



HAL
open science

Cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: caractéristiques cliniques, facteurs de risque, traitement et évolution

Claire Jamey-Guillaume

► To cite this version:

Claire Jamey-Guillaume. Cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: caractéristiques cliniques, facteurs de risque, traitement et évolution. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732972

HAL Id: hal-01732972

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732972>

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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Claire JAMEY-GUILLAUME

le 29 octobre 2007

**Cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
caractéristiques cliniques, facteurs de risque, traitement et évolution.**

Examineurs de la thèse :

M. BORDIGONI	Professeur	Président
M. LEHEUP	Professeur	Juge
M. CORMIER	Professeur	Juge
Mme CLEMENT	Docteur en médecine	Juge

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE –

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT –

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD

Professeur Guy PETIET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – 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 Luc PICARD – 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 Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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 Guy PETIET – 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 ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – 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)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**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

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle 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-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

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 – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ayav AHMET

**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 Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

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

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

=====

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

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 Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

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 – Docteur Amar NAOUN

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – 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 Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

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

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

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 Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

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

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGÉ

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

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)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

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 (VIËTNAM)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BORDIGONI
Professeur d'Hématologie (option clinique)

Nous avons apprécié de travailler dans votre service pour l'intérêt médical et scientifique, l'enseignement.

Nous vous remercions de nous avoir accordé votre confiance pour le sujet de notre thèse et nous espérons que ce travail répondra à vos attentes.

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de notre thèse.

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

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur B. LEHEUP
Professeur de Génétique
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous savons gré de participer au jury de notre thèse.

Nous apprécions vos connaissances, votre professionnalisme. Nous sommes heureuse de pouvoir persévérer dans la spécialité que nous avons choisie.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur L. CORMIER
Professeur d'Urologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse après une simple requête cybernétique de notre part.

Les urologues sont souvent sollicités pour la prise en charge des cystites hémorragiques.

Veillez trouver ici le témoignage de notre considération.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur L. CLEMENT
Docteur en Hématologie

Pendant la courte période de travail à vos côtés nous avons pu apprécier votre gentillesse et votre humanité.

Nous sommes touchée que vous soyez présente pour juger notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de l'estime que vous nous portons.

A mes parents,
Merci pour votre soutien depuis mes premiers pas à l'école.
Merci pour tout...

A Olivier, Augustin et Victorine,
Pour l'immense bonheur partagé chaque jour
Avec tout mon amour.

A Caroline,
Avec tendresse et admiration.

A ma grand-mère,
Avec toute mon affection.

A mes amis en particulier Bénédicte V, Mathilde, Stéphanie, Bénédicte C, Emilie, Amandine, Aurélia, Jean-Luc B, Cédric, Emmanuel, Jean-Luc V, Aurore, Laurence A, Maud, Maria, Laurence M, Eveline, Claire et Marguerite.

A mes cousins et cousines. Une pensée spéciale pour Manou, Evelyne et Sophie!

A M. le Professeur F. Guillemain, M. le Docteur K. Al Zahouri, Mme le Docteur V. Veinard pour leur participation à l'élaboration de ce travail.
A Mme E. Clément pour sa disponibilité.

SERMENT

"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 MATIERES

I - INTRODUCTION.....	16
II - GENERALITES.....	18
A - Patients.....	18
B - Pathologies.....	18
C - Types de greffes.....	19
D - Conditionnement.....	19
E - Maladie du greffon contre l'hôte.....	20
F - Infections virales.....	20
G - Microangiopathie thrombotique.....	21
III - MATERIELS ET METHODES.....	22
A - Caractéristiques de la population étudiée.....	22
1 - Patients.....	24
2 - Pathologies.....	24
3 - Types de greffes.....	24
4 - Conditionnement.....	25
5 - Maladie du greffon contre l'hôte.....	25
6 - Infections virales.....	26
7 - Microangiopathie thrombotique.....	26
B - La cystite hémorragique.....	26
1 - Définition.....	26
2 - Prophylaxie.....	27
3 - Virus.....	27
4 - Traitements.....	30
C - Analyse statistique.....	32
IV - RESULTATS.....	33
A - Caractéristiques des cystites hémorragiques.....	33
1 - Début.....	33
2 - Durée.....	34
3 - Grade.....	34
4 - Causes selon la période de survenue.....	34
a - Cystites hémorragiques idiopathiques.....	35
b - Cystites hémorragiques d'origine virale.....	35
c - Cystites hémorragiques de cause mixte et d'autres causes.....	35
d - Comparaison des causes selon la période de survenue.....	35
B - Facteurs de risque de cystite hémorragique.....	37
1 - Analyse univariée.....	37
2 - Analyse multivariée.....	40
3 - Facteurs de risque selon la période de survenue.....	40

C - Traitements.....	42
D - Evolution.....	46
V - DISCUSSION.....	48
A - Caractéristiques des cystites hémorragiques.....	48
B - Facteurs de risque.....	50
1 - Conditionnement.....	50
2 - Infections virales.....	52
3 - Autres facteurs de risque	57
C - Traitements.....	59
1 - Traitements conventionnels.....	59
2 - Traitements alternatifs	61
D - Evolution.....	66
VI - CONCLUSION	68
 BIBLIOGRAPHIE.....	 70
ANNEXES.....	81

I - INTRODUCTION

Au début des années soixante, la découverte des cellules souches dans la moelle osseuse et les nombreux travaux qui s'ensuivirent ont permis la mise au point avec succès des greffes médullaires. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) s'adresse maintenant aux patients atteints d'hémopathies malignes, de tumeurs solides mais également à des patients atteints de pathologies non malignes telles que les aplasies médullaires, les déficits immunitaires, les maladies métaboliques et les hémoglobinopathies. Le devenir après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'a cessé de s'améliorer ces dix dernières années notamment grâce à la meilleure sélection HLA du donneur, au développement d'une nouvelle génération d'antibiotiques, d'antifongiques et d'agents antiviraux, aux facteurs de croissance accélérant la maturation des cellules souches, à l'utilisation des anticorps monoclonaux et aux traitements cytoprotecteurs adjuvants des chimiothérapies.

Cependant de nombreuses complications peuvent survenir après la greffe parmi lesquelles l'aplasie prolongée, les septicémies et infections virales, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), la microangiopathie thrombotique (MAT), la maladie veino-occlusive hépatique (MVO) ou les hémorragies. Les complications hémorragiques et en particulier la cystite hémorragique (CH) augmentent les besoins transfusionnels, la durée d'hospitalisation voire le taux de mortalité. L'incidence des CH est variable selon les études. Cela est en partie attribué à des critères de définition différents ou à la présence ou non d'une prophylaxie lors du conditionnement. Les CH sont divisées en quatre grades selon la sévérité de l'hématurie. Les cystites hémorragiques survenant de façon précoce après la greffe sont généralement attribuées à la toxicité du conditionnement (en particulier avec le cyclophosphamide, Endoxan®). Celles survenant de façon tardive relèvent plutôt d'une origine virale (poliovirus de type BK (BKV), adénovirus (ADV), cytomégalovirus (CMV)). Mais d'autres facteurs peuvent contribuer à la survenue d'une cystite hémorragique comme l'attestent certaines études quelquefois contradictoires. Par ailleurs de nombreux traitements existent, médicaux dans un premier temps puis chirurgicaux en cas d'aggravation.

Ce travail est une étude rétrospective comprenant l'analyse des dossiers de patients greffés entre 1990 et 2006 au CHU de Nancy. Soixante-quinze greffes se sont compliquées d'une cystite hémorragique. Les objectifs de l'étude sont d'une part l'évaluation des caractéristiques cliniques, du traitement et de l'évolution des CH et d'autre part la mise en évidence des facteurs associés à la survenue de ces épisodes hémorragiques au cours du temps après la greffe. Les résultats seront alors comparés avec ceux de la littérature. Cela permettra de mieux cibler les patients à risque pour renforcer les mesures de prévention et optimiser la prise en charge médico-chirurgicale afin d'améliorer la survie des patients.

II - GENERALITES

La CH est une complication connue des greffes de cellules souches hématopoïétiques avec des manifestations cliniques variables allant de l'hématurie microscopique à l'hémorragie sévère avec insuffisance rénale obstructive. Parmi les complications hémorragiques, elle est celle qui semble la plus fréquente avec les hémorragies gastro-intestinales. Son incidence varie de 4 % (1) à 76 % (2) en fonction des équipes selon les critères de définition adoptés mais surtout en fonction de l'utilisation ou non de mesures de protection vésicale lors du conditionnement. Elle est une cause majeure de morbidité mais sa mortalité est plus faible que celle d'autres complications hémorragiques comme les hémorragies intra-alvéolaires diffuses ou intracérébrales (3).

En dehors des facteurs favorisants bien décrits tels que l'utilisation des agents alkylants et les virus, d'autres facteurs peuvent être impliqués dans sa survenue.

A - Patients

La variable sexe est prise en compte dans une seule étude dans laquelle les patients de sexe masculin sont plus à risque de CH (1). Par contre l'âge est un facteur de risque de CH dans plusieurs études. La population analysée est pédiatrique, adulte ou « mixte ». Dans les études pédiatriques (4, 5), les enfants les plus âgés sont les plus à risque. Une étude mixte (6) le confirme avec une proportion de CH plus importante chez les patients âgés de 10 à 30 ans mais aussi chez ceux âgés de plus de 50 ans. Une autre étude (7) enfin trouve que les patients âgés de moins de 26 ans sont les plus touchés. Notre étude concerne aussi une population mixte. Nous avons donc étudié quatre classes d'âge : 0 à 4 ans, 4 à 8 ans, 8 à 18 ans, 18 ans et plus.

B - Pathologies

Les greffes de CSH sont réalisées dans le cadre du traitement d'hémopathies malignes (leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), leucémie aiguë myéloïde (LAM), leucémie myéloïde chronique (LMC), leucémie lymphoïde chronique (LLC), lymphomes hodgkiniens (LH) ou non hodgkiniens (LNH), syndromes myélodysplasiques (SMD)), d'autres hémopathies (thalassémie majeure, déficits immunitaires...), de tumeurs solides

(neuroblastome...) et de maladies métaboliques (mucopolysaccharidose...). Rares sont les études retrouvant une pathologie précise plus à risque de CH. Les patients greffés pour une aplasie médullaire (8), une LMC (8, 9) ou un myélome multiple (10) sont à risque. Seul un effectif important de patients peut permettre de distinguer une maladie. Nous nous intéresserons aux pathologies malignes versus les pathologies non malignes.

C - Types de greffes

Les greffes allogéniques (5, 8, 11) comparées aux greffes autologues présentent un risque plus élevé de CH. Notre étude ne comporte pas de greffes autologues. Parmi les greffes allogéniques, les greffes non apparentées (6, 9, 12) sont les plus à risque avec une augmentation du risque en cas d'incompatibilité HLA (13). Pour El-Zimaity *et al.* (7), ce sont les greffes de sang placentaire.

D - Conditionnement

C'est au cours des années soixante que différentes équipes publient le rôle de l'Endoxan[®] dans la survenue de CH. Cette drogue est très fréquemment prescrite pour le conditionnement. Elle est le facteur le mieux connu de CH survenant précocement (4, 8, 14). Pour Russel *et al.* (13), l'Endoxan[®] joue un rôle important lorsqu'il a été administré antérieurement à la greffe. Le busulfan est également rapporté comme inducteur de CH (15, 16). Des études le trouvent comme facteur de risque associé (14) ou non (5, 6, 11, 14) à du cyclophosphamide. L'irradiation corporelle totale (ICT) favorise aussi la CH (4, 8).

Le cyclophosphamide (à la dose de 120 à 200 mg/kg sur 2 jours) est associé soit à une ICT administrée à la dose fractionnée de 12 Gy soit au busulfan administré per os le plus souvent à la dose de 16 mg/kg. Les posologies de busulfan peuvent dépasser les 20 mg/kg dans les populations pédiatriques.

De nombreuses autres drogues sont utilisées selon les indications de greffe et les protocoles. Il s'agit notamment du melphalan (Alkeran[®]) inducteur de CH (5), de la cytarabine (Aracytine[®]) et plus rarement de la fludarabine ou du thiotépa. Les patients peuvent également recevoir du sérum anti-lymphocytaire (SAL) reconnu aussi comme facteur de risque (12). Dans notre étude, la majorité des patients reçoivent du sérum de lapin (Frésenius[®], Genzyme[®]). Peu de patients reçoivent du sérum équin (Lymphoglobuline[®]) ou des anticorps anti-CD52 (Campath[®]).

E - Maladie du greffon contre l'hôte

Les organes cibles utilisés pour la classification de la GVH aiguë selon Glucksberg (17-19) sont la peau, l'appareil gastro-intestinal et le foie. On distingue quatre grades. Son traitement est la méthylprednisolone à la dose de 2,5 mg/kg/j pendant 14 jours avec évaluation de la corticosensibilité au troisième jour. 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...

La GVH chronique est soit limitée soit extensive mais ces critères n'ont pas été différenciés dans notre étude. Son traitement est basé sur l'administration de prednisolone associée à de la ciclosporine. D'autres traitements sont possibles comme la photophérèse extracorporelle, le thalidomide, le Rémicade®, le Cellcept®.

La prophylaxie de la GVH consiste le plus fréquemment en l'administration de ciclosporine et de méthotrexate avec quelquefois du SAL. La ciclosporine peut aussi être administrée seule ou avec du Cellcept®. Dans le « schéma standard » la ciclosporine est administrée à la dose de 3 mg/kg/j par voie intraveineuse continue avec un relais per os dès que le patient est en mesure de le prendre. Les doses sont adaptées aux taux sériques. Le méthotrexate est donné par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/m² à J1 et de 10 mg/m² à J3, J6 et J11.

La GVH aiguë de grade supérieur ou égal à 2 favorise la survenue d'une CH (6, 11, 13). Une GVH aiguë de grade 3 ou 4 et une GVH chronique extensive sont aussi des facteurs de risque (9). L'étude de Nevo *et al.* (20) étudie les complications hémorragiques aiguës après greffe et trouve une plus haute incidence d'hémorragies chez les patients présentant une GVH.

F - Infections virales

Les infections post-greffe reflètent un certain degré d'immunodépression. On distingue l'infection à CMV (virémie positive) de la maladie à CMV (virémie et au moins un signe clinique). Les patients ont un traitement préemptif par ganciclovir (Cymévan®) ou par foscavir (Foscarnet®) si la virémie est positive à deux reprises. La prévention repose aussi sur la transfusion de produits sanguins déleucocytés et séronégatifs. L'ADV est également recherché de façon systématique tout comme le Human Herpes virus 6 (HHV6) et l'Ebstein-Barr virus (EBV) par détection des charges virales par Polymerase Chain Reaction (PCR)

quantitative. Pour ce dernier virus, un bilan à la recherche d'un lymphome EBV induit est entrepris en cas de charge virale positive. La prophylaxie des virus du groupe herpès est assurée par l'aciclovir (Zovirax[®]) pendant les douze premiers mois.

En cas de CH, le BKV est recherché dans les urines par culture ou plus récemment au niveau urinaire et sanguin par PCR.

Les patients reçoivent également de la pyréméthamine et sulfadoxine (Fansidar[®]) de J-7 à J90 en prévention de la toxoplasmose lors des allogreffes, des aérosols de pentamidine (Pentacarinat[®]) avec un relais par sulfaméthoxazole et triméthoprime (Bactrim[®]) de J-7 à J360 en prévention de l'infection à *Pneumocystis jiroveci*, du fluconazole (Triflucan[®]) de J1 à J90 en prévention des infections fongiques et de la ceftriaxone (Rocéphine[®]) puis du céfuroxime axétil (Zinnat[®]) à visée anti-bactérienne jusque J360. L'hospitalisation se fait en chambre à flux laminaire avec décontamination digestive et nourriture stérile jusqu'à la sortie d'aplasie.

G - Microangiopathie thrombotique

La CH pourrait également être favorisée par une MAT. En effet, la thrombopénie est constante dans la MAT. Cette dernière résulte d'un effet du conditionnement. Elle est secondaire à une apoptose des cellules endothéliales des vaisseaux mettant en jeu des processus de coagulation avec formation de thrombi plaquettaires artériolaires. L'association à une prolifération de l'intima entraîne des sténoses. Les autres facteurs de risque sont la GVH aiguë, les greffes non apparentées, les infections notamment virales. Elle est définie par les critères de Fuge.

III - MATERIELS ET METHODES

A - Caractéristiques de la population étudiée

L'étude rétrospective comprend les allogreffes de CSH effectuées dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy de janvier 1990 à décembre 2006 soit 435 greffes réalisées chez 409 patients différents. En effet, 20 patients ont bénéficié de 2 allogreffes et 3 patients de 3 allogreffes.

Soixante-quinze greffes se sont compliquées d'une CH d'où une incidence de 17,2 %.

Nous avons choisi d'arrêter le suivi des patients à la fin du mois de janvier 2007.

Les caractéristiques principales de la population sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

EFFECTIF GREFFES		435
SEXE	Masculin / Féminin	255 (59 %) / 180 (41 %)
AGE à la greffe	< 4 ans [4-8 ans [8-18 ans ≥ 18 ans	56 (13 %) 59 (14 %) 93 (21 %) 227 (52 %)
Moyenne / Médiane (années)		22,9 / 19,2 (0,2-64,4)
PATHOLOGIE	Hémopathie maligne Tumeur solide Pathologie non maligne	362 (83 %) 12 (3 %) 61 (14 %)
Haut risque / Bas risque		218 (50 %) / 217 (50 %)
TYPE DE GREFFE		
MOELLE / CSP		391 (90 %)
APPARENTEE		271 (62 %)
Compatible		259 (59 %)
Incompatible		12 (3 %)
NON APPARENTEE		120 (28 %)
Compatible		81 (19 %)
Incompatible		39 (9 %)
SANG PLACENTAIRE NON APPARENTEE		44 (10 %)
NOMBRE DE GREFFES	1 2 3	359 (83 %) 61 (14 %) 15 (3 %)
CONDITIONNEMENT atténué / myéloablatif		123 (28 %) / 312 (72 %)
ENDOXAN+BUSULFAN±AUTRE		92 (21 %)
ENDOXAN+ICT±AUTRE		146 (34 %)
ENDOXAN+AUTRE		251 (58 %)
BUSULFAN+AUTRE		120 (28 %)
ICT+AUTRE		246 (57 %)
ENDOXAN+MELPHALAN		1 (0,2 %)
MELPHALAN+BUSULFAN±AUTRE		15 (3 %)
ENDOXAN+BUSULFAN+MELPHALAN±AUTRE		10 (2 %)
ICT+ARACYTINE+MELPHALAN±AUTRE		49 (11 %)
BUSULFAN ≤ 16mg/kg		66 (55 %)
BUSULFAN > 16mg/kg		54 (45 %)
SAL		198 (46 %)
GVH AIGUE ≥ grade 2		230 (53 %)
GVH AIGUE ≥ grade 2 corticosensible		128 (29 %)
GVH AIGUE ≥ grade 3		49 (11 %)
GVH CHRONIQUE		154 (35 %)
CMV infection		81 (19 %)
maladie		23 (5 %)
EBV infection		32 (7 %)
ADV infection		75 (17 %)
MAT		33 (8 %)

CSP : cellules souches périphériques, ICT : irradiation corporelle totale, SAL : sérum antilymphocytaire, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, CMV : cytomegalovirus, EBV : Ebstein-Barr Virus, ADV : adénovirus, MAT : microangiopathie thrombotique.

1 - Patients

Deux cent cinquante-cinq hommes (59 %) et 180 femmes (41 %) sont greffés. Le sex-ratio est 1,4. L'âge moyen à la greffe est 22,9 ans avec une médiane à 19,2 ans (extrêmes de 0,2 à 64,4 ans). Deux cent vingt-sept adultes (52 %) ont reçu une greffe et 208 enfants (48 %). Cinquante-six greffes (13 %) sont réalisées chez des enfants de moins de 4 ans, 59 (14 %) chez des enfants âgés de 4 à 8 ans et 93 (21 %) chez des enfants âgés de 8 à 18 ans.

2 - Pathologies

Trois cent soixante-deux greffes (83 %) sont réalisées dans le cadre du traitement d'une hémopathie maligne (98 LAL, 120 LAM, 4 LA indifférenciées, 55 LMC, 4 LLC, 6 myélomes, 34 lymphomes et 41 SDM).

Douze greffes (3 %) sont réalisées dans le cadre du traitement d'une tumeur solide (4 sarcomes d'Ewing, 1 sarcome des tissus mous, 4 neuroblastomes, 1 histiocytose à cellules de Langerhans et 2 tumeurs rénales).

Soixante et une greffes (14 %) sont réalisées dans le cadre du traitement d'une maladie non maligne (22 aplasies médullaires, 8 déficits immunitaires, 12 hémoglobinopathies, 7 maladies métaboliques, 7 lymphohistiocytoses, 2 granulomatoses septiques chroniques, 2 ostéopétroses et 1 maladie de Crohn néonatale).

Deux cent dix-huit greffes (50 %) sont réalisées dans le cadre d'une pathologie de haut risque et 217 dans le cadre d'une pathologie de bas risque (50 %).

3 - Types de greffes

Trois cent quatre-vingt-onze greffes (90 %) sont des allogreffes de moelle ou de cellules souches périphériques (CSP) (271 greffes apparentées et 120 non apparentées) et 44 (10 %) sont des greffes de sang placentaire non apparentées. Parmi les greffes de moelle ou de CSP apparentées, 259 sont HLA compatibles. Parmi les greffes de moelle ou de CSP non apparentées, 81 sont HLA compatibles 10/10^e alléliques.

Trois cent cinquante-neuf greffes (83 %) sont des premières greffes, 61 (14 %) sont des deuxièmes greffes et 15 (3 %) sont des troisièmes greffes.

4 - Conditionnement

Le conditionnement est atténué dans 123 greffes (28 %) et myéloablatif dans 312 greffes (72 %).

Il comporte :

- au moins un alkylant dans 407 greffes (94 %)
- de l'Endoxan[®] associé à du busulfan dans 92 greffes (21 %) dont 45 greffes conditionnées uniquement avec ces deux drogues
- de l'Endoxan[®] associé à une ICT dans 146 greffes (34 %) dont 104 greffes conditionnées par Endoxan[®] et ICT seuls
- de l'Endoxan[®] dans 251 greffes (58 %)
- du busulfan dans 120 greffes (28 %)
- une ICT dans 246 greffes (57 %).

Parmi les greffes conditionnées avec du busulfan, la dose est inférieure ou égale à 16 mg/kg dans 66 greffes (55 %) et la dose est supérieure à 16 mg/kg dans 54 greffes (45 %).

Du SAL a également été prescrit dans 198 greffes (46 %) avec utilisation du Campath[®] à 2 reprises, de Lymphoglobuline[®] à 5 reprises, de faibles doses soit de SAL Frésenius[®] (≤ 40 mg/kg) soit de Genzyme[®] (≤ 10 mg/kg) à 116 reprises et de fortes doses soit de SAL Frésenius[®] soit de Genzyme[®] à 75 reprises.

5 - Maladie du greffon contre l'hôte

Deux cent trente greffes (53 %) se sont compliquées d'une GVH aiguë de grade ≥ 2 et 49 (11 %) d'une GVH de grade ≥ 3 . La GVH aiguë de grade ≥ 2 est résolutive sous méthylprednisolone seule (GVH corticosensible) dans 128 cas (56 %), un traitement de 2^e voire 3^e ligne (GVH corticoréfractaire) est nécessaire dans 95 cas (41 %) et aucun traitement n'est administré dans 7 cas (3 %).

Cent cinquante-quatre greffes (35 %) se sont compliquées d'une GVH chronique. Il n'est pas possible de conclure pour 95 greffes (22 %) car les patients sont décédés avant J100 ou le suivi est inférieur à 100 jours après la greffe.

6 - Infections virales

Quatre-vingt-une greffes (19 %) se sont compliquées d'une infection à CMV et 23 (5 %) d'une maladie à CMV.

Trente-deux greffes (7 %) sont suivies d'une infection à EBV.

Soixante-quinze greffes (17 %) sont suivies d'une infection à ADV.

7 - Microangiopathie thrombotique

Trente-trois greffes (8 %) se sont compliquées d'une MAT.

B - La cystite hémorragique

1 - Définition

La CH est définie (7, 9) par la présence d'une hématurie à partir du début du conditionnement en l'absence d'autres facteurs tels que les menstruations, une hémorragie due à un problème gynécologique distinct, une coagulation intravasculaire disséminée, un syndrome de défaillance multiviscérale ou un sepsis.

Quatre grades sont établis selon le degré de sévérité clinique :

- grade 1 : hématurie microscopique (les patients ont une bandelette urinaire quotidienne)
- grade 2 : hématurie macroscopique
- grade 3 : hématurie macroscopique avec caillots
- grade 4 : geste urologique (cystoscopie) nécessaire pour évacuer un caillot et/ou existence une rétention aiguë d'urine.

Les CH de grade 1 n'ont pas été prises en compte dans l'étude. La CH peut conduire à l'augmentation des transfusions de concentrés globulaires (21).

Les CH précoces se produisent entre J0 et J30 après la greffe et les CH tardives au-delà de J30. La CH est plutôt attribuée à une étiologie toxique lorsqu'elle survient dans le premier mois suivant la greffe et que les prélèvements microbiologiques sont négatifs et à une étiologie virale lorsqu'elle survient après 30 jours et que les recherches virales (ADV (22), CMV ou BKV) dans les urines sont positives.

Par ailleurs les techniques radiologiques (23) permettent le diagnostic, le suivi et parfois le traitement des CH. Une corrélation est notée entre les signes cliniques et échographiques (24).

2 - Prophylaxie

Lors de l'administration de cyclophosphamide, le patient reçoit par voie intraveineuse une hyperhydratation (3 L/m²/jour) avec une diurèse forcée et du mesna (Uromitoxan®). En effet, le cyclophosphamide est une prodrogue qui nécessite une activation métabolique par le système hépatique (cytochrome P450) pour son action antinéoplasique. L'un de ses métabolites, l'acroléine (25), est éliminé à concentration élevée dans les urines. L'acroléine est une cause majeure de toxicité urothéliale par le biais de liaisons avec l'ADN cellulaire (interférence avec les mécanismes de prolifération jusqu'à la mort de la cellule). Le mesna ou mercapto-2-éthane sulfonate de sodium tend à rompre les liaisons disulfures par son groupe SH, mais il comporte de plus un groupe sulfonate qui a un caractère ionique et joue un rôle de détergent. Il réagit donc par son groupe SH avec l'acroléine pour donner un produit non toxique. Certains patients peuvent aussi bénéficier d'une irrigation vésicale continue lors de l'administration d'agents alkylants dans le conditionnement (26).

3 - Virus

Différents virus (27) sont recherchés systématiquement dans le cadre du suivi post-greffe et trois d'entre eux le sont de manière plus spécifique lors de la présence d'une CH.

Les adénovirus sont des virus à ADN. Les infections à ADV sont souvent sans traduction clinique. Le virus peut persister dans les formations lymphoïdes et être réactivé ultérieurement. Les infections des immunodéprimés sont peu fréquentes mais la mortalité est élevée en particulier lors des greffes conditionnées avec de l'ICT, avec donneur non apparenté, déplétion du greffon en lymphocytes T ou en cas de GVH. L'ADV peut toucher beaucoup d'organes (foie, pancréas, rein, vessie, poumon...) jusqu'à la maladie disséminée. Les CH sont le plus souvent dues à l'espèce B sérotype 11. D'autres sérotypes peuvent être impliqués comme le sérotype 34. Le diagnostic s'effectue par culture cellulaire (effet cytopathogène) suivi ou non d'un sérotypage des souches ou par détection des antigènes du virus par des techniques immunologiques (immunofluorescence directe, ELISA...). La PCR (28) est également utilisée avec le développement récent de la PCR en temps réel permettant un résultat en 24 heures (29, 30). Il n'y a pas d'étude randomisée du traitement des infections à adénovirus chez les immunodéprimés. L'utilisation de la ribavirine intraveineuse donne des résultats contradictoires. Le cidofovir est la seule drogue efficace. En pratique, une

surveillance de la virémie par PCR est instituée avec un traitement préemptif par cidofovir en cas de positivité.

Le cytomégalovirus est un virus à ADN. Différents modes d'infection sont possibles après une greffe de moelle osseuse : primo-infection chez un receveur séronégatif avant la greffe, réactivation d'une infection latente chez un receveur séropositif avant la greffe. Le diagnostic est réalisé par PCR quantitative dans le sang et les urines.

Le poliomavirus de type BK est un virus à ADN. Il comporte 3 régions principales. Une région non codante de régulation (NCCR) qui comprend l'origine de la réplication virale séparant deux régions codantes. L'une est une région précoce traduite en 2 protéines non structurales dénommées aussi antigènes tumoraux (antigènes T et t). L'autre est une région tardive codant pour les 3 protéines de capsid (VP1, VP2, VP3) et pour une petite protéine à la fonction inconnue dite agnoprotéine.

La NCCR est divisée en régions liées au facteur de transcription nommées O (142 pb), P (68 pb), Q (39 pb), R (63 pb) et S (63 pb) permettant de mieux décrire les altérations survenant naturellement dans les variants du BKV (31, 32). Les variations génétiques dans la NCCR sont dues à des mutations, délétions ou duplications dans les séquences de bases. Elles peuvent avoir des effets délétères sur la transcription et la réplication des variants du BKV (31). Par ailleurs des variations minimales dans la région tardive codant pour la protéine VP1 permettent une division du virus en 4 sous-types.

La quasi-totalité des infections dues au BKV surviennent au cours de l'enfance avec un pic vers l'âge de 4 ans (la primo-infection débute après le déclin des anticorps maternels). Elles sont asymptomatiques ou dépourvues de signes cliniques spécifiques. 20 % des enfants âgés de 1 à 3 ans, 60 % des enfants âgés de 3 à 5 ans et plus de 80 % des enfants âgés de 5 ans ont des anticorps anti-BKV sériques (33). Après la primo-infection, le BKV persiste à l'état latent dans les cellules épithéliales rénales, vraisemblablement tubulaires (mais aussi dans le foie, les poumons, les ganglions ou la rate) indiquant une large dissémination hématogène par les lymphocytes B qui jouent le rôle de réservoir et de transporteurs du virus. Il peut être détecté dans les urines de personnes immunocompétentes (5 %) et chez les femmes enceintes (3 %). Le BKV est isolé également chez les immunodéprimés où il est réactivé et devient symptomatique. D'une manière générale, la virurie BKV est positive chez environ 50 % des patients greffés de moelle osseuse (34) avec des taux pouvant atteindre 90 % dans certaines séries (35). L'ADN du BKV a également été identifié dans des leucocytes et dans les cellules

de moelle osseuse de donneurs sains (36, 37) laissant entrevoir la possibilité que le virus pourrait être transmis lors d'une transfusion sanguine ou par la greffe.

Dans l'étude, la recherche du BKV chez les patients transplantés n'est réalisée que lorsque ces derniers présentent des signes évoquant une CH.

Jusqu'au mois de décembre 2004, la recherche s'effectuait par culture cellulaire (prélèvements adressés à l'hôpital Armand Trousseau). La culture est délicate. Les cellules des lignées Vero (rein de singe vert d'Afrique) et HEK (rein embryonnaire humain) sont permissives pour le BKV. L'effet cytopathique est limité. La multiplication virale est mise en évidence par l'hémagglutination d'hématies humaines O, propriété de la protéine VP1.

Depuis le mois de janvier 2005, la recherche de BKV s'effectue dans le laboratoire de virologie du CHU de Nancy par PCR qualitative en temps réel (38). Les différentes étapes sont les suivantes :

- extraction de l'ADN à partir d'échantillons principalement d'urine ou de sang (avec un kit d'extraction, Qiagen®)
- amplification de l'antigène T du poliovirus

Les modalités de l'amplification sont données ci-après :

- séquences des amorces et de la sonde

Amorces	Séquences 5'-3'	Position des nucléotides
BK-S	GCA ATC TAT CCA AAC CAA GGG CTC TT	4746-4771
BK-AS	GGG GCG ACG AGG ATA AAA TGA AGA	4994-5017
BK-Probe (sonde Taqman)	6-FAM-TTT TTG GAA CAA ATA GGC CAT TCC TTG CAG-TAMRA	4834-4872

- préparation du mélange réactionnel (mix) pour une réaction

Pour chaque patient, il est effectué un mélange contenant : 12,5 µL de mix Taqman 2 fois (contient dNTPs, Taq polymérase, MgCl₂, tampon), 1,5 µL d'amorce sens BK-S à 5 µM, 1,5 µL d'amorce antisens BK-AS à 5 µM, 1 µL de sonde BK probe à 5 µM (avec 2 fluorochromes FAM (reporter) et TAMRA (quencher)) et 3,5 µL d'eau distillée soit 20 µL auxquels sont ajoutés 5 µL d'extrait d'ADN. La préparation est aussi réalisée pour des témoins négatifs (eau à la place de l'ADN et un autre mix) et des témoins positifs.

- procédé Taqman

Le principe consiste à utiliser une sonde doublement marquée par un fluorochrome FAM (reporter) et un bloqueur TAMRA (quencher). La proximité de ces deux molécules inhibe

l'émission de fluorescence. L'activité 5'-3' exonucléasique de la polymérase dégrade la sonde et libère le fluorochrome qui pourra émettre une fluorescence.

- amplification

La plaque contenant les cupules centrifugées et couvertes (en double pour chaque patient) est placée dans l'appareil ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems). Les prélèvements sont soumis à une température de 50°C pendant 2 minutes, 95°C pendant 10 minutes (pré-dénaturation), 95°C pendant 15 secondes (dénaturation) pour 40 cycles puis à 60°C pendant 1 minute (hybridation et élongation). La fluorescence est mesurée automatiquement à chaque cycle de PCR pendant toute la période d'amplification. Le premier cycle de PCR où le logiciel Taqman détecte une fluorescence augmentée, associée à une croissance exponentielle du produit de PCR spécifique est défini comme le cycle seuil. On obtient des courbes de montée d'amplification.

4 - Traitements

Différents traitements de la CH peuvent être envisagés. Nous citerons les traitements utilisés dans l'étude.

Le premier d'entre eux est l'hyperhydratation par voie intraveineuse généralement associée à des médicaments actifs sur les symptômes secondaires à l'irritation vésicale (dysurie, pollakiurie...) comme le Ditropan[®] ainsi qu'à des antalgiques plus ou moins puissants. Les supports transfusionnels jouent aussi un rôle important tels que les transfusions de globules rouges lors des déglobulisations provoquées par l'hémorragie ou les transfusions de plaquettes à titre plus préventif pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50000 / mm³.

Les instillations intravésicales des molécules suivantes peuvent être efficaces :

- de prostaglandines (PG) (PG E2 (Dinoprostone[®]) ou F2 α (Dinoprost[®])). Le mécanisme d'action dans le contrôle de la CH est mal connu. Les PG E2 (ou F2 α) ont des effets variés sur l'épithélium vasculaire. Elles pourraient notamment entraîner des contractions de la muqueuse et sous-muqueuse des vaisseaux sanguins (vasoconstriction) mais aussi favoriser l'agrégation plaquettaire. Après dilution, le produit est administré directement dans la vessie pendant 4 à 6 heures de manière quotidienne pendant 5 jours. Les effets secondaires sont principalement locaux à type de spasmes vésicaux nécessitant des antispasmodiques ou analgésiques. Des effets systémiques peuvent survenir de façon rare.

- d'aluminium dont le but est la cicatrisation des lésions.

D'autres substances sont actives par voie parentérale :

- l'acide E aminocaproïque (Hémocaprol[®]) stabiliserait la formation des caillots par son action anti-fibrinolytique. Cette drogue peut également être administrée par voie orale ou en instillations intravésicales.
- le facteur XIII (FXIII) (Fibrogamin[®]) tend à être de plus en plus utilisé dans les cas de CH sévères et réfractaires aux traitements conventionnels. Il est injecté de manière ponctuelle ou répétée à chaque apparition du syndrome hémorragique.

Les substances données par voie orale sont :

- les oestrogènes (Prémarin[®], Provames[®]) à fortes doses (5 à 20 mg/jour) comme traitement des CH rebelles.
- l'acide tranexamique (Exacyl[®]), agent anti-fibrinolytique pouvant améliorer le syndrome hémorragique.

L'oxygénothérapie hyperbare est une autre modalité. Elle a tout d'abord été utilisée dans le traitement des cystites radiques. L'irradiation provoque des lésions des petits vaisseaux desquelles résultent des télangiectasies, des hémorragies sous-muqueuses et de la fibrose au niveau des petits muscles et de l'interstitium. La cytologie urinaire chez des patients atteints de CH due au cyclophosphamide est identique à celle des patients atteints de cystite radique. L'oxygénothérapie hyperbare favorise l'angiogénèse pour les tissus irradiés qui ont des capacités diminuées de revascularisation, avec l'aide de facteurs de croissance libérés par les macrophages tissulaires. On peut penser que le mécanisme d'action est similaire dans les CH chimio-induites.

Les anti-viraux sont des traitements spécifiques de la cause. Trois molécules sont surtout utilisées :

- la vidarabine (Vira MP[®], Vira A[®]) est un inhibiteur de l'ADN polymérase virale. Elle est utilisée par voie intraveineuse. L'administration peut également se faire par voie intramusculaire.
- le cidofovir (Vistide[®]) inhibe aussi de manière sélective et compétitive l'ADN polymérase virale. Ses effets secondaires sont l'insuffisance rénale et des troubles hématologiques. Il est surtout actif sur l'ADV. Il est utilisé par voie intraveineuse.

- la ribavirine (Virazole[®]) est active sur les virus à ARN et à ADN. Après avoir pénétré dans les cellules, elle est convertie en dérivés mono, di et triphosphate, qui inhiberaient la synthèse des acides nucléiques viraux. Elle est utilisée par voie orale ou par voie intraveineuse.

Les gestes urologiques peuvent comporter la pose d'une sonde urétrale à double courant et/ou d'un cystocath pour lavage vésical en continu par glyco-colle ou sérum physiologique avec un débit adapté à la gravité de la CH, une cystoscopie pour décaillotage ou électrocoagulation, la pose d'une sonde double J en cas de retentissement sur le haut appareil, voire la cystectomie en cas de saignement incoercible.

C - Analyse statistique

L'analyse statistique univariée pour déterminer les facteurs associés à la survenue d'une CH au cours du temps après la greffe utilise le test du log-rank pour les variables catégorielles et le modèle de régression de Cox univarié pour les variables quantitatives.

Le test du log-rank est également utilisé pour comparer la survie des patients entre les greffes compliquées ou non d'une CH.

L'analyse comparant les caractéristiques des CH précoces et tardives est réalisée grâce au test du Chi² ou au test exact de Fisher en cas de petits effectifs dans une catégorie (astérisque).

Ces facteurs sont les suivants : classe d'âge, sexe, pathologie, types de greffes, types de greffons, nombre de greffes, conditionnement, GVH aiguë et chronique, présence d'une infection virale et microangiopathie thrombotique.

L'analyse multivariée est réalisée à l'aide d'un modèle de régression de Cox. L'analyse multivariée porte sur les résultats qui sont significativement associés au risque $\alpha=0,1$ en analyse univariée.

Le seuil de significativité est fixé à $\alpha=0,05$.

L'analyse est réalisée avec le logiciel SAS version 9.0.

IV - RESULTATS

Soixante-quinze greffes sur 435 se sont compliquées d'une CH soit une incidence de 17,2 %.

A - Caractéristiques des cystites hémorragiques

Elles sont détaillées dans le tableau 2 en fonction de la période de survenue.

Tableau 2 : Caractéristiques des cystites hémorragiques selon la période de survenue

CARACTERISTIQUES		Début précoce ≤ 30j	Début tardif > 30j	TOTAL
Nombre de patients		47	28	75
GRADE	1	0	0	0
	2	18 (38 %)	11 (39 %)	29 (39 %)
	3	19 (41 %)	10 (36 %)	29 (39 %)
	4	10 (21 %)	7 (25 %)	17 (22 %)
DEBUT CH	Moyenne (jours)	15,7	80,5	39,9
	Médiane (jours)	17 (0 à 30)	47 (31 à 781)	24
DUREE CH	Moyenne (jours)	43,3	35,4	40,4
	Médiane (jours)	35 (2 à 180)	24,5 (4 à 130)	30

CH : cystite hémorragique.

1 - Début

Les CH débutent en moyenne 39,9 jours après la greffe avec une médiane à 24 jours.

Une CH est précoce lorsqu'elle survient dans les trente premiers jours après la greffe. Une CH est tardive lorsqu'elle survient 30 jours après la greffe. Dans notre étude, 47 CH (62,6 %) sont précoces et 28 CH (37,4 %) sont tardives.

Les CH précoces débutent en moyenne 15,7 jours après la greffe. La médiane de survenue est à 17 jours avec des extrêmes variant du jour de la greffe 30 jours après la greffe (par définition). Les CH tardives débutent en moyenne 80,5 jours après la greffe. La médiane de survenue est à 47 jours avec des extrêmes variant de 31 à 781 jours. Seulement 3 CH surviennent après 100 jours.

2 - Durée

Les CH durent en moyenne 40,4 jours avec une médiane à 30 jours.

Les CH précoces durent en moyenne 43,3 jours. La médiane de durée est à 35 jours avec des extrêmes variant de 2 à 180 jours.

Les CH tardives durent en moyenne 35,4 jours. La médiane de durée est à 24,5 jours avec des extrêmes variant de 4 à 130 jours.

3 - Grade

Vingt-neuf CH (39 %) sont de grade 2 dont 18 débutent précocement et 11 tardivement.

Vingt-neuf CH (39 %) sont de grade 3 dont 19 débutent précocement et 10 tardivement.

Dix-sept CH (22 %) sont de grade 4 dont 10 débutent précocement et 7 tardivement.

4 - Causes selon la période de survenue

Elles sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Causes des cystites hémorragiques

Causes	CH précoces	CH tardives	Total
Toxique	12 (26 %)	6 (21 %)	18 (24 %)
ENDOXAN	7	4	11
BUSULFAN	2	1	3
ENDOXAN+BUSULFAN	3	1	4
Virale	8 (17 %)	10 (36 %)	18 (24 %)
BKV	7	9	16
ADV+BKV	1	0	1
ADV	0	1	1
Toxique+Virale	23 (49 %)	8 (29 %)	31 (41 %)
ENDOXAN+BKV	11	5	16
BUSULFAN+BKV	1	1	2
ENDOXAN+BUSULFAN+BKV	10	2	12
ENDOXAN+BUSULFAN+BKV+CMV	1	0	1

BKV : poliomavirus de type BK, ADV : adénovirus, CMV : cytomégalovirus.

a - Cystites hémorragiques idiopathiques

Elles sont présumées d'origine « toxique ». Les patients reçoivent un conditionnement avec soit de l'Endoxan[®] soit du busulfan ou les 2 et aucun virus n'est mis en évidence.

Dix-huit CH (24 %) sont d'origine toxique. Elles représentent 26 % des CH précoces et 21 % des CH tardives. Les détails des conditionnements sont dans le tableau n°3.

De plus, 4 CH précoces et 3 CH tardives peuvent être attribuées en partie à du melphalan.

b - Cystites hémorragiques d'origine virale

Dix-huit CH (24 %) sont d'origine virale. Elles représentent 17 % des CH précoces et 36 % des CH tardives. Elles sont presque exclusivement dues au BKV sauf chez un seul patient avec une CH tardive (J138) où la culture ADV dans les urines est positive. Chez un autre patient avec une CH précoce (J4), le même virus est présent dans les urines avec le BKV.

Il faut souligner que la majorité des patients ont du melphalan, 6 patients dans les CH précoces et tous les patients dans les CH tardives.

c - Cystites hémorragiques de cause mixte et d'autres causes

Les patients reçoivent de l'endoxan et/ou du busulfan et un virus est présent dans les urines dans 31 CH (41 %). Elles représentent 49 % des CH précoces et 29 % des CH tardives. Chez un patient conditionné par endoxan et busulfan avec une CH précoce (J2), l'antigénémie CMV est positive avec la culture à BKV.

Un patient présente une CH qui ne peut être attribuée à aucune de ces causes. La CH débute à J780. Elle serait secondaire à la présence d'une sonde urinaire dans un contexte de GVH chronique (fragilité de la paroi vésicale).

d - Comparaison des causes selon la période de survenue

Elles sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des causes selon la période de survenue

	Début précoce ≤ 30j	Début tardif > 30j	TOTAL	p
Nombre de patients	47	28	75	
CONDITIONNEMENT				
ENDOXAN+BUSULFAN±AUTRE	14 (30 %)	4 (14 %)	18 (24 %)	0,04
SANS ENDOXAN+BUSULFAN	33 (70 %)	24 (86 %)	57 (76 %)	
ENDOXAN+ICT±AUTRE	16 (34 %)	8 (29 %)	24 (32 %)	1*
SANS ENDOXAN+ICT	31 (66 %)	20 (71 %)	51 (68 %)	
ENDOXAN+AUTRE	32 (68 %)	13 (46 %)	45 (60 %)	0,06
SANS ENDOXAN	15 (32 %)	15 (54 %)	30 (40 %)	
BUSULFAN+AUTRE	17 (36 %)	6 (21 %)	23 (31 %)	0,18
SANS BUSULFAN	30 (64 %)	22 (79 %)	52 (69 %)	
ICT+AUTRE	22 (47 %)	19 (68 %)	41 (55 %)	0,08
SANS ICT	25 (53 %)	9 (32 %)	34 (45 %)	
ICT+ARACYTINE+MELPHALAN±AUTRE	3 (6 %)	5 (18 %)	8 (11 %)	0,07*
SANS ICT+ARACYTINE+MELPHALAN	44 (94 %)	23 (82 %)	67 (89 %)	
BUSULFAN ≤ 16mg/kg	14 (82 %)	4 (67 %)	18 (78 %)	0,58*
BUSULFAN > 16mg/kg	3 (18 %)	2 (33 %)	5 (22 %)	
SAL	26 (55 %)	16 (57 %)	42 (56 %)	0,88
SANS SAL	21 (45 %)	12 (43 %)	33 (44 %)	
VIRUS				
Infection à CMV	6 (13 %)	7 (25 %)	13 (17 %)	0,21*
Absence infection à CMV	41 (87 %)	21 (75 %)	62 (83 %)	
Maladie à CMV	5 (11 %)	0	5 (7 %)	0,15
Absence maladie à CMV	42 (89 %)	28 (100 %)	70 (93 %)	
Infection à EBV	10 (21 %)	2 (7 %)	12 (16 %)	0,19*
Absence infection à EBV	37 (79 %)	26 (93 %)	63 (84 %)	
Infection à ADV	12 (26 %)	9 (32 %)	21 (28 %)	0,54
Absence infection à ADV	35 (74 %)	19 (68 %)	54 (72 %)	
BKV (urines)	31 (66 %)	17 (61 %)	48 (64 %)	0,65
Absence BKV (urines)	16 (34 %)	11 (39 %)	27 (36 %)	

ICT : irradiation corporelle totale, SAL : sérum antilymphocytaire, CMV : cytomégalovirus, EBV : Ebstein-Barr Virus, ADV : adénovirus, BKV : poliomavirus de type BK, * test exact de Fischer versus test du CHI2.

Différents conditionnements (à base d'alkylants, avec ICT, aracytine et SAL) sont évalués chez les patients avec une CH selon la période de survenue de celle-ci sans tenir compte de la présence ou non d'un virus.

Sur 47 patients présentant une CH précoce, 14 (30 %) reçoivent un conditionnement à base d'Endoxan[®] et de busulfan. Sur 28 patients présentant une CH tardive, 4 (14 %) reçoivent le même conditionnement. La différence est statistiquement significative ($p=0,04$). **Un conditionnement à base d'Endoxan[®] et de busulfan favorise la survenue d'une CH précoce.**

Pour les autres conditionnements, il n'y a pas de différence statistiquement significative en particulier pour les conditionnements à base de busulfan quelles que soient les doses utilisées. Cependant sur 47 patients présentant une CH précoce, 32 patients (68 %) reçoivent un conditionnement à base d'Endoxan[®]. Sur 28 patients présentant une CH tardive, 13 (46 %) reçoivent le même conditionnement. La différence n'est pas statistiquement significative mais un conditionnement à base d'Endoxan[®] favoriserait la survenue de CH précoces ($p=0,06$).

En ce qui concerne les infections virales parmi les patients avec une CH, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la survenue d'une CH précoce ou tardive et la présence d'une infection ($p=0,21^*$) ou d'une maladie à CMV ($p=0,15$), d'une infection à EBV ($p=0,19^*$) ou à ADV ($p=0,54$).

Le BKV n'est recherché que chez les patients avec CH. Il est présent chez 48 (64 %) d'entre eux (patients avec un conditionnement à risque inclus). Cependant la différence n'est pas statistiquement significative selon la période de survenue ($p=0,65$). La recherche est effectuée par culture (38 prélèvements positifs sur 60) dans les CH survenues avant janvier 2005. Depuis cette date, 15 patients ont eu une recherche de BKV par PCR qualitative avec un résultat positif à 10 reprises.

Nous constatons qu'il est très difficile d'établir une cause précise à la CH puisque plus de 40 % des CH surviennent chez des patients ayant reçu un conditionnement à risque avec un BKV positif.

B - Facteurs de risque de CH

1 - Analyse univariée

Elle est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Incidence cumulative de CH selon les caractéristiques de la greffe

		Nbre de greffes	CH	p
EFFECTIF		435	75	
SEXE	Masculin	255	50 (20 %)	0,14
	Féminin	180	25 (14 %)	
AGE (années)	Moyenne	22,9	23,4	
	Médiane	19,2 (0,2-64,4)	19,8 (2,9 à 49,3)	
< 4		56	1 (2 %)	0,08
[4-8[59	7 (12 %)	
[8-18[93	26 (28 %)	
≥ 18		227	41 (18 %)	
< 8		115	8 (7 %)	0,11
[8-18[93	26 (28 %)	
≥ 18		227	41 (18 %)	
< 18		208	34 (16 %)	0,91
≥ 18		227	41 (18 %)	
PATHOLOGIE	Haut risque	218	44 (20 %)	0,04
	Bas risque	217	31 (14 %)	
Hémopathie maligne		362	63 (17 %)	0,1
Tumeur solide		12	2 (17 %)	
Pathologie non maligne		61	10 (16 %)	
TYPE DE GREFFE				0,12
MOELLE+CSP		391	70 (18 %)	
APPARENTEE		271	41 (15 %)	
	Compatible	259	40	
	Incompatible	12	1	
NON APPARENTEE		120	29 (24 %)	
	Compatible	81	17	
	Incompatible	39	12	
SANG PLACENTAIRE		44	5 (11 %)	
Moelle ou CSP		391	70 (18 %)	
Sang placentaire		44	5 (11 %)	
Moelle ou CSP apparentée		271	41 (15 %)	0,77
Moelle ou CSP non apparentée		120	29 (24 %)	
NUMERO DE LA GREFFE	1	359	57 (16 %)	0,61
	2	61	14 (23 %)	
	3	15	4 (27 %)	

(Tableau 5 suite)

	Nbre de greffes	CH	p
CONDITIONNEMENT			
Atténué	123	19 (15 %)	0,14
Myéloablatif	312	56 (18 %)	
ENDOXAN+BUSULFAN±AUTRE	92	18 (20 %)	<0,001
SANS ENDOXAN+BUSULFAN	343	57 (17 %)	
ENDOXAN+ICT±AUTRE	146	24 (16 %)	0,25
SANS ENDOXAN+ICT	289	51 (18 %)	
ENDOXAN+AUTRE	251	45 (18 %)	0,04
SANS ENDOXAN	184	30 (16 %)	
BUSULFAN+AUTRE	120	23 (19 %)	0,02
SANS BUSULFAN	315	52 (17 %)	
ICT+AUTRE	246	41 (17 %)	0,35
SANS ICT	189	34 (18 %)	
ICT+ARACYTINE+MELPHALAN±AUTRE	49	8 (16 %)	0,14
SANS ICT+ARACYTINE+MELPHALAN	386	67 (17 %)	
BUSULFAN ≤ 16mg/kg	66	18 (27 %)	0,35
BUSULFAN > 16mg/kg	54	5 (9 %)	
SAL	200	42 (21 %)	0,4
SANS SAL	235	33 (14 %)	
GVH AIGUE ≥ grade 2	230	49 (21 %)	0,38
GVH AIGUE < grade 2	205	26 (13 %)	
GVH AIGUE ≥ grade 3	49	14 (29 %)	0,56
GVH AIGUE < grade 3	386	61 (16 %)	
GVH CHRONIQUE	154	42 (27 %)	<0,001
ABSENCE GVH CHRONIQUE	186	24 (13 %)	
Infection à CMV	81	13 (16 %)	0,49
Absence infection à CMV	354	62 (18 %)	
Maladie à CMV	23	5 (22 %)	0,84
Absence maladie à CMV	412	70 (17 %)	
Infection à EBV	32	12 (38 %)	0,08
Absence infection à EBV	403	63 (16 %)	
Infection à ADV	75	21 (28 %)	0,43
Absence infection à ADV	360	54 (15 %)	
MAT	33	9 (27 %)	0,48
Absence MAT	402	66 (16 %)	

CSP : cellules souches périphériques, ICT : irradiation corporelle totale, SAL : sérum antilymphocytaire, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, CMV : cytomégalovirus, EBV : Epstein-Baar Virus, ADV : adénovirus, MAT : maladie angiothrombotique.

En analyse univariée, les facteurs de risque significatifs de CH sont **une pathologie à haut risque** ($p=0,04$), **un conditionnement à base d'Endoxan[®] et de busulfan** ($p<0,001$), **à base d'Endoxan[®]** ($p=0,04$), **à base de busulfan** ($p=0,02$) et **la présence d'une GVH chronique** ($p<0,001$).

Nous pouvons souligner que l'âge n'est pas un facteur de risque de CH ($p=0,08$) mais 28 % des patients âgés de 8 à 18 ans présentent une CH. Le fait de recevoir un greffon de moelle ou de CSP versus du sang placentaire favoriserait la survenue d'une CH ($p=0,09$). Enfin, l'infection à EBV pourrait être incriminée ($p=0,08$).

2 - Analyse multivariée

Elle est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Facteurs de risque de CH (analyse multivariée)

Variables	p
Pathologie haut risque/bas risque	0,14
ENDOXAN+BUSULFAN	0,09
ENDOXAN	0,87
BUSULFAN	0,46
GVH chronique	0,15

GVH : maladie du greffon contre l'hôte.

En analyse multivariée, nous n'avons pas mis en évidence de facteur de risque significatif.

3 - Facteurs de risque en fonction de la période de survenue

Ils sont détaillés dans le tableau 7.

Tableau n°7 : Comparaison des caractéristiques et des facteurs de risque selon la période de survenue

		Début précoce < 30j	Début tardif > 30j	TOTAL	p
Nombre de patients		47	28	75	
GRADE	1	0	0	0	0,83
	2	18 (38 %)	11 (39 %)	29 (39 %)	
	3	19 (41 %)	10 (36 %)	29 (39 %)	
	4	10 (21 %)	7 (25 %)	17 (22 %)	
DUREE CH	Moyenne (jours)	43,3	35,4	40,4	0,9
	Médiane (jours)	35 (2 à 180)	24,5 (4 à 130)	30	
SEXE	Masculin	30 (64 %)	20 (71 %)	50 (67 %)	0,5
	Féminin	17 (36 %)	8 (29 %)	25 (33 %)	
AGE	Enfants	17 (36 %)	17 (61 %)	34 (45 %)	0,04
	Adultes	30 (64 %)	11 (39 %)	41 (55 %)	
PATHOLOGIE	Haut risque	23 (49 %)	21 (75 %)	44 (59 %)	0,03
	Bas risque	24 (51 %)	7 (25 %)	31 (41 %)	
Hémopathies malignes		36 (80 %)	27 (96 %)	63 (86 %)	0,08*
Pathologies non malignes		9 (20 %)	1 (4 %)	10 (14 %)	
GREFFE	M ou CSP apparentées	30 (68 %)	11 (42 %)	41 (59 %)	0,03
	M ou CSP non apparentées	14 (32 %)	15 (58 %)	29 (41 %)	
NOMBRE DE GREFFES	1	36 (77 %)	21 (75 %)	57 (76 %)	0,91*
	2	8 (17 %)	6 (21 %)	14 (19 %)	
	3	3 (6 %)	1 (4 %)	4 (5 %)	
GVH AIGUE ≥ grade 2		27 (57 %)	22 (79 %)	49 (65 %)	0,06
GVH AIGUE < grade 2		20 (43 %)	6 (21 %)	26 (35 %)	
GVH AIGUE ≥ grade 3		8 (17 %)	6 (21 %)	14 (19 %)	0,64
GVH AIGUE < grade 3		39 (83 %)	22 (79 %)	61 (81 %)	
GVH CHRONIQUE		28 (65 %)	14 (61 %)	42 (64 %)	0,73
ABSENCE GVHC ou avant J100		15 (35 %)	9 (39 %)	24 (36 %)	
MAT		4 (9 %)	5 (18 %)	9 (12 %)	0,28*
Absence MAT		43 (91 %)	23 (82 %)	66 (88 %)	

M ou CSP : moelle ou cellules souches périphériques, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, MAT : microangiopathie thrombotique.

La sévérité et la durée de la CH ne sont pas différentes entre les deux groupes.

Les enfants présentent significativement plus de CH tardives que de CH précoces (p=0,04).

Les patients greffés pour une pathologie à haut risque présentent significativement plus de CH tardives que de CH précoces (p=0,03). Les patients ayant reçu une greffe de moelle ou CSP

non apparentée présentent significativement plus de CH tardives que de CH précoces (p=0,03).

Les patients avec une GVH aiguë présenteraient plus de CH tardives (p=0,06), alors que ce n'est pas le cas pour la GVH chronique.

C - Traitements

Ils sont répertoriés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Principaux traitements des CH

TRAITEMENTS	CH précoce	CH tardive	Total (patients)
Hyperhydratation seule	14	10	24 (32 %)
Ditropan®	15	3	18 (24 %)
Lasilix®	4	2	6 (8 %)
Transfusions CGR	12	7	19 (25,3 %)
Lavage vésical	17	14	31 (41,3 %)
Cystocath	2	5	7 (9,3 %)
Cystoscopie	10	6	16 (21,3 %)
Sondes urétérales double J	2	0	2 (2,7 %)
Facteur XIII	10	3	13 (17,3 %)
Facteur VIIa	1	0	1 (1,3 %)
Prostaglandines (Instillation)	5	6	11 (14,7 %)
Aluminium (Instillation)	1	0	1 (1,3 %)
Hémocaprol®	0	1	1 (1,3 %)
Exacyl®	1	0	1 (1,3 %)
Prémarin® / Provames®	3	1	4 (5,3 %)
Vidarabine	3	2	5 (6,7 %)
Cidofovir	8	2	10 (13,3 %)
Cidofovir intravésical	0	1	1 (1,3 %)
Ribavirine	1	2	3 (4 %)
Oxygénothérapie hyperbare	1	1	2 (2,7 %)
Cystectomie	2	1	3 (4 %)

CGR : concentré de globules rouges.

Vingt-quatre patients (32 %) bénéficient d'une hyperhydratation seule avec ajout de Lasilix® à 6 reprises (8 %).

Un traitement symptomatique à base de Ditropan® est utilisé à 18 reprises (24 %).

Un support transfusionnel par CGR est nécessaire à 19 reprises (25,3 %) en raison d'une déglobulisation importante attribuée à la CH.

Trente et un patients (41,3 %) ont une prise en charge urologique avec pose d'une sonde urétrale à double courant et/ou pour 7 patients (9,3 %) pose d'un cystocath pour lavage vésical (au sérum physiologique ou au glycoColle). Ces gestes sont suivis chez 16 patients (21,3 %) d'une cystoscopie de décaillotage. Deux patients (2,7 %) ont une prise en charge plus intensive, avec pose de sondes urétérales double J. Ces 2 patients sont traités pour une CH précoce de grade 4. La cystectomie est pratiquée chez l'un de ces 2 patients à J112 avec urétérostomie cutanée bilatérale et chez un autre patient (même technique chirurgicale) à J80 pour une CH tardive de grade 4. Les deux patients sont décédés rapidement de rechute de leur maladie. Un autre patient est cystectomisé plus de 18 mois après la greffe (capacité vésicale réduite) après avoir été traité par de nombreuses séances d'oxygénothérapie hyperbare.

Des traitements plus spécifiques sont pratiqués.

Des instillations intravésicales de prostaglandines sont faites chez 11 patients (14,7 %). Un patient reçoit des instillations intravésicales de PG E1 qui sont inefficaces. Deux patients reçoivent des instillations intravésicales de PG E2. Pour l'un l'efficacité est partielle avec présence de douleurs sus-pubiennes sévères, pour l'autre le traitement ne permet pas d'amélioration et le patient est cystectomisé à distance. Six patients ont des instillations intravésicales de PG F2 α avec une inefficacité pour 3 patients dont 1 qui a été cystectomisé, une efficacité transitoire pour 1 patient (après 7 jours de traitement) et une efficacité pour 2 patients (après 5 et 7 jours de traitement). Enfin 1 patient reçoit des instillations intravésicales de PG E2 puis PG F2 α avec un résultat partiel et 1 patient reçoit les 3 molécules avec une efficacité difficile à préciser. A noter que ces traitements sont utilisés entre 1990 et 1997.

Des lavages intravésicaux à l'aluminium sont faits chez 1 patient (1,3 %) à 2 reprises (pendant 3 puis 2 jours consécutifs) en 1997. L'amélioration est transitoire c'est pourquoi le patient bénéficie d'autres traitements (prostaglandines).

Des injections intraveineuses d'acide E aminocaproïque (Hémocaprol[®]) sont pratiquées chez 1 patient (1,3 %) avec une efficacité partielle et une absence d'effet indésirable.

Le facteur XIII (tableau 9) est utilisé chez 13 patients (17,3 %).

Tableau 9 : Caractéristiques des patients traités par FXIII

N°	Sexe / Age	Grade CH	Début CH	Durée CH (j)	Cause CH	Autres ttt	Nbre doses	CH / FXIII (j)	Intervalle doses (j)	Efficacité
1	M / 29	3	tardive	90	BKV	Ditropan® cystoscopie	4	20	15 à 21	non
2	M / 21	3	précoce	30	mixte	cidofovir	1	17	*	oui
3	M / 37	4	précoce	90	mixte	lavages vésicaux cystoscopie	2	23	21	non
4	M / 18	4	précoce	62	mixte	Ditropan®	3	12	15	oui
5	M / 17	4	tardive	38	autre	lavages vésicaux cystoscopie	1	25	*	oui
6	F / 18	4	précoce	122	BKV	Ditropan® lavages vésicaux cystoscopie CGR cidofovir FVIIa	2	4	7	non
7	F / 24	2	précoce	60	mixte	lavages vésicaux	6	2	7 à 21	oui
8	M / 57	3	précoce	33	BKV	Ditropan® lavages vésicaux cidofovir	3	7	7	oui
9	F / 23	4	précoce	180	mixte	Ditropan® lavages vésicaux cystoscopie CGR cidofovir Provames® O ₂ hyperbare cystectomie	4	14	7 à 15	non
10	F / 48	2	précoce	11	toxique	*	1	5	*	oui
11	F / 15	3	précoce	65	mixte	cidofovir	4	28	7	non
12	M / 51	3	précoce	27	toxique	lavages vésicaux	3	7	7	oui
13	M / 20	3	tardive	25	mixte	lavages vésicaux cidofovir intrav.	1	6	*	non

Age en années, autres ttt : traitements administrés au patient avec le FXIII, nbre doses : nombre total de doses de FXIII administrées, CH / FXIII (j) : délai en jours entre le début de la CH et l'administration du FXIII, intervalle doses (j) : délai en jours entre chaque dose de FXIII, O₂ hyperbare : oxygénothérapie hyperbare, cidofovir intrav. : cidofovir intravésical.

Les CH sont majoritairement à début précoce et sévères (grade 3 ou 4 sauf chez 2 patients avec une CH de grade 2). Les patients reçoivent entre 1 et 6 doses de FXIII. Il est toujours administré pour la première fois dans le mois suivant la CH. Le délai entre chaque dose est de 1 à 3 semaines. Ce traitement est efficace chez 7 patients (54 %) dont 3 après une seule dose. Les dosages de FXIII ne sont pas réalisés.

Le facteur VII est utilisé chez 1 patient (1,3 %) avec une CH de grade 4. Une seule injection est pratiquée sans résultat.

Quatre patients (5,3 %) bénéficient d'un traitement par oestrogènes per os. Deux patients ont du Prémairin® par voie orale. Dans un cas, il est administré pendant une dizaine de jours avec augmentation progressive des doses permettant une amélioration transitoire des symptômes. Dans l'autre cas on ne peut juger ni de son efficacité ni de sa tolérance car il est administré pendant 2 jours. Le Provames® est utilisé avec d'autres traitements chez 2 patients avec une CH de grade 4, respectivement pendant 1 mois et pendant 12 jours sans succès.

Un patient (1,3 %) a un traitement par acide tranexamique (Exacyl®) per os en une dose qui permet une amélioration rapide de la CH de grade 3 dont il est atteint.

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée chez 2 patients (2,7 %). Le premier reçoit ce traitement pour une CH tardive de grade 4, réfractaire à de nombreux traitements, avec virurie BKV positive. Mais une seule séance de 90 minutes a lieu, le patient étant décédé les jours suivants. Le deuxième reçoit ce traitement pour une CH de grade 4 réfractaire au F XIII, Provames® et cidofovir. Le traitement est débuté après 140 jours d'évolution de la CH. Trente séances sont réalisées sur 70 jours. Une cautérisation de la vessie est nécessaire après 14 séances. La CH s'amende par la suite avec poursuite de l'oxygénothérapie hyperbare. Les séquelles sont un volume vésical réduit avec pollakiurie. Des injections de toxine botulinique sont pratiquées au niveau vésical à 2 reprises avec un résultat médiocre. Une cystectomie est donc réalisée.

Trois traitements antiviraux sont prescrits aussi bien dans les CH précoces que tardives.

La vidarabine est utilisée chez 5 patients (6,7 %) à 4 reprises par voie intraveineuse et à 1 reprise par voie intramusculaire. Chez 4 d'entre eux la recherche de BKV dans les urines est positive. Le traitement est inefficace dans tous les cas.

Le cidofovir est utilisé chez 10 patients (13,3 %). Neuf patients sont traités pour une CH à BKV dont 1 patient chez lequel l'antigénémie CMV est positive dans les urines dans le cadre d'une infection à CMV traitée initialement par foscavir. Un patient est traité pour une CH à ADV sans résultat. On note une amélioration des symptômes chez 3 patients sans qu'il soit possible de conclure à une efficacité virologique par manque de résultats sur les cultures de BKV.

Un patient (1,3 %) reçoit 8 instillations intravésicales de cidofovir dans le cadre d'une CH à BKV. Il développe une insuffisance rénale aiguë puis chronique terminale. Il est dialysé.

La ribavirine est utilisée chez 3 patients (4 %) chez lesquels la recherche de BKV dans les urines est positive. On note une amélioration clinico-virologique pour 1 patient après 2 injections de Virazole® par voie intraveineuse.

D - Evolution

Elle est donnée dans le tableau 10 et la figure 1.

Tableau 10 : Suivi (en années)

	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Maximum
Absence de CH	360	3,61	4,3	1,54	16,77
CH	75	3,92	4,89	1,77	16,95

CH : cystite hémorragique.

Dans le groupe des patients sans CH, la moyenne et la médiane de suivi sont respectivement de 3,61 et 1,54 ans.

Dans le groupe des patients avec une CH, la moyenne et la médiane de suivi sont respectivement de 3,92 et 1,77 ans.

Survie (%)

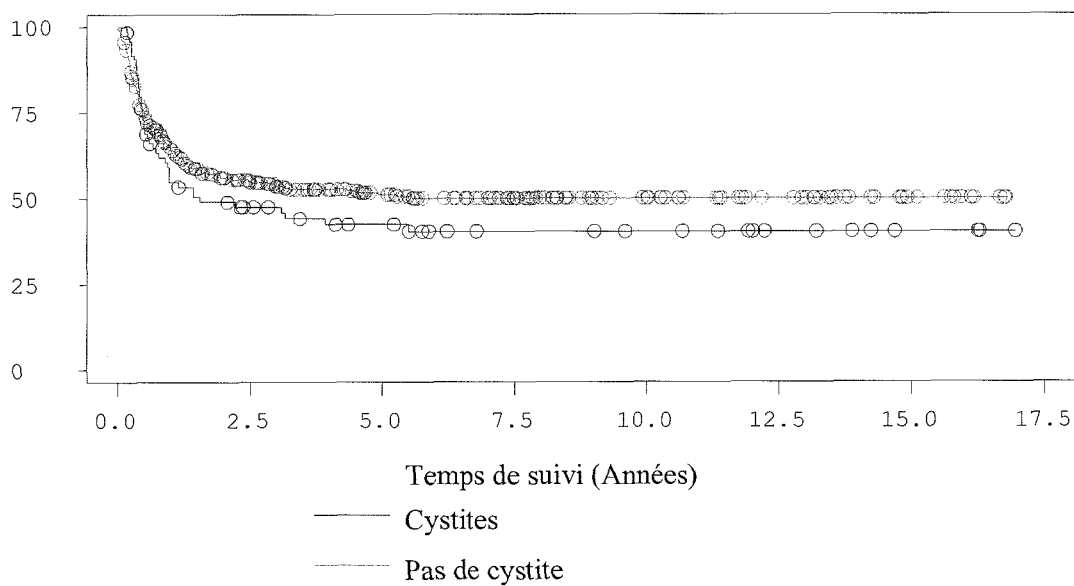


Figure 1 : Survie en rémission complète à 17 ans

Le taux de survie en rémission complète (RC) à 17 ans après une greffe non compliquée d'une CH est de 54,4 %. Le taux de survie en RC à 17 ans après une greffe compliquée d'une CH est de 44 %. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,25$). Le taux de survie en RC à 17 ans pour l'ensemble de la population étudiée est de 52,6 %.

A partir de 4 ans après la greffe, nous notons un plateau sur les 2 courbes.

Quarante patients atteints de CH sont décédés après la greffe. Six patients avaient encore une CH lors de leur décès mais aucun n'est décédé de la CH. Les causes de décès sont les suivantes : une rechute pour 15 patients, une infection pour 10 patients, une GVH chronique pour 6 patients, une GVH aiguë pour 3 patients, une pneumopathie interstitielle pour 3 patients, un rejet pour 2 patients, une MAT pour 1 patient.

V - DISCUSSION

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 17 années qui comprend l'analyse de dossiers de patients afin d'établir des facteurs qui favorisent la survenue d'une CH après la greffe. L'interprétation des résultats doit être prudente. Le caractère rétrospectif de l'étude avec l'analyse de dossier peut engendrer des erreurs. De plus, la prise en charge des patients, notamment les conditionnements, les complications infectieuses et leur traitement ont évolué au cours du temps.

Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature. En effet de nombreuses séries sur la CH après la greffe de CSP sont publiées (annexe 1). Elles ne concernent pas toujours une population identique à la nôtre. Notre population est mixte avec des enfants et des adultes et ne comprend que des allogreffes. L'effectif semble correct au vu de celui des autres publications.

A - Caractéristiques des cystites hémorragiques

Dans notre étude, l'incidence de la CH est identique à celle de deux études (14, 39) qui trouvent respectivement des résultats à 17 % et 18 %. La population étudiée est similaire, à savoir des enfants et des adultes allogreffés. Elle varie cependant de 4 % à 76 % dans la littérature.

La plus faible incidence est trouvée dans une étude pédiatrique italienne (1) sans que les auteurs n'avancent d'explication. Les incidences proches de 10 % voire moins (40) sont plutôt celles des études exclusivement pédiatriques (5, 12). Une hypothèse est la prise en compte d'autogreffes (6, 11, 41). L'étude pédiatrique de Brugières *et al.* (4) comprend uniquement des autogreffes. L'incidence est faible à 6,5 %.

Des incidences plus élevées sont notées (7, 9, 42) mais sans dépasser les 30 %. De rares études mettent en évidence des chiffres importants respectivement à 53 % ou 76 % selon que le mesna est utilisé ou non (2).

L'incidence peut donc varier entre les études selon différents critères, en particulier l'âge des sujets ou la proportion d'autogreffes mais aussi les critères de définition de la CH.

En effet, nous avons écarté les CH de grade 1 (hématurie microscopique) qui ne se distinguent pas cliniquement des autres causes d'hématurie. Certaines études (5-9, 42-44) en tiennent

compte. Les proportions de patients atteints d'hématurie microscopique peuvent parfois atteindre les deux tiers.

Les critères de gradation des CH sont très différents dans la littérature ce qui rend difficile toute comparaison sur la sévérité de la CH. Notre gradation est cependant proche de celle de quelques études (7, 9, 40, 43, 45). Certains auteurs (5, 6, 8, 11-14, 46, 47) classent les CH selon une gravité moyenne, modérée ou sévère.

Des équipes ont cherché des facteurs qui pourraient intervenir sur la sévérité de la CH. Une équipe (45) compare les CH après conditionnement soit atténué, soit myéloablatif sans trouver de différence sur la sévérité de la CH entre les deux groupes. Une autre équipe (7) constate que parmi les quatre cas de CH de grade 4, trois sont survenus chez des patients ayant reçu une greffe de sang placentaire.

La définition entre CH précoce et tardive n'est pas universelle.

Beaucoup d'auteurs (5, 10, 13, 14) ont pris pour limite 48 heures à 72 heures après le conditionnement. C'est le moment où l'excrétion de l'acroléine est maximum dans les urines (48) si le conditionnement a comporté de l'Endoxan®. Notre choix de 30 jours permet de diviser les CH comme survenant, plus ou moins, avant ou après la sortie d'aplasie.

Comme dans notre étude, d'autres ont pris une limite tardive, respectivement 21 jours (9) et 60 jours (12). Notre étude comporte une grande proportion de CH précoces (63 %) pouvant s'expliquer en partie par une limite de « définition » à 30 jours.

Nos valeurs pour le début et la durée de la CH sont conformes à celles de beaucoup d'études (1, 7-10, 41) dans lesquelles la médiane de début est d'environ 22 à 25 jours et la médiane de durée d'environ 30 jours. De plus dans notre série, les CH après J100 sont rares. Cette donnée est trouvée par El-Zimaity *et al.* (7). Un cas de CH sur 32 survient après J100.

Mais d'autres équipes ont des résultats différents. Dans une étude pédiatrique (13), les CH débutent très précocement (médiane à 16 jours) et la durée est courte (médiane à 8 jours) mais les auteurs pensent que l'incidence des CH tardives est sous-estimée car elles sont peu nombreuses (3 contre 8 CH précoces). En effet, le suivi n'est que de 28 jours après la greffe et aucune recherche virale n'est effectuée. Dans une étude (44) ne comportant que des greffes de sang placentaire, les CH ont également tendance à débiter tôt (médiane à 19 jours) et à avoir une durée courte (médiane à 16 jours).

A l'inverse, deux équipes japonaises (22, 46) ont des CH à début tardif car elles ne prennent en compte que des CH tardives d'origine virale. Peinemann *et al.* (40) soulignent que les CH débute tardivement (médiane à 40 jours). Selon eux, la plupart de leurs patients ne présente pas de CH (incidence faible) car ils ont pratiqué de manière stricte l'alcalinisation des urines et l'utilisation du mesna. Neuf patients ont une CH malgré ces mesures dont un seul patient une CH précoce. Dans leur étude, le busulfan à forte dose est significativement associé à la CH. Des cas de CH tardives associées au cyclophosphamide sont rapportés (49). Hale *et al.* (12) trouvent une médiane de début élevée avec une CH survenue 347 jours après la greffe et une médiane de durée longue (73 jours) avec une CH qui a duré 619 jours. La durée la plus longue de notre étude est 180 jours.

Une seule publication mentionne un facteur influençant la durée de la CH. Yamamoto *et al.* (45) rapportent une durée significativement plus courte dans le groupe avec un conditionnement atténué par rapport au groupe avec un conditionnement myéloablatif. Il n'y a pas de différence pour le début de la CH entre les 2 groupes.

B - Facteurs de risque

Les deux principaux facteurs favorisant la survenue d'une CH sont le conditionnement et les virus. L'Endoxan[®] entraîne communément des CH de survenue précoce et le BKV entraîne des CH de survenue tardive. Ces postulats sont cependant à nuancer. De plus, d'autres facteurs sont parfois impliqués.

1 - Conditionnement

Dans notre étude en analyse univariée, les conditionnements à base d'Endoxan[®], busulfan et ceux associant les deux drogues favorisent la survenue d'une CH. Seule l'association des deux alkylants joue un rôle sur le moment de survenue de la CH en favorisant plus particulièrement les CH précoces. Quelques auteurs incriminent ces drogues. Pour Sencer *et al.* (8), l'Endoxan[®] est un facteur de risque en analyse multivariée malgré l'utilisation du mesna, l'hyperhydratation et les mictions fréquentes. Ils citent également le cas particulier des patients transplantés pour aplasie médullaire conditionnés par haute dose d'Endoxan[®] et ICT qui ont significativement un taux plus élevé de CH que ceux transplantés pour hémopathies malignes. Pour Brugières *et al.* (4), l'Endoxan[®] est un facteur de risque en analyse univariée. Pour cette équipe l'ajout de busulfan n'est pas significativement associé à

la survenue d'une CH mais il accroît sa fréquence et sa sévérité. Cependant dans une seule étude (14), l'Endoxan[®] est un facteur de risque (en analyse univariée) de CH précoce (définie comme survenant dans les 48 heures après son administration) tout comme l'administration de busulfan et des deux drogues combinées.

Par ailleurs, en plus de son implication précocement après la greffe, il peut être la cause de CH tardives. Il favoriserait des lésions de la muqueuse vésicale qui serait alors plus sensible aux virus (41). L'endoxan[®] augmente significativement le risque de CH que ce soit avant ou après J100. De plus ce risque est encore plus élevé lorsqu'un conditionnement à base d'Endoxan[®] est associé avec une GVH aiguë et une GVH chronique. Les auteurs suggèrent que la CH n'est pas seulement induite par les effets toxiques de la drogue mais aussi que les lésions sont aggravées secondairement par la GVH (50).

Le busulfan accroît de façon significative le risque de CH (6, 11). Il induit des atypies épithéliales prédisposant aux infections virales et aux CH tardives (5). Les doses administrées sont de 16 mg/kg (5) voire supérieures (40). Dans notre série, la posologie n'intervient pas.

Comme dans notre étude, l'association Endoxan[®] et busulfan est à risque. Elle induit significativement plus de CH que l'association ICT et Endoxan[®] (51).

Le rôle de la prophylaxie utilisée lors de l'administration de l'Endoxan[®] est à discuter. L'utilisation du mesna et l'irrigation vésicale peuvent être la cause de CH (14). L'irrigation vésicale est mal tolérée et difficile à mettre en place chez les enfants. Elle entraînerait un risque de lésions urétrales à cause du cathéter et favoriserait alors les infections. Le mesna aurait un effet pharmacologique synergique avec le busulfan.

A l'inverse, une étude randomisée (52) montre que l'hyperhydratation et le mesna sont d'efficacité identique dans la prévention de la CH. L'incidence de l'hématurie macroscopique dans le groupe traité par mesna par rapport au groupe ayant reçu une diurèse forcée est significativement plus faible dans une autre étude randomisée prospective (53). Pour des auteurs japonais (22), l'absence de mesna est un facteur de risque de CH. Il faut souligner que cette équipe n'étudie que les CH qui surviennent plus de 10 jours après la greffe afin d'exclure les CH liées au conditionnement. Pour 491 patients thalassémiques conditionnés par Endoxan[®] et busulfan, l'irrigation vésicale versus une absence de prophylaxie diminue significativement l'incidence de la CH et sa sévérité (47).

Enfin, certains auteurs ont mis en évidence l'impact du traitement reçu avant la greffe. Ils montrent que l'irradiation vésicale et l'Endoxan[®] associés probablement à d'autres drogues

sont délétères chez leurs patients (4, 13). Il est donc intéressant de considérer ces patients comme étant plus à risque de CH et peut être d'envisager des mesures de protection plus importantes lors du conditionnement comme une hyperhydratation ou une utilisation du mesna plus prolongées.

2 - Infections virales

Dans notre étude, le BKV n'est recherché que chez les malades avec une CH ce qui rend difficile les comparaisons avec la littérature. La virurie BKV est positive chez 48 patients sur 75 (64 %) ayant présenté une CH. La recherche du virus a été effectuée par culture pour 60 patients (38 prélèvements positifs soit 63 %) et par PCR urinaire pour 15 d'entre eux (10 prélèvements positifs soit 67 %).

Différentes méthodes de détection du BKV comme les sérologies, la microscopie électronique, la culture cellulaire ou la PCR sont répertoriées (54-56). Depuis janvier 2005 dans notre centre, la recherche du virus par PCR qualitative a remplacé la culture. La microscopie électronique met en évidence des particules virales intranucléaires, intracytoplasmiques et extracellulaires (57) et est peu spécifique (58). Le seuil de détection initialement élevé (10^6 à 10^7 virus/ml) est abaissé (10^4 à 10^5 virus/ml) grâce à des techniques de concentration (59).

Whiley *et al.* (60) comparent l'utilisation de la PCR conventionnelle et de la PCR en temps réel pour la recherche du BKV et du poliomavirus de type JC. Les deux techniques présentent les mêmes sensibilité et spécificité. La PCR en temps réel permet d'obtenir les résultats trois fois plus rapidement avec un temps de manipulation réduit.

McNees *et al.* (61) décrivent la technique de PCR en temps réel dont la sensibilité est 10 à 100 fois plus grande que celle de la PCR conventionnelle. Elle permet notamment la quantification des génomes viraux par rapport au nombre de cellules et l'évaluation de l'efficacité des antiviraux tel que le cidofovir.

Priftakis *et al.* (38) décrivent également une méthode de PCR en temps réel, sur laquelle s'est basée l'équipe de Nancy qui présente certains avantages. Elle est spécifique pour le BKV par l'utilisation d'amorces de la région codante LT (BKV) à l'inverse de Biel *et al.* (62) qui utilisent des amorces de la région codante VP1 (BKV et JCV). De plus cette détection de la région codante VP1 n'est pas toujours possible par PCR alors que le BKV est présent. Cette technique est rapide, reproductible et comporte un faible risque de contamination par rapport

à une PCR qualitative. Une équipe (63) préconise l'utilisation complémentaire de la PCR qualitative en cas de résultats négatifs. La quantification d'une virurie BKV peut permettre d'initier un traitement précoce de la CH. Le seuil retenu est de 10^4 copies/ μ L d'urines avec le risque de traiter des patients qui ne développeront pas de CH. Dans notre étude, ce risque est nul car nous recherchons le BKV uniquement par PCR qualitative en cas de signes cliniques de CH.

Dans l'analyse d'Arthur *et al.* (34), 47 % des patients greffés et 80 % des patients avec une CH excrètent du BKV dans les urines (sérologie). La survenue d'une CH est quatre fois plus fréquente chez ceux avec une virurie BKV positive. Plus précisément, l'excrétion du BKV précède ou coïncide avec le début de la CH dans 50 % des cas, sans dépasser 14 jours après le début dans les autres cas. Elle se produit uniquement chez les patients séropositifs avant la greffe indiquant que la virurie BKV est une réactivation d'une infection à BKV latente. Ces valeurs sont élevées mais toute virurie BKV chez un patient greffé ou chez un patient avec une CH n'est pas synonyme de CH à BKV. De plus, le BKV peut être impliqué dans la CH avec d'autres facteurs. Dans une étude pédiatrique (40), 100 % des patients avec une CH ont une virurie BKV positive mais le seul facteur de risque de CH en analyse univariée est un conditionnement par busulfan. Le busulfan altère la muqueuse vésicale, favorisant la réplication du virus.

Normalement l'incidence de la virurie BKV chez les patients avec une CH est plus faible que celle trouvée chez l'ensemble des patients greffés. En effet, l'incidence globale varie de 40 % (64) à 100 % (65, 66) lorsque le BKV est mis en évidence par PCR. Mais seulement 25 % à 40 % de ces patients vont respectivement développer une CH.

La forte immunosuppression (37) qui résulte de la transplantation permet une augmentation de la réplication virale. Lorsque cette réplication atteint le niveau de 10^{10} copies/jour, le BKV est responsable d'une lyse cellulaire uroépithéliale se traduisant par une hématurie. L'accumulation du BKV conduit à une réponse immunologique. Les cellules uroépithéliales sont détruites par les cellules immunocompétentes après la sortie d'aplasie. Cette phase de destruction cellulaire est plus sévère que l'effet cytopathique ce qui entraîne des CH plus graves. La CH est donc due à une réaction immunologique dirigée contre la muqueuse vésicale médiée par les cellules T immunocompétentes du donneur en réponse à une stimulation virale persistante. Cependant d'autres facteurs de risque interviennent puisque en particulier, la CH survient dans un grand intervalle (jusqu'à 2 mois) par rapport au pic de virurie BKV. D'une part, la virurie BKV ne serait pas suffisante à elle seule pour entraîner

une CH. La déplétion en cellules T peut interférer sur le développement d'une CH. Vingt et un patients sur 58 qui reçoivent du Campath® présentent une virurie BKV et 4 une CH. Aucun patient ne présente de CH parmi ceux ayant reçu un conditionnement atténué même avec une virurie BKV prolongée (58).

D'autre part, le modèle de reconstitution immune ne serait pas non plus toujours valable. Dans une étude (67), quatre patients développent une CH tardive avec un taux de lymphocytes sanguins à moins de $100/\text{mm}^3$. Dans une autre publication (68), les patients qui développent une CH sont ceux qui ont reçu de hautes doses de corticoïdes avec une virémie BKV élevée. De hautes doses de corticoïdes supprimeraient la reconstitution immune (69). La déplétion en cellules T pourrait aussi atténuer la réaction inflammatoire.

Par ailleurs, des facteurs comme le type de conditionnement jouent directement un rôle sur l'excrétion du BKV. La virurie BKV est plus fréquente chez les patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif que chez ceux ayant reçu un conditionnement atténué (39). Cependant le seul facteur de risque de la virurie BKV est la GVH aiguë de grade supérieur ou égal à 2 dans cette étude (58).

Les autres facteurs qui influencent la réactivation du BKV sont le type de greffe et les coïnfections virales à CMV. L'infection à BKV est plus fréquente chez les receveurs d'allogreffes (64 %) que chez les receveurs d'autogreffes (33 %) sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative (34). Le CMV induit la réplication des poliomavirus (70).

Des éléments spécifiques au virus favorisent également la CH. Différents auteurs ont essayé de définir des valeurs « seuil » de charge virale grâce à l'utilisation de la PCR quantitative. Une charge virale sanguine supérieure à 10^4 copies/mL (67) est significativement associée à une CH. Dans les urines les valeurs retenues sont à 10^4 copies/ μL (38) ou 10^6 copies/ μL (39, 66). La corrélation est plus forte lorsqu'une GVH est présente avant la CH. La réplication virale serait favorisée par le traitement immunosuppresseur de la GVH (66). Pour une autre équipe, les patients avec CH ont significativement un pic de virurie BKV 10^5 fois plus élevé (6.10^{12} versus $5,7.10^7$ copies de génome/jour) (exprimée par jour car la virurie varie dans la journée) et une somme totale de BKV excrétée pendant la transplantation plus grande ($4,9.10^{13}$ versus $7,7.10^6$ copies de génomes) que ceux sans CH (65). Les lésions urothéliales et l'inflammation pourraient accroître l'ADN du BKV dans la circulation sanguine expliquant la meilleure valeur prédictive positive de la virémie comparée à la virurie. De plus il est montré que la virémie précédant la CH dans une médiane de 10 jours est élevée (67, 68).

Dans notre étude les résultats sont donnés de manière qualitative et ne sont donc pas assez spécifiques. En effet deux tiers des patients ont une virurie BKV positive, que la recherche soit effectuée par culture ou par PCR. La recherche systématique du BKV par PCR quantitative avec les autres virus serait intéressante. En effet un traitement préemptif du BKV ne pourrait-il pas être initié afin d'éviter des CH ? Certains auteurs s'interrogent sur un éventuel effet bénéfique de la suppression de la réplication virale notamment par des inhibiteurs de l'ADN gyrase bactérienne (quinolones) (65) ?

Cette relation entre la charge virale et la CH doit être discutée. Des variations individuelles dans la charge virale BKV urinaire (38) interviennent aussi dans le développement ou non d'une CH. Une étude prospective ne conclut pas à un lien statistiquement significatif entre la virurie BKV détectée par microscopie électronique ou par PCR et la survenue d'une hématurie mais une forte association (71). L'absence de corrélation entre la présence du BKV dans les prélèvements urinaires ou sanguins et la CH s'explique par le fait qu'elle ne surviendrait que chez les patients infectés par un certain type de BKV (35). Aucun sous-type n'est mis en évidence (64, 72, 73) sauf par une équipe (74) qui montre que le sous-type I est prédominant dans les urines des patients avec CH. D'autres explications ont été recherchées. D'une part, des mutations C→G dans le site SP1 de la région de contrôle non codante (NCCR) du BKV ne sont présentes que chez des patients greffés avec une CH (75). Ces mutations ne sont pas toujours identifiées (38, 76, 77). D'autre part, cinq variations de séquence, dans les sites reliés au facteur de transcription de la région de contrôle non codante représentant des nouveaux variants du BKV, ont été identifiées sans qu'aucun de ces nouveaux sous-types de BKV ne soit associé à la CH (72).

D'autres virus peuvent être responsables. Il faut distinguer les infections virales sanguines de la présence des virus au niveau urinaire.

L'association entre une infection à CMV et une CH est décrite (78, 79). Elle peut même être facteur de risque de CH (42, 45, 80) ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Pour certains auteurs, ce risque est présent quand la CH survient entre J30 et J60 après la greffe (9). Pour d'autres, les patients ont tendance à présenter une CH lors d'une réactivation du CMV. Selon eux cette réactivation virale est favorisée par le déficit immunitaire pré et post greffe (10). L'association entre la réactivation du CMV et les CH tardives associées au BKV est également signalée (81, 82). Dans notre étude, le CMV associé au BKV est retrouvé dans les urines d'un seul patient. Le CMV et l'ADV sont recherchés systématiquement par PCR dans

les urines de tous les patients greffés. Nous pouvons déduire que les cystites directement imputables au CMV sont extrêmement rares. Ceci d'autant plus que l'excrétion urinaire du BKV pourrait précéder celle du CMV en raison d'une transactivation transcriptionnelle du promoteur majeur IE du CMV par l'antigène T du BKV (83). Les patients dont les cultures urinaires sont positives pour le CMV ou l'ADV font significativement plus de CH sévères (6) ce que nous ne pouvons pas démontrer en raison du faible effectif de malades.

Les constatations sont identiques avec l'ADV. Dans notre étude, l'infection à ADV n'est pas un facteur de risque de CH. La plupart des patients ont cependant présenté l'infection à ADV soit avant la CH soit dans le mois suivant. Seul un patient a en plus une virurie ADV positive (avec une virurie BKV négative). L'incidence de l'infection à ADV chez les patients avec une CH est donc élevée (17 %) sans répercussion au niveau urinaire. Elle peut être quelquefois symptomatique à ce niveau (84). De tels taux sont habituellement rapportés dans les études japonaises (22, 45, 85). Au Japon, l'ADV est l'agent infectieux prédominant dans la survenue des CH.

Dans une série, l'incidence de l'infection à ADV ne concerne que 6 % des enfants (86). Cependant, la CH est la manifestation clinique la plus commune et le sérotype 11 est le plus fréquemment isolé. La primo-infection à ADV de type 11 accompagnée d'une virurie peut être à l'origine d'une CH chez des enfants sans déficit immunitaire (87, 88). Ce sérotype est fréquemment isolé dans les CH compliquées ou non de maladie disséminée (28).

Comme dans notre série, une adénovirurie est rarement détectée chez les patients greffés. Un ADV est isolé dans les urines de seulement 22 patients sur 1051 sans qu'un lien avec la survenue d'une CH (89) soit établi. Parmi 100 transplantés (20 %) présentant une CH, quatre patients ont un ADV de type 11 dans les urines (90).

A l'inverse du CMV, il n'existe pas de corrélation entre l'infection à BKV et l'ADV (65). Dans une autre étude exclusivement pédiatrique (91), une virurie BKV est positive chez 11 patients sur 24 dont deux avec une CH. Par contre, aucun patient n'a de virurie ADV positive alors que la réactivation de ce virus est fréquente dans les populations pédiatriques (92).

Comme dans la littérature, dans notre série l'infection à EBV n'est pas un cofacteur de risque de CH. En fait, cette possible relation n'a jamais été étudiée. Dans notre étude, parmi les 12 patients qui ont présenté une infection à EBV, tous l'ont présentée après la CH. Trois patients l'ont cependant présentée dans le mois suivant la CH. Le traitement de l'infection à EBV ne pourrait-il pas favoriser la CH par l'immunosuppression qu'il induit ?

3 - Autres facteurs de risque

La CH semble résulter d'un mécanisme récurrent à savoir un déficit immunitaire. Notre étude met en évidence en analyse univariée qu'une greffe réalisée pour une pathologie à haut risque versus une pathologie à bas risque favorise la survenue d'une CH. De plus, les patients greffés pour ce type de pathologie font significativement plus de CH tardives. Une pathologie à haut risque induit des modalités de traitement plus intensives notamment lors du conditionnement. Le déficit immunitaire est plus important, favorisant entre autres les réactivations virales.

Ce mécanisme est évoqué dans la littérature où des pathologies plus ou moins précises sont mentionnées. Les greffes réalisées dans le cadre d'un myélome multiple favoriseraient la survenue d'une CH (10). L'hypothèse est que le déficit immunitaire cellulaire survenant à la fois avant la greffe comme c'est le cas dans le myélome et précocement après la greffe avec déplétion cellulaire T favorise la CH. Les greffes réalisées en traitement de pathologies malignes (6) ou plus spécifiquement pour LMC (8, 9), aplasie médullaire (8) sont des facteurs de risque de CH sans explication mentionnée par les auteurs.

Un type de greffe est plus particulièrement à risque de CH à savoir les greffes non apparentées (7, 9, 12, 39). Ce résultat est conforme à notre étude. Les greffes médullaires ou de CSP non apparentées induisent des CH tardives. L'hypothèse principale est identique. Pour ce type de greffe, le conditionnement à type de déplétion lymphocytaire T *ex vivo* ou *in vivo* (SAL) est plus immunosuppresseur que pour les greffes apparentées. Le patient est ainsi plus exposé aux réactivations virales pouvant être à l'origine de CH tardives. Pour d'autres auteurs (41), les greffes haploïdentes sont plus à risque que les greffes phénoïdentes. Cela pourrait être lié à l'incompatibilité portant sur trois antigènes qui favorise l'immunosuppression prolongée. Par ailleurs, les études incluant des autogreffes et des allogreffes rapportent l'allogreffe comme facteur de risque en analyse univariée (6, 8, 11, 41) et en analyse multivariée (1, 5), même si l'endoxan est fréquemment utilisé dans les autogreffes. De manière plus générale, dans une analyse (3) sur les hémorragies après transplantation médullaire, celles-ci sont significativement plus fréquentes dans les allogreffes (31 %) et dans les greffes non apparentées (62,5 %) comparé aux autogreffes (18,5 %).

Peu d'études comprennent des greffes de sang placentaire. Dans notre étude, l'incidence de la CH parmi les greffes de sang placentaire est de 13 %. Comme dans notre série, ce type de greffe n'est pas un facteur de risque de CH dans deux publications (42, 80). A l'inverse, El Zimaity *et al.* (7) notent que la greffe de sang placentaire est un facteur de risque de CH en

analyse univariée avec la même incidence de CH chez les receveurs de greffes non apparentées et de sang placentaire (40 %). Une incidence identique (42 %) est calculée chez 77 patients ayant reçu une greffe de sang placentaire (44).

Plus que le type de pathologie ou le type de greffe, ce sont les traitements reçus par le patient notamment lors du conditionnement qui sont responsables de la survenue de la CH.

Dans le cadre de la GVH, l'immunosuppression est favorisée par la GVH elle-même et ses traitements. Elle est susceptible d'induire une réactivation virale et donc une exacerbation des CH notamment de survenue tardive. Cependant dans notre étude, les patients avec une GVH aiguë ne développent pas plus de CH que ceux sans GVH aiguë. Certains auteurs (1, 13, 41, 42, 46) ont des résultats similaires. Il nous semble nécessaire de reprendre l'hypothèse de Leung *et al.* (37). Cette équipe constate que les CH se produisant après la sortie d'aplasie sont associées avec des GVH plus sévères. Elle isole un BKV dans les urines de 21 sur 27 de ses patients. Selon elle, l'infection urothéliale par le virus entraîne l'expression d'antigènes viraux qui sont une cible pour les cellules immuno-compétentes du donneur. La CH serait alors considérée comme une manifestation de GVH. En effet certains concluent que la CH tardive sévère serait une manifestation de GVH chronique (93). Ost *et al.* (94) suggèrent aussi que l'épithélium vésical serait une cible pour la GVH bien que l'infiltrat de cellules mononuclées ne soit pas retrouvé lors des biopsies. Dans notre étude, la GVH chronique est un facteur de risque de CH en analyse univariée mais survient en général après la CH. On peut conclure qu'il existe entre la CH et la GVH plutôt un contexte favorisant (immunodépression...) qu'une vraie relation de cause à effet. Doit-on considérer que certains patients présentent une GVH vésicale ?

Dans les études pédiatriques (4, 5, 41-43), ce sont les enfants les plus âgés qui présentent des CH. Dans notre étude, l'âge n'est pas un facteur de risque de CH. Cependant l'incidence de la CH chez les patients âgés de 8 ans à 18 ans est la plus élevée (28 %).

L'hypothèse de Brugières *et al.* (4), qui n'ont pratiqué que des autogreffes, est que les plus jeunes font moins de CH car ils ont des mictions plus fréquentes notamment avant l'acquisition de la propreté. Chez les enfants plus âgés les mictions sont plus abondantes et moins fréquentes, surtout la nuit, favorisant le contact des agents toxiques avec la muqueuse vésicale. L'hypothèse de Kondo *et al.* qui ont étudié des CH tardives liées à une réactivation virale (ADV) est que l'incidence de l'infection latente à ADV est plus faible chez les plus

jeunes contrairement aux données connues. A l'inverse Cesaro *et al.* (1) montrent en analyse multivariée que ce sont les enfants de moins de 8 ans qui font le plus de CH.

Dans les études avec population mixte, deux équipes ont des résultats similaires. La première (8) montre en analyse multivariée que les sujets âgés de plus de 10 ans sont les plus à risque et la deuxième (6), que ce sont les sujets âgés de 10 à 30 ans. Une autre analyse multivariée (7) montre comme seul facteur de risque un âge inférieur à 26 ans et confirme que ce résultat est contraire à ceux des autres études. Mais la tranche d'âge étudiée est large.

C - Traitements

L'hyperhydratation par voie intraveineuse, le mesna doivent toujours être utilisés lors de l'administration d'Endoxan[®]. L'irrigation continue de la vessie, les antalgiques et les supports transfusionnels sont essentiels et souvent suffisants dans la prise en charge des CH. D'autres traitements sont possibles. Il convient de les prescrire en fonction de leur efficacité, de leur tolérance et des causes des CH.

1 - Traitements conventionnels

L'évaluation du traitement par irrigation intravésicale d'aluminium est difficile car un seul patient a reçu ce traitement à visée surtout cicatrisante suite à un décaillotage par cystoscopie. Il se produit une précipitation des protéines de la muqueuse. Lors des lavages par aluminium (95, 96) les effets secondaires constatés sont des douleurs suprapubiennes à type de spasmes, des réactions allergiques, une acidose métabolique, un iléus, une hypermagnésémie, une coagulopathie et des troubles au niveau du système nerveux central (97).

La formaline possède également de nombreux effets secondaires. Son utilisation est décrite pour la première fois en 1969 (102). Aucun patient de notre série n'est traité par cette molécule. Elle précipite les protéines cellulaires de la muqueuse vésicale. Elle a une action d'occlusion sur les tissus télangectasiques et sur les petits capillaires (103). Les instillations de formaline (104) peuvent provoquer des douleurs suprapubiennes importantes nécessitant une anesthésie parfois générale, un reflux vésico-urétéral, une fibrose vésicale, une hydronéphrose, une nécrose papillaire, des fistules vésico-vaginale ou vésico-iléale, une rupture vésicale entraînant une extravasation intrapéritonéale de formaline ainsi qu'une toxicité myocardique (105). Le taux de complication dépend des concentrations de formaline.

Une étude (106) révèle une réponse complète en 48 heures respectivement chez 83 %, 78 % et 71 % des patients selon la concentration en formaline utilisée (respectivement 10 %, 5 % et 1 %). Elle est aussi efficace en instillations intravésicales à 4 % chez des patients atteints de CH dont les étiologies principales sont l'irradiation et le cancer vésical (107). Une instillation de formaline directement par vésicostomie *per cutanée* a déjà été tentée (108).

Les oestrogènes conjugués oraux sont peu coûteux, bien tolérés, facilement disponibles (98) et efficaces chez les adultes (99, 100) et en pédiatrie (101). Notre utilisation est cependant peu satisfaisante. Soit l'administration est trop courte, soit la prescription est faite chez des patients avec une CH sévère. Une toxicité hépatique peut faire interrompre le traitement. Les oestrogènes auraient une action sur la micro-vascularisation.

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée dans les cas graves, résistants aux autres thérapeutiques. Beaucoup d'études (109) font référence à son utilisation dans des CH induites par la radiothérapie mais ce traitement est également efficace dans les CH chimio-induites (110-112). Les patients sont soumis (après consultation ORL) à une pression de deux atmosphères 90 minutes/jour, cinq jours par semaine pendant deux mois avec une disparition des symptômes et une absence de récurrence. Ce traitement a permis la résolution d'une CH d'évolution longue, réfractaire à toute thérapeutique au prix d'une forte diminution du volume vésical. La cystectomie a été malheureusement réalisée. Cependant cette thérapeutique ne doit pas être tentée en dernier recours.

Les traitements chirurgicaux sont parfois nécessaires. Le traitement chirurgical ne doit être proposé qu'en cas d'échec du traitement médical. Le taux de mortalité est significativement plus haut chez les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical avec des besoins transfusionnels plus importants par rapport aux patients ayant répondu au traitement médical (113). Cette équipe a réalisé une cystostomie supra-pubienne en urgence chez 11 patients sur 73 atteints de CH sévère avec une résolution de la CH chez huit d'entre eux, en moyenne en 39 jours. La cystoscopie, afin de procéder à un décaillotage et une cautérisation des lésions hémorragiques, n'a pas pu être réalisée en raison du jeune âge des patients et de la sévérité des cas. D'autres équipes font des cystectomies. Les trois patients traités par Garderet *et al.* (114) ont eu avant le geste des traitements lourds : cystoscopie avec électrocoagulation, embolisation de l'artère hypogastrique, pyélostomie. Il s'agit d'une cystectomie avec entérocystoplastie avec intestin détubulé. Dans les trois cas, l'urètre et le col vésical sont

intacts à l'inverse de la vessie qui présente un épaissement pariétal et une moindre élasticité. La technique utilisée est celle de type Studer où les deux uretères peuvent être ou non réimplantés. Koc *et al.* (115) rapportent le cas d'une cystectomie avec iléoplastie réalisée chez un patient en insuffisance rénale aiguë. Le patient présente une qualité de vie correcte. La mortalité est estimée à moins de 5 % pour des cystectomies réalisées dans le cadre de cancers vésicaux (116).

La cystoscopie pour électrocoagulation est un geste fréquent dans notre série. Ce geste permet souvent de passer un cap. La cystectomie est un geste lourd de conséquences tant sur le plan physique que psychologique. Pour les patients qui survivent après la greffe et qui ont bénéficié d'une cystectomie, la qualité de vie est diminuée d'autant plus que cela peut s'inscrire dans un contexte de GVH.

L'embolisation des artères vésicales (radiologie interventionnelle) par cathétérisme des artères hypogastriques est pratiquée avec des résultats concluants lors de CH menaçantes (117, 118). A noter que le geste doit être unilatéral chez l'homme afin de préserver les vaisseaux génitaux. L'embolisation des artères vésicales est plus souvent pratiquée lors de CH d'autres origines (radique, tumorale, post-traumatique).

2 - Traitements alternatifs

Dans notre étude, les instillations intravésicales de PG E2 et PG F2 α sont plus souvent administrées que celles de PGE1 mais leur efficacité est mitigée. Ce traitement serait plus efficace s'il était administré cinq à sept jours et non pas interrompu pour des effets secondaires. Deux patients cystectomisés ont reçu des prostaglandines. Dans la littérature, l'instillation intravésicale de prostaglandines semble être efficace mais sans être dénuée d'effets secondaires.

Les PG E1 (Alprostadi[®]) sont utilisées par une équipe (119). Deux instillations de PG E1 sont efficaces chez un patient dans le traitement d'une CH de grade 3 due à un ADV de type 11. Six autres patients avec une CH sévère ont bénéficié d'une instillation de 500 μ g de PG E1 avec une nette amélioration des symptômes pour quatre d'entre eux.

Les PG E2 ou F2 α sont plus utilisées. Des PG E2 sont rapidement efficaces chez trois patients atteints de CH de grade 3 ou 4. Selon cette équipe (64), les PG E2 agissent directement sur les tissus endommagés par le BKV qui seront ensuite le siège d'une réaction inflammatoire. Elles sont également efficaces en 24 heures chez quatre patients sur 10 atteints de CH à BKV. Les

patients ont présenté des spasmes vésicaux et ont reçu un traitement approprié. Le traitement par PG E2 a cependant été interrompu pour un seul d'entre eux (120). Dans les deux cas la posologie de Dinoprostone[®] est 0,75 mg dilués dans 200 mL de sérum physiologique instillé pendant quatre heures. La moyenne du temps d'administration est de cinq jours. L'administration de Carboprost[®] (PG F2 α) permet une résolution complète des symptômes dans 50 % des cas avec spasmes vésicaux dans 75 % des cas (121). La dose minimale active à administrer n'est pas connue (122).

L'acide E aminocaproïque (Amicar[®]) (123) est utilisé à la dose de 2,5 g dilués dans 100 mL de sérum physiologique en instillations intravésicales. Comme dans notre étude, cette drogue peut également être administrée par voie orale ou parentérale. Mais cela peut accélérer la formation de caillots, induire une hypotension ou une insuffisance rénale aiguë. Le patient que nous avons traité n'a pas présenté d'effet secondaire malgré son administration par voie intraveineuse. Ce traitement est peu prescrit.

L'acide tranexamique est utilisé en postopératoire notamment lors de chirurgies orthopédique, gynécologique ou cardiaque. Aucune étude ne le mentionne utilisé spécifiquement en traitement de la CH. Notre unique expérience a été un succès mais le patient présentait une CH associée à un syndrome hémorragique.

Les molécules suivantes ne sont pas utilisées dans notre étude.

Le rhGM-CSF(124) joue un rôle majeur dans la production des cellules myéloïdes et il peut être utilisé en traitement de problèmes ulcéro-inflammatoires (mucite post-transplantation médullaire ou ulcères de jambe). Il est administré à la posologie de 400 μ g dilué dans 200 mL de sérum physiologique pendant une à deux heures, une fois par jour pendant trois jours (dose identique à celle utilisée par l'équipe dans le traitement des mucites) pour six patients. Une réponse complète a été obtenue chez trois patients et une réponse partielle chez les autres, réponses obtenues en moyenne en 36 heures. Il n'a pas été noté d'effets secondaires vésicaux ou systémiques.

L'EGF (125) est un puissant stimulant pour la réparation des cellules dans des modèles *ex et in vivo*. Chez un patient, 2 à 5 mg/jour sont utilisés avec succès dans l'irrigation continue de la vessie.

Le nitrate d'argent (126) est peu utilisé en raison du risque de fibrose vésicale et d'insuffisance rénale par obstruction urétérale par les sels d'argent.

Le phénol (127) peut provoquer des sténoses urétérales et une anesthésie régionale voire générale est nécessaire lors de son administration.

L'application de colle à base de fibrine par voie cystoscopique est pratiquée. Cette technique est réalisée chez un jeune patient atteint de CH à BKV après greffe de sang placentaire. Il a déjà eu quatre cystoscopies. L'efficacité est bonne par interruption du cycle de formation des caillots. Le produit est ensuite éliminé par les voies naturelles sous forme solidifiée avec des caillots (128).

Des instillations intravésicales de hyaluronate de sodium sont bénéfiques à cinq patients sur sept atteints de CH post-transplantation (129). Le hyaluronate de sodium est un glycoaminoglycane présent dans la muqueuse vésicale. C'est un agent protecteur contre les lésions uroépithéliales. Un rapport (130) mentionne que le BKV augmente l'expression du hyaluronate lors de sa réplication dans le tractus urinaire. Le hyaluronate serait utile pour la survie du BKV. Néanmoins les substances issues de la dégradation du hyaluronate par action d'une hyaluronidase pourraient déclencher la sécrétion de cytokines par les macrophages. La réplication virale pourrait être inhibée.

L'utilisation des facteurs de la coagulation notamment du FXIII et des traitements antiviraux semble être une alternative prometteuse.

Notre série est intéressante car 13 patients ont reçu des injections de FXIII. Le dosage sanguin du FXIII n'a pas été réalisé. C'est un traitement relativement efficace dans des CH de causes variées. Cette efficacité peut s'expliquer en partie par une administration proche du début de la CH sauf dans un cas. Des doses répétées ne semblent pas toujours nécessaires puisque trois patients ont guéri après une seule dose. L'intervalle entre les doses est à définir en fonction de l'évolution de la CH. Un intervalle inférieur à sept jours ne présente pas d'intérêt. Le FXIII est souvent prescrit avec d'autres traitements. Son utilisation est rapportée pour la première fois en 1994 (131). Il est utile en prophylaxie et en traitement des CH chimio-induites chez des patients avec un taux de F XIII abaissé. Le F XIII permet la formation de caillots de fibrine. Puis quand l'hémorragie est contrôlée, il induit la cicatrisation des muqueuses par la prolifération des fibroblastes ou par la stimulation de la synthèse du collagène. Par ailleurs le taux de FXIII est abaissé chez les patients avec une GVH et ce taux est d'autant plus bas que le degré de GVH est élevé (50). L'auteur rappelle en effet que hémorragie et GVH sont souvent liées. Il avance d'autres arguments comme la thrombopénie liée à la GVH ou des effets locaux directs avec une hyperperfusion et une prolifération de vaisseaux due à la GVH.

Il est prescrit à la dose de 50 UI/kg chez quatre patients de façon retardée par rapport au début de la CH avec une disparition des signes chez deux d'entre eux en huit jours environ. Les auteurs suggèrent que le F XIII devrait être prescrit plus tôt (132). Cette constatation est concordante avec nos résultats.

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa, NovoSeven[®]) est prescrit à une seule reprise dans notre série, sans bénéfice. Le patient présente une CH de grade 4 avec BKV positif déjà résistante au FXIII. Il est utilisé en traitement de CH mais aussi d'hémorragies pulmonaire, gastro-intestinale, cérébrale ou autre (133, 134). Il s'agit de la forme activée du facteur VII et il est utilisé dans le traitement des hémorragies survenant chez des patients atteints d'hémophilie A ou B qui ont des anticorps anti-facteur VIII ou IX (le FVII active le facteur X directement avec des facteurs tissulaires). *In vitro*, le FVII se lie avec une faible affinité à la surface des plaquettes activées, indépendamment du facteur tissulaire permettant d'initier l'hémostase. L'utilisation du FVII entraîne une amélioration transitoire de l'hémorragie. Les doses utilisées sont très variables d'une étude à l'autre. Une dose efficace est rapportée à 80 µg/kg toutes les six heures pendant 36 heures (50) avec des effets indésirables sévères dans les 96 premières heures d'utilisation. Seuls deux patients avec CH ont reçu cette dose contre neuf qui ont reçu une dose à 160 µg/kg. Le manque d'efficacité de la dose supérieure s'expliquerait par le fait que la CH est due à des causes plus diverses que les autres types d'hémorragies. Les traitements doivent être adaptés à la cause. Aucun effet secondaire (à type de thrombose) n'a été observé (133, 134). Cependant des thromboses pourraient être facilitées par la rupture d'une plaque d'athérome.

Beaucoup de publications récentes (annexe 2) font référence à l'emploi des antiviraux dans le traitement des CH. Certains auteurs suggèrent que la CH liée au BKV a une évolution longue et qu'elle peut finir par s'arrêter d'elle-même, ne nécessitant donc pas de traitement spécifique mais un traitement symptomatique.

La vidarabine est efficace par voie intramusculaire (135). La voie intraveineuse est requise avec un délai d'action plus long si le taux de plaquettes n'est pas suffisant (136, 137). Notre expérience dans les CH à BKV est mauvaise. A l'inverse, dans les séries publiées, l'efficacité est réelle sur des CH à BKV et ADV. Cependant, son efficacité reste controversée dans les infections à ADV (138, 139).

Le cidofovir est souvent utilisé dans notre étude. Les résultats sont mitigés mais la majorité des patients ont été traités pour une CH à BKV. En effet, le cidofovir est actif contre l'ADV (140-142) et le CMV (81). Son action envers le BKV reste encore à démontrer. Il aurait une activité *in vitro* (143) contre le BKV murin et *in vivo* (144).

Il est administré par voie intraveineuse à la posologie standard de 5 mg/kg/semaine avec probénécide afin d'améliorer la tolérance rénale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est réduite (140, 141, 145) ou l'administration est intravésicale (146, 147). Le résultat est satisfaisant aussi bien sur l'ADV que sur le BKV. Les doses utilisées sont plus importantes pour la CH à BKV.

Un patient a reçu du cidofovir intravésical selon le protocole décrit par Fanourgiakis *et al.* (146). Les doses administrées ont été plus importantes. Le patient est actuellement dialysé. Les explications à l'insuffisance rénale ne sont pas claires. Normalement il n'y a pas de passage systémique du produit. Les taux sanguins de la molécule étaient nuls après administration. De plus les doses administrées dans la littérature varient du simple au double sans effet secondaire.

Notre utilisation de la ribavirine se limite à des CH à BKV. Il est difficile d'interpréter les résultats car peu de patients ont été traités. Comme pour les autres traitements antiviraux les échecs peuvent être dus à une inefficacité sur le BKV. Ce traitement semble relativement efficace dans les CH à ADV (148, 149). L'un des auteurs montre, avec une différence statistiquement significative, que le traitement est plus efficace en cas de greffe apparentée versus une greffe non apparentée (148). Mais les publications sont peu nombreuses. Deux autres rapports (150, 151) montrent l'efficacité de ce traitement.

D'autres traitements semblent avoir une activité antivirale.

Une équipe (152) a publié un rapport sur l'utilisation efficace du ganciclovir en traitement d'une CH à un ADV. Pour les auteurs, le ganciclovir, souvent utilisé dans les traitements des infections à CMV, serait intéressant dans le traitement des CH. En effet, les taux de cette molécule dans le rein sont plus élevés que ceux retrouvés dans le sang. De plus, l'excrétion de la ribavirine dans les urines est inférieure à 50 %.

La ciprofloxacine utilisée en prophylaxie après la greffe est efficace (12). La charge virale du BKV dans les urines est significativement plus faible chez les patients ayant reçu de la ciprofloxacine versus ceux ayant reçu des céphalosporines. Les patients ayant présenté une virurie BKV avec une augmentation supérieure à 3 log sont significativement moins nombreux dans le groupe ciprofloxacine versus le groupe céphalosporine. En effet une

augmentation de la charge virale supérieure à 3 log est associée à une augmentation des cas de CH. Un pic précède toujours le début de la CH. La ciprofloxacine est excrétée dans les urines à des taux comparables à la concentration inhibitrice *in vitro*. La levofloxacine possède une meilleure activité *in vitro* contre le BKV que la ciprofloxacine (153).

Les dérivés de l'acide rétinoïque et notamment l'acide nalidixique inhiberaient l'activité du BKV *in vitro* (154).

Le leflunomide est un immunosuppresseur inhibiteur de la synthèse de bases pyrimidiques et de protéines kinases. Il est utilisé comme thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Il est utilisé dans le traitement des néphropathies à BKV post-transplantation rénale (155). Il est actif contre le CMV *in vitro* et *in vivo* en jouant un rôle sur l'assemblage des virions (156).

D - Evolution

Dans notre étude, il n'y a pas de différence entre le taux de survie avec CH et sans CH. Le taux de survie actuarielle globale à 17 ans est de 52,6 %. Il est de 27 % après une médiane de suivi de 17 mois chez 105 patients allogreffés pour LAL (7).

Quelques études comparent la survie sans et avec CH. A l'inverse de notre série, la différence est statistiquement significative ($p=0,03$) dans la survie à 5 ans (43 %) entre le groupe avec CH et le groupe sans CH (52 %) (1). Le risque de décès est plus élevé chez les patients avec CH (RR=1,55) (41).

La différence n'est pas statistiquement significative dans la survie sans maladie à 2 ans entre les patients avec CH et sans CH (71,8 % versus 81,8 %, $p=0,32$) dans une étude qui ne comporte que des greffes de sang placentaire (44).

L'approche peut être différente. La différence est statistiquement significative dans la survie selon que les patients développent ou non une CH avant J100 ($p=0,03$) avec une survie très faible à 2 ans après la greffe (14,3 % contre 42,8 %). Les CH apparues plus de 100 jours après la greffe se sont résolues plus facilement (10). Dans une autre étude, la mortalité liée à la transplantation est significativement plus élevée ($p<0,001$) chez les patients avec une CH de forme sévère (grade de 3 à 5) que chez ceux avec une CH de forme modérée (grade 0 à 2) (80).

D'une manière plus générale, une différence statistiquement significative est notée dans la médiane de survie de patients allogreffés selon qu'ils aient présenté ou non une hémorragie, respectivement 3,5 mois et 33 mois. La différence n'est pas statistiquement significative entre

la médiane de survie pour les patients ayant présenté une hémorragie digestive et ceux ayant présenté une CH, respectivement 5,2 mois et 7,2 mois (3).

Dans une autre étude, ces auteurs montrent que la GVH et les hémorragies diminuent individuellement la survie. La médiane de survie est supérieure à 83,2 mois sans hémorragie ni GVH. Elle est de 10,6 mois avec une GVH et sans hémorragie. Elle est de 4,3 mois avec une hémorragie sans GVH et de 3,2 mois avec les deux. L'impact de l'hémorragie sur la survie est plus marqué que celui de la GVH (20).

Par ailleurs, comme dans notre série, la CH n'est jamais directement la cause du décès (5, 41).

Un patient (sur 135) est néanmoins décédé des seules complications liées à la CH (8).

Enfin, la durée d'hospitalisation est significativement plus longue pour les patients avec une CH (41).

VI - Conclusion

La CH est une complication relativement fréquente des greffes de CSH, en particulier des allogreffes. L'incidence de 17,2 % de notre série de 435 patients permet une étude satisfaisante des épisodes de CH. La période où ils débutent et leur durée ne diffèrent pas des valeurs mentionnées dans les études réalisées sur une population similaire.

Il est souvent impossible de définir la cause précise de la CH même en s'attachant à sa période de survenue. Une hypothèse peut cependant être retenue.

Le conditionnement à base d'alkylants est un facteur de risque de CH avec une tendance pour les patients à développer une CH précocement après la greffe, malgré les précautions observées lors de l'administration de ces drogues. Ces dernières induisent une toxicité directe sur la paroi vésicale.

Les lésions de la muqueuse vésicale permettent la réplication virale du BKV, elle-même favorisée par les effets immunosuppresseurs du conditionnement.

Puis la reconstitution immunitaire, avec augmentation des cellules hématopoïétiques provenant du donneur entraîne une réaction immunitaire avec les antigènes viraux.

La GVH intervient aussi dans la survenue d'une CH en augmentant les réactivations virales par le biais de l'immunosuppression. D'un autre côté la CH ne serait-elle pas une manifestation de GVH ?

Chez un patient donné, cette séquence d'événements n'est pas toujours complète. Cependant dans de nombreux cas la CH semble être de cause mixte. Des facteurs supplémentaires sont impliqués soit propres au patient, soit définis par le type de pathologies ou le type de greffes. D'autres infections virales peuvent survenir mais les viruries ADV ou CMV positives sont très rares dans notre étude.

Par contre, deux tiers des patients avec une CH excrètent du BKV dans les urines. Cependant il n'est pas plus fréquemment excrété dans les CH tardives que dans les CH précoces. La recherche systématique et répétée de son excrétion urinaire et sanguine par PCR quantitative permettrait de réellement cibler et d'appréhender les CH à BKV. Un traitement préemptif du BKV ne pourrait-il pas être initié ? En effet les molécules antivirales prescrites actuellement ont encore à faire la preuve de leur efficacité sur le BKV.

Il nous semble difficile d'établir une conduite thérapeutique claire pour un épisode de CH donné. Les mesures thérapeutiques doivent évoluer avec la CH. Notre travail est intéressant car il comporte une grande série de patients traités par du FXIII dont l'efficacité est non

négligeable. Certains traitements alternatifs doivent être prescrits à une plus grande échelle pour permettre une réelle évaluation de leur action.

Des études prospectives seraient nécessaires avec analyse des épisodes de CH en fonction de la sortie d'aplasie du patient pour mieux comprendre et traiter ce qui semble être deux types de CH.

Le taux de survie après la greffe en rémission complète est similaire à la littérature. Notre série comprenant autant d'adultes que d'enfants greffés dans le même centre, on peut s'interroger sur l'effet bénéfique d'une prise en charge « pédiatrique » des patients adultes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation : a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (9), 925-31.
2. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation : a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (7), 1306-10.
3. Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)-incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1402 patients. *Blood*, 1998, 91 (4), 1469-77.
4. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, Benhamou E, Pico JL, Valteau D et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies : incidence, clinical course and outcome. *J Clin Oncol*, 1989, 7 (2), 194-9.
5. Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22 (10), 995-8.
6. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23 (1), 35-40.
7. El-Zimaity M, Saliba R, Chan K, Shahjahan M, Carrasco A, Khorshid O et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation donor type matters. *Blood*, 2004, 103 (12), 4674-80.
8. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation*, 1993, 56 (4), 875-9.
9. Lee GW, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kim WK et al. Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Korean Med Sci*, 2003, 18 (2), 191-5.
10. Childs R, Sanchez C, Engler H, Preuss J, Rosenfeld S, Dunbar C et al. High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22 (9), 889-93.
11. Leung AY, Mak R, Lie AKW, Yuen KY et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29, 509-513.
12. Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children : clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (11), 698-705.
13. Russel SJ, Vowels MR, Vale Y. Hemorrhagic cystitis in pediatric bone marrow transplant patients : an association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 13, 533-539.

14. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (9), 903-7.
15. Thomas AE, Patterson J, Prentice HG, Brenner MK, Ganczakowski M, Hancock JF et al. Hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients : possible increased risk associated with prior busulphan therapy. *Bone Marrow Transplant*, 1987, 1 (4), 347-55.
16. Millard RJ. Busulfan-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*, 1981, 18 (2), 143-4.
17. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974, 18, 295-304.
18. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann H-G, Beatty P et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15, 825-828.
19. 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.
20. Nevo S, Enger C, Swan V, Wojno KJ, Fuller AK, Altomonte V et al. Acute bleeding after allogeneic bone marrow transplantation : association with graft versus host disease and effect on survival. *Transplantation*, 1999, 67 (5), 681-9.
21. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1988, 6, 1562-1568.
22. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (9), 1325-30.
23. McCarville MB, Hoffer FA, Gingrich JR, Jenkins JJ 3rd. Imaging findings of hemorrhagic cystitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol*, 2000, 30 (3), 131-8.
24. Cartoni C, Arcese W, Avvisati G, Corinto L, Capua A, Meloni G. Role of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1993, 12 (5), 463-7.
25. Al-Rawithi S, El-Yazigi A, Ernst P, Al-Fiar F, Nicholls PJ. Urinary excretion and pharmacokinetics of acrolein and its parent drug cyclophosphamide in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22 (5), 485-90.
26. Turkeri LN, Lum LG, Uberti JP, Abella E, Momin F, Karanes C et al. Prevention of hemorrhagic cystitis following allogeneic bone marrow transplant preparative regimens with cyclophosphamide and busulfan : role of continuous bladder irrigation. *J Urol*, 1995, 153 (3 Pt 1), 637-40.
27. Mammette A. *Virologie Médicale*, 2002.
28. Echavarria MS, Ray SC, Ambinder R, Dumler JS, Charache P. PCR detection of adenovirus in a bone marrow transplant recipient : hemorrhagic cystitis as a presenting manifestation of disseminated disease. *J Clin Microbiol*, 1999, 37 (3), 686-9.

29. Xu W, MacDonough MC, Erdman DD. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol*, 2000, 38, 4114-4120.
30. Gu Z, B elzer SW, Gibson CS et al. Multiplexed, real-time PCR for quantitative detection of human adenovirus. *J Clin Microbiol*, 2003, 41, 4636-4641.
31. Moens U, Johansen T, Johnsen JI, Seternes OM, Traavik T. Noncoding control region of naturally occurring BK virus variants : sequence comparison and functional analysis. *Virus Genes*, 1995, 10 (3), 261-75.
32. Markowitz RB, Dynan WS. Binding of cellular proteins to the regulatory region of BK virus DNA. *J Virol*, 1988, 62 (9), 3388-98.
33. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol*, 2003, 84 (Pt 6), 1499-504.
34. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med*, 1986, 315 (4), 230-4.
35. Bogdanovic G, Ljungman P, Wang F, Dalianis T. Presence of human polyomavirus DNA in the peripheral circulation of bone marrow transplant patients with and without hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17 (4), 573-6.
36. Dolei A, Pietropaolo V, Gomes E, Di Taranto C, Ziccheddu M, Spanu MA et al. Polyomavirus persistence in lymphocytes : prevalence in lymphocytes from blood donors and healthy personnel of a blood transfusion centre. *J Gen Virol*, 2000, 81 (Pt 8), 1967-73.
37. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation : a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36 (11), 929-37.
38. Priftakis P, Bogdanovic G, Kokhaei P, Mellstedt H, Dalianis T. BK virus (BKV) quantification in urine samples of bone marrow transplanted patients is helpful for diagnosis of hemorrhagic cystitis, although wide individual variations exist. *J Clin Virol*, 2003, 26 (1), 71-7.
39. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica*, 2006, 91 (3), 401-4.
40. Peinemann F, de Villiers EM, Dorries K, Adams O, Vogeli TA, Burdach S. Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Pediatr*, 2000, 159 (3), 182-8.
41. Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, Chan GC. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int*, 2007, 20 (1), 73-81.
42. Xu HG, Fang JP, Huang SL, Zhou DH, Chen C, Huang K et al. [Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children post hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2006, 44 (2), 126-30.
43. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (10), 797-804.

44. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Fukuno K, Takasugi K, Tsukada N et al. Hemorrhagic cystitis in adults after unrelated cord blood transplantation : a single-institution experience in Japan. *Int J Hematol*, 2006, 84 (3), 268-71.
45. Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A et al. Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (11), 1089-95.
46. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M et al. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (12), 1175-9.
47. Erer B, Angelucci E, Baronciani D, Tomasucci M, Giardini C, Gaziev J. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant*, 1993, 12 Suppl 1, 93-5.
48. Sladek NE, Priest J, Doeden D, Mirocha CJ, Pathre S, Krivit W. Plasma half-life and urinary excretion of cyclophosphamide in children. *Cancer Treat Rep*, 1980, 64 (10-11), 1061-6.
49. Armstrong B, Resnick M, Richard F. Delayed cystitis due to cyclophosphamide. *N Engl J Med*, 1979, 300, 45.
50. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Gohring P, Pihusch M, Hiller E et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation : a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation*, 2002, 74(9), 1303-9.
51. Kroger N, Zabelina T, Kruger W, Renges H, Stute N, Kabisch H et al. Comparison of total body irradiation vs busulfan in combination with cyclophosphamide as conditioning for unrelated stem cell transplantation in CML patients. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27 (4), 349-54.
52. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1991, 9(11), 2016-20.
53. Hows JM, Mehta A, Ward L, Woods K, Perez R, Gordon MY et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation : a prospective randomised study. *Br J Cancer*, 1984, 50 (6), 753-6.
54. Nilsen I, Flaegstad T, Traavik T. Detection of specific IgA antibodies against BKV by ELISA. *J Med Virol*, 1991, 33, 89-94.
55. Knowles WA, Woosdorf M, Porter A., Gardner SD. An indirect immunofluorescence method for detection of infectious BK virus in urine. *J Virol Methods*, 1989, 26, 351-54.
56. Giraldo G, Beth E, Lee J, de Harven E, Chernesky M. Solid-phase immune electron microscopy-double-antibody technique for rapid detection of papovaviruses. *J Clin Microbiol*, 1982, 15 (3), 517-21.
57. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2002, 35 (9), 1081-7.
58. Chakrabarti S, Osman H, Collingham K, Millingan DW. Polyoma viruria following T-cell-depleted allogeneic transplants using Campath-1H : incidence and outcome in relation to graft manipulation, donor type and conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31, 379-386.

59. Rabenau HF, Preiser W, Franck S, Schwerdtfeger S, Doerr HW. Polyomavirus viremia in bone marrow transplant recipients: lack of correlation with clinical symptoms. *Infection*, 2002, 30 (2), 91-3.
60. Whitley DM, Mackay IM, Sloots TP. Detection and differentiation of human polyomaviruses JC and BK by LightCycler PCR. *J Clin Microbiol*, 2001, 39 (12), 4357-61.
61. McNees AL, White ZS, Zanwar P, Vilchez RA, Butel JS. Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV, JCV, and SV40 by real time PCR. *J Clin Virol*, 2005, 34 (1), 52-62.
62. Biel SS, Held TK, Landt O, Niedrig M, Gelderblom HR, Siegert W, Nitsche A. Rapid quantification and differentiation of human polyomavirus DNA in undiluted urine from patients after bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (10), 3689-95.
63. Bogdanovic G, Brytting M, Cinque P, Grandien M, Fridell E, Ljungman P et al. Nested PCR for detection of BK virus and JC virus DNA. *Clin Diagn Virol*, 1994, 2 (2), 127-36.
64. Azzi A, Fanci R, Bosi A, Ciappi S, Zakrzewska K, de Santis R et al. Monitoring of polyomavirus BK viremia in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viremia and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14 (2), 235-40.
65. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viremia in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001, 98 (6), 1971-8.
66. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (11), 5394-6.
67. Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang ML, Myerson D et al. BK DNA viral load in plasma : evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, 2005, 106 (3), 1130-2.
68. Erard V, Storer B, Corey L, Nollkamper J, Huang ML, Limaye A et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients : frequency, risk factors and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (12), 1861-5.
69. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : impact of host factors, drug therapy and subclinical reactivation. *Blood*, 2003, 102 (8), 3060-7.
70. Pari GS, St Jeor SC. Human cytomegalovirus major immediate-early gene product can induce SV40 DNA replication in human embryonic lung cells. *Virology*, 1990, 179, 758-794.
71. Biel SS, Bae HG, Ebell W, Gelderblom HR, Siegert W. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation neither quantitatively nor qualitatively correlates to the urinary excretion of polyomaviruses. *N Engl J Med*, 2002, 347, 624-27.
72. Carr MJ, McCormack GP, Mutton KJ, Crowley B. Unique BK virus non-coding control region (NCCR) variants in hematopoietic stem cell transplant recipients with and without hemorrhagic cystitis. *J Med Virol*, 2006, 78 (4), 485-93.

73. Jin L, Pietropaolo V, Booth JC, Ward KH, Brown DW. Prevalence and distribution of BK virus subtypes in healthy people and immunocompromised patients detected by PCR-restriction enzyme analysis. *Clin Diagn Virol*, 1995, 3 (3), 285-95.
74. Fioriti D, Degener AM, Mischitelli M, Videtta M, Arancio A, Sica S et al. BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18 (2), 309-16.
75. Priftakis P, Bogdanovic G, Kalantari M, Dalianis T. Overrepresentation of point mutations in the Sp1 site of the non-coding control region of BK virus in bone marrow transplanted patients with haemorrhagic cystitis. *J Clin Virol*, 2001, 21 (1), 1-7.
76. Leung AY, Chan M, Kwong YL. Genotyping of the noncoding control region of BK virus in patients with haemorrhagic cystitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35 (5), 531-2.
77. Negrini M, Sabbioni S, Arthur RR, Castagnoli A, Barbanti-Brodano G. Prevalence of the archetypal regulatory region and sequence polymorphisms in nonpassaged BK virus variants. *J Virol*, 1991, 65 (9), 5092-5.
78. Spach DH, Bauwens JE, Myerson D, Mustafa MM, Bowden RA. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 1993, 16 (1), 142-4.
79. Tutuncuoglu SO, Yanovich S, Ozdemirli M. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation : case report. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36 (3), 265-6.
80. Hassan Z, Remberger M, Svenberg P, Elbander M, Omazic B, Mattsson J et al. Hemorrhagic cystitis : a retrospective single-center survey. *Clin Transplant*, 2007, 21 (5), 659-67.
81. Held TK, Biel SS, Nitsche A, Kurth A, Chen S, Gelderblom HR et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (3), 347-50.
82. Bielorai B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28 (6), 613-4.
83. Kristoffersen AK, Johnsen JI, Seternes OM, Rollag H, Degre M, Traavik T. The human polyomavirus BK T antigen induces gene expression in human cytomegalovirus. *Virus Res*, 1997, 52 (1), 61-71.
84. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (6), 871-6.
85. Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, Minami S, Matsuyama K, Morishima Y et al. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1989, 4 (5), 533-5.
86. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23 (3), 277-82.
87. Mufson MA, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 1976, 115, 191-4.

88. Numazaki Y, Shigeta S, Kumasaka T et al. Acute hemorrhagic cystitis in children : isolation of adenovirus type 11. *N Engl J Med*, 1968, 278, 700-4.
89. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1985, 312 (9), 529-33.
90. Ambinder RF, Burns W, Forman M, Charache P, Arthur R, Beschoner W et al. Hemorrhagic cystitis associated with adenovirus infection in bone marrow transplantation. *Arch Intern Med*, 1986, 146 (7), 1400-1.
91. Leung AY, Wong AS, Chan GC, Yuen KY, Kwong YL. Urinary reactivation of polyoma BK virus but not adenovirus in paediatric and adolescent patients after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37 (6), 621-3.
92. Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus : an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3 (2), 79-86.
93. Ruutu T, Ruutu M, Volin L, Leskinen R. Severe cystitis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Br J Urol*, 1988, 62 (6), 612-13.
94. Ost L, Lonnqvist B, Eriksson L, Ljungman P, Ringden O. Hemorrhagic cystitis-a manifestation of graft versus host disease? *Bone Marrow Transplant*, 1987, 2 (1), 19-25.
95. Mukamel E, Lupu A, Denerkion JB. Alum irrigation for severe bladder hemorrhage. *J Urol*, 1986, 135, 784-85.
96. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol*, 1985, 133, 956-57.
97. Perazella M, Brown E. Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1993, 21 (1), 44-6.
98. Miller J, Burfield GD, Moretti KL. Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 1994, 151 (5), 1348-50.
99. Liu YK, Harty JI, Steinbock GS, Holt HA Jr, Goldstein DH, Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol*, 1990, 144 (1), 41-3.
100. Ordemann R, Naumann R, Geissler G, Bornhauser M, Schuler U, Ehninger G. Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen-report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (9), 981-5.
101. Heath JA, Mishra S, Mitchell S, Waters KD, Tiedemann K. Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37 (5), 523-6.
102. Brown RB. A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. *Med J Aust*, 1969, 1, 23.
103. Shah BC, Albert DJ. Intravesical instillation of formalin for the management of intractable hematuria. *J Urol*, 1973, 110 (5), 519-20.
104. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis : analysis of therapy. *J Urol*, 1989, 141, 809-812.

105. Choong SK, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int*, 2000, 86 (9), 951-9.
106. Garat JM, Martinez E, Aragona F. Open instillation of formalin for cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in a child. *Eur Urol*, 1985, 11 (3), 192-4.
107. Vicente J, Rios G, Caffaratti J. Intravesical formalin for the treatment of massive hemorrhagic cystitis: retrospective review of 25 cases. *Eur Urol*, 1990, 18 (3), 204-6.
108. Redman JF, Kletzel M. Cutaneous vesicostomy with direct intravesical application of formalin : management of severe vesical hemorrhage resulting from high dose cyclophosphamide in boys. *J Urol*, 1994, 151 (4), 1048-50.
109. Mathews R, Rajan N, Josefson L et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 1999, 161, 435-37.
110. Shameen IA, Shimabukoro T, Shirataki S et al. Hyperbaric oxygen therapy for control of intractable cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Eur Urol*, 1992, 22, 263-64.
111. Hughes AJ, Schwarzer AP, Millar IL. Hyperbaric oxygen in the treatment of refractory hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22, 585-86.
112. Hattori K, Yabe M, Matsumoto M, Kudo Y, Yasuda Y, Inoue H et al. Successful hyperbaric oxygen treatment of life-threatening hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27 (12), 1315-7.
113. Baronciani D, Angelucci E, Erer B, Fabrizi G, Galimberti M, Giardini C et al. Suprapubic cystostomy as treatment for severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16 (2), 267-70.
114. Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, Kaliski A, Claisse JP, Esperou H et al. Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation*, 2000, 70 (12), 1807-11.
115. Koc S, Hagglund H, Ireton RC, Perez-Simon JA, Collins SJ, Appelbaum FR. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with cystectomy following matched donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (8), 899-901.
116. Hart S, Skinner EC, Meyerwitz BE et al. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol*, 1999, 162, 77-81.
117. Palandri F, Bonifazi F, Rossi C, Falcioni S, Arpinati M, Giannini MB, Ansaloni F, Bandini G, Baccarani M. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 5 (5), 529-30.
118. Gine E, Rovira M, Real I, Burrell M, Montana J, Carreras E et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis after hemopoietic cell transplantation by selective embolization of the vesical arteries. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31 (10), 923-5.
119. Trigg ME, O'Reilly J, Rumelhart S et al. Prostaglandin E1 bladder instillations to control severe hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 1990, 143, 92-94.

120. Laszlo D, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, Vannucchi AM, Lombardini L et al. Prostaglandin E2 bladder instillation for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*, 1995, 80 (5), 421-5.
121. Levine LA, Jarrard DF. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine. *J Urol*, 1993, 149 (4), 719-23.
122. Ippoliti C, Przepiorka D, Mehra R, Neumann J, Wood J, Claxton D et al. Intravesicular carboprost for the treatment of hemorrhagic cystitis after marrow transplantation. *Urology*, 1995, 46 (6), 811-5.
123. Lakhani A, Raptis A, Frame D, Simpson D, Berkahn L, Mellon-Reppen S et al. Intravesicular instillation of E-aminocaproic acid for patients with adenovirus-induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24 (11), 1259-60.
124. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sanchez-Cortes E, Ayala-Sanchez M, Garcia-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A et al. Intravesical rhGM-CSF for the treatment of late onset hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24 (12), 1307-10.
125. Dorticos E, Pavon V, Jaime JC, Reboredo M, Lopez Saura P, Berlanga J et al. Successful application of epidermal growth factor for treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31 (7), 615-6.
126. Raghavaiah NV, Soloway MS. Anuria following silver nitrate irrigation for intractable bladder hemorrhage. *J Urol*, 1977, 118, 681-682.
127. Susan LP, Marsh RJ. Phenolization of bladder in treatment of massive intractable hematuria. *Urology*, 1975, 5, 119-21.
128. Purves JT, Graham ML, Ramakumar S. Application of fibrin glue to damaged bladder mucosa in a case of BK viral hemorrhagic cystitis. *Urology*, 2005, 66 (3), 641-3.
129. Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsigotis P, Or R, Bitan M, Resnick IB et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38 (7), 507-11.
130. Focosi D, Kast RE. Hyaluronate and risperidone for hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39 (1), 57.
131. Sakuma H, Satoh T, Matsumoto E, Kanno H, Watanabe M, Kikuta A et al. [The clinical effect of factor XIII on drug-induced hemorrhagic cystitis]. *Rinsho Ketsueki*, 1994, 35 (3), 279-85.
132. Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Racadot E, Woronoff-Lemsi MC et al. Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation*, 2002, 74 (8), 1190-2.
133. Karimi M, Zakerinia M, Khojasteh HN, Ramzi M, Ahmad E. Successful treatment of cyclophosphamide induced intractable hemorrhagic cystitis with recombinant FVIIa (Novoseven) after allogeneic bone marrow transplantation. *J Thromb Haemost*, 2004, 2 (10), 1853-5.
134. Blatt J, Gold SH, Wiley JM, Monahan PE, Cooper HC, Harvey D. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28 (4), 405-7.

135. Seabra C, Perez-Simon JA, Sierra M, Marcos JM, Caballero MD et al. Intra-muscular vidarabine therapy for polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (11), 1229-30.
136. Kawakami M, Ueda S, Maeda T, Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A et al. Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20 (6), 485-90.
137. Vianelli N, Renga M, Azzi A, De Santis RD, Bandini G, Tosi P et al. Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus-associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (3), 319-20.
138. Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23 (8), 583-8.
139. Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (9), 1290-7.
140. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (10), 928-9.
141. Nagafuji K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34 (10), 909-14.
142. Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*, 2006, 81 (10), 1398-404.
143. De Clerc E. In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev*, 1997, 10, 674-693.
144. Gonzalez-Fraile MI, Canizo C, Caballero D, Hernandez R, Vazquez L, Lopez C et al. Cidofovir treatment of human polyomavirus-associated acute haemorrhagic cystitis. *Transpl Infect Dis*, 2001, 3 (1), 44-6.
145. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39 (12), 783-7.
146. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, Triffet A, De Bruyn JM, Duchateau V et al. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (1), 199-201.
147. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*, 2006, 81 (7), 535-537.
148. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, Kanie T, Kohno A, Tanimoto M et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (5), 545-8.

149. Gavin JP, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics*, 2002, 110 (1 Pt 1), e9.
150. Cassano WF. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1991, 3, 247-8.
151. Murphy GF, Wood DP Jr, McRoberts JW, Henslee-Downey PJ. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis treated with intravenous ribavirin. *J Urol*, 1993, 149 (3), 565-6.
152. Chen FE, Liang RHS, Lo JY et al. Treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis with ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20, 997-99.
153. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (4), 528-37.
154. Ferrazi E, Perrachi M, Biasolo MA, Faggionato O, Stefanelli S, Palu G. Antiviral activity of gyrase inhibitors norfloxacin, coumestrol A1 and nalidixic acid. *Biochem Pharm*, 1988, 37, 1885-6.
155. Williams JW, Javadi B, Kadambi PV et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1157-58.
156. Waldman WJ, Knight DA, Blinder L, Shen J, Lurain NS, Miller DM et al. Inhibition of cytomegalovirus in vitro and in vivo by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Intervirology*, 1999, 42 (5-6), 412-8.
157. Letendre L, Hoagland HC, Gertz MA. Hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc*, 1992, 67 (2), 128-30.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau 11
Tableau 12
Tableau 13

Annexe 2 : Tableau 14

Tableau 11 : Caractéristiques et facteurs de risque de CH : principales études avec population adultes

Etudes	Nbre de patients	Incidence	Début méd.	Durée méd.	Analyse univariée	Analyse multivariée	Type de greffes
Letendre, 1992 (157)	97 (proph. standard) 4 (Mesna®)	4 % 50 %	*	*	*	*	allogreffes
Sencer, 1993 (8)	977 (enfants+adultes)	15 %	22 j	21 j	allogreffes âge ≥10 ans aplasie médullaire Endoxan® ≥150mg/kg	ADV urinaire endoxan	mixte
Erer, 1993 (47)	491 (thalassémie) (1-32 ans)	15 % prophylaxie 26 % abs. proph.	30 j	*	absence de prophylaxie	*	allogreffes
Childs, 1998 (10)	56 (12-58 ans)	20 %	22 j	*	myélome multiple	*	allogreffes
Seber, 1999 (6)	1908 (0->50ans)	11 %	30 j	*	âge 10-30 ans allogr. non apparentée maladie maligne busulfan GVH aiguë grade 2-4 ADV ou CMV urinaires	GVH aiguë grade 2-4 busulfan âge 10-30 ans (versus 0-9 ans)	mixte
Akiyama, 2001 (22)	282 (16-53 ans)	16 %	88 j (moy.)	39 j (moy.)	busulfan prophylaxie GVH (pas MTX) GVH aiguë grade 2-4 absence de mesna	GVH aiguë grade 2-4	mixte
Leung, 2002 (11)	236 (16-67ans)	13,5 %	*	36 j	busulfan allogreffe GVH aiguë grade 2-4	GVH aiguë grade 2-4	mixte
Tsuboi, 2003 (14)	450 (enfants+adultes)	18 %	*	*	<u>CH précoce :</u> Endoxan® busulfan Endoxan®+busulfan SAL absence d'ICT mesna, mesna+busulfan irrigation vésicale	<u>CH précoce :</u> mesna irrigation vésicale	allogreffes

Nbre de patients : nombre de patients, début méd. : début médiane, durée méd. : durée médiane, proph. standard : prophylaxie standard, abs. proph. : absence de prophylaxie, ADV : adénovirus, CMV : cytomegalovirus, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, allogr. non apparentée : allogreffe de moelle ou de cellules périphériques non apparentée, moy. : moyenne, MTX : méthotrexate, SAL : sérum antilymphocytaire, ICT : irradiation corporelle totale, CH : cystite hémorragique, mixte : allogreffes et autogreffes, j : jours.

Tableau 11 (suite)

Etudes	Nbre de patients	Incidence	Début med.	Durée med.	Analyse univariée	Analyse multivariée	Type de greffes
Lee, 2003 (9)	210 (15-59 ans)	26 %	24 j	31 j	LMC allogr. non apparentée GVH aiguë grade 3-4 GVH chronique extensive infection à CMV (J30-J60)	GVH aiguë grade 3-4	allogreffes
Yamamoto, 2003 (45)	256 (1-70ans)	7,5 % c. atténué 9,5 % c. myéloab.	81 j 151 j	25 j 47 j	immunisation ADV SAL corticothérapie busulfan infection à CMV	immunisation ADV busulfan 16mg/kg vs 0 GVH chronique	allogreffes
Asano, 2003 (46)	141 (>15 ans)	14 %	51 j	35 j	CH tardive : sexe masculin GVH aiguë grade 2-4	CH tardive : sexe masculin GVH aiguë grade 2-4	allogreffes
El-Zimaity, 2004 (7)	105 (4-56ans)	30 %	23 j	30 j	allogr. non apparentée gr. sg placentaire âge < 26ans	âge < 26ans	allogreffes
Giraud, 2006 (39)	90 (8 mois-64 ans)	17 %	16 à 96 j	*	allogr. non apparentée c. myéloablatif virurie BKV	allogr. non apparentée c. myéloablatif virurie BKV	allogreffes
Tomonari, 2006 (44)	77 (16-53 ans)	42 %	19 j	16 j	*	*	gr. sg placentaire
Hassan, 2007 (80)	834 (0-77ans)	13 %	35 j	23 j	âge hémopathies malignes nbre de cellules nucléées GVH aiguë splénectomie gr. CSP année de la greffe infection à CMV	c. myéloablatif infection à CMV hémopathies malignes busulfan	allogreffes (sg plac.+CSP+moelle)

Nbre de patients : nombre de patients, début méd. : début médiane, durée méd. : durée médiane, LMC : leucémie lymphoïde chronique, c. atténué : conditionnement atténué, c. myéloab. : conditionnement myéloablatif, ADV : adénovirus, CMV : cytomegalovirus, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, allogr. non apparentée : allogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques non apparentée, gr. sg placentaire : greffe de sang placentaire, virurie BKV : virurie poliomavirus de type BKV, ICT : irradiation corporelle totale, CH : cystite hémorragique, mixte : allogreffes et autogreffes, nbre de cellules nucléées : nombre de cellules nucléées du greffon, gr. CSP : greffe de cellules souches périphériques, j : jours.

Tableau 12 : Caractéristiques et facteurs de risque de CH : principales études pédiatriques

Etudes	Nbre de patients	Incidence	Début méd.	Durée méd.	Analyse univariée	Analyse multivariée	Type de greffes
Brugières, 1989 (4)	222	6,5 %	*	*	enfants âgés Endoxan® irradiation vésicale antérieure aplasie longue complications hépatiques	*	autogreffes
Russel, 1994 (13)	63	17 %	16 j	8 j	GVH aiguë grade 2-4 Endoxan® antérieur allogr. non apparentées	*	mixte
Kondo, 1998 (5)	256	10 %	33 j	16 j	âge ≥ 7 ans busulfan allogreffes	idem	mixte
Peinemann, 2000 (40)	117	7,7 %	40 j	30 j	busulfan = 16 mg/kg	*	allogreffes
Hale, 2003 (12)	245	11 %	52 j	*	sexe masculin allogr. non apparentée déplétion en cellules T SAL taux faible de cellules nucléées	sexe masculin allogr. non apparentée	allogreffes
Cesaro, 2003 (1)	1218	4 %	23 j	30 j	allogreffes sexe masculin allogr. non apparentées GVH aiguë grade 2-4	allogreffes âge < 8 ans	mixte
Gorczyńska, 2005 (43)	102	25,5 %	*	*	âge > 10 ans déplétion en cellules T	âge > 10 ans	allogreffes
Xu, 2006 (42)	53	21 %	15 j	*	âge ≥ 6 ans GVH aiguë infection à CMV	âge ≥ 6 ans infection à CMV	allogreffes (sg plac.+CSP)
Cheuk, 2007 (41)	171	8 %	25 j	26 j	enfants âgés (médiane 11 ans) allogreffes greffe haploidentique Endoxan® GVH aiguë grade 2-4 / hépatique	*	mixte

Nbre de patients : nombre de patients, début méd. : début médiane, durée méd. : durée médiane, CMV : cytomegalovirus, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, allogr. non apparentée : allogreffe de moelle ou cellules souches périphériques non apparentée, sg plac. : greffe de sang placentaire, CSP : cellules souches périphériques, mixte : allogreffes et autogreffes, j : jours.

Tableau 13 : Caractéristiques et facteurs de risque de CH : étude nancéenne

Etude	Nbre de patients	Incidence	Début med.	Durée med.	Analyse univariée	Analyse multivariée	Type de greffes
Nancy	435	17,2 %	24 j	30 j	Endoxan® busulfan Endoxan®+busulfan pathologie à haut risque GVH chronique <u>CH précoce</u> Endoxan®+busulfan <u>CH tardive :</u> enfants pathologie à haut risque Allogr. non apparentée	*	allogreffes (sg plac.+CSP+moelle)

Nbre de patients : nombre de patients, début méd. : début médiane, durée méd. : durée médiane, GVH : maladie du greffon contre l'hôte, allogr. non apparentée : allogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques non apparentée, sg plac. : greffe de sang placentaire, CH : cystite hémorragique, j : jours.

Tableau 14 : Principales études sur les traitements antiviraux classiques

Etudes	Molécule	Posologie	Nbre	Virus	Efficacité
Kawakami, 1997 (136)	Vidarabine IV	10 mg/kg/j pdt 5 j	6	3 ADV+3 BKV	V
Seabra, 2000 (135)	Vidarabine IM	10 mg/kg/j pdt 5 j	1	BKV	C V
Vianelli, 2000 (137)	Vidarabine IV	10 mg/kg/j pdt 5 j (3 cycles)	1	BKV	C
Held, 2000 (81)	Cidofovir IV	5 mg/kg 3 fois en 10 j	1	BKV+CMV	C V (±BKV)
Gonzales-Fraile, 2001 (144)	Cidofovir IV	5 mg/kg/s pdt 2 s puis 5 mg/kg/2s pdt 1 mois	1	BKV	C V
Hatakeyama, 2003 (140)	Cidofovir IV	1 mg/kg 3 fois/s (14 doses)(insuff.rénale)	1	ADV+BKV	C V (sf BKV)
Nagafuji, 2004 (141)	Cidofovir IV	1mg/kg 3 fois/s pdt 3 s	16	ADV	V>C
Yusuf, 2006 (142)	Cidofovir IV	5 mg/kg/s pdt 2 s puis chaque 2 s	57	ADV	C V
Savona, 2007 (145)	Cidofovir IV	1 mg/kg/s (4,5 doses en moyenne par patient)	19	BKV	C (84 %)-V (47 %)
Fanourgiakis, 2005 (146)	Cidofovir intrav.	5 mg/kg ds KT clampé 1H 2 fois/j (2 cycles)*	1	ADV	C V
Bridges, 2006 (147)	Cidofovir intrav.	idem pdt 2j (2 cycles)	1	BKV	C V
Miyamura, 2000 (148)	Ribavirine IV	adulte : 16 mg/kg 4 fois/j pdt 4 j puis 8 mg/kg 3 fois/j pdt 3 j enfant : 15mg/kg/j pdt 10 j	9	ADV	C V
Gavin, 2002 (149)	Ribavirine IV	non précisée	5	2 CH à ADV	C V (1/2)

IM : voie intramusculaire, IV : voie intraveineuse, intrav. : intravésical, Nbre : nombre de patients traités, efficacité : C=clinique, V=virologique, *2 instillations à 5 jours d'intervalle de 5 mg/kg dilués dans 100 mL de sérum physiologique par un cathéter de Fowley clampé pendant 1 heure, 2 fois par jour, BKV : poliovirus de type BK, CMV : cytomégalovirus, ADV : adénovirus, CH : cystite hémorragique, j : jours, s : semaine.

VU

NANCY, le 4 octobre 2007

Le Président de Thèse

Professeur P. BORDIGONI

NANCY, le 5 octobre 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 11 octobre 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME

La CH est une complication commune après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective réalisée sur 435 patients allogreffés de 1990 à 2006 afin d'étudier les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque, le traitement et l'évolution des CH. L'incidence des CH est de 17,2 % soit 75 patients atteints. La médiane de début est de 24 jours (rang de 0 à 781) post-transplantation et la médiane de durée est de 30 jours (rang de 2 à 180). Les facteurs de risque en analyse univariée sont une pathologie à haut risque ($p=0,04$), un conditionnement à base d'Endoxan® et de busulfan ($p<0,001$), à base d'Endoxan® ($p=0,04$), à base de busulfan ($p=0,02$) et la présence d'une GVH chronique ($p<0,001$). L'analyse multivariée ne trouve aucun facteur de risque. La culture ou la PCR du BKV sont positives chez 48 patients avec CH. Les enfants ($p=0,04$), les patients greffés pour une pathologie à haut risque ($p=0,03$) et les patients ayant reçu une greffe de moelle ou CSP non apparentée ($p=0,03$) présentent significativement plus de CH tardives, définies comme survenant plus de 30 jours après la greffe que de CH précoces. Un conditionnement à base d'Endoxan® et de busulfan favorise la survenue de CH précoces ($p=0,04$) par rapport au CH tardives. De nombreux traitements ont été pratiqués en particulier des injections de FXIII chez 13 patients. Le taux de survie en rémission complète (RC) à 17 ans ne diffère pas de manière significative ($p=0,25$) entre les patients avec ou sans CH.

.....

Hemorrhagic cystitis (HC) is a common complication after hematopoietic stem cell transplantation. We conduct a retrospective study among 435 patients transplanted between 1990 to 2006 to investigate clinical characteristics, treatment, outcome and risk factors for HC. This complication develops in 75 patients (17,2 %). HC begins a median of 24 days (range, 0-780) after transplantation and last a median of 30 days (range, 2-180). Significant risk factors for HC by univariate analysis include high risk disease ($p=0,04$), use of cyclophosphamide and busulfan ($p<0,001$), use of cyclophosphamide ($p=0,04$), use of busulfan ($p=0,02$) and chronic GVHD ($p<0,001$). Multivariate analysis doesn't show any risk factor. 48 patients with HC have polyoma BK virus viruria (culture or PCR). The children ($p=0,04$), the recipients of graft with a high risk disease ($p=0,03$) and the patients who receive an unrelated transplantation ($p=0,03$) have significantly more late-onset HC, which occur beyond 30 days after transplantation than early-onset HC. Use of cyclophosphamide and busulfan give more early-onset HC than late-onset HC ($p=0,04$). Treatments of HC are numerous. 13 patients are treated with infusions of FXIII concentrate. Patients without HC have not significantly higher overall 17-years survival than patients with HC ($p=0,25$).

TITRE EN ANGLAIS

Hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation : clinical characteristics, risk factors, treatment and outcome.

THESE de MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2007

MOTS CLEFS : cystite hémorragique, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, facteurs de risque, poliovirus de type BK, facteur XIII.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
