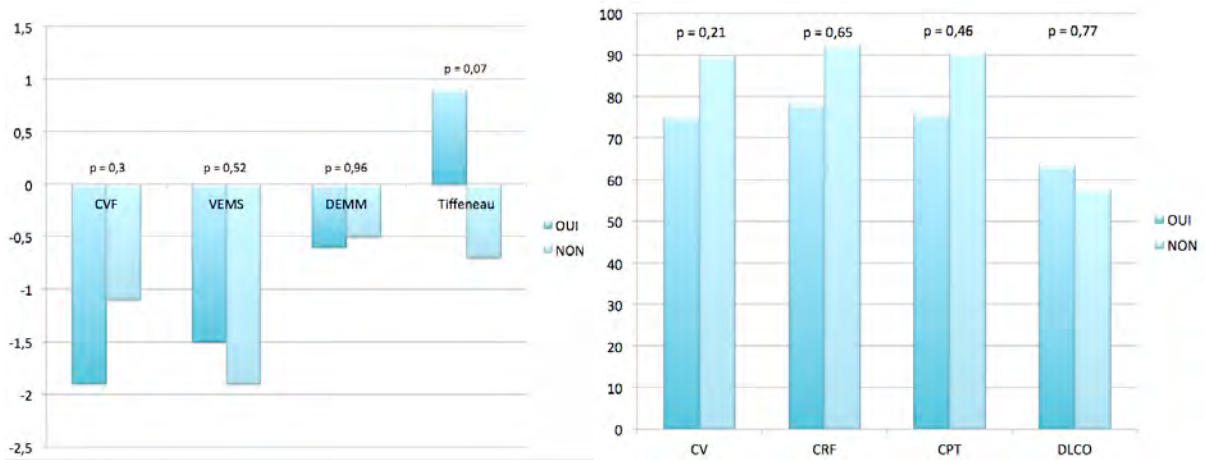


Figure 15 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la première EFR pathologique en fonction de la présence ou non d'une GVH aiguë.

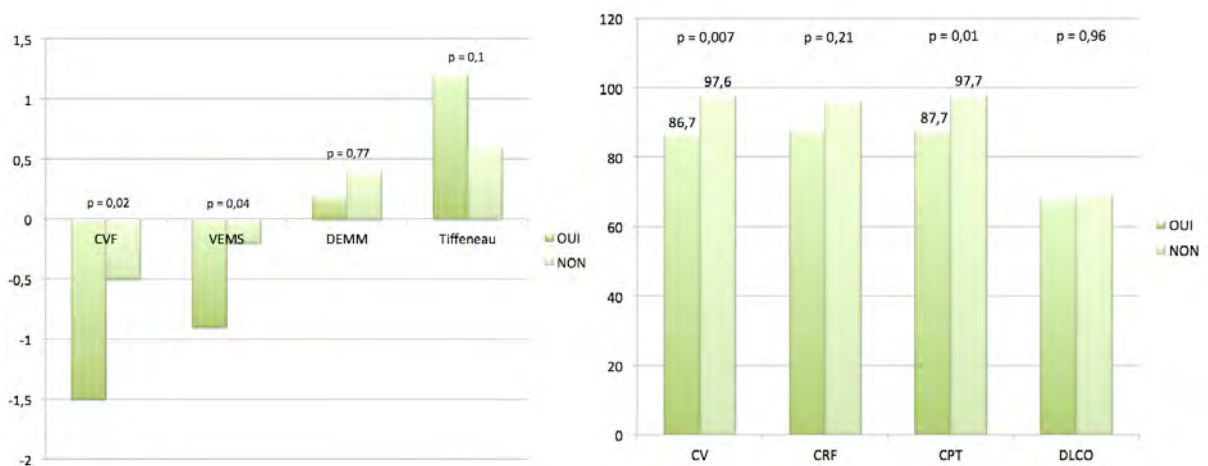


Figure 16 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la dernière EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH aiguë.

Sur la dernière EFR, les patients présentant une GVH aiguë de grade supérieur ou égal à II ont une CVF ($p = 0,02$), un VEMS ($p = 0,04$) et une CPT ($p = 0,01$) significativement plus bas que chez les patients sans GVH aiguë ou présentant une GVH aiguë de grade inférieur (figure 16).

b. Evolution des patients avec une GVH aiguë

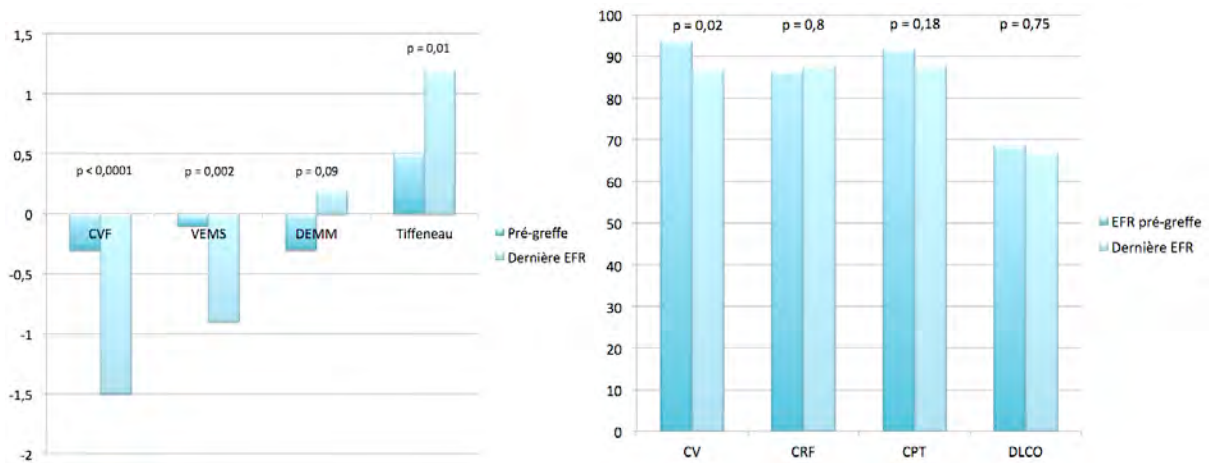


Figure 17 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des patients présentant une GVH aiguë, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite)

Les patients présentant une GVH aiguë de grade supérieur ou égal à 2 ont une altération de leur CVF ($p < 0,0001$) et de leur VEMS ($p = 0,002$) au cours de leur suivi (figure 17).

On retrouve comme dans la population générale une amélioration du coefficient de Tiffeneau.

c. Courbe

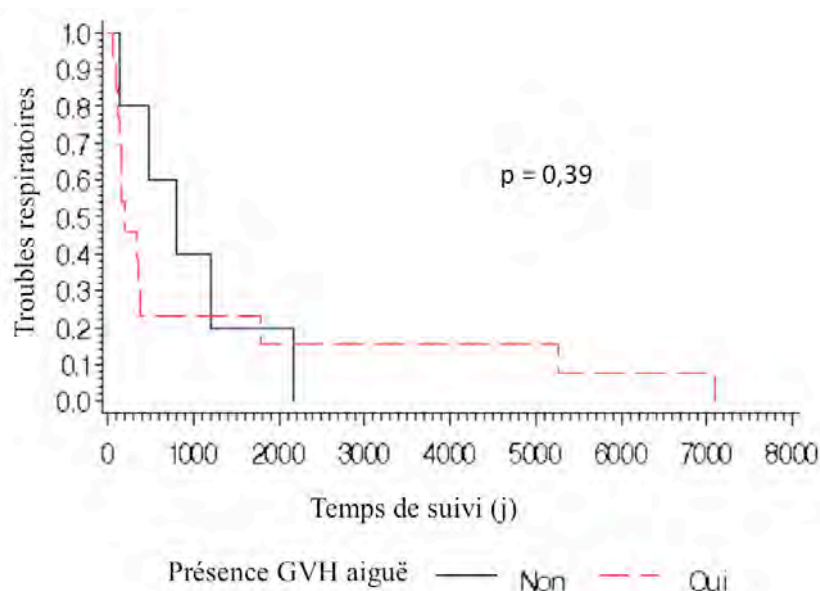


Figure 18 : Comparaison des courbes de survie de troubles respiratoires en fonction de la présence d'une GVH. Test de log-rank.

4. GVH chronique

a. Comparaison des EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH chronique

Etude des EFR pathologiques

Tableau 18 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la première EFR pathologique en fonction de la présence ou non d'une GVH chronique.

	GVHc	NON	p
CVF	-1,1	-2,3	0,04
VEMS	-1,7	-1,5	0,96
DEMM	-0,8	-0,3	0,51
Tiffeneau	-0,3	1,3	0,03
CV	70,8	87,8	0,07
CRF	81	83	0,89
CPT	71,4	86,5	0,07
DLCO	65,7	59	0,77

Les patients présentant une GVH chronique ont un coefficient de Tiffeneau significativement plus bas que les patients sans GVH chronique, dans l'étude de la première EFR pathologique. Ils ont en revanche une CVF plus élevée (tableau 18).

Etude des dernières EFR

Tableau 19 : comparaison des différents paramètres ventilatoires en analysant la dernière EFR en fonction de la présence ou non d'une GVH chronique.

	GVHc	NON	p
CVF	-0,9	-1,3	0,44
VEMS	-0,5	-0,7	0,7
DEMM	0,3	0,2	0,76
Tiffeneau	1,1	0,8	0,46
CV	87,4	95	0,06
CRF	87,2	94,8	0,19
CPT	87,4	96,3	0,03
DLCO	68,1	68,8	0,78

La CPT est significativement plus basse (- 8,7%) chez les patients présentant une GVH chronique (tableau 19).

b. Etude de l'évolution des EFR chez les patients ayant une GVH chronique

Tableau 20 : évolution des paramètres ventilatoires dans le groupe des patients présentant une GVH chronique, entre l'EFR pré-greffe et la dernière EFR (valeurs exprimées en Z-score à gauche et en pourcentage de la théorique à droite).

	EFR pré-greffe	Dernière	p
CVF	0,1	-0,9	0,003
VEMS	0,6	-0,5	0,003
DEMM	0,7	0,3	0,79
Tiffeneau	1	1,1	0,86
CV	104,4	87,4	0,05
CRF	93,7	87,2	0,36
CPT	100,2	87,4	0,93
DLCO	75,9	68,1	0,13

On note une altération significative de la CVF ($p=0,003$) ainsi que du VEMS ($p=0,003$) au cours du suivi de la fonction respiratoire des enfants allogreffés présentant une GVH chronique (tableau 20).

c. Courbe

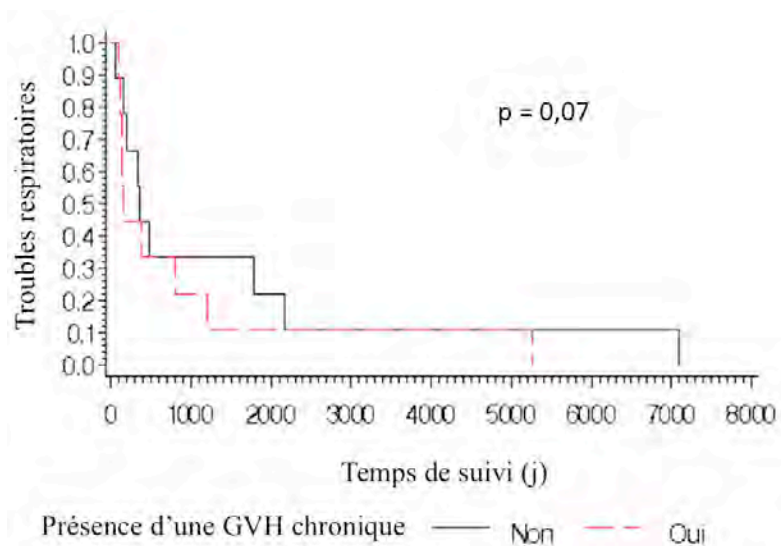


Figure 19: Comparaison des courbes de survie de troubles respiratoires en fonction de la présence d'une GVH chronique. Test de log-rank.

V. DISCUSSION

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 47 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'une leucémie aigue. Tous ont été traités et suivis au CHU de Nancy. Nous nous sommes intéressés à l'étude de leur fonction respiratoire après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature, plusieurs études traitant des effets de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire, ayant été publiées.

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisées afin de caractériser les altérations pulmonaires non infectieuses. L'objectif est d'identifier les patients à hauts risques afin de prévenir la survenue de troubles ventilatoires ou permettre l'application précoce de thérapeutiques.

Après allogreffe, les EFR peuvent aider au diagnostic des altérations de la fonction respiratoire. Elles permettent aussi le suivi de ces anomalies.

Il en existe trois principaux types qui peuvent être mis en évidence grâce aux explorations fonctionnelles respiratoires :

- Un syndrome obstructif : il existe une obstruction des voies aériennes, marquée à l'expiration, avec une diminution du VEMS et habituellement une CVF préservée, et donc une diminution du ratio VEMS/CVF.
- Un syndrome restrictif : on note une diminution des volumes pulmonaires (mieux mesurés par pléthysmographie), avec un ratio VEMS/CVF conservé. Marras (25) et d'autres auteurs ont montré une diminution de la CPT après allogreffe qui tend à s'améliorer au cours du temps.
- Une diminution de la DLCO, anomalie la plus fréquemment décrite dans la littérature (fréquence de 50%) qui tend elle aussi à s'améliorer au cours du temps.

A. Caractéristiques de la population étudiée et techniques utilisées

La population étudiée est comparable à celle d'autres études concernant notamment l'âge médian à la greffe (26-29) et le type de conditionnement (26). Cependant peu d'études ne concernent que les patients allogreffés (26, 30-33) et encore moins les seuls patients traités pour leucémie aigue (34).

Le nombre de patients ayant développé une GVH aigue ou chronique est un peu plus important que celui retrouvé habituellement. Toutefois, l'inclusion dans certaines études de patients autogreffés tend à sous-estimer le risque de survenue de GVH. La durée moyenne de suivi est globalement plus importante que dans les autres études (26, 29, 31, 35), seules deux études pédiatriques ont un suivi équivalent ou supérieur au nôtre (27, 32).

Les techniques de mesure des paramètres ventilatoires sont sensiblement les mêmes que celles utilisées par les autres équipes (26, 35).

B. Altération de la fonction respiratoire

1. Avant la greffe

Les troubles de la diffusion sont l'anomalie la plus fréquemment observée au cours du suivi de la fonction respiratoire après la greffe. Toutefois, notre étude observe que, même avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, une diminution du transfert du CO est mise en évidence, inférieure à 80% de la valeur théorique chez 74% des patients. Ceci soulève ainsi la question de la toxicité sur la fonction respiratoire des chimiothérapies utilisées en première intention pour le traitement des leucémies aiguës.

Jenney (36) a, en effet, montré qu'après un traitement pour leucémie aigue comprenant chimiothérapie et radiothérapie, les enfants présentent des troubles de la fonction respiratoire, notamment une diminution significative du transfert de CO. L'altération de la DLCO avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est significativement associée à l'utilisation d'anthracyclines et la réalisation d'une irradiation crano-spinale (36).

Les altérations du VEMS, de la CVF, et de la CPT sont liées à l'utilisation de cyclophosphamide, d'une irradiation craniospinale et de complications pulmonaires durant le traitement.

D'autres auteurs (29, 31) suggèrent également une franche toxicité pulmonaire des traitements antérieurs à la greffe, altérant significativement la fonction respiratoire pré-greffe. Ainsi, Ceveri (29) a montré dans une étude pédiatrique que la fonction pulmonaire est significativement plus altérée chez les enfants arrivant à la greffe en phase avancée de leur maladie, et met en avant la responsabilité de l'utilisation de hautes doses de méthotrexate et de cyclophosphamide, habituellement utilisés pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

La mise en évidence d'anomalies sur les explorations fonctionnelles respiratoires réalisées avant la greffe de CSH n'est pas anodine. En effet, plusieurs études ont montré qu'une altération de la fonction respiratoire avant la greffe est significativement associée à un risque plus élevé de morbidité ou mortalité en post-greffe (18, 37).

2. Après la greffe

Notre étude montre que la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant entraîne une altération de la fonction respiratoire.

Dans notre population, près de 40% des enfants allogreffés sont atteints au cours de leur suivi (médiane de suivi de 9,3 années) d'une altération de la fonction respiratoire, qu'il s'agisse d'un syndrome obstructif, restrictif ou mixte. Ces chiffres sont tout à fait superposables à ceux de Hoffmesiter (27). Ce dernier a réalisé la plus importante étude pédiatrique traitant de la fonction respiratoire après allogreffe de CSH. Plus de 200 enfants ont été inclus avec un âge médian de 8,3 ans. Il retrouve ainsi après allogreffe 40% d'anomalies de la fonction respiratoire dont 28% de syndrome restrictif, 9% de syndrome obstructif et 3% de syndrome mixte.

Nous retrouvons toutefois plus de syndromes restrictifs dans notre étude puisqu'ils correspondent aux deux tiers des anomalies rencontrées.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'apparition d'un syndrome ventilatoire restrictif dans cette population : l'irradiation thoracique, la toxicité des chimiothérapies ou le développement d'une pneumopathie interstitielle idiopathique ou infectieuse.

Par ailleurs, 75 % des enfants ont une DLCO inférieure à 80% de la théorique sur leur dernière EFR.

Ces résultats sont en accord avec ce qui est publié dans la littérature. Chez l'enfant, le trouble de la diffusion est l'anomalie la plus fréquemment décrite après greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il s'agit d'une complication pulmonaire importante de la greffe de CSH, par possible vasculopathie survenant dans le cadre de la souffrance endothéliale diffuse post-greffe. Plusieurs études ont rapporté une diminution significative de la DLCO après greffe de CSH (29, 33). Dans une étude réalisée par Quigly et coll (38) dans laquelle sont analysées les EFR de 25 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe ou d'une autogreffe de moelle osseuse, il est montré une diminution de la DLCO, maximale 6 mois après la greffe, mais tendant à s'améliorer au cours du temps.

Seuls 3 patients (6%) dans notre étude ont développé un syndrome obstructif. Il semble que les pathologies obstructives pulmonaires de l'enfant après transplantation de cellules souches hématopoïétiques soient rares (29, 33). Le syndrome obstructif est souvent associé à la présence d'une GVH chronique. C'est le cas pour les 3 enfants de notre étude. Cependant, la faible incidence de pathologie obstructive dans notre étude ne nous permet pas de confirmer l'observation de Schultz et coll (30) sur le rôle de la GVH chronique dans la survenue d'anomalie respiratoire de type obstructive chez les enfants ayant reçu une greffe de moelle osseuse.

La cause la plus habituelle de syndrome obstructif ventilatoire après allogreffe est la bronchiolite oblitérante. Liée le plus souvent à une GVH chronique (30, 39-41), sa fréquence est estimée entre 8 et 33% (21, 30, 40, 42, 43), mais le diagnostic est plus souvent suspecté que confirmé car l'analyse anatomopathologique n'est que rarement réalisée. La bronchiolite oblitérante est donc définie sur l'association de symptômes respiratoires, une modification radiologique, une obstruction sur l'EFR, et une distension pulmonaire. Il n'est pas possible de confirmer pour nos 3 patients présentant un syndrome ventilatoire obstructif la présence ou non d'une bronchiolite oblitérante.

3. Evolution

Pour notre population, il existe une diminution significative au cours du suivi de la fonction respiratoire du VEMS, de la CVF, ainsi que de la CV.

Leneveu et coll (35) montrent une diminution précoce et significative du VEMS dès J100. Bruno et coll (26) confirment cette diminution significative du VEMS (-8%) et de la CVF (-7%) chez 40 enfants, 2 ans après allogreffe.

A l'inverse, Wieringa (31) dans une étude regroupant 39 enfants allogreffés, montre que la CVF diminue de 11%, la CPT de 9,7% et le VEMS de 9,8% dans la première année post-greffe. Cependant, ces altérations sont partiellement réversibles et la différence observée entre les valeurs pré-greffes et celles mesurées au delà de la première année post-greffe n'est plus significative. De même, Fanfulla et coll (44) notent eux aussi une diminution de la CVF trois mois après la greffe avec une récupération significative à 12 mois post-greffe, puis une stabilisation à 18 mois post-greffe.

De plus, d'après l'analyse qualitative des EFR de notre population, le pourcentage de patients présentant un syndrome ventilatoire restrictif diminue au cours du temps. En effet, 30% des patients ont présenté un syndrome restrictif, mais au cours de leur suivi, près de 60% d'entre eux ont vu leur CPT s'améliorer et se normaliser. On note ainsi, une récupération significative ($p = 0,02$) de la CPT (+ 9,3%) pour le groupe de patients ayant présenté un syndrome restrictif ventilatoire.

Deux études sont en faveur d'une récupération partielle de la fonction ventilatoire à distance de la greffe. La première (31) montre une augmentation significative du nombre de patients avec un syndrome ventilatoire restrictif au cours de la première année post-greffe puis une diminution au delà de cette première année. La seconde (45) est en faveur d'une altération maximale des EFR 3 à 6 mois après la greffe avec une prévalence plus importante des syndromes restrictifs. L'amélioration des paramètres ventilatoires est ensuite progressive, mais incomplète jusqu'à 24 mois post-greffe.

Seuls 3 patients de notre population ont présenté un syndrome ventilatoire obstructif, et cette proportion n'a pas augmenté au cours du temps, contrairement à Schultz (30) qui montre que la probabilité de développer un syndrome ventilatoire obstructif augmente avec le temps. Ceci est confirmé dans la plus importante cohorte pédiatrique (27) dans laquelle la fonction respiratoire a été évaluée à plus de 20 ans de la greffe. Ainsi, dans son étude, Hoffmeister montre que 38% des patients greffés depuis plus de 20 ans souffrent d'un syndrome ventilatoire obstructif, alors qu'ils n'étaient que 12% pour ceux greffés depuis moins de 15 ans, et 8% pour ceux greffés depuis moins de 10 ans.

C. Facteurs prédisposants à une altération de la fonction respiratoire

Nous avons essayé de rechercher les facteurs de risque de développer une altération de la fonction respiratoire et avons comparé nos résultats à ceux de la littérature.

1. Age à la greffe

Dans la littérature, l'effet de l'âge à la greffe sur la survenue de complication a été souvent étudié. Les âges limites utilisés et retrouvés le plus fréquemment sont de 6 et 10 ans. Nous avons donc utilisé pour notre étude ces mêmes limites d'âge. Toutefois aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en comparant les 2 groupes d'enfants âgés de plus ou moins 6 ans au moment de l'allogreffe de CSH.

Nous avons mis en évidence sur la première EFR pathologique de nos patients une différence significative du coefficient de Tiffeneau ($p = 0,02$) qui est nettement plus faible chez les enfants greffés après l'âge de 10 ans. Au cours du suivi, il persiste une différence entre les 2 groupes d'enfants bien qu'elle ne soit plus significative.

Par ailleurs, tous les patients gardant une CPT inférieure à 80% de la valeur théorique étaient âgés de moins de 10 ans au moment de la greffe, et nous avons trouvé qu'au cours du suivi de la fonction respiratoire la CPT est significativement plus importante ($p = 0,01$) chez les enfants greffés après l'âge de 10 ans. Pour ceux greffés avant l'âge de 10 ans, on note une altération significative de la CPT (- 9,1%) au cours du temps ($p = 0,04$).

Il apparaît donc que, chez les patients greffés avant l'âge de 10 ans, la toxicité de la transplantation de CSH se manifeste de préférence par une atteinte restrictive, alors qu'après 10 ans l'atteinte est plutôt obstructive. Cela s'explique par un développement alvéolaire proportionnellement plus important que le développement de l'arbre bronchique dans les premières années de vie.

Dans leur étude, Wieringa et coll (31) montrent que l'existence d'un syndrome restrictif est significativement associée au sexe féminin, mais aussi au jeune âge à la greffe (<10 ans). Les poumons en développement chez les jeunes enfants sont sans doute plus vulnérables à toutes les toxicités induites par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

D'autres études confirment que, lorsque l'âge à la greffe augmente, le risque de développer une pathologie respiratoire diminue (35, 38). En revanche, une étude a montré que les patients avec des atteintes respiratoires importantes étaient ceux qui étaient les plus âgés au moment de la greffe (46).

2. Type de greffon

En ce qui concerne le caractère apparenté ou non du donneur de CSH, nous n'observons pas d'effet sur la fonction respiratoire.

Chez l'adulte, Marras et coll (25) ont montré que l'apparition d'un syndrome restrictif est moindre lorsque le greffon provient de la fratrie. De même, Hoffmeister et coll (27) dans leur étude pédiatrique affirment que le risque de développer un syndrome restrictif est plus faible pour les greffes apparentées. Pour Schultz et coll (30), la greffe non apparentée favorise le développement d'une atteinte obstructive.

3. Effet du conditionnement

Depuis de nombreuses années, l'irradiation corporelle totale associée à du cyclophosphamide est devenue l'un des conditionnements myéloablatifs standard pour les patients devant bénéficier d'une allogreffe de CSH. En alternative à l'ICT, Santos et coll (47) ont introduit l'utilisation de busulfan chez les patients atteints de leucémie aigue myéloblastique. Qu'il s'agisse de l'ICT ou du busulfan, tous deux sont connus pour être à l'origine d'une toxicité pulmonaire. Le busulfan est souvent associé à l'apparition d'une pneumopathie interstitielle (48, 49).

Par ailleurs le parenchyme pulmonaire est hautement sensible à l'irradiation (50). L'irradiation en doses fractionnées sur plusieurs jours, comme cela a été fait pour la plupart de nos patients irradiés, permet de diminuer la toxicité pulmonaire et de contribuer à préserver la fonction respiratoire. En effet, les séquelles de l'irradiation sont principalement une fibrose pulmonaire, mais la sévérité de l'atteinte dépend surtout du volume de tissu irradié, de la dose totale reçue, mais surtout de la réalisation ou non d'un fractionnement des doses (51, 52). En effet, les tissus peuvent se réparer entre deux doses de radiothérapie.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur l'apparition d'un trouble de la fonction ventilatoire entre le groupe de patient ayant reçu une ICT et celui ayant reçu du busulfan. Ni les paramètres ventilatoires de leur première EFR pathologique, ni ceux de leur dernière EFR réalisée ne diffèrent significativement.

Nous observons, comme pour notre population générale, que les patients ayant reçu un conditionnement avec une irradiation corporelle totale ont une diminution de la CVF et du VEMS au cours de leur suivi.

Chez l'adulte l'ICT est significativement associée à une incidence croissante de syndrome restrictif (53). Plusieurs études l'ont confirmé chez l'enfant (26, 38, 54), mais certaines non (29, 44, 55). Pour Hoffmeister (27), il existe une augmentation significative du nombre de syndromes restrictifs chez les patients ayant reçu un conditionnement par ICT non fractionnée, mais pas de différence entre le conditionnement par ICT fractionnée et celui par chimiothérapie. En revanche, il observe une plus forte prévalence des syndromes obstructifs après les conditionnements par chimiothérapie.

Dans une étude randomisée comparant ICT et busulfan chez 187 adultes et enfants traités pour leucémie, Rindgen et coll (56) a montré que le busulfan est associé à plus d'effets secondaires, incluant notamment la survenue d'une GVH chronique ou d'une bronchiolite oblitérante. De même, Bruno (26), dans une étude uniquement pédiatrique (n=80), a montré que les enfants ayant reçu un conditionnement avec ICT ont une meilleure préservation de leur fonction pulmonaire par rapport à ceux ayant reçu du busulfan. A contrario, dans une seconde étude pédiatrique (n=50) comparant le busulfan à l'ICT, les résultats des EFR ne diffèrent pas significativement en fonction du type de conditionnement utilisé, mais les auteurs attribuent ce résultat à l'hétérogénéité des conditionnements réalisés (29). Il semblerait ainsi que le busulfan soit plus toxique pour la fonction pulmonaire que l'ICT. Cependant, la réalisation d'une irradiation corporelle totale chez l'enfant est plus à risque d'autres pathologies (cataracte, trouble de la croissance, trouble des fonctions endocrines) (57).

4. Effet de la GVH

Dans notre étude, nous avons trouvé que sur leur première EFR considérée comme pathologique, les patients qui ont développé une GVH chronique ont une CVF et un

coefficient de Tiffeneau significativement plus bas que ceux sans GVH chronique (respectivement $p=0,04$ et $p=0,03$).

Plusieurs études ont montré une association entre la présence d'une GVH et d'un syndrome ventilatoire obstructif (17, 40, 56-58). Dans une étude sur 281 patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, Clark (17) a trouvé que l'existence d'une GVH chronique était un facteur de risque hautement significatif pour le développement d'un syndrome ventilatoire obstructif. L'obstruction des voies aériennes pouvant être indirectement la conséquence de la GVH chronique via une oesophagite (59), ou d'un syndrome sec avec déficit en IgA (60, 61), ou d'infections pulmonaires liées à l'immunodépression (40). Par ailleurs, l'épithélium pulmonaire peut être directement altéré par la GVH chronique (40). De même, l'association entre la GVH chronique et l'existence d'une pathologie obstructive a été démontrée par Bruno et coll, ainsi que Schultz qui a trouvé que 29% (10/35) des patients de son étude avec une GVH chronique ont développé un syndrome obstructif respiratoire, à l'inverse des 32 patients sans GVH chronique.

D. Limites de l'étude

L'interprétation des résultats doit être prudente, le caractère rétrospectif de l'étude et l'analyse des dossiers pouvant engendrer des erreurs.

Le trop faible nombre de patients inclus dans l'étude ne permet pas suffisamment d'identifier les facteurs de risques de l'apparition d'une anomalie de la fonction respiratoire en raison d'un défaut de puissance de nos tests statistiques.

Cette étude a permis d'isoler certains facteurs associés à une dégradation de la fonction respiratoire en analyse univariée, mais ces corrélations restent à confirmer par une analyse statistique multivariée qui n'était pas possible dans cette étude en raison de l'effectif trop faible. En effet, nous ne pouvons avoir qu'une interprétation limitée des résultats obtenus. Il ne semble pas possible de déterminer précisément l'étiologie des syndromes restrictifs, obstructifs, ou des anomalies de diffusion du CO.

Les syndromes restrictifs peuvent par exemple être causés par d'autres facteurs intra- ou extra-pulmonaires. Plusieurs causes intra-pulmonaires peuvent par exemple être retenues : diminution du volume pulmonaire (hypoplasie ou résection pulmonaire), anomalie du parenchyme pulmonaire (fibrose pulmonaire ou pneumopathie interstitielle), pneumopathie ou BOOP (bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée). De même, nous pouvons

trouver des facteurs extra-pulmonaires à l'apparition d'un syndrome restrictif dans les suites du traitement d'une leucémie aigue comme la modification de la croissance ou l'apparition d'anomalies neuro-musculaires.

Tous les paramètres ventilatoires n'ont pas pour différentes raisons (trop jeune âge, difficulté de compréhension des consignes pour la réalisation d'une EFR, état de santé trop précaire pour réussir au mieux l'examen), pu être réalisés à chaque temps chez tous les patients, limitant d'autant plus notre effectif et donc la puissance de nos tests statistiques.

Une autre limite à apporter est celle de l'absence de suivi standardisé chez ces patients allogreffés (temps de suivi variant de 238 jours à plus de 24 ans dans notre étude).

Le choix de n'étudier qu'au maximum 3 EFR par patients, nous fait perdre l'intérêt d'un suivi longitudinal, mais pour lequel, encore une fois, l'interprétation n'aurait pu être que limitée en raison du faible effectif de notre population.

E. Propositions

Il semble donc nécessaire d'instaurer un suivi standardisé de la fonction respiratoire, pour tous ces enfants allogreffés de cellules souches hématopoïétiques. Ce suivi ne doit pas s'arrêter aux premières années suivant l'allogreffe mais au contraire être poursuivi sur le long terme. Il semble en effet nécessaire d'avoir un recul d'une ou deux décennies afin de caractériser au mieux l'évolution à long terme de la fonction respiratoire.

Il semblerait ainsi intéressant de réaliser une étude prospective, multicentrique et longitudinale.

Diminuer les complications pulmonaires à long terme de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un enjeu essentiel, tout comme la prévention de l'exposition a des facteurs extérieurs (tabac, pollution ou infections respiratoires) aggravants.

VI. CONCLUSION

Notre étude montre une altération de la fonction respiratoire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants traités pour leucémie. Bien que pour la plupart, des anomalies de la fonction respiratoire à type de trouble de la diffusion sont mises en évidence sur les EFR réalisées avant la greffe, imputant la toxicité des chimiothérapie utilisées pour le traitement de leur hémopathie, des anomalies à type de syndrome obstructif ou restrictif apparaissent après la greffe pour 40% d'entre eux.

Il semblerait que certains facteurs prédisposent à la survenue d'altération de la fonction respiratoire. Le jeune âge à la greffe est associé à des altérations restrictives des EFR, et la présence d'une GVH chronique associée à des manifestations obstructives. En revanche on ne note pas d'influence du conditionnement reçu sur l'apparition ou non d'anomalies de la fonction respiratoire.

La possibilité d'identifier des patients à haut risque de développer des anomalies de la fonction respiratoire d'origine non infectieuse pourrait permettre une stratégie préventive de surveillance et d'intervention thérapeutique précoce. Il semble pour cela nécessaire de réaliser un suivi standardisé en explorations fonctionnelles respiratoires de tous ces patients allogreffés.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
2. Rufin P. Les explorations fonctionnelles respiratoires chez l'enfant : pulmonary function testing in child. *Archives de pédiatrie* 2008; 15:1606 - 1610.
3. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 62:21-78.
4. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18:295-304.
5. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997; 97:855-864.
6. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, 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; 314:729-735.
7. De Bock R, Middelheim AZ. Febrile neutropenia in allogeneic transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:177-180.
8. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:55-69.
9. Zaia JA. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4:603-623.
10. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94:2208-2216.
11. Winston DJ, Territo MC, Ho WG, Miller MJ, Gale RP, Golde DW. Alveolar macrophage dysfunction in human bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1982; 73:859-866.
12. Clark JG, Madtes DK, Martin TR, Hackman RC, Farrand AL, Crawford SW. Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit Care Med* 1999; 27:1800-1806.
13. Cordonnier C, Gilain L, Ricolfi F, et al. Acquired ciliary abnormalities of nasal mucosa in marrow recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:611-616.
14. Cordonnier C, K A. Interstitial pneumonitis. *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation* 2004.
15. Cordonnier C, I C. Pneumonia. *Transplant infections* 2003; Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkens.
16. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:425-434.
17. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989; 111:368-376.
18. Chien JW, Maris MB, Sandmaier BM, Maloney DG, Storb RF, Clark JG. Comparison of lung function after myeloablative and 2 Gy of total body irradiation-based regimens for hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:288-296.

19. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995; 26:668-675.
20. Yokoi T, Hirabayashi N, Ito M, et al. Broncho-bronchiolitis obliterans as a complication of bone marrow transplantation: a clinicopathological study of eight autopsy cases. Nagoya BMT Group. *Virchows Arch* 1997; 431:275-282.
21. Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex JF, Brune J, Cordier JF. Post-transplant obstructive lung disease ("bronchiolitis obliterans"): a clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 1995; 8:551-558.
22. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102:3822-3828.
23. Wolff D, Reichenberger F, Steiner B, et al. Progressive interstitial fibrosis of the lung in sclerodermoid chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:357-360.
24. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69:204-217.
25. Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:509-517.
26. Bruno B, Souillet G, Bertrand Y, Werck-Gallois MC, So Satta A, Bellon G. Effects of allogeneic bone marrow transplantation on pulmonary function in 80 children in a single paediatric centre. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:143-147.
27. Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, Sanders JE. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:594-606.
28. Griese M, Rampf U, Hofmann D, Fuhrer M, Reinhardt D, Bender-Gotze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:393-401.
29. Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999; 54:131-135.
30. Schultz KR, Green GJ, Wensley D, et al. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84:3212-3220.
31. Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, Bresters D. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:318-323.
32. Kaplan EB, Wodell RA, Wilmott RW, Leifer B, Lesser ML, August CS. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:613-621.
33. Nysom K, Holm K, Hesse B, et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996; 74:432-436.
34. Kolb HJ, Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:61-72.
35. Leneveu H, Bremont F, Rubie H, et al. Respiratory function in children undergoing bone marrow transplantation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:31-38.
36. Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:222-230.
37. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:22-48.

38. Quigley PM, Yeager AM, Loughlin GM. The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:361-367.
39. Schwarer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, Krausz T, Goldman JM. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 1992; 54:1002-1008.
40. Curtis DJ, Smale A, Thien F, Schwarer AP, Szer J. Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:169-173.
41. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998; 100:680-687.
42. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987; 107:648-656.
43. Sanchez J, Torres A, Serrano J, et al. Long-term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:403-408.
44. Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J* 1997; 10:2301-2306.
45. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, et al. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest* 2001; 120:1900-1906.
46. Nenadov Beck M, Meresse V, Hartmann O, Gaultier C. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:771-775.
47. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347-1353.
48. Cooper JA, Jr., White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:321-340.
49. Vergnon JM, Boucheron S, Riffat J, Guy C, Blanc P, Emonot A. [Interstitial pneumopathies caused by busulfan. Histologic, developmental and bronchoalveolar lavage analysis of 3 cases]. *Rev Med Interne* 1988; 9:377-383.
50. Tait RC, Burnett AK, Robertson AG, et al. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogeneic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1219-1227.
51. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:242-248.
52. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ, Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111:1061-1076.
53. Gore EM, Lawton CA, Ash RC, Lipchik RJ. Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:67-75.
54. Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:805-811.

55. Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, Hedenstrom H, Lonnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:645-650.
56. Ringden O, Remberger M, Ruutu T, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1999; 93:2196-2201.
57. Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:348-357.
58. Link H, Reinhard U, Blaurock M, Ostendorf P. Lung function changes after allogeneic bone marrow transplantation. *Thorax* 1986; 41:508-512.
59. McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, Shulman HM, Thomas ED. Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* 1981; 80:914-921.
60. Izutsu KT, Sullivan KM, Schubert MM, et al. Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1983; 35:441-446.
61. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med* 1984; 144:1591-1595.

VU

NANCY, le 30 mars 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 31 mars 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. BORDIGONI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE /3586

NANCY, le 04 avril 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

Objectifs

Evaluer l'impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la fonction respiratoire des enfants traités pour leucémie

Matériels et méthodes

Etude rétrospective unicentrique portant sur 47 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'une leucémie aigue. Etude des paramètres ventilatoires obtenus sur des EFR réalisées en pré-greffe, puis à distance, en retenant l'analyse de la première EFR considérée comme pathologique et l'EFR la plus récente. Etude du suivi évolutif de la fonction respiratoire après allogreffe de CSH et recherche de facteurs prédictifs de la survenue d'une altération de la fonction respiratoire.

Résultats

Près de 75% des enfants présentent des troubles de la diffusion du CO avant la greffe. En post greffe, 3 enfants ont un syndrome obstructif et 14 un syndrome restrictif. Au cours du suivi, on observe une diminution significative de la CVF, du VEMS et de la CV. On note par ailleurs une amélioration de la CPT avec régression de la plupart des syndromes restrictifs. L'âge inférieur à 10 ans est identifié comme facteur de risque de la survenue d'un syndrome restrictif. Il n'y a pas d'influence du type de conditionnement reçu sur l'évolution des paramètres ventilatoires.

Conclusion

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques entraîne une altération de la fonction respiratoire, avec 40% des enfants présentant une anomalie des paramètres ventilatoires après allogreffe de CSH.

TITRE EN ANGLAIS

Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, EFR, syndrome obstructif, syndrome restrictif, troubles de la DLCO

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
