



HAL
open science

Incidence des complications digestives lors du traitement intensif des leucémies aiguës myéloïdes

Ornesta Bezhani

► **To cite this version:**

Ornesta Bezhani. Incidence des complications digestives lors du traitement intensif des leucémies aiguës myéloïdes. *Hématologie*. 2024. dumas-04766966

HAL Id: dumas-04766966

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04766966v1>

Submitted on 5 Nov 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Université de Picardie Jules Verne
Faculté de Médecine Amiens
Thèse n° 2024 – 102



THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Hématologie Clinique

Soutenue publiquement le 24 octobre 2024

Par Ornesta BEZHANI
Née le 27/03/1995

Incidence des complications digestives lors du traitement intensif des
leucémies aiguës myéloïdes

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Delphine LEBON

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du Service Hématologie clinique et cellulaire

Chef du Pôle "Oncopôle"

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre encadrement pendant toutes ces années d'internat, de toutes les opportunités de formation qui n'auraient pas été possibles sans votre soutien et de votre aide pendant la réalisation de ce travail. Merci pour la transmission de votre savoir, votre passion pour l'hématologie est profondément inspirante.

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Gastro-entérologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Je vous remercie d'apporter votre expérience précieuse à la critique de ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Clément BRAULT

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine Intensive – Réanimation

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour ta bienveillance tout au long du semestre en réanimation et de ta disponibilité pendant les moments difficiles en garde. Merci pour tout ce que tu m'as appris ; le stage n'aurait pas été aussi passionnant si tu n'avais pas été là. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble à nouveau !

Madame le Docteur Delphine LEBON

Praticien Hospitalier

Hématologie clinique et thérapie cellulaire

Merci de m'avoir confié ce projet, de ton encadrement précieux, tes conseils avisés et ton soutien tout au long de ce travail, dans les moments difficiles et pas que.

Merci pour tout ce que tu m'as appris depuis le début de mon internat, d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions et d'avoir été là quand il n'y avait personne d'autre.

Merci pour la rigueur que tu m'as transmise et qui fait de moi une meilleure médecin aujourd'hui.

Merci pour ta patience tout au long de cette dernière ligne droite et tes encouragements lors des moments de doute existentielle !

C'est un plaisir et un privilège de travailler ensemble.

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce projet et qui ont rendu ce travail possible. Aux ARCs des centres participants pour leur aide dans le recueil et la correction des données et à la DRCI du CHU d'Amiens pour le soutien logistique et les analyses statistiques.

A toute l'équipe d'hématologie d'Amiens, pour votre accueil et bienveillance pendant les débuts difficiles de l'internat, pour votre encadrement, pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre transmission de rigueur et passion pour l'hématologie. Hâte de vous retrouver bientôt !

A tous les amis globules de la Team Blood, anciens et nouveaux, pour les bons moments partagés ensemble, les aventures au G4 et le soutien à travers toutes les péripéties de l'internat. Ne changez jamais !

A Intissar, pour ton amitié et ton soutien infaillible dans les bons et les mauvais moments, sans lequel je n'aurais jamais pu mener à bien cette thèse. Merci pour les longues discussions passionnantes et ton éternel encouragement. Je suis bien consciente de la chance que j'ai d'avoir une amie comme toi dans ma vie !

A la dream team des bébés réanimateurs, Camille, Pierre et Maxime, d'avoir fait le semestre de réa un des meilleurs de mon internat. Merci des fous rires, des recommandations de playlist, des soirées bowling (sans tenir rigueur de mon manque de talent), les tasses imprimées de citations phares et toutes les belles aventures partagées depuis.

A Ioanna, ma première acolyte de la fac et la seule à qui je n'ai pas à expliquer mes habitudes de méditerranéenne. Merci d'avoir été là pour moi depuis le début, entre les sorties du soir au Quick, les samedis à la BFM et de ne pas tenir rigueur des messages que je t'envoie avec 2 mois de retard. Merci pour ces 10 ans d'amitié, j'ai hâte qu'on se revoie bientôt !

A Edlira, d'être la grande sœur que j'ai toujours rêvé d'avoir et Sébastien, d'être le confrère qui a cru en moi depuis le début. Merci pour votre confiance, vos mots d'encouragements, votre soutien inconditionnel et les belles leçons de vie. Merci de m'avoir fait partie de votre famille, je ne l'oublierai pas même si nous sommes loin.

A Ionis et Dorentin, pour votre joie, bonne humeur, toutes les aventures partagées depuis 10 ans et toutes celles à venir !

A tous ceux que j'ai croisés au cours de ma formation et qui ont contribué, de près ou de loin, à mon parcours. Bien que je ne puisse pas tous vous nommer ici, merci de votre soutien, votre encouragement et votre inspiration.

A mes parents, d'avoir encouragé mes rêves depuis toujours, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. J'espère vous avoir rendus fiers.

A Joana, ma petite sœur, ma source d'inspiration éternelle. Merci de tout ce que tu fais pour moi, de me supporter au quotidien, de ton soutien et encouragement inconditionnel, de me tenir la main quand les temps sont durs. Ni moi, ni cette thèse ne serions arrivées jusqu'ici sans toi. Je suis continuellement impressionnée par la personne que tu es devenue et j'ai hâte de voir ce que tu deviendras encore.

SOMMAIRE

1.	ABREVIATIONS	8
2.	INTRODUCTION.....	9
2.1.	Leucémies aiguës myéloblastiques	9
2.1.1.	Epidémiologie	9
2.1.2.	Physiopathologie	9
2.1.3.	Classifications pronostiques.....	10
2.1.4.	Traitement du sujet jeune	10
2.1.5.	Complications des traitements intensifs	11
2.2.	Complications digestives	12
2.2.1.	Entérocolite du neutropénique	12
2.2.2.	Colites infectieuses.....	18
2.2.3.	Colites ischémiques.....	19
2.2.4.	Atteinte digestive tumorale	19
2.3.	Objectifs de l'étude	20
3.	PATIENTS ET METHODES	21
3.1.	Schéma de l'étude	21
3.2.	Critères d'éligibilité	22
3.2.1.	Critères d'inclusion	22
3.2.2.	Critères de non-inclusion	22
3.3.	Données recueillies	23
3.4.	Analyses statistiques	25
4.	RESULTATS	26
4.1.	Caractéristiques générales de la population	27
4.2.	Caractéristiques clinico-biologiques de la LAM au diagnostic	27
4.3.	Caractéristiques des complications digestives de l'induction.....	30
4.3.1.	Description des signes clinico-biologiques et radiologiques.....	30
4.3.2.	Diagnostiques digestifs à l'induction	31
4.4.	Complications digestives des consolidations	32
4.5.	Complications digestives des patients réfractaires à l'induction	34
4.6.	Facteurs prédictifs de complication digestive	34
4.7.	Données de survie	37
5.	DISCUSSION	38
6.	CONCLUSION	42
7.	BIBLIOGRAPHIE	43

1. ABREVIATIONS

CD : *Clostridium difficile*

CMV : Cytomégalovirus

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

EC : Entérocolite du neutropénique

ECIL : European Conference on Infections in Leukaemia

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FISH : Fluorescence in situ hybridization

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

IQR : Inter-quartile range

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

LAP : Leucémie aiguë promyélocytaire

PCR : Polymerase chain reaction

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RC : Rémission complète

SMD : Syndrome myélodysplasique

TDM : Tomodensitométrie

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

2. INTRODUCTION

2.1. Leucémies aiguës myéloblastiques

2.1.1. Epidémiologie

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) prises dans leur ensemble sont des hémopathies rares, représentant 1% des cas de cancers. En 2018, leur incidence était estimée à 3428 nouveaux cas en France, soit un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 3,1 pour 100 000 personne-année chez l'homme et de 2,3 chez la femme [1]. Elles peuvent survenir à tout âge de la vie, mais l'incidence augmente avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme [1]. Le pronostic reste sombre avec une mortalité élevée et un taux de survie net standardisé estimé de 27% à 5 ans. Ce taux diffère fortement selon l'âge au diagnostic, avec un taux de survie à 5 ans de 69 % à 30 ans à 6 % à 80 ans. Cependant, il existe une amélioration régulière de la survie depuis 1990, plus marquée chez les sujets plus jeunes [2], probablement en lien avec les avancées thérapeutiques des protocoles de traitements et des soins de support associés.

2.1.2. Physiopathologie

Les LAM sont des hémopathies hétérogènes dont la physiopathologie reste complexe. Classiquement, il est décrit une hiérarchie clonale de la leucémogénèse, avec une cellule souche hématopoïétique acquérant des propriétés d'auto-renouvellement, bloquée dans sa différenciation et échappant aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire [3]. Ainsi, selon le modèle à 2 étapes de Gilliland, la transformation tumorale d'un progéniteur hématopoïétique nécessite la survenue de deux évènements, un bloquant la différenciation et un induisant la prolifération et la croissance [4]. Séparément, ces évènements oncogéniques sont insuffisants pour provoquer la survenue d'une leucémie aiguë, mais l'association entre une mutation touchant les facteurs de transcription (ex. *AML1-ETO*) et une activant les voies de signalisation responsables de prolifération cellulaire (ex. *FLT3*) aboutit à la survenue de leucémie aiguë dans des modèles murins [5].

Les avancées technologiques en termes de séquençage à haut débit ont permis d'étayer le paysage moléculaire des anomalies génétiques associées aux LAM. Des catégories supplémentaires de gènes impliqués dans la leucémogénèse ont été mises en évidence, notamment ceux impliqués dans la régulation de la méthylation de l'ADN, modifiant la chromatine ou gènes du complexe de la cohésine ou du spliceosome [6]. Ces éléments ont

permis d'approfondir et affiner les connaissances sur la physiopathologie des LAM au-delà du modèle à 2 étapes, en intégrant les notions d'hématopoïèse clonale de signification indéterminée, de modifications épigénétiques et du rôle du micro-environnement [7].

2.1.3. Classifications pronostiques

La première classification des leucémies aiguës a été proposée en 1976 par le groupe Franco-Américano-Britannique (FAB), dans le but d'homogénéiser leur description selon des caractéristiques morphologiques et cytochimiques [8]. Le développement des techniques de cytométrie en flux a permis la mise en place d'approches combinées, intégrant l'immunophénotypage aux caractéristiques cytologiques afin d'affiner la classification des LAM [9]. Les caractéristiques cytogénétiques au diagnostic, puis les différentes anomalies moléculaires, seules ou en association, permettent de stratifier le risque de la LAM, avec un impact différent sur l'évolution de la maladie et la survie globale des patients [10, 11].

Les classifications moléculaires des LAM ont évolué en intégrant ces notions progressivement avec les dernières recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN) de 2022 [12]. Par rapport à sa version précédente de 2017, la classification de 2022 intègre, en plus des caractéristiques moléculaires au diagnostic, la notion de réponse au traitement initial et l'évaluation précoce de maladie résiduelle comme élément important de la stratification pronostique.

2.1.4. Traitement du sujet jeune

L'objectif de traitement des LAM du sujet jeune est curatif, avec obtention d'une rémission complète (RC) par une phase initiale d'induction, puis des cures de consolidation pour approfondir et maintenir une réponse durable.

En cas d'hyperleucocytose initiale, un traitement cytoréducteur par hydroxyurée peut être initié avant les traitements spécifiques de LAM afin de limiter le risque de complication à type de syndrome de lyse tumorale ou leucostase clinique, associée de façon indépendante à une augmentation de la mortalité [13].

Le traitement d'induction pour les patients en bon état général, jugés aptes à recevoir un traitement intensif, consiste en un protocole de chimiothérapie intraveineuse associant une anthracycline (daunorubicine ou idarubicine) pendant 3 jours et de la cytarabine pendant 7 jours [12].

En première ligne de traitement, l'adjonction d'une thérapie ciblée par midostaurine, un inhibiteur de tyrosine kinase multicible, est validée et permet une amélioration de la survie globale et de la survie sans évènement chez des patients âgés de 18–59 ans [14]. L'utilisation de molécules ciblant d'autres mutations, comme les inhibiteurs de *IDH1* et *IDH2* est en cours d'étude de phase 3 dans les cas de LAM nouvellement diagnostiquées [15].

D'autres thérapies ciblées, comme le gemtuzumab–ozogamicin (GO), un anticorps-drogue conjugué [16] ou la formulation liposomale de daunorubicine et cytarabine, le CPX-351 [17] ont montré un intérêt dans certaines catégories de LAM.

Nous ne détaillerons pas plus les traitements non utilisés dans notre étude.

Après obtention d'une RC, la poursuite du traitement associe généralement entre 1 et 3 cures de consolidation à base de cytarabine fortes doses. Pour les patients ayant reçu un inhibiteur de *FLT3* lors de la phase d'induction, du GO ou CPX-351, ces molécules peuvent également être intégrées dans les protocoles de consolidation.

Pour les patients ayant une LAM de pronostic défavorable ou intermédiaire, ou avec une maladie résiduelle mesurable en cytométrie en flux ou en biologie moléculaire, l'intensification de traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le choix recommandé de traitement.

En cas de maladie réfractaire, les protocoles de traitement de rattrapage, décevants et non consensuels, associent le plus souvent la cytarabine avec ou sans anthracycline ; la fludarabine associée à l'idarubicine, cytarabine et des thérapies ciblées selon les modalités mentionnées précédemment [12].

Les modalités de réalisation de l'allogreffe, ses complications ainsi que les protocoles de traitement pour les patients inaptes à un traitement intensif et la prise en charge particulière des leucémies aiguës promyélocyaires, ne seront pas abordés ici.

2.1.5. Complications des traitements intensifs

Les traitements intensifs mentionnés ci-dessus induisent à chaque cycle une immunodépression profonde et une neutropénie de haut risque infectieux. La prise en charge de ces épisodes infectieux a connu de nombreux progrès et elle est actuellement très codifiée et encadrée par les recommandations de l'ECIL [18, 19]. La chimiothérapie par anthracycline induit plus spécifiquement une toxicité cardiaque dose-dépendante, pouvant se manifester par un tableau d'insuffisance cardiaque, survenant dans la plupart des cas

pendant la première année de traitement [20]. Les stratégies actuelles de prise en charge consistent dans la limitation de la dose cumulée d'anthracycline, l'utilisation de formulations liposomales et le traitement symptomatique et cardioprotecteur pour les patients développant une insuffisance cardiaque [21]. Le profil de toxicité de la cytarabine dépend de sa dose et ses modalités d'administration. En dehors des cytopénies, les principaux effets secondaires sont cutanés avec éruption maculo-papuleuse ; oculaires avec kérato-conjonctivite ; hépatiques avec hyperbilirubinémie ; digestifs avec diarrhées et mucite modérée et plus rarement, une toxicité sur le système nerveux central a été décrite [22]. Les complications digestives seront détaillées plus précisément dans le paragraphe ci-dessous.

2.2. Complications digestives

Le tractus digestif est un des sites les plus fréquemment atteints chez les patients traités par chimiothérapie, notamment en période de neutropénie. L'atteinte peut être infectieuse et documentée : bactérienne (colite à *Clostridium difficile* (CD), virale (*Cytomégalovirus* (CMV), *Adénovirus*, *Norovirus*, *Rotavirus*) ; entéocolite du neutropénique (EC) ; ischémique ; localisation spécifique de la LAM ou purement iatrogène. Des tableaux cliniques moins spécifiques comme les péritonites, les cholécystites ou les occlusions digestives peuvent également être rencontrés. Les symptômes cliniques et aspects radiologiques présentés ne sont pas toujours propres à chaque atteinte digestive et il existe peu de documentation décrivant chaque atteinte digestive spécifiquement.

2.2.1. Entéocolite du neutropénique

a) Définition et historique

L'EC ou typhlite (du grec « typhlon », signifiant *cæcum*) est une complication potentiellement grave en contexte de neutropénie. Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire, nécrosante et hémorragique du tractus digestif bas, atteignant le plus souvent l'iléon, le cæcum et le colon ascendant [23].

Les premières descriptions d'EC datent de 1976 chez des enfants, avec une série de 50 autopsies de patients en cours de traitement d'induction pour des leucémies aiguës. La principale cause de décès était une infection et, dans 46% des cas, une atteinte distincte

d'EC était décrite [24]. Chez des patients adultes, l'EC a été décrite pour la première fois en 1979 sur les pièces opératoires de 2 patients traités pour lymphome T et LAM ayant présenté un tableau de douleur abdominale fébrile et pris en charge chirurgicalement [25]. Les données de la littérature sur l'EC consistent principalement d'études rétrospectives et de rapports de cas, avec des taux d'incidence très variables selon les équipes, allant de 0.8% [26] à 26% [27]. Une méta-analyse de 21 études chez des patients adultes hospitalisés pour hémopathie maligne, chimiothérapie intensive de cancer solide et aplasie médullaire retrouvait un taux d'incidence globale de 5.3% [28]. Les taux de mortalité varient également selon les séries, mais restent élevés de 30 à 50% [29]. Une cohorte rétrospective plus récente de patients adultes traités de façon intensive pour une LAM retrouvait un taux de mortalité à 30 jours imputé à l'EC de 23% et 8% des patients avaient nécessité un transfert en unité de soins intensifs [30]. Cette hétérogénéité est due à l'absence de consensus sur les critères diagnostiques utilisés jusqu'en 2005 [28].

b) Facteurs de risque

L'EC a été plus fréquemment décrite chez les patients atteints de leucémie aiguë, mais existe également dans les lymphomes, les cancers solides et en contexte d'immunodépression profonde, comme les infections par le VIH ou après greffe de CSH [31–33]. Les facteurs de risque associés à la survenue d'EC sont principalement : le traitement par cytarabine et anthracyclines dans le cadre des leucémies aiguës, les pathologies digestives préexistantes comme les diverticules, l'atteinte digestive tumorale, les antécédents de chirurgie digestive. D'autres molécules de chimiothérapie utilisées en oncologie solide ont également été impliquées, comme les taxanes (docetaxel, paclitaxel), les sels de platine et la vinorelbine [34].

c) Physiopathologie

La physiopathologie de l'EC reste mal connue et multifactorielle. La principale hypothèse est la survenue de lésions de la muqueuse intestinale, qui en contexte de neutropénie prolongée, favorisent la prolifération et la translocation de germes d'origine digestive. La production locale d'endotoxines bactériennes favorise la survenue d'œdème, de thromboses *in situ*, d'hypoperfusion de la paroi digestive et des lésions de nécrose dans un processus auto-entretenu. La survenue de lésions de la muqueuse peut être la conséquence de toxicité des molécules de chimiothérapie cytotoxique et/ou radiothérapie, de lésions mécaniques, d'hémorragie intra-murale liée à la thrombopénie ou de thrombose microvasculaire dans un contexte de troubles de la coagulation. Il y aurait une première phase d'initiation avec la

formation d'espèces réactives de l'oxygène, suivie d'une réponse inflammatoire médiée par l'activation de NF-κB, une amplification de signal par les cytokines pro-inflammatoires comme TNF-α, interleukine-1β (IL-1β) et interleukine-6 (IL6) promouvant l'inflammation et l'apoptose, une phase d'ulcération favorisant la translocation bactérienne et une phase de cicatrisation avec reconstitution cellulaire. L'altération du microbiote intestinal par la chimiothérapie, l'antibiothérapie prolongée ou la dénutrition joueraient également un rôle [35].

d) Signes cliniques

Le tableau clinique d'EC est peu spécifique, avec comme symptômes les plus fréquents les douleurs abdominales, les diarrhées et la fièvre. Des complications infectieuses (bactériémie, fongémie, choc septique), locorégionales (perforation colique, péritonite, abcès, fistule) et hémorragiques peuvent être présentes dès le diagnostic [35–37]. Sur le plan biologique, la neutropénie est quasiment toujours présente et des troubles hydroélectrolytiques peuvent être associés [36].

e) Microbiologie

La documentation microbiologique est souvent polymicrobienne, incriminant des germes d'origine digestive, le plus souvent des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*), des cocci gram positif (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), des germes anaérobies et *Pseudomonas spp.*, avec une bactériémie due à ces micro-organismes dans environ 50% des cas [34]. Les infections fongiques sont également rapportées dans l'entérocolite dans environ 6% des cas, majoritairement à *Candida*, avec un taux de mortalité hospitalière de 82% pour les patients ayant une infection fongique invasive prouvée [38]. Leur incidence peut être plus fréquente, jusqu'à 20% chez les patients neutropéniques admis en réanimation avec un tableau d'entérite associée [39].

f) Radiologie et endoscopie

Les signes radiologiques de l'EC ont été initialement décrits en échographie abdominale, avec un épaissement de la paroi digestive ≥ 4 mm ou une échogénicité hétérogène liée à l'œdème [34, 40]. Un épaissement de la paroi digestive > 10 mm était associé de façon significative à une mortalité plus élevée [41]. L'échographie est l'examen de choix en pédiatrie devant le caractère non invasif, l'absence d'exposition aux radiations ionisantes et la facilité d'accès. Cependant, il s'agit un examen opérateur-dépendant et d'apport diagnostique limité chez les patients peu échogènes.

Chez l'adulte, l'examen recommandé est la tomodensitométrie (TDM) abdominale avec injection de produit de contraste, permettant une meilleure caractérisation de l'atteinte digestive, l'exclusion des diagnostics différentiels et l'évaluation d'éventuelles complications pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale [34]. Kirkpatrick et al. [42] a été le premier à décrire les aspects scanographiques des différentes complications digestives des patients neutropéniques, avec un épaississement de la paroi intestinale ≥ 4 mm systématique quelle que soit l'atteinte et une médiane d'épaississement de paroi de 7mm (IQR 4–15) chez les patients atteints d'EC. Un épaississement de la paroi intestinale > 10 mm était associé à une atteinte plus sévère et de plus mauvais pronostic.

Les explorations endoscopiques sont rarement réalisables en phase aiguë devant le risque élevé de perforation colique. Les données anatomopathologiques de l'EC proviennent le plus souvent d'autopsies et d'aspects per-opératoires. Macroscopiquement, il est observé un épaississement de la paroi digestive, dilatation de la lumière et des zones d'ulcération et de nécrose. Le cæcum et le colon droit sont quasiment toujours atteints, mais l'atteinte peut également être discontinue sur d'autres segments du tractus digestif [23]. L'implication particulière de la région iléo-caecale serait liée à sa faible vascularisation et sa capacité de distension supérieure au reste du côlon [34].

g) Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de l'EC établis à partir de la méta-analyse de Gorschlüter en 2005 [28] et précisés par Nesher en 2013 [34] sont résumés dans le tableau 1, intégrant des données cliniques, biologiques et radiologiques.

Les critères majeurs sont : la neutropénie profonde (taux PNN < 0.5 G/L), l'épaississement de la paroi digestive > 4 mm en coupe horizontale sur au moins 30mm de longueur et la fièvre. Chez certains patients, la fièvre peut être absente avec plutôt une hypothermie. Les critères mineurs sont : les douleurs abdominales, les crampes, la distension abdominale, les diarrhées ou des saignements digestifs bas. Des prélèvements microbiologiques larges sont nécessaires pour éliminer les autres diagnostics, notamment les colites infectieuses avec réalisation d'une coproculture, recherche de toxines de *Clostridium difficile*, examen virologique et parasitologique des selles.

Le diagnostic d'EC est retenu sur la présence des 3 critères majeurs, associés à au moins 1 critère mineur et l'exclusion des autres diagnostics digestifs.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'entérocolite du neutropénique

Critères majeurs
❖ Neutropénie : PNN < 0.5 G/L
❖ Fièvre > 38.3°C (ou hypothermie)
❖ Épaississement paroi digestive (TDM/échographie) > 4mm coupe horizontale quel que soit le segment intestinal sur au moins 30mm de long
Critères mineurs
• Douleur abdominale > 3 sur EVA (0–10)
• Distension abdominale
• Crampes abdominales
• Diarrhées
• Saignement digestif bas

h) Prise en charge

La prise en charge thérapeutique de l'EC a évolué avec l'amélioration des connaissances sur la pathologie mais aucune étude n'a évalué de façon prospective les différentes stratégies de prise en charge. Neshar et al. [34] a proposé un arbre décisionnel (figure 1) de prise en charge plus homogène des EC.

Le traitement est médical en première intention avec instauration d'une antibiothérapie de large spectre active sur *Pseudomonas spp.* et adaptée aux antécédents infectiologiques du patient et aux protocoles de service. En cas de fièvre persistante après 72–96 heures de traitement, mucite sévère et/ou instabilité hémodynamique, l'ajout d'un glycopeptide, un aminoside et un traitement antifongique peut être recommandé d'emblée [43].

La prise en charge chirurgicale est retenue en cas de perforation digestive, hémorragie digestive non contrôlée malgré le support transfusionnel ou en cas d'aggravation clinique malgré un traitement médical optimal [34]. Le report d'une intervention chirurgicale, hors contexte d'urgence, à la sortie d'aplasie pourrait être associé à un meilleur pronostic [44].

Un traitement symptomatique est associé à ces mesures avec mise en repos digestif jusqu'à résolution des symptômes, support nutritionnel par nutrition parentérale, traitement antalgique et support transfusionnel. L'utilisation de G-CSF pourrait être bénéfique chez certains patients. En revanche, la transfusion de concentré granulocytaire n'a pas été étudiée dans ce contexte et doit être évaluée au cas par cas [34].

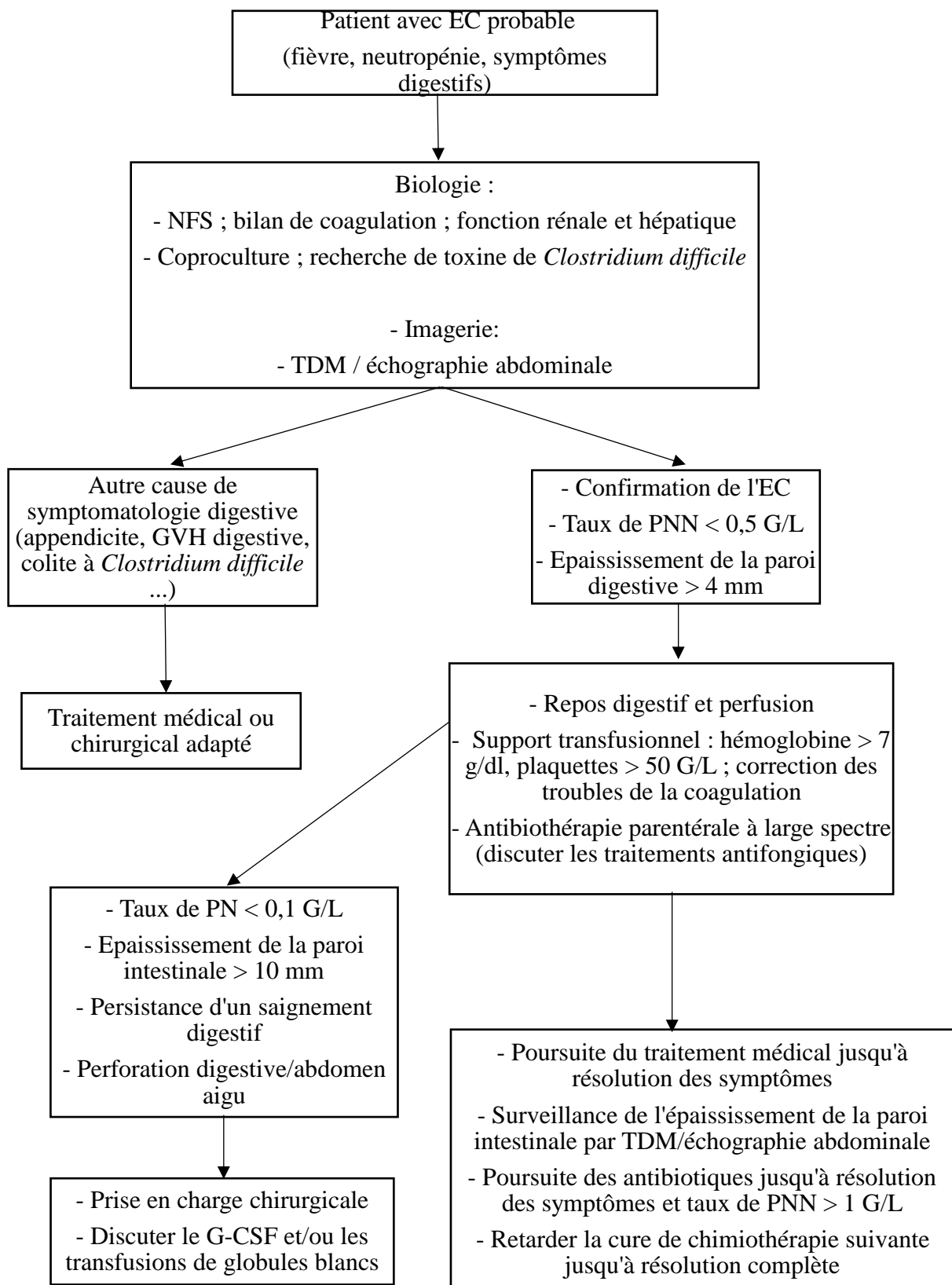


Figure 1 : Algorithme de prise en charge des EC selon Nesher [34]

Si possible, l'administration de la prochaine cure de traitement doit être réalisée après résolution complète des symptômes avec parfois, réadaptation du protocole en cas d'imputabilité des molécules de chimiothérapie.

2.2.2. *Colites infectieuses*

a) Bactériennes

L'infection à *Clostridium difficile* est une des causes les plus fréquentes de diarrhées d'origine nosocomiale chez les patients neutropéniques [45]. Son incidence varie de 6% [46] à 18% [47] selon les études. La bactérie produit 2 toxines : toxine A (entérotoxine) et toxine B (cytotoxine), responsables de la destruction superficielle de la muqueuse colique et provoquant des symptômes pouvant varier du portage asymptomatique, au diarrhées modérées, jusqu'au tableau de colite pseudomembraneuse et mégacôlon toxique [48].

Les facteurs de risque reconnus sont les hospitalisations répétées, les traitements antibiotiques antérieurs modifiant la flore intestinale commensale, particulièrement les carbapénèmes [47] et bêta-lactamines [49], l'utilisation de chimiothérapies par antimétabolites et alkylants induisant des lésions de la muqueuse colique [50].

Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et biologiques, dans un contexte évocateur de diarrhées aiguës, avec mise en évidence de la bactérie et ses toxines sur les prélèvements de coproculture, après exclusion d'autres causes de diarrhées.

L'aspect radiologique est caractérisé par un épaissement diffus de la paroi intestinale, souvent > 12mm, une atteinte pancolique fréquente et des nodules intra-pariétaux [42].

La prise en charge thérapeutique repose sur les recommandations de 2021, selon le niveau de sévérité de l'atteinte clinique et la récurrence de l'infection [51].

b) Virales

Parmi les virus responsables de colite infectieuse chez les patients atteints de cancer, les plus fréquents sont le *norovirus*, *rotavirus*, *adénovirus* et le *cytomégalovirus* (CMV).

L'infection à CMV peut toucher tout le tractus digestif et le tableau clinique est peu spécifique avec des douleurs abdominales, diarrhées, saignement digestif et fièvre. La recherche de CMV sur le sang périphérique ou sur les prélèvements des selles sont insuffisantes à elles seules pour affirmer le diagnostic. Le diagnostic de certitude est endoscopique, avec mise en évidence d'ulcérations multiples et détection du virus dans les biopsies [52]. Chez les patients immunodéprimés, le risque majeur est l'évolution vers la

maladie à CMV, ce qui justifie des recommandations précises de traitement prophylactique, préemptif et curatif pour ces patients [53].

c) Parasitaires

Des micro-organismes parasitaires ont également été impliqués dans les causes de diarrhées infectieuses, principalement chez des enfants et des patients immunodéprimés. Les plus fréquemment décrits sont *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et *Cryptosporidium spp.* Les méthodes de détection actuelles reposent surtout sur des techniques de PCR, rapides et réalisables sur un seul prélèvement de selles, avec des techniques multiplex ciblant plusieurs parasites en cours de développement [54].

2.2.3. *Colites ischémiques*

Les colites ischémiques sont retrouvées chez 9 – 24% des patients hospitalisés pour prise en charge de saignement digestif bas, avec une mortalité variant de 4–12% selon les séries. Elles peuvent être la conséquence d'un épisode d'hypotension systémique, diminution du débit cardiaque ou après chirurgie cardiaque. Dans certains cas, il n'est pas retrouvé de cause spécifique à l'ischémie et ces épisodes sont souvent attribués à une atteinte localisée non occlusive.

Le tableau clinique est peu spécifique avec des douleurs abdominales, rectorragies ou diarrhées. La réalisation de TDM permet d'orienter le diagnostic et les explorations endoscopiques sont nécessaires pour évaluer la sévérité de l'atteinte. Tous les segments coliques peuvent être atteints, avec une atteinte plus fréquente du colon gauche. L'atteinte du colon droit ou un tableau de pancolite est associé à une mortalité plus élevée. [55]

Les caractéristiques des colites ischémiques chez les patients atteints d'hémopathie maligne n'ont pas fait l'objet d'études prospectives.

2.2.4. *Atteinte digestive tumorale*

Les atteintes digestives spécifiques des leucémies aiguës sont décrites en anatomopathologie en 15–25% des cas. Ces atteintes sont plus fréquentes au niveau de l'estomac, iléon et colon et peuvent se présenter sous la forme de nodules, plaques, infiltrats diffus ou polypes [56, 57].

2.3. Objectifs de l'étude

Aucune étude prospective ne rapporte à ce jour les caractéristiques des complications digestives mentionnées ci-dessus dans une population homogène de patients d'hématologie.

L'objectif principal de notre étude ouverte, prospective, multicentrique était d'évaluer l'incidence des EC en utilisant les critères diagnostiques cliniques et radiologiques proposés par Nesher (TDM abdominale avec injection de produit de contraste) chez les patients avec neutropénie fébrile et troubles digestifs, en cours de traitement intensif pour une LAM.

Les objectifs secondaires étaient principalement descriptifs :

- Évaluer l'incidence des EC après chaque cycle de chimiothérapie (d'induction ou de consolidation).
- Décrire les caractéristiques cliniques, microbiologiques et radiologiques de ces affections.
- Évaluer la morbi-mortalité de ces différentes affections digestives.
- Évaluer l'incidence par TDM abdominale avec injection de produit de contraste des différentes affections digestives (colites infectieuses, colites ischémiques, atteintes spécifiques) chez les patients avec neutropénie fébrile et troubles digestifs, après induction ou consolidation intensive pour LAM et après résolution des symptômes.

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, prospective, multicentrique, réalisée dans les services d'hématologie des Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Centre Hospitalier Universitaire Caen et Centre Henri Becquerel Rouen. Les patients adultes atteints de LAM justifiant d'un traitement (induction et consolidations) intensif et répondant aux critères d'inclusion détaillés ci-après ont été inclus entre janvier 2019 et mars 2024. Le consentement libre et éclairé du patient a été recueilli par écrit avant tout examen lié à la recherche.

A l'inclusion, une TDM abdominale était réalisée en cas d'antécédent de pathologie digestive (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, cancer digestif) ou en cas de signes digestifs initiaux. Lors du suivi, pendant chaque cure d'induction ou consolidation intensive, une TDM abdominale était réalisée en cas de fièvre persistante après 5 jours d'antibiothérapie bien conduite et présence de signes digestifs, en complément du scanner thoracique à la recherche d'infection fongique préconisé par les recommandations actuelles [18]. L'examen était répété en cas d'aggravation des symptômes ou en cas de suspicion clinique de complication. En cas de mise en évidence d'anomalies, une TDM de réévaluation était réalisée pendant l'intercure pour juger de la régression de la symptomatologie quand cela était possible sans retarder la suite de la prise en charge spécifique de la LAM. Les seules contre-indications à la réalisation d'une TDM abdominale injectée étaient l'insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance créatinine < 30 ml/min) et les antécédents de réaction allergique grave de type anaphylactique aux produits de contraste iodés.

En parallèle, des prélèvements microbiologiques sanguins (hémocultures bactériennes et mycosis) et des selles (bactériologiques, virologiques, parasitologiques) étaient réalisés à chaque cure en cas de fièvre ou signes digestifs à type de diarrhées.

L'évaluation de la réponse de la LAM après l'induction et chaque cure de consolidation était réalisée par prélèvement médullaire selon les modalités de chaque centre. La durée de participation de chaque patient à l'étude était de 9 mois. Le patient sortait de façon anticipée de l'étude en cas d'échec de traitement de rattrapage de la LAM, en cas d'allogreffe de CSH, en cas de modification du protocole thérapeutique par réalisation d'un traitement non intensif et à tout moment si souhaité.

L'ensemble du schéma de l'étude est repris dans le diagramme de flux ci-dessous.

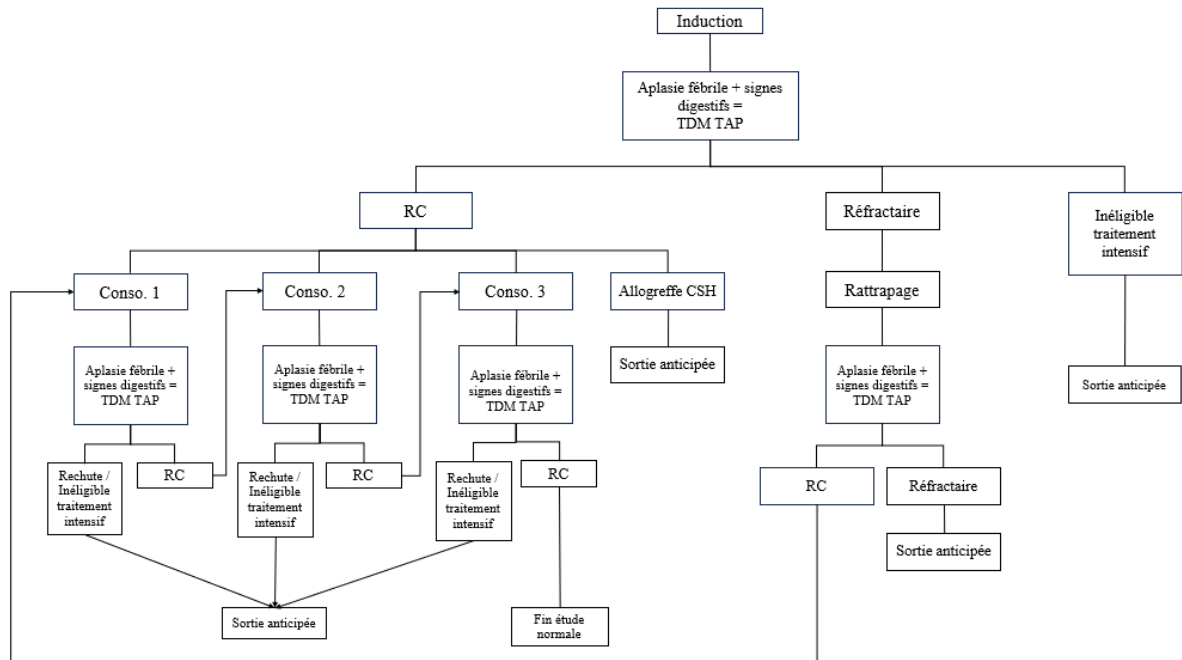


Figure 2: Schéma de l'étude

3.2. Critères d'éligibilité

3.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion comportaient : tout patient avec LAM :

- Majeur (âge ≥ 18 ans)
- Éligible à un traitement intensif (induction puis consolidations) provoquant une neutropénie à haut risque infectieux dans le cadre de la prise en charge d'une LAM
- En état de donner son consentement
- Affilié à un régime de sécurité sociale

3.2.2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion comportaient : les patients :

- Mineurs
- Atteints de LAM ne pouvant pas recevoir un traitement intensif
- Atteints de LAM de type leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)
- Les femmes enceintes
- Porteurs du VIH, VHB, VHC

- Sous tutelle ou curatelle ou privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative

3.3. Données recueillies

A l'inclusion, les données démographiques et les principaux antécédents médico-chirurgicaux étaient recueillis à partir des dossiers médicaux des patients. Il était noté : les antécédents cardiologiques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, valvulopathie), respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive, syndrome d'apnée du sommeil, emphysème), cancérologiques, digestifs (maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), chirurgie digestive, ulcère gastro-duodéal, diverticulose, malabsorption, maladie cœliaque).

Un examen clinique standard ainsi qu'un bilan biologique complet comportant la numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique, bilan nutritionnel et inflammatoire étaient réalisés au début de la prise en charge. Une TDM abdominale initiale était réalisée en cas d'antécédent ou tableau clinique évocateur d'atteinte digestive selon les modalités mentionnées précédemment.

Les caractéristiques initiales de l'hémopathie étaient recueillies à partir des données de prélèvements médullaires au diagnostic. Les LAM étaient classifiées initialement selon les critères morphologiques des blastes et la composition cytologique de la moelle, en intégrant ensuite les données de cytogénétique et biologie moléculaire permettant une stratification de risque selon les recommandations d'ELN 2022 [12].

Des visites de suivi en milieu hospitalier étaient réalisées au début de l'induction, puis à chaque cure de consolidation. Le protocole de chimiothérapie utilisé était noté, avec la dose journalière totale en mg/m² pour chaque molécule et le nombre total de jours de traitement. Les mesures générales associées à la prise en charge thérapeutique étaient notées : prise d'antiémétiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons, utilisation G-CSF, mise à jeun et recours à la chirurgie. Lors de chaque cure, les données sur l'utilisation des traitements antibiotiques, antiviraux et antifongiques étaient recueillies avec leur durée respective.

La survenue de tout symptôme digestif à type de douleur abdominale, crampe, brûlure, vomissement, diarrhée, la présence concomitante de fièvre ainsi que la sévérité clinique du

tableau était notée pour chaque cure de traitement. Les éléments biologiques associés étaient recueillis : le bilan sanguin, hémocultures, prélèvements microbiologiques des selles en cas de diarrhées. En cas de réalisation de TDM abdominale, les différents niveaux d'atteinte digestive étaient notés avec mesure de l'épaississement de la muqueuse pariétale sur des différents plans de coupe (horizontale et longitudinale). L'hypothèse étiologique la plus probable de la colite était saisie, ainsi que les éventuels signes de gravité comme la présence de pneumopéritoine, occlusion digestive ou péritonite.

Le recours à l'endoscopie digestive avec les résultats macroscopiques et anatomopathologiques en cas de suspicion de colite ischémique ou colite à CMV était également noté.

Les diagnostics d'atteinte digestive suivants étaient retenus sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques :

- EC : selon les critères décrits dans le tableau 1, soit des patients en aplasie fébrile, sans documentation microbiologique ou avec documentation ne permettant pas de retenir un diagnostic de colite infectieuse, présentant un épaississement de la muqueuse digestive > 4mm en coupe horizontale sur au moins 30mm de long à la TDM.
- CD : patients présentant un tableau de diarrhées avec recherche d'antigène et toxines *C. difficile* positives.
- Colite virale : virologie des selles positives ou arguments cliniques ou endoscopiques en faveur d'une colite à CMV.
- Colite parasitaire : documentation microbiologique dans les prélèvements de parasitologie des selles ou recherche de *cryptosporidies* et *microsporidies*.
- Colite ischémique : tableau clinique, radiologique et endoscopique en faveur.
- Atteinte spécifique LAM : documentation d'une localisation tumorale spécifique de LAM.
- Atteinte non spécifique : patients présentant des signes digestifs pour lesquels des prélèvements microbiologiques ou explorations radiologiques n'ont pas été réalisées ou étaient normales ou manquantes, ne permettant pas de préciser un des diagnostics mentionnés ci-dessus.

La visite de fin d'étude était réalisée en consultation, 3 mois après la dernière évaluation de la maladie pour les patients ayant terminé l'étude, ou plus tôt, en hospitalisation en cas de fin d'étude anticipée. Les mêmes éléments cliniques, biologiques et scannographiques

étaient recueillis, ainsi qu'une évaluation de l'atteinte digestive à distance et la présence de séquelles.

3.4. Analyses statistiques

Les données de la littérature sur l'incidence des entérocolites sont variables, en l'absence d'études prospectives et peu de cohortes. En se basant sur une méta-analyse de 21 études sur les entérocolites chez des adultes atteints d'hémopathies malignes et cancers solides, l'incidence estimée est de 5% (hypothèse nulle $H_0 : p_0 = 0.05$) [28]. Ce taux pourrait être sous-estimé en raison de l'hétérogénéité des critères diagnostiques parmi les différentes études et la réalisation non systématique de TDM abdominale. Si les entérocolites sont une complication fréquente, leur incidence pourrait excéder 10% (hypothèse alternative $H_1 : p_1 > 0.1$), par analogie avec les définitions retenues pour caractériser les effets indésirables médicamenteux. La taille de l'étude a été calculée à l'aide d'un test binomial exact unilatéral. En considérant un risque alpha de 5% unilatéral, un effectif de 170 patients permettrait de détecter une différence significative ($p_1 - p_0$) de 5% avec une puissance de 80%.

Les variables quantitatives sont décrites à l'aide de la moyenne \pm écart type et de la médiane (minimum – maximum). Les variables qualitatives sont décrites par leur fréquence avec un intervalle de confiance de 95%.

Le critère de jugement principal de survenue d'EC chez des patients neutropéniques en aplasie fébrile selon les critères diagnostiques décrits précédemment est évalué par un test binomial exact de proportion. Les critères de jugement secondaires sont principalement descriptifs. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par un test de Chi2 ou test exact de Fisher pour les effectifs de petite taille.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.3.2.

4. RESULTATS

Entre janvier 2019 et mars 2024, 176 patients étaient éligibles à l'inclusion sur le Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Centre Hospitalier Universitaire Caen et Centre Henri Becquerel Rouen. Deux d'entre eux n'ont pas été inclus dans l'étude (un patient n'était pas en état de donner son consentement et un patient a été jugé inéligible à la réalisation d'un traitement intensif après réévaluation clinique) et un patient inclus à tort (LAP) a secondairement été exclu.

Les analyses statistiques ont donc finalement été réalisées sur 173 patients (figure 3).

Quarante-huit patients ont terminé l'étude conformément au protocole et 6 patients étaient encore en cours de suivi au moment de l'analyse des données. Les données de la visite de suivi après 3 mois n'étaient pas disponibles pour 119 patients : 27 décès, 50 allogreffes, 1 perdu de vue, 8 réfractaires au traitement et 33 ayant un autre motif de sortie anticipée (dont 13 patients ayant nécessité un changement de protocole de traitement avec poursuite par un traitement non intensif).

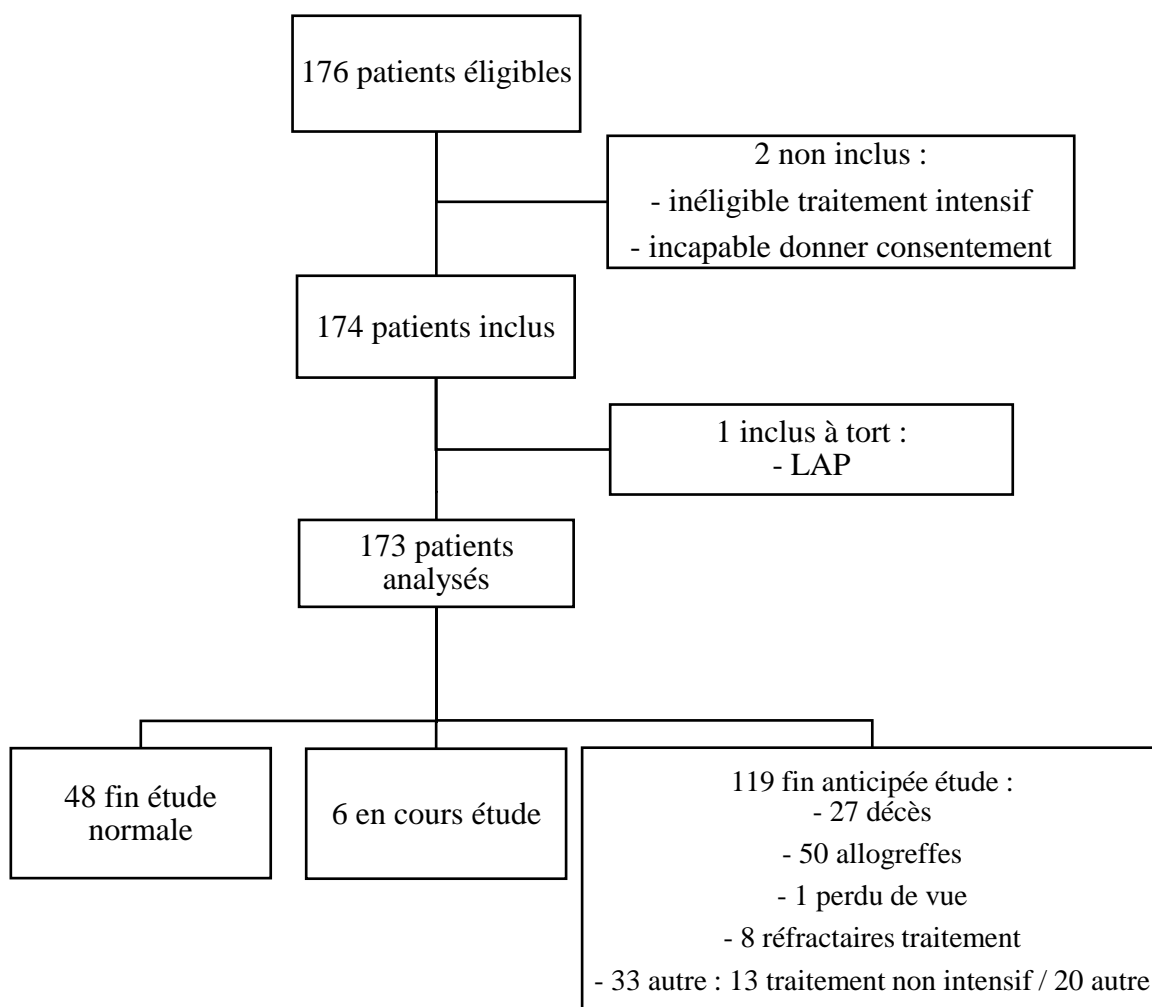


Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude

4.1. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 2.

L'âge médian des patients était de 59 ans (IQR 48–66) et la majorité (64%) était des hommes, avec un indice de masse corporelle (IMC) médian de 26 kg/m² (IQR 23.5–29.9).

Un antécédent de cancer, toute cause confondue, était rapporté chez 10% des patients.

Uniquement 2 patients avaient des antécédents digestifs de type MICI, cancer digestif ou diverticulose et 6 patients avaient un antécédent de malabsorption, maladie cœliaque, chirurgie digestive ou ulcère gastro-duodéal.

4.2. Caractéristiques clinico-biologiques de la LAM au diagnostic

La majorité (87%) des LAM survenait *de novo* et 5.2% des patients présentaient une LAM associée à des anomalies de type myélodysplasie. Concernant les caractéristiques initiales de l'hémopathie, il s'agissait d'une LAM indifférenciée dans 45% des cas et LAM à composante monocyttaire dans 31% des cas.

Une localisation extra-médullaire digestive était présente chez uniquement 2 patients.

Sur le bilan biologique à l'inclusion, la médiane des leucocytes était de 6 G/L (IQR 2–24), avec une médiane de polynucléaires neutrophiles à 1 G/L (IQR 0.3–3.2) et un taux médian de blastes circulants de 17% (IQR 3–52). Les patients avaient un taux médian d'hémoglobine à 8.9 g/dL (IQR 7.88–10.03) et de plaquettes à 79 G/L (IQR 41–117).

Quasiment tous les patients ont bénéficié d'une analyse cytogénétique au diagnostic, comportant la réalisation d'un caryotype standard et d'une FISH (fluorescence in situ hybridization). Le caryotype était normal dans 47% des cas, avec une classification pronostique initiale basée sur la cytogénétique selon ELN 2022 classant les patients en risque intermédiaire dans 67% des cas, et en risque défavorable dans 22% des cas.

En biologie moléculaire, une mutation *NPM1* était présente dans 27% des cas, une mutation *FLT3-ITD* dans 13% des cas et une mutation *CEBPA* dans 8% des cas. Le panel de séquençage complet a mis en évidence des mutations supplémentaires dans 67% des cas. L'ensemble des données a permis de classer les LAM selon la classification ELN 2022 en risque défavorable dans 40% des cas, intermédiaire en 33% des cas et favorable dans 27% des cas.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients

Variable	Patients = 173
Age médian, ans (IQR)	59 (48–66)
IMC médian (IQR)	26.0 (23.5–29.9)
Sexe, n (%)	
Femme	63 (36%)
Homme	110 (64%)
Antécédents, n (%)	
Cardio-vasculaires	16 (9.2%)
Respiratoires	13 (7.5%)
Cancérologiques	18 (10%)
Digestifs	
MICI / cancer / diverticulose	2 (1.2%)
Malabsorption / maladie cœliaque / chirurgie / UGD	6 (3.5%)
Bilan biologique à l'inclusion	
Leucocytes, médiane, G/L (IQR)	6 (2–24)
Polynucléaires neutrophiles	1.0 (0.3–3.2)
Taux blastose circulante, %	17 (3–52)
Hémoglobine, médiane, g/dL (IQR)	8.90 (7.88–10.03)
Plaquettes, médiane, G/L (IQR)	79 (41–117)
LAM, n (%)	
<u>Classification FAB</u>	
LAM avec différenciation minime (LAM0)	12 (6.9%)
LAM sans maturation (LAM1)	31 (18%)
LAM avec maturation (LAM2)	35 (20%)
Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4)	26 (15%)
Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (LAM5)	28 (16%)
Leucémie aiguë érythroïde (LAM6)	3 (1.7%)
Leucémie aiguë megacaryoblastique (LAM7)	1 (0.6%)
LAM sans spécificité particulière	15 (8.7%)
<u>Classification ELN 2022</u>	
LAM associées à des anomalies de type myélodysplasie	9 (5.2%)
LAM avec mutation de <i>NPM1</i>	2 (1.2%)
LAM avec anomalies génétiques récurrentes	1 (0.6%)
LAM avec inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	6 (3.5%)
LAM avec t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>	1 (0.6%)
LAM avec t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	2 (1.2%)
LAM thérapie-induites	1 (0.6%)

Localisation extra-médullaire digestive, n (%)	2 (1.2%)
LAM <i>de novo</i>, n (%)	
Non	21 (13%)
Oui	139 (87%)
Non connu	13
Analyse cytogénétique, n (%)	
<u>Caryotype</u>	
Échec de la cytogénétique	1 (0.6%)
Oui	171 (99%)
Non connu	1
<u>FISH</u>	
Échec de la cytogénétique	1 (0.7%)
Oui	151 (99%)
Non connu	21
<u>Résultat caryotype</u>	
Anormal	91 (53%)
Normal	80 (47%)
Non connu	2
<u>Classification pronostique cytogénétique ELN 2022</u>	
Défavorable	38 (22%)
Échec cytogénétique documenté	1 (0.6%)
Favorable	17 (9.9%)
Intermédiaire	115 (67%)
Non connu	2
Biologie moléculaire, n (%)	
Mutation <i>NPM1</i>	46 (27%)
Mutation <i>FLT3-ITD</i>	23 (14%)
Mutation <i>CEBPA</i>	13 (8.1%)
Autre mutation	112 (67%)
<u>Classification pronostique moléculaire ELN 2022</u>	
Défavorable	69 (40%)
Favorable	46 (27%)
Intermédiaire	57 (33%)

4.3. Caractéristiques des complications digestives de l'induction

4.3.1. Description des signes clinico-biologiques et radiologiques

Parmi les 173 patients qui ont reçu une induction et ont été analysés, 129 (75%) ont présenté des signes digestifs. Les symptômes les plus fréquents étaient les diarrhées (91%), les douleurs abdominales (45%) et les vomissements (23%). Une distension et des crampes abdominales étaient également présentes dans 6% et 11% des cas respectivement.

En termes de signes de gravité, environ 7% des patients ont présenté des signes d'hémorragie digestive ou de saignement digestif bas et 4 patients avaient des signes cliniques évocateurs d'un tableau d'occlusion digestive.

Un tableau fébrile était associé aux symptômes dans 72% des cas.

Les signes digestifs pendant l'induction sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Signes digestifs pendant l'induction

Variable	N	Patients = 173
Signes digestifs, n (%)		129 (75%)
<i>Douleurs abdominales</i>	128	58 (45%)
Non connu		1
<i>Diarrhées</i>	121	110 (91%)
Non connu		8
<i>Vomissements</i>	120	28 (23%)
Non connu		9
<i>Distension abdominale</i>	119	7 (5.9%)
Non connu		10
<i>Crampes abdominales</i>	117	13 (11%)
Non connu		12
<i>Hémorragie digestive</i>	120	9 (7.5%)
Non connu		9
<i>Saignement digestif bas</i>	119	8 (6.7%)
Non connu		10
<i>Occlusion</i>	120	4 (3.3%)
Non connu		9
<i>Péritonite</i>	120	1 (0.8%)
Non connu		9
Fièvre, n (%)		93 (72%)

Concernant la documentation microbiologique, des hémocultures ont été réalisées chez 97 patients parmi les 129 ayant présenté des signes digestifs (75%) et sont revenues positives dans 24.7% des cas. Une bactériémie à cocci gram positif a été mise en évidence chez 14 patients ; une bactériémie à bacilles gram négatif chez 8 patients et 1 patient avait des hémocultures positives à bacilles gram positif, sans précision supplémentaire sur les microorganismes spécifiques incriminés.

Une infection à *C. difficile* a été confirmée par la recherche d'antigène et de toxines de la bactérie, pour 9 patients. Dans les prélèvements des selles, 1 seul prélèvement virologique est revenu positif à *norovirus*. Il n'y a pas eu de fongémie, d'infection à *CMV* ou de parasitose digestive (*cryptosporidies* et *microsporidies*) documentées.

Uniquement 5 patients ont bénéficié de la réalisation d'explorations endoscopiques.

Parmi les patients ayant présenté des signes digestifs, 85 ont bénéficié de la réalisation d'une TDM abdominopelvienne. Celle-ci était anormale dans 73% des cas et dans 40% des cas, au moins un signe de gravité évoquant un pneumopéritoine, une occlusion digestive ou un épanchement liquidien intra-abdominal était présent.

4.3.2. *Diagnostics digestifs à l'induction*

L'ensemble des données cliniques, microbiologiques et radiologiques a permis de poser le diagnostic d'EC chez 81 patients (63%) et de CD chez 9 patients (7%). Chez 38 patients, les symptômes digestifs présentés étaient liés à un tableau non spécifique (figure 4).

Trente-huit (22%) patients ont présenté une instabilité hémodynamique nécessitant un transfert en unité de soins intensifs-réanimation et 15 d'entre eux sont décédés pendant leur séjour.

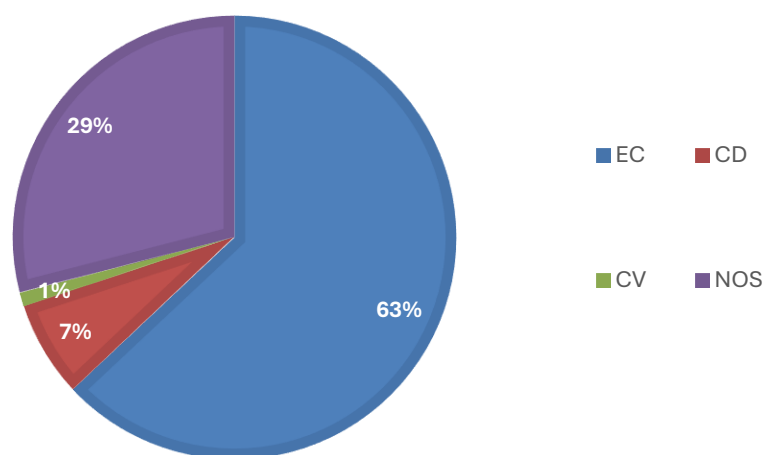


Figure 3 : Complications digestives de l'induction

EC : entérocolite du neutropénique ; CD : colite à *C.difficile* ; CV : colite virale ; NOS : atteinte non spécifique

4.4. Complications digestives des consolidations

Cinquante-six patients ont bénéficié de 3 cures de consolidation.

Parmi eux, 30 ont présenté des signes digestifs pendant au moins un des cycles de traitement et sur l'ensemble des cures de consolidations, 33 événements digestifs ont été notés. Les symptômes les plus fréquents étaient les diarrhées et les douleurs abdominales.

La fièvre était présente dans la moitié des cas (tableau 4).

Tableau 4 : Signes digestifs pendant les consolidations

Variable	Patients = 56
Signes digestifs, n (%)	33 (59%)
Douleurs abdominales	11 (33%)
Diarrhées	20 (61%)
Vomissements	7 (21%)
Distension abdominale	0
Crampes abdominales	2 (6%)
Hémorragie digestive	0
Saignement digestif bas	2 (6%)
Occlusion	0
Péritonite	0
Fièvre	15 (45%)

Une documentation microbiologique était présente dans 18% des cas, avec 3 patients ayant présenté une bactériémie à bacilles gram négatif et 3 patients une bactériémie à cocci gram positif. Aucune documentation microbiologique n'a été mise en évidence sur les prélèvements des selles.

Un seul patient a bénéficié de la réalisation d'explorations endoscopiques digestives.

Une TDM abdominale a été réalisée chez 10 patients et elle était anormale pour 6 d'entre eux. Des signes de gravité radiologique étaient présents pour 3 patients : 2 présentaient un épanchement liquidien intra-abdominal et 1 patient avait un pneumopéritoine.

Sur l'ensemble des patients ayant eu des cures de consolidation, 7 ont été transférés en réanimation devant une instabilité hémodynamique et 1 seul patient est décédé pendant son séjour.

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des signes digestifs pendant les cures de consolidations, le diagnostic d'EC a été retenu pour 10 d'entre eux (30%). Un patient a présenté un tableau de colite ischémique pendant la 1^{ère} cure de consolidation. Le reste des symptômes digestifs présentés étaient en rapport avec un tableau clinique non spécifique (figure 5), devant l'absence de prélèvements microbiologiques ou explorations radiologiques réalisées.

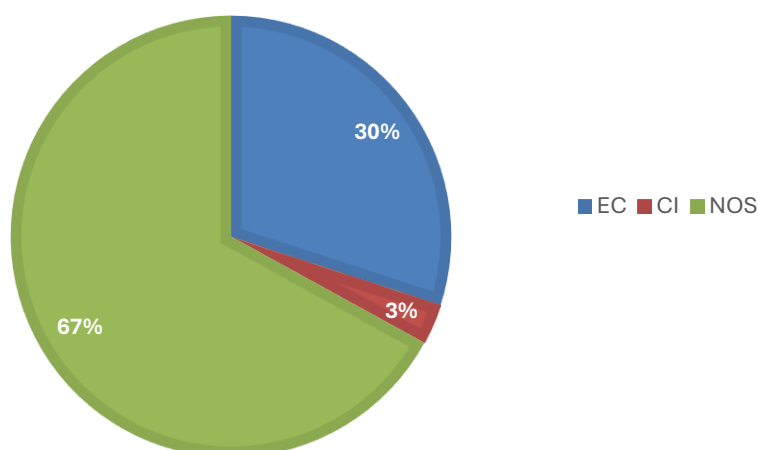


Figure 5 : Complications digestives des consolidations

EC : entérocolite du neutropénique ; CI : colite ischémique ; NOS : atteinte non spécifique

4.5. Complications digestives des patients réfractaires à l'induction

Après le cycle d'induction, 22 patients présentaient une maladie réfractaire à la réévaluation médullaire et ont bénéficié d'une cure de chimiothérapie de rattrapage. Onze d'entre eux ont présenté des signes digestifs pendant cette cure. Les symptômes majoritaires étaient : diarrhées dans 55% des cas, douleurs abdominales dans 45% des cas et vomissements dans 27% des cas. Quasiment la moitié des patients ont présenté un tableau fébrile associé. Sept patients ont bénéficié de la réalisation d'une TDM abdomino-pelvienne et celle-ci est revenue anormale dans 57% des cas, avec uniquement 1 patient présentant un épanchement liquidien intra-abdominal associé.

Le diagnostic retenu était celui d'EC pour 4 patients (36%), CD pour 1 patient (9%) et une atteinte non spécifique dans le reste des cas. Un patient a nécessité un transfert en réanimation ; il était vivant à la sortie.

4.6. Facteurs prédictifs de complication digestive

Pendant l'induction (tableau 5), le type d'anthracycline utilisé (daunorubicine ou idarubicine) n'était pas associé de façon statistiquement significative à la survenue d'EC par rapport aux autres diagnostics établis (colites infectieuses ou atteinte non spécifique). Il n'a pas non plus été mis en évidence d'association significative entre le schéma de cytarabine administré (protocole standard de 7 jours ou dose supplémentaire de cytoréduction pour les patients hyperleucocytaires) et la survenue d'EC. Les différents antécédents digestifs recueillis n'étaient pas associés de façon significative au développement d'EC pendant la cure d'induction.

La survenue d'une complication digestive pendant l'induction n'est pas prédictive de la survenue du même type de complication pendant les consolidations. En effet, il existe une différence statistiquement significative entre les patients ayant présenté une complication à l'induction et ceux présentant des complications lors des cures de consolidations ($p = 0.01$).

Pendant les cures de consolidation, l'utilisation de cytarabine forte dose ($6 \text{ g/m}^2/\text{j}$ quelle que soit la durée d'administration) par rapport au schéma de traitement de dose intermédiaire ou réduite n'était pas associé de façon significative à la survenue de toute complication digestive.

Conso. 2	<i>N = 14</i>	<i>N = 59</i>	0.700
HDAC	6 (43%)	22 (37%)	
IDAC	8 (57%)	37 (63%)	
Conso. 3	<i>N = 3</i>	<i>N = 34</i>	0.257
HDAC	0 (0%)	15 (44%)	
IDAC	3 (100%)	19 (56%)	
REMISSION COMPLETE			
	EC n = 81	Autre complication n = 48	p-value
Induction			0.013
Oui	60 (77%)	28 (56%)	
Non	18 (23%)	22 (44%)	
Non connu	5	0	
Rattrapage			0.608
Oui	6 (60%)	2 (40%)	
Non	4 (40%)	3 (60%)	
Conso. 1			0.706
Oui	55 (92%)	25 (89%)	
Non	5 (8.3%)	3 (11%)	
Conso. 2			>0.999
Oui	39 (98%)	15 (100%)	
Non	1 (2.5%)	0 (0%)	
Conso. 3			0.534
Oui	21 (95%)	9 (90%)	
Non	1 (4.5%)	1 (10%)	

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; UGD : ulcère gastro-duodéal

HDAC : high-dose cytarabine ; IDAC : intermediate-dose cytarabine

4.7. Données de survie

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications digestives à l'induction ou pendant les consolidations, il n'existe pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie à l'induction (figure 6).

La survie globale est de 76% à 7 mois de suivi (figure 7). La survie médiane n'est pas atteinte, sans différence significative (au seuil de $p=0.05$) entre le type de complications digestives présentées.

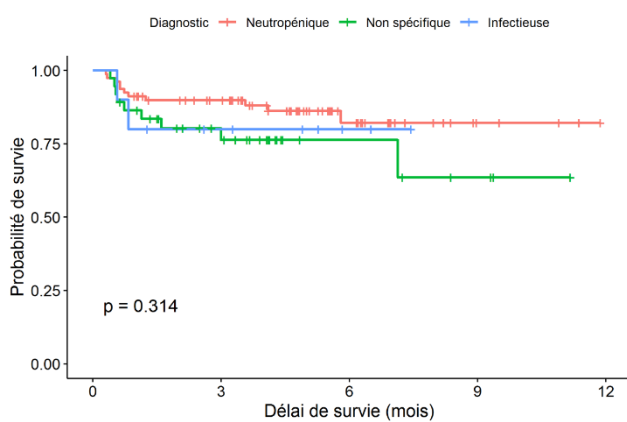


Figure 6 : Survie à l'induction

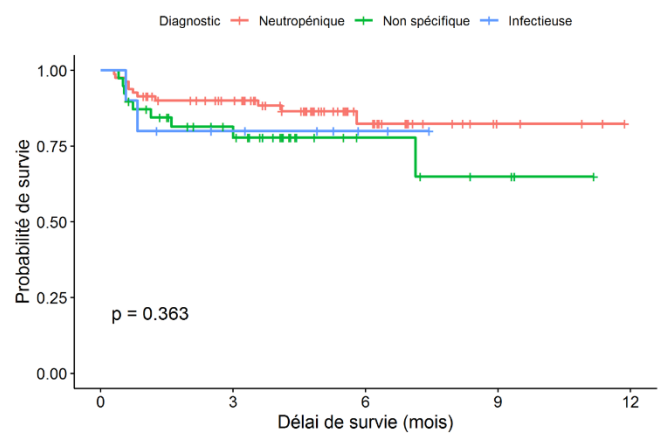


Figure 7 : Survie globale de la cohorte

5. DISCUSSION

Il s'agit ici de la première étude prospective, multicentrique avec une cohorte représentative d'une population homogène de patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et ayant bénéficié d'un protocole de chimiothérapie intensive selon les recommandations actuelles. La survenue de symptômes digestifs était très fréquente, environ $\frac{3}{4}$ des patients lors de l'induction, consistant principalement de symptômes peu spécifiques (diarrhées, douleurs abdominales, fièvre) et fréquemment décrits chez les patients neutropéniques, quelle que soit la cause sous-jacente [58].

Nous rapportons une incidence élevée de complication digestive lors de la cure d'induction pour 75% des patients et 60% pendant au moins une des cures de consolidation. De façon intéressante, la complication digestive la plus fréquente de l'induction était l'EC, survenant dans 63% des cas, ce qui est largement supérieur aux données publiées antérieurement.

La majorité des études sur la survenue d'EC sont rétrospectives et des taux jusqu'à 33% ont été décrits chez des patients hospitalisés pour prise en charge d'hémopathie maligne ou cancer solide [59], y compris chez des patients en réanimation [60].

Une série plus récente de 2018 de 202 patients atteints de LAM ou SMD et ayant bénéficié d'un traitement d'induction par anthracycline et cytarabine entre 2009 et 2013 retrouvait une incidence d'EC de 2.5% [61]. Cependant, la définition d'EC retenue dans cette étude était une atteinte digestive limitée au cæcum à la TDM abdomino-pelvienne. Quand la définition utilisée pour caractériser l'EC était étendue à une atteinte cæcale et colique, l'incidence était plus élevée, de l'ordre de 21% et de 12% pour ceux ayant un tableau d'entérite associée.

Une cohorte prospective, monocentrique italienne ayant inclus 213 patients sur une période de 16 ans retrouvait une incidence d'EC de 9% sur la base de critères cliniques et évaluation radiologique par échographie abdominale au lit du patient [62].

L'incidence élevée d'EC observée dans notre étude s'explique probablement par l'utilisation systématique des critères diagnostiques (tableau 1 : patients en aplasie fébrile, présentant des signes digestifs, épaissement de la paroi digestive en imagerie en coupe) et la réalisation fréquente de TDM abdomino-pelvienne.

Nous n'avons pas identifié de facteurs de risque prédictifs de survenue d'EC. Nesher et al. [34] évoquait les antécédents digestifs de type diverticulose comme un facteur de risque potentiel à la survenue d'EC post-chimiothérapie. Ce lien entre les antécédents digestifs recueillis et la survenue d'EC à l'induction n'a pas été démontré. Cependant, seulement 6 patients avaient un antécédent de pathologie digestive à l'inclusion, rendant difficile la mise en évidence de lien significatif. De même, nous n'avons pas établi de lien statistique entre des données cliniques de localisation digestive de LAM et le risque de survenue de complication digestive et notamment d'EC. Des cas de localisation digestive de LAM se manifestant par des symptômes digestifs ont déjà été décrits [56, 63–64]. Dans notre cohorte, uniquement 2 patients présentaient une localisation extra-médullaire digestive au diagnostic et aucune suspicion d'atteinte spécifique tumorale de la LAM a été retenue lors des examens radiologiques et endoscopiques, rendant difficile l'étude de lien statistique significatif.

Pendant la phase d'induction, le type d'anthracycline utilisé (daunorubicine *versus* idarubicine) n'impacte pas sur le développement des EC. Jusqu'à présent, dans la littérature, le lien entre EC et dose d'anthracycline est controversé.

Une toxicité plus importante de la daunorubicine 90 mg/m² comparativement aux doses de 45 et 60 mg/m² avait été rapportée dans une série rétrospective de 26 patients ayant moins de 60 ans en cours de traitement d'induction pour une LAM [65]. Les infections fongiques invasives, les douleurs abdominales et la nécessité de transfert en réanimation étaient significativement plus élevées parmi les patients traités par daunorubicine 90 mg/m² et une EC est survenue chez 4 patients dans ce groupe.

En revanche, dans la cohorte rétrospective de Seddon et al. [61], il n'existait pas de différence significative sur l'incidence d'EC selon la molécule d'anthracycline utilisé ou le schéma de dose de daunorubicine.

Une méta-analyse de 6 études randomisées comparant l'efficacité et la sécurité de protocoles associant daunorubicine ou idarubicine à la cytarabine dans le traitement d'induction de LAM n'a pas non plus retrouvé de différence significative de toxicité de grade 3 ou 4 concernant les évènements infectieux [66].

L'utilisation de cytarabine en traitement de consolidation post-induction fait partie des standards actuels de traitement de LAM [12]. Cependant, l'effet thérapeutique de fortes doses jusqu'à 3 g/m² est débattu, sans différence sur le taux de RC ou survie globale à 5 ans comparé au schéma de dose intermédiaire, et un profil de toxicité oculaire, cutanée et

gastrointestinale de grade 3 et 4 significativement majoré [67]. Benedetti et al. [62] rapportait une association significative entre le type de chimiothérapie utilisée et la survenue d'EC en induction mais les protocoles utilisés en induction ou consolidation étaient multiples et hétérogènes entre les patients, difficilement comparables à ceux de notre cohorte. Dans ce travail, l'utilisation de cytarabine à fortes doses n'entraînait pas de survenue d'EC.

Une étude récente du registre allemand des LAM [68] ne retrouvait pas de bénéfice sur la survie sans rechute et la survie globale de l'utilisation de fortes doses de cytarabine chez des patients de moins de 65 ans, indépendamment du groupe de risque ELN. En revanche, dans cette étude 57% des patients traités par fortes doses de cytarabine présentaient des complications infectieuses de grade 3 ou 4 (sans précision d'atteinte spécifique digestive) avec une différence statistiquement significative par rapport au groupe de patients traité par doses intermédiaires.

Dans une série rétrospective brésilienne de 61 patients [69], la toxicité gastrointestinale rapportée avec la cytarabine forte dose comportait principalement des nausées, vomissements, mucite et diarrhées de grade 1-2 et des cas d'EC pendant 3 cycles de consolidation. Ces résultats sont semblables à ceux observés dans notre cohorte, avec un diagnostic d'EC dans 30% des cas et une majorité des patients présentant un tableau clinique peu spécifique avec peu de documentation microbiologique et signes radiologiques. Dans notre série, il n'a pas non plus été mis en évidence de lien statistique entre les fortes doses de cytarabine et la survenue de complication digestive.

La survenue de complications infectieuses est un facteur majeur de morbi-mortalité chez les patients atteints d'hémopathie maligne [18], entraînant des hospitalisations répétées et pouvant impacter la suite du traitement étiologique selon le risque infectieux et la possible toxicité des molécules impliquées [70]. Dans notre cohorte, il n'existait pas de différence significative de survie en fonction des complications digestives. Contrairement à ce qui était envisagé, la survenue d'un évènement digestif n'entraîne pas de retard aux chimiothérapies et de morbi-mortalité excessive.

On note pourtant, un taux de RC post-induction supérieur dans le groupe de patients avec EC par rapport aux autres complications digestives. Il serait intéressant d'analyser quels facteurs participent à cette différence de RC (anomalies moléculaires prédisposantes ? variation de microbiote ?)

Il a en effet été rapporté un lien entre composition du microbiote oral et dans les selles moins riche et diversifié et survenue de LAM dans des modèles murins et chez 61 patients atteints de LAM [71]. Les auteurs décrivent également un profil spécifique de microbiote associé à la chimiosensibilité. Ce lien entre chimiosensibilité et microbiote a été largement publié en oncologie solide [72–74] et en hématologie maligne [75–77]. Une hypothèse proposée dans un modèle murin de LAM serait que des dommages intestinaux entraînent une augmentation de la fuite du lipopolysaccharide dans le sang, associée à une progression *in vitro* et *in vivo* de la LAM. Un lien entre microbiote et les populations Th17, la production de TNF, interféron-gamma et l'activation des TLR4 a également été envisagé [78].

Par ailleurs, des modifications du microbiote intestinal seraient associées à des perturbations de profils de méthylation de l'ADN [79]. Des variantes génétiques du locus de la DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) sont associées aux pathologies inflammatoires intestinales [80]. L'équipe de Fazio et al. a montré en 2022 un lien capital entre DNMT3A et contrôle de la fonction et de la régénération de la barrière épithéliale dans le côlon [81]. Dans les LAM, une mutation DNMT3A est retrouvée dans plus de 20% des cas et certains profils moléculaires de nos patients pourraient peut-être expliquer la survenue d'une complication digestive par rapport à une autre et l'impact sur la réponse au traitement.

Enfin, il a récemment été publié un lien entre meilleure efficacité du CPX-351 (forme liposomale d'anthracycline et cytarabine) et protection contre la dysbiose et morbidité intestinale [82]. Lors de la mise en place de notre étude, les connaissances relatives au microbiote dans les LAM n'étaient pas encore étendues et cet aspect mériterait d'être étudié de façon plus systématique à l'avenir.

Malgré sa réalisation prospective, notre étude présente des limites liées au fait que la réalisation de TDM abdomino-pelvienne n'a pas été systématique et uniforme chez l'ensemble des patients ayant présenté des signes digestifs dans tous les centres. Cela peut être due aux contre-indications propres de l'imagerie nécessitant une injection de produit de contraste iodé ou la nécessité d'éviter les déplacements en dehors d'un environnement isolé des patients neutropéniques à haut risque infectieux. Un effet centre n'est pas non plus à exclure. Les données radiologiques auraient pu compléter le diagnostic chez certains patients présentant un tableau clinico-biologique peu spécifique d'un cadre étiologique. La réalisation de TDM de réévaluation et suivi était également non systématique, avec une réévaluation surtout clinique des symptômes digestifs présentés. Cela ne permet donc pas de répondre de façon claire à notre objectif de réévaluation de l'évolution digestive à résolution des signes cliniques.

6. CONCLUSION

Notre cohorte prospective multicentrique de 173 patients décrit de façon exhaustive et originale, les données clinico-biologiques et radiologiques des atteintes digestives secondaires aux traitements intensifs des LAM. La complication la plus fréquente de l'induction est l'EC, survenant dans 63% des cas, avec une incidence largement supérieure à ce qui est décrit dans la littérature, probablement grâce à une démarche radiologique plus systématique. De façon intéressante, la survenue d'EC à l'induction est associée à un taux de RC supérieur en post-induction sans impact sur la réponse ultérieure et la survie. Les complications digestives toutes causes confondues, contrairement à ce qui était attendu, n'ont pas d'impact sur la survie globale des patients et nous n'avons pas identifié de facteurs prédictifs de survenue de ces évènements digestifs.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>.
2. Mounier M, Meynadié M, Troussard X, Orazio S, Monnereau A, Cornet E et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Leucémies aiguës myéloïdes. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020, 12 p
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes/Leucemies-aigues-myeloides-LAM>
3. Bernard, O. 2010. « Mécanismes de la leucémogénèse ». *Bulletin du Cancer* 97 (11): 1381-88. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1210>.
4. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002 ; 3 : 179-98.
5. Schessl C, Rawat VP, Cusan M, Deshpande A, Kohl TM, Rosten PM, Spiekermann K, Humphries RK, Schnittger S, Kern W, Hiddemann W, Quintanilla-Martinez L, Bohlander SK, Feuring-Buske M, Buske C. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. *J Clin Invest*. 2005 Aug;115(8):2159-68. doi: 10.1172/JCI24225. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16025155; PMCID: PMC1174917.
6. Cancer Genome Atlas Research Network; Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74.
7. Wachter, Franziska, et Yana Pikman. 2024. « Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia ». *Acta Haematologica* 147 (2): 229-46. <https://doi.org/10.1159/000536152>.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x. PMID: 188440.
9. Neame PB, Soamboonsrup P, Browman GP, Meyer RM, Bengner A, Wilson WE, Walker IR, Saeed N, McBride JA. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB-immunologic classification of AML. *Blood*. 1986 Dec;68(6):1355-62. PMID: 3465377.

10. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2322-33. PMID: 9746770.

11. Papaemmanuil, Elli, Moritz Gerstung, Lars Bullinger, Verena I. Gaidzik, Peter Paschka, Nicola D. Roberts, Nicola E. Potter, et al. 2016. « Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia ». *The New England Journal of Medicine* 374 (23): 2209-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192>.

12. Döhner, Hartmut, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum, Charles Craddock, Courtney D. DiNardo, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, et al. 2022. « Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel on Behalf of the ELN ». *Blood* 140 (12): 1345-77. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.

13. Haddad FG, Sasaki K, Senapati J, Xiao L, Park G, Abuasab T, Venugopal S, Rivera D, Bazinet A, Babakhanlou R, Kim K, Ong F, Desikan S, Pemmaraju N, Loghavi S, Borthakur G, DiNardo C, Abbas HA, Short NJ, Daver N, Jabbour E, Garcia-Manero G, Ravandi F, Kantarjian H, Kadia T. Outcomes of Patients With Newly Diagnosed AML and Hyperleukocytosis. *JCO Oncol Pract*. 2024 Jul 16:OP2400027. doi: 10.1200/OP.24.00027. Epub ahead of print. PMID: 39013130.

14. Stone, Richard M., Sumithra J. Mandrekar, Ben L. Sanford, Kristina Laumann, Susan Geyer, Clara D. Bloomfield, Christian Thiede, et al. 2017. « Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation ». *The New England Journal of Medicine* 377 (5): 454-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359>.

15. U.S. National Library of Medicine. A Study of Ivosidenib or Enasidenib in Combination with Induction Therapy and Consolidation Therapy, Followed by Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome EB2, with an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON150AML). Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839771>

16. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a metaanalysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-996

17. Lancet, Jeffrey E., Geoffrey L. Uy, Laura F. Newell, Tara L. Lin, Ellen K. Ritchie, Robert K. Stuart, Stephen A. Strickland, et al. 2021. « CPX-351 versus 7+3 Cytarabine and Daunorubicin Chemotherapy in Older Adults with Newly Diagnosed High-Risk or Secondary Acute Myeloid Leukaemia: 5-Year Results of a Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial ». *The Lancet Haematology* 8 (7): e481-91. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00134-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00134-4).
18. Maertens, Johan A., Corrado Girmenia, Roger J. Brüggemann, Rafael F. Duarte, Christopher C. Kibbler, Per Ljungman, Zdenek Racil, et al. 2018. « European Guidelines for Primary Antifungal Prophylaxis in Adult Haematology Patients: Summary of the Updated Recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73 (12): 3221-30. <https://doi.org/10.1093/jac/dky286>.
19. Maschmeyer, Georg, Lars Bullinger, Carolina Garcia-Vidal, Raoul Herbrecht, Johan Maertens, Pierantonio Menna, Livio Pagano, Anne Thiebaut-Bertrand, et Thierry Calandra. 2022. « Infectious Complications of Targeted Drugs and Biotherapies in Acute Leukemia. Clinical Practice Guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a Joint Venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN) ». *Leukemia* 36 (5): 1215-26. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01556-7>.
20. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777. Epub 2015 May 6. PMID: 25948538.
21. Cejas RB, Petrykey K, Sapkota Y, Burrige PW. Anthracycline Toxicity: Light at the End of the Tunnel? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024 Jan 23;64:115-134. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-022823-035521. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37788492; PMCID: PMC11260185.
22. Di Francia R, Crisci S, De Monaco A, Cafiero C, Re A, Iaccarino G, De Filippi R, Frigeri F, Corazzelli G, Micera A, Pinto A. Response and Toxicity to Cytarabine Therapy in Leukemia and Lymphoma: From Dose Puzzle to Pharmacogenomic Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 25;13(5):966. doi: 10.3390/cancers13050966. PMID: 33669053; PMCID: PMC7956511.
23. Sachak T, Arnold MA, Naini BV, Graham RP, Shah SS, Cruise M, Park JY, Clark L, Lamps L, Frankel WL, Theodoropoulos N, Arnold CA. Neutropenic Enterocolitis: New Insights Into a Deadly Entity. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1635-42. doi: 10.1097/PAS.0000000000000517. PMID: 26414225.

24. Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology*. 1976 Jul;8(3):247-58. doi: 10.3109/00313027609059005. PMID: 1004950.
25. Kies, M. S., Luedke, D. W., Boyd, J. F., & McCue, M. J. (1979). Neutropenic enterocolitis. Two case reports of long-term survival following surgery. *Cancer*, 43(2), 730-734. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197902\)43:2<730::AID-CNCR2820430249>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197902)43:2<730::AID-CNCR2820430249>3.0.CO;2-6)
26. Salazar R, Solá C, Maroto P, Tabernero JM, Brunet J, Verger G, Valentí V, Cancelas JA, Ojeda B, Mendoza L, Rodríguez M, Montesinos J, López-López JJ. Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Jan;23(1):27-33. doi: 10.1038/sj.bmt.1701520. PMID: 10037047.
27. Jones GT, Abramson N. Gastrointestinal necrosis in acute leukemia: a complication of induction therapy. *Cancer Invest*. 1983;1(4):315-20. doi: 10.3109/07357908309063294. PMID: 6667411.
28. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005 Jul;75(1):1-13. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00442.x. PMID: 15946304.
29. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Jun;10(3):307-14. doi: 10.1089/sur.2008.061. PMID: 19566419.
30. Pugliese N, Salvatore P, Iula DV, Catania MR, Chiurazzi F, Della Pepa R, Cerchione C, Raimondo M, Giordano C, Simeone L, Caruso S, Pane F, Picardi M. Ultrasonography-driven combination antibiotic therapy with tigecycline significantly increases survival among patients with neutropenic enterocolitis following cytarabine-containing chemotherapy for the remission induction of acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2017 Jul;6(7):1500-1511. doi: 10.1002/cam4.1063. Epub 2017 May 26. PMID: 28556623; PMCID: PMC5504336.
31. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Neutropenic enterocolitis in an advanced epithelial ovarian cancer patient treated with paclitaxel/platinum-based chemotherapy: a case report and review of the literature. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3c):2509-13. PMID: 16080485.
32. Gil L, Poplawski D, Mol A, Nowicki A, Schneider A, Komarnicki M. Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transpl Infect Dis*. 2013 Feb;15(1):1-7. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00777.x. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22862907.

33. Benedetti E, Traverso G, Pucci G, Morganti R, Bramanti E, Cavallo F, Capochiani E, De Maria M, Ricchiuto V, Stella MS, Galimberti S. Prospective study on the impact of BEAM versus FEAM conditioning on occurrence of neutropenic enterocolitis and on transplant outcome in lymphoma patients. *Front Oncol.* 2024 May 13;14:1369601. doi: 10.3389/fonc.2024.1369601. PMID: 38803538; PMCID: PMC11128601.
34. Neshar L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar;56(5):711-7. doi: 10.1093/cid/cis998. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23196957.
35. Kapandji N, Azoulay E, Zafrani L. Recent advances in neutropenic enterocolitis: Insights into the role of gut microbiota. *Blood Rev.* 2022 Jul;54:100944. doi: 10.1016/j.blre.2022.100944. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35184913.
36. User İR, Akbayram S, Özokutan BH. Clinical Presentation, Prognostic Factors, and Outcome in Neutropenic Enteropathy of Childhood Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Apr;40(3):216-220. doi: 10.1097/MPH.0000000000001065. PMID: 29293190.
37. Portugal R, Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2017 Feb;10(2):169-174. doi: 10.1080/17474086.2017.1280389. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28075196.
38. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, Ziske C, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC Infect Dis.* 2006 Feb 26;6:35. doi: 10.1186/1471-2334-6-35. PMID: 16504141; PMCID: PMC1448178.
39. Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S, Mokart D, Moreau AS, Lengliné E, Canet E, Lemiale V, Mariotte E, Azoulay E, Zafrani L. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med.* 2019 May;47(5):668-676. doi: 10.1097/CCM.0000000000003687. PMID: 30741755.
40. Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hübinger AM, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2):351-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03434.x. PMID: 11972517.
41. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):756-61. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.756. PMID: 11157028.

42. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):668-74. doi: 10.1148/radiol.2263011932. Epub 2003 Jan 24. PMID: 12601214.
43. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
44. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston KV, Pollock RE. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. *Ann Surg*. 2008 Jul;248(1):104-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181724fe5. PMID: 18580213.
45. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S, Oto A, Kerimoglu U, Hayran M, Abbasoglu O. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):183-189. doi: 10.1093/annonc/mdl337. Epub 2006 Oct 5. PMID: 17023562.
46. Siddiqui NS, Khan Z, Khan MS, Khan Z, Haq KF, Solanki SD, Munigala S, Khan MA, Saif MW, Nawras A. Trends in Incidence and Outcomes of Clostridium difficile Colitis in Hospitalized Patients of Febrile Neutropenia: A Nationwide Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Oct;53(9):e376-e381. doi: 10.1097/MCG.0000000000001171. PMID: 30614941.
47. Vehreschild MJ, Weitershagen D, Biehl LM, Tacke D, Waldschmidt D, Töx U, Wisplinghoff H, Von Bergwelt-Baildon M, Cornely OA, Vehreschild JJ. Clostridium difficile infection in patients with acute myelogenous leukemia and in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and risk factor analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):823-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.02.022. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24607558.
48. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478-98; quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23439232.
49. Rafey A, Jahan S, Farooq U, Akhtar F, Irshad M, Nizamuddin S, Parveen A. Antibiotics Associated With Clostridium difficile Infection. *Cureus*. 2023 May 15;15(5):e39029. doi: 10.7759/cureus.39029. PMID: 37323360; PMCID: PMC10266117.
50. Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis*. 1993 Jul;17(1):109-13. doi: 10.1093/clinids/17.1.109. PMID: 8353229.

51. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678515.
52. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, Schalk E, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT; AGIHO Working Group. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Jan;97(1):31-49. doi: 10.1007/s00277-017-3183-7. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29177551; PMCID: PMC5748412.
53. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug;19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Epub 2019 May 29. PMID: 31153807.
54. Garg P, Bhasin SL, Malhotra P, Rana SS, Singh S, Sethi J, Sehgal R, Khurana S, Datta P. Multiplex PCR for gastrointestinal parasites in stool: Benchmarking against direct microscopy and simplex PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024 Jul 30;110(2):116475. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116475. Epub ahead of print. PMID: 39096665.
55. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015 Jan;110(1):18-44; quiz 45. doi: 10.1038/ajg.2014.395. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25559486.
56. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal manifestations of leukemia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;27(3):458-63. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06908.x. PMID: 21913980.
57. Kheirkhah P, Avila-Rodriguez AM, Radzik B, Murga-Zamalloa C. Gastrointestinal Myeloid Sarcoma a Case Presentation and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021 Nov 1;13(1):e2021067. doi: 10.4084/MJHID.2021.067. PMID: 34804441; PMCID: PMC8577557.

58. Granwehr B, Kontoyiannis DP. The evolving landscape of gastrointestinal infections in neutropenic patients. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Aug;29(8):590, 592-3. PMID: 26349340.
59. Babakhanlou R, Ravandi-Kashani F, Kontoyiannis DP. Neutropenic Enterocolitis: An Uncommon, but Fearsome Complication of Leukemia. *J Hematol*. 2023 Apr;12(2):59-65. doi: 10.14740/jh1105. Epub 2023 Apr 30. PMID: 37187499; PMCID: PMC10181327.
60. Lebon D, Biard L, Buyse S, Schnell D, Lengliné E, Roussel C, Gornet JM, Munoz-Bongrand N, Quéro L, Resche-Rigon M, Azoulay E, Canet E. Gastrointestinal emergencies in critically ill cancer patients. *J Crit Care*. 2017 Aug;40:69-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.03.015. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28363097.
61. Seddon AN, Chaim J, Akin O, Drill E, Michael AG, Adel N, Tallman MS. Similar incidence of typhlitis in patients receiving various doses of daunorubicin or idarubicin as induction for acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018 May;68:48-50. doi: 10.1016/j.leukres.2018.03.004. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29544131.
62. Benedetti E, Traverso G, Pucci G, Morganti R, Bramanti E, Lippolis P, Susini MC, Mazzantini E, Giubolini R, Mavilia F, Capochiani E, Neri E, Arena C, Cerri F, De Simone L, Valentini K, Stella SM, Ricchiuto V, Bruno B, Galimberti S. Impact of different chemotherapy regimens on intestinal mucosal injury assessed with bedside ultrasound: a study in 213 AML patients. *Front Oncol*. 2023 Nov 1;13:1272072. doi: 10.3389/fonc.2023.1272072. PMID: 38023169; PMCID: PMC10646482.
63. Herzog K, Ludwig E, Markowitz A. Myeloid sarcoma (chloroma) masquerading as typhlitis. *Dig Endosc*. 2014 May;26(3):496-7. doi: 10.1111/den.12270. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666362.
64. Wang HQ, Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: Report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2016 Sep;212(9):817-24. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.014. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27515547.
65. Portugal R, Lyrio R, Loureiro M, Urago K, Bard J, Borchardt A, Garnica M, Nucci M. Daunorubicin 90 mg/m² in Acute Myeloid Leukemia Induction: Increased Toxicity in Young Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Aug;17(8):527-531. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.018. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28842139.
66. Wang H, Xiao X, Xiao Q, Lu Y, Wu Y. The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 12;99(24):e20094. doi: 10.1097/MD.00000000000020094. PMID: 32541448; PMCID: PMC7302600.

67. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Biemond BJ, Gratwohl A, de Greef GE, Verdonck LF, Schaafsma MR, Gregor M, Theobald M, Schanz U, Maertens J, Ossenkoppele GJ; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1027-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010222. PMID: 21410371.
68. Hanoun M, Ruhnke L, Kramer M, Hanoun C, Schäfer-Eckart K, Steffen B, Sauer T, Krause SW, Schliemann C, Mikesch JH, Kaufmann M, Hänel M, Jost E, Brümmendorf TH, Fransecky L, Kraus S, Einsele H, Niemann D, Neubauer A, Kullmer J, Seggewiss-Bernhard R, Görner M, Held G, Kaiser U, Scholl S, Hochhaus A, Reinhardt HC, Platzbecker U, Baldus CD, Müller-Tidow C, Bornhäuser M, Serve H, Röllig C; Study Alliance Leukemia (SAL). Intensified cytarabine dose during consolidation in adult AML patients under 65 years is not associated with survival benefit: real-world data from the German SAL-AML registry. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Jul;149(8):4611-4621. doi: 10.1007/s00432-022-04356-9. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36167894; PMCID: PMC10349710.
69. Lopes LM, Nucci M, Portugal RD. Toxicity and outcome of adults with acute myeloid leukemia receiving consolidation with high-dose cytarabine. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Oct-Dec;46(4):397-401. doi: 10.1016/j.htct.2023.07.007. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37684163.
70. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):135-139. doi: 10.1182/hematology.2020000098. PMID: 33275701; PMCID: PMC7727589.
71. Wang R, Yang X, Liu J, Zhong F, Zhang C, Chen Y, Sun T, Ji C, Ma D. Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate. *Nat Commun*. 2022 May 9;13(1):2522. doi: 10.1038/s41467-022-30240-8. PMID: 35534496; PMCID: PMC9085760.
72. Liu L, Bai Y, Xiang L, Qi W, Gao L, Li X, Li H, Wang B, Chen H. Interaction between gut microbiota and tumour chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2022 Dec;24(12):2330-2341. doi: 10.1007/s12094-022-02919-3. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103048.
73. Feng P, Xue X, Bukhari I, Qiu C, Li Y, Zheng P, Mi Y. Gut microbiota and its therapeutic implications in tumor microenvironment interactions. *Front Microbiol*. 2024 Jan 23;15:1287077. doi: 10.3389/fmicb.2024.1287077. PMID: 38322318; PMCID: PMC10844568.
74. Rahman MM, Islam MR, Shohag S, Ahasan MT, Sarkar N, Khan H, Hasan AM, Cavalu S, Rauf A. Microbiome in cancer: Role in carcinogenesis and impact in therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112898. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112898. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381448.

75. Uribe-Herranz M, Klein-González N, Rodríguez-Lobato LG, Juan M, de Larrea CF. Gut Microbiota Influence in Hematological Malignancies: From Genesis to Cure. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 20;22(3):1026. doi: 10.3390/ijms22031026. PMID: 33498529; PMCID: PMC7864170.
76. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Zambrano AK. Role of the gut microbiota in hematologic cancer. *Front Microbiol.* 2023 Aug 25;14:1185787. doi: 10.3389/fmicb.2023.1185787. PMID: 37692399; PMCID: PMC10485363.
77. Song Y, Himmel B, Öhrmalm L, Gyarmati P. The Microbiota in Hematologic Malignancies. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Jan 11;21(1):2. doi: 10.1007/s11864-019-0693-7. PMID: 31927673.
78. Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut.* 2020 Oct;69(10):1867-1876. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321153. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32759302; PMCID: PMC7497589.
79. Yao H, Fan C, Lu Y, Fan X, Xia L, Li P, Wang R, Tang T, Wang Y, Qi K. Alteration of gut microbiota affects expression of adiponectin and resistin through modifying DNA methylation in high-fat diet-induced obese mice. *Genes Nutr.* 2020 Jun 26;15(1):12. doi: 10.1186/s12263-020-00671-3. PMID: 32586265; PMCID: PMC7318443.
80. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Dec;42(12):1118-25. doi: 10.1038/ng.717. PMID: 21102463; PMCID: PMC3299551.
81. Fazio A, Bordoni D, Kuiper JWP, Weber-Stiehl S, Stengel ST, Arnold P, Ellinghaus D, Ito G, Tran F, Messner B, Henning A, Bernardes JP, Häsler R, Luzius A, Imm S, Hinrichsen F, Franke A, Huber S, Nikolaus S, Aden K, Schreiber S, Sommer F, Natoli G, Mishra N, Rosenstiel P. DNA methyltransferase 3A controls intestinal epithelial barrier function and regeneration in the colon. *Nat Commun.* 2022 Oct 21;13(1):6266. doi: 10.1038/s41467-022-33844-2. PMID: 36271073; PMCID: PMC9587301.

82. Renga G, Nunzi E, Stincardini C, Pariano M, Puccetti M, Pieraccini G, Di Serio C, Fraziano M, Poerio N, Oikonomou V, Mosci P, Garaci E, Fianchi L, Pagano L, Romani L. CPX-351 exploits the gut microbiota to promote mucosal barrier function, colonization resistance, and immune homeostasis. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1628-1645. doi: 10.1182/blood.2023021380. PMID: 38227935.

Incidence des complications digestives lors du traitement intensif des leucémies aiguës myéloïdes

Introduction. Le tractus digestif est un des sites les plus fréquemment atteints chez les patients traités par chimiothérapie. Il existe peu de données prospectives sur l'incidence et les caractéristiques des complications digestives dans une population homogène de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique incluant des patients adultes entre 01/2019 et 03/2024, bénéficiant d'un traitement intensif pour une LAM. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des entérocolites du neutropénique.

Résultats. Parmi les 173 patients analysés, 64% étaient des hommes avec un âge médian de 59 ans (IQR 48–66). 75% des patients ont présenté des signes digestifs pendant l'induction, principalement des diarrhées, douleurs abdominales et vomissements. L'EC était la complication la plus fréquente de l'induction, survenant chez 63% des patients. Pendant les consolidations, les tableaux cliniques étaient moins spécifiques, ce qui est probablement lié aux explorations moins systématiques. L'anthracycline utilisée en induction ou les doses de cytarabine en consolidation n'impactaient pas la survenue d'EC. La survenue d'une complication digestive à l'induction n'était pas prédictive du même type de complication lors des consolidations ($p=0.001$). Parmi les patients ayant présenté des complications digestives, le taux de rémission complète post-induction était supérieur dans le groupe de patients avec EC ($p=0.013$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de survie en fonction des complications digestives présentées.

Conclusion. Notre cohorte prospective, multicentrique permet de caractériser les complications digestives pour 173 patients atteints de LAM traités de façon intensive, l'EC étant la plus fréquente. Ces complications digestives n'ont pas d'impact sur la survie globale des patients.

Mots-clés : complications digestives ; entérocolite neutropénique ; leucémie aiguë myéloïde ; rémission ; survie

Incidence of digestive complications during intensive treatment of acute myeloid leukemia

Background. The digestive tract is one of the most frequently affected sites in patients undergoing chemotherapy. There is little prospective data on the incidence and characteristics of digestive complications in a homogeneous population of patients with acute myeloid leukemia.

Patients and methods. We conducted a prospective, multicenter study including adults receiving intensive treatment for acute myeloid leukemia between 01/2019 and 03/2024. The main objective was to assess the incidence of neutropenic enterocolitis (NE).

Results. We analyzed data for 173 patients, 64% of which were male, with a median age of 59 years (IQR 48–66). 75% of patients presented digestive symptoms during induction, consisting mainly of diarrhea, abdominal pain and vomiting. NE was the most common complication during induction, diagnosed on 63% of patients. During consolidation treatment, clinical presentations were less specific, probably related to less methodical evaluations. There was no difference on NE incidence regardless of the anthracycline used during induction or cytarabine doses during consolidation. The occurrence of a digestive complication during induction was not predictive of the same type of complication during consolidation ($p=0.001$). Among patients having experienced digestive complications, complete remission rate post-induction was higher among those diagnosed with NE ($p=0.013$). No significant difference in overall survival was found based on the digestive complications experienced.

Conclusion. In this prospective, multicenter cohort we characterized digestive complications for 173 patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive treatment, with enterocolitis being the most common. Digestive complications did not impact overall survival.

Keywords : digestive complications ; neutropenic enterocolitis ; acute myeloid leukemia ; remission ; survival