

NEPHA : Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Code Promoteur	N° IDRCB
PHRC N 2012 BOUTELOUP	2011-A01288-33

Investigateur Coordinateur

Dr Corinne BOUTELOUP

MCU-PH, gastroentérologue nutritionniste
Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire
CHU ESTAING
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT-FERRAND
Cedex 1
Tél : 04 73 75 05 43 ; fax : 04 73 75 05 07
cbouteloup@chu-clermontferrand.fr

Responsables du projet

Dr Corinne BOUTELOUP

MCU-PH, gastroentérologue nutritionniste
Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire
CHU ESTAING
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
Tél : 04 73 75 05 43 ; fax : 04 73 75 05 07
cbouteloup@chu-clermontferrand.fr

Dr Bruno RAYNARD

Unité Transversale de Diététique et de Nutrition (UTDN)
Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif, France
bruno.raynard@igr.fr

Promoteur

CHU Clermont-Ferrand

Place Henri Dunant
63003 CLERMONT-FERRAND

SYNOPSIS

PROMOTEUR	CHU Clermont-Ferrand
INDICATION	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myélo-ablatif pour hémopathie maligne.
TITRE	NEPHA : Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
COORDONNATEUR	Dr Corinne BOUTELOUP MCU-PH, gastroentérologue nutritionniste Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire, CHU ESTAING 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND, Cedex 1 Tél : 04 73 75 05 43 ; fax : 04 73 75 05 07 cbouteloup@chu-clermontferrand.fr
NOMBRE DE CENTRES	16 centres de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
METHODOLOGIE DE L'ETUDE	Etude multicentrique prospective randomisée en ouvert sur deux groupes parallèles
RATIONNEL	Au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) avec conditionnement myélo-ablatif, la survenue d'une dénutrition est très fréquente, favorisée par les désordres métaboliques et les troubles digestifs secondaires au conditionnement, aux traitements instaurés pendant la greffe (antibiotiques, immunosuppresseurs...), aux complications de la greffe (et notamment la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)). En l'absence de support nutritionnel adapté, une dénutrition sévère s'installe rapidement après conditionnement myélo-ablatif. Or, la dénutrition est un facteur pronostique indépendant négatif sur la survie globale des enfants et des adultes présentant une hémopathie maligne et traités par allo-CSH. Par ailleurs, elle diminue la qualité de vie et allonge la durée d'hospitalisation. Chez les patients avec allogreffe et conditionnement myélo-ablatif, la mise en place d'un support nutritionnel est recommandée mais le type de support nutritionnel adéquat reste mal défini. De façon traditionnelle, la nutrition parentérale (NP) est la première option choisie mais elle semble favoriser la survenue d'infections. Quelques études portant sur de faibles effectifs et en majorité rétrospectives ou mélangeant allo- et auto-CSH ont montré la faisabilité, la bonne tolérance et le moindre coût de la nutrition entérale (NE). Une étude récente prospective non randomisée chez 45 patients adultes allogreffés avec conditionnement myélo-ablatif a retrouvé une diminution significative de la mortalité à J100 (NE 5 % vs NP 30 % ; p=0,029), de la mortalité par infection, de la durée médiane de la NP (p=0,001), du taux de GVH grade III-IV, dans le groupe NE comparé au groupe NP. Ces résultats doivent être confirmés par une étude randomisée. Outre l'enjeu en termes de morbidité/mortalité pour les patients, cette étude pourrait avoir des retombées importantes en terme économique, la NE étant 4 à 5 fois moins

	couteuse que la NP.
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer l'effet de la NE comparativement à la NP sur la proportion de décès précoces (à J100) des patients traités par allo-CSH avec conditionnement myélo-ablatif pour une hémopathie maligne.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Les objectifs secondaires sont d'évaluer les effets de la NE comparativement à la NP sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La survie globale et sans rechute à 1 an - L'évolution hématologique <ul style="list-style-type: none"> o L'incidence et la gravité de la GVH aiguë et chronique o Les toxicités secondaires o La reconstitution hématopoïétique et la prise du greffon - Les paramètres d'ordre nutritionnel : <ul style="list-style-type: none"> o L'état nutritionnel et fonctionnel o La durée de l'intervention nutritionnelle avant reprise d'une alimentation orale adéquate o La tolérance de l'intervention nutritionnelle - La qualité de vie
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Age compris entre 18 et 55 ans. - Hommes ou femmes. - Patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement myélo-ablatif. - Allogreffes génoidentiques ou phénoïdentiques 10/10 - Patients affiliés à un organisme de sécurité sociale. - Patients ayant signé le consentement éclairé.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un statut de progression tumorale au moment de l'allo-CSH. - Compatibilité HLA receveur-donneur $\leq 9/10$ - Patients ayant déjà une nutrition artificielle entérale ou parentérale en cours. - Patients dans l'incapacité de comprendre le protocole (barrière linguistique, difficultés cognitives...). - Patients ayant une contre-indication ou une pathologie associée ne permettant pas la réalisation de la NE ou de la NP selon le protocole, en particulier une contre-indication à la pose d'une sonde nasale ou à la pose d'un cathéter veineux central. - Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive. - Antécédents d'un autre cancer évolutif ou survenu dans les 5 années précédentes. - Patient atteint d'une affection concomitante grave et non contrôlée (insuffisances cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire sévères, sepsis grave,...) - Patient recevant une décontamination digestive pour la greffe - Antécédent d'allogreffe. - Patient participant à un essai clinique évaluant la technique de greffe incluant le type de greffon, le type d'immunosuppression, le traitement préventif et curatif de la GVH.
	<p>Critère principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - La proportion de patients décédés à J100

**CRITERES
D'EVALUATION**

Critères secondaires

- La survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un décès quelle que soit la cause sera évaluée à 1 an. La survie sans rechute définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une rechute de la maladie sera également évaluée à 1 an.
- La survenue d'une GVH sera notifiée toutes les semaines toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360. Seront précisés la localisation (foie, peau, intestin), le grade (II, III, IV ; score de Glucksberg), le traitement instauré et l'existence ou non d'une résistance à ce traitement.
- La survenue d'une mucite sera évaluée cliniquement tous les jours de J0 à J30 avec précision sur le grade, le traitement instauré, la durée. La sévérité de la mucite est définie selon les critères du NCI-CTC (*annexe 2*).
- Le nombre d'infections bactériennes, fongiques et virales documentées et le nombre d'épisodes fébriles (fièvre > 38°C) seront relevés toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360.
- La durée de l'aplasie en nombre de jours sera notifiée à J100.
- La prise du greffon sera évaluée par mesure du chimérisme à J30, J60, J90, J180. Cette évaluation est habituelle.
- L'état nutritionnel sera évalué sur des critères cliniques (poids, IMC, circonférence brachiale) relevés à J-7, toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360 et sur des critères biologiques (transthyrétinémie et/ou albuminémie, CRP) à J-7, une fois par semaine jusqu'à J30 puis à J60, J90, J180 et J360. La capacité fonctionnelle sera évaluée par le Performans Status de l'OMS et la force musculaire mesurée aux membres supérieurs par dynamométrie et aux membres inférieurs par le sit-up test à J-7, J15, J30, J60, J90, J180 et J360.
- La durée de l'intervention nutritionnelle avant reprise d'une alimentation orale adéquate est définie par le nombre de jours depuis le premier jour de NE ou de NP et le jour d'arrêt de la NE ou de la NP, le patient ayant repris une alimentation orale lui permettant de couvrir 75 % de ses besoins protéino-énergétiques. La durée de la NP définie par le nombre de jours depuis le premier jour de NP jusqu'au dernier jour de NP sera évaluée et comparée dans les 2 groupes.
- Les symptômes digestifs seront relevés quotidiennement par le patient dans un carnet de suivi pendant toute la durée d'hospitalisation (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales avec précision le cas échéant du nombre d'épisodes et/ou intensité et/ou consistance).
- Les anomalies du bilan hépatique seront relevées toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360

	<p>- Les complications mécaniques de sonde (refus et échecs de pose, nombre de sondes par patient, obstructions) et de cathéter (obstructions, thromboses) et les complications infectieuses de sonde (otite, sinusite, pharyngite, parotidite) et de cathéter (infections documentées) seront relevées toutes les semaines jusqu'à l'arrêt de l'intervention nutritionnelle.</p> <p>- La qualité de vie sera évaluée à l'aide d'un questionnaire validé EORTC QLQ-C30 version 3, rempli par les patients à J-7, J90, J180, J360.</p>
NOMBRE DE PATIENTS	<p>240 patients seront inclus.</p> <p>Les patients seront randomisés entre les 2 groupes de support nutritionnel NE ou NP, avec une stratification par centre.</p> <p>En se basant sur la littérature à savoir une proportion de décès à J100 de 17 % chez les patients allogreffés sous NP et considérant que l'on souhaite montrer une diminution significative de 12 % dans le groupe NE (c.à.d. proportion de décès de l'ordre de 5 %), chaque groupe devra comprendre 120 patients éligibles et évaluables, pour des risques d'erreur α (bilatéral) et β fixés respectivement à 5 % et 20 %.</p> <p>Pour des raisons à la fois éthique et méthodologique, deux analyses intermédiaires sont prévues quand 80 puis 160 patients auront été inclus et suivis jusqu'à J100 (évaluation du critère de jugement principal) (Lan and Demets, East[®]).</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Le critère de jugement principal (proportion de décès à J100) sera comparé entre les deux bras via un test de Chi2 (Fisher Exact le cas échéant). L'analyse sera faite en intention de traiter.</p>
CRITERES D'ARRET	<p>- Retrait du consentement par le patient</p> <p>- Décision du promoteur et/ou du comité indépendant de suivi s'il est constaté un excès de mortalité ou de toxicité dans l'un des groupes, en particulier lors des analyses intermédiaires.</p>
DESCRIPTION DU SUPPORT NUTRITIONNEL	<p>Le support nutritionnel sera débuté à J1-J2 de la réinjection.</p> <p>- GROUPE NE : pose d'une sonde naso-gastrique ; solution nutritive polymérique normo ou hypercalorique, normo ou hyperprotidique selon les apports souhaités définis sur la base de 30-35 kcal et 1,2 à 1,5 g de protéines par kg et par j ; les solutions enrichies en immunonutriments (arginine, acides gras oméga 3) ne seront pas autorisées. Une supplémentation intraveineuse de glutamine à 0,3 g/kg.j⁻¹ sera associée pendant les 14 premiers jours. En cas d'intolérance à la NE ne permettant pas d'atteindre les niveaux cibles, une NP sera associée.</p> <p>- GROUPE NP : NP sur un cathéter veineux central avec des apports de 30-35 kcal et 1,2-1,5 g de protéines par kg et par jour. Une supplémentation intraveineuse en glutamine à 0,3 g/kg.j⁻¹ sera associée pendant les 14 premiers jours. Les suppléments habituels en vitamines et en oligoéléments seront systématiques. Seules les solutions ternaires standard de NP seront utilisées. Les solutions et les émulsions lipidiques contenant des acides gras oméga 3 seront proscrites.</p> <p>Une évaluation quotidienne des apports oraux sera réalisée par la diététicienne. Le support nutritionnel NE ou NP sera diminué lorsque le patient aura repris une alimentation orale permettant de</p>

	couvrir 50 % de ses besoins et arrêté lorsque 75 % de ses besoins seront couverts.
DUREE DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 30 mois Durée du suivi : 12 mois Durée totale de l'étude : 42 mois

SOMMAIRE

I – Introduction.....	9
II - Justification de l'étude.....	11
1) Nutrition parentérale et greffe de CSH.....	12
2) Nutrition entérale et greffe de CSH.....	12
3) Glutamine et greffe de CSH	13
III - Objectifs de l'étude.....	15
1) Objectif principal	15
2) Objectifs secondaires.....	16
IV - Type d'essai	16
V- Sélection des patients	16
1) Critères d'inclusion	16
2) Critères de non-inclusion.....	16
VI – Randomisation.....	17
VII - Critères d'évaluation.....	18
1) de l'objectif principal	18
2) des objectifs secondaires	18
a) <i>La survie</i>	18
b) <i>Les critères hématologiques</i>	18
c) <i>Les critères nutritionnels</i>	20
d) <i>La qualité de vie</i>	21
VIII – Traitement des patients	21
1) Support nutritionnel	21
2) Modalités du traitement hématologique.....	24
a) <i>Surveillance clinique</i>	24
b) <i>Surveillance biologique</i>	24
c) <i>Surveillance tumorale</i>	25
IX - Déroulement général de l'étude.....	25
1) Visite de sélection.....	25
2) Visite d'inclusion (J-7)	25
3) Suivi pendant l'hospitalisation (J-7 à J30).....	25
4) Suivi de J30 à 360	26
X - Balance bénéfices-risques	28
1) Bénéfices	28
2) Risques.....	28
3) Synthèse.....	29
XI – Evénements indésirables.....	29
1) Définitions	29
2) Type d'événements indésirables graves attendus de l'étude.....	30
3) Conduite à tenir en cas d'événement indésirable ou de fait nouveau	31
a) <i>Sur le plan administratif</i>	31
b) <i>Suivi du patient</i>	32
XII- Aspects éthiques et réglementaires	33
1) Droits d'accès aux données et documents sources.....	33
2) Confidentialité des données	33
3) Conformité aux textes de référence	34
4) Amendement au protocole	34
XIII – Nombre de sujets nécessaires	35
XIV – Recueil des données.....	36
1) Données source	36

2) Conservation des documents relatifs à la recherche	36
XV – Analyses statistiques des données	37
1) Données générales.....	37
2) Description des inclusions et du suivi	38
3) Patients inclus dans l’analyse	38
4) Caractéristiques des patients à l’inclusion	38
5) Analyse du critère de jugement principal	38
6) Analyse des critères de jugement secondaires	38
7) Responsable de l’analyse	39
XVI – Plan de réalisation du projet	39
XVII – Constitution d’une collection biologique oligocentrique.....	41
XVIII - Produits à l’étude	42
XIX – Références	44
XX – Annexes	48
ANNEXE 1 : Score de Glucksberg ; Cotation de la GVH aiguë et de la GVH chronique ..	48
ANNEXE 2 : Extrait du document complet des critères du NCI-CTC (76 pages).....	49
ANNEXE 3 : Performans Status OMS	51
ANNEXE 4 : Dynamométrie manuelle.....	52
ANNEXE 5 : Sit-up Test	54
ANNEXE 6 : Questionnaire validé EORTC QLQ-C30 version 3 (Aaronson 1993)	55
ANNEXE 7 : Protocole de nutrition entérale.....	56
ANNEXE 8 : Accord CPP	58
ANNEXE 9 : Liste des centres investigateurs	59
ANNEXE 10 : Notice d’information et consentement.....	63
ANNEXE 11 : Notice d’information et consentement Collection ALLOBIOTE.....	73

I - Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est le traitement de choix de certaines hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës. Cette procédure est proposée dans le but de prévenir la rechute au décours d'une première phase de traitement cytotoxique permettant un contrôle préalable de l'hémopathie.

Le déroulement d'une allo-CSH comporte en premier lieu le conditionnement qui consiste en une chimiothérapie associée ou non à une irradiation. Celui-ci permet d'avoir un effet thérapeutique par la cytotoxicité des drogues et de « libérer » l'espace médullaire. Il existe actuellement deux types de conditionnement, les conditionnements myélo-ablatifs et les conditionnements à intensité réduite plutôt destinés aux sujets âgés ou présentant d'importantes comorbidités. Agressant les tissus à renouvellement rapide, les effets secondaires des conditionnements myélo-ablatifs sont multiples. Ceux-ci consistent principalement en une période d'aplasie médullaire d'une durée d'environ 3 semaines, responsable d'un risque infectieux majeur encore augmenté par les traitements immunosuppresseurs, et d'une mucite d'une durée d'environ 2 semaines, responsable de douleurs, d'altération du goût, de nausées/vomissements, de douleurs abdominales et de diarrhées, ces troubles digestifs favorisant l'anorexie. Après le conditionnement est réalisée la réinjection des CSH allogéniques prélevées à partir d'un donneur HLA identique. Cette réinjection définit le J0 du traitement et doit être associée à la mise en place d'une immunosuppression afin initialement d'autoriser la prise du greffon et secondairement d'éviter les risques de réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVH ou GVHD pour « graft *versus* host disease »). La GVH aiguë, qui survient chez environ 50 % des malades, peut se manifester par une atteinte épithéliale cutanée, hépatique et/ou intestinale. La GVH digestive peut se traduire par une diarrhée profuse, une anorexie, des nausées, des douleurs abdominales voire des hémorragies digestives (1). Elle est souvent source d'une altération de l'état général en raison des troubles hydro-électrolytiques induits et d'une intolérance alimentaire totale. La première ligne de traitement de la GVH est la corticothérapie intraveineuse à fortes doses. La mortalité liée à la GVH varie de 5 à 20 % selon le niveau de compatibilité HLA du donneur et du type de greffon. Dans 20 % des cas, il est observé une évolution vers une GVH chronique survenant par définition au-delà du centième jour. Trente à 50 % des malades survivant plus de 6 mois après une allogreffe ont une GVH chronique. L'atteinte intestinale est alors rare, mais les malades peuvent présenter une anorexie et une malabsorption. Les structures anatomiques les plus fréquemment touchées sont la peau, la cavité oropharyngée, le foie, les yeux, l'œsophage, les voies respiratoires supérieures et le tube digestif.

La GVH chronique peut durer plusieurs mois voire plusieurs années et impose la poursuite au long cours d'un traitement immunosuppresseur.

Ainsi, les techniques de conditionnement, les traitements instaurés pendant la greffe (antibiotique, immunosuppresseurs...), les complications de la greffe (GVH, maladie veino-occlusive) et parfois la néoplasie initiale sont responsables de désordres métaboliques et de troubles digestifs, facteurs essentiels dans la survenue d'une dénutrition. La dénutrition ne semble pas très fréquente au moment du diagnostic de l'hémopathie maligne, estimée entre 10 et 15 % (2), mais elle devient très fréquente pendant la réalisation de la greffe allo-génique. Récemment, une étude épidémiologique menée en France un jour donné sur 2068 patients inclus dans 24 centres montre que sur 377 patients suivis en service d'hématologie, 34 % étaient dénutris et seulement 44,5 % d'entre eux avaient reçu un support nutritionnel (3). Il a été noté qu'en l'absence de support nutritionnel adapté, une dénutrition sévère s'installe rapidement après conditionnement myélo-prolifératif. Cette dénutrition touche la quasi-totalité des patients allogreffés et ce, à 30 jours du conditionnement avec une perte de poids corporel comprise entre 5 et 10 % selon le type de traitements (4, 5).

Les mécanismes physiopathologiques de la dénutrition au cours de la greffe de CSH allo-génique sont multiples, liés à la maladie elle-même et aux divers traitements responsables d'une part d'une diminution des apports (par anorexie, troubles digestifs, entéropathie) et d'autre part d'une augmentation des besoins énergétiques et protidiques (par hypermétabolisme/hypercatabolisme secondaire à la chimiothérapie, les infections, l'inflammation).

Les conséquences de la dénutrition au cours de différentes pathologies, et notamment cancéreuses, sont bien connues. La dénutrition diminue l'efficacité du système immunitaire, favorisant ainsi la survenue d'infections. Il a été montré que le risque d'infections nosocomiales était multiplié par 5 chez les patients dénutris (6). Elle augmente la morbidité et la mortalité postopératoires (7, 8). Chez les patients cancéreux traités par radio-chimiothérapie, la dénutrition diminue la tolérance et la réponse aux traitements et elle est reconnue comme un facteur significatif et souvent indépendant d'une diminution de la survie (9, 10, 11). Enfin, elle altère la qualité de vie des patients (10, 12). Plus spécifiquement en onco-hématologie, plusieurs études montrent que la dénutrition est un facteur pronostique indépendant négatif sur la survie des

enfants et des adultes atteints d'hémopathie maligne et traités par allo-CSH (13, 14, 15, 16). Elle diminue la qualité de vie (17) et allonge la durée d'hospitalisation (18).

II - Justification de l'étude

Au cours des dernières années, d'énormes progrès ont été réalisés dans le domaine de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, que ce soit en terme d'indications, de techniques de conditionnement ou encore d'efficacité des traitements associés qui sont par ailleurs lourds et coûteux. Ces progrès thérapeutiques ont nettement amélioré le pronostic. La dénutrition étant un facteur pronostique important, la prise en charge nutritionnelle est devenue un enjeu essentiel au cours de l'allo-CSH.

En 2002, la FNCLCC précise dans les « Standards, Options et Recommandations » que *« la nutrition artificielle est indiquée après greffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myélo-ablatif. Il n'y a pas d'indication systématique de la nutrition artificielle dans les autres cas »* et elle recommande la mise en place d'une nutrition artificielle chez les malades dénutris quels que soient le type de greffe ou de conditionnement reçus ainsi que chez les patients non dénutris après conditionnement myélo-ablatif (accord d'experts) (19). La société américaine de nutrition parentérale et entérale (ASPEN) recommande la mise en place d'un support nutritionnel chez les patients dénutris ou susceptibles d'avoir une diminution de leur ingesta ou une diminution de l'absorption intestinale sur une période prolongée (Grade B) (20).

De façon traditionnelle, la nutrition parentérale (NP) est la première option choisie pour le support nutritionnel des patients bénéficiant d'une allo-CSH (21, 22). Comme souvent en cancérologie, la préférence de la NP par rapport à la nutrition entérale (NE) est probablement liée d'une part à la présence de voies d'abord veineuses centrales pour la chimiothérapie et l'immunosuppression, rendant ainsi facile la mise en route de la NP et d'autre part à la mauvaise perception par les équipes soignantes de la NE qui est présumée d'emblée comme mal tolérée et traumatique. Outre ces aspects, les critères de choix restent peu définis et il n'est toujours pas possible aujourd'hui de considérer que l'une est supérieure à l'autre. Dans leurs revues Cochrane de 2002 et 2009, Murray et Pindoria concluaient que le manque de données disponibles ne permettait pas d'évaluer l'efficacité relative de l'un ou l'autre des supports nutritionnels (23, 24).

1) Nutrition parentérale et greffe de CSH

Plusieurs études comparant la NP à une nutrition orale chez des patients allogreffés et/ou autogreffés ont montré une amélioration de l'état nutritionnel et une préservation de la masse maigre avec la NP (25, 26, 27). Dans une étude randomisée ouverte, les auteurs retrouvaient une augmentation significative de la survie globale à 2 ans, de la survie sans récurrence à 2 ans et une diminution significative du taux de rechute à 2 ans. Il n'y avait pas d'effet sur la durée d'hospitalisation, l'incidence des complications infectieuses et de la GVH (28).

Dans de nombreuses pathologies, y compris cancéreuses, la NP est associée à un plus grand nombre de complications que la NE (29, 30) : il s'agit essentiellement d'une augmentation des complications infectieuses, en raison des infections de cathéters mais aussi du fait d'une diminution de l'intégrité de la barrière intestinale qui favorise la translocation bactérienne et les infections systémiques (31). Ce dernier phénomène est reconnu comme un mécanisme majeur dans la survenue d'une GVH aiguë (32). Dans la greffe de CSH, il est montré que la NP comparée à une simple hydratation entraîne une augmentation du nombre de complications infectieuses (24, 33). Ces complications peuvent conduire à une augmentation des coûts et de la durée d'hospitalisation.

2) Nutrition entérale et greffe de CSH

La NE a été évaluée majoritairement dans des essais rétrospectifs ou prospectifs non randomisés incluant un petit nombre de malades adultes ou enfants, allo et/ou autogreffés, avec hémopathie ou tumeur solide (34, 35). Ces études ont montré la faisabilité de la NE et sa bonne tolérance en général. A notre connaissance, il n'existe que 3 essais cliniques randomisés dont 2 anciens (36, 37) et une étude plus récente mais avec une randomisation partielle (38). L'étude de Szeluga (36) incluait 57 patients allo- ou auto-greffés randomisés soit dans le groupe NP soit dans le groupe « intervention personnalisée » qui comportait une prise en charge diététique des compléments nutritionnels oraux et si besoin une nutrition entérale par sonde). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative sur le taux de survie, la durée d'hospitalisation ou la fréquence de la GVH. Cependant, dans le groupe NP, le coût était 2,3 fois supérieur et il était noté une augmentation du nombre de jours avec diurétiques, des hyperglycémies et des ablations de cathéter. Les auteurs concluaient que la NP n'était pas clairement supérieure à une prise en charge orale/entérale individualisée et recommandaient de réserver la NP aux patients ne tolérant pas la NE. L'essai randomisé de Mulder et al (37) comparait la NP totale à une NP partielle associée à une NE, chez 22 patients autogreffés pour tumeurs solides. Il a démontré l'absence de complications liées à la sonde d'alimentation

entérale et a permis de constater que l'incidence des vomissements étaient la même dans les 2 groupes (51,6 % NP vs 40 % NE + NP). De plus, le nombre de jours avec diarrhée était inférieur dans le groupe NE/NP (26,8 % vs 53,6 %, $p < 0,05$). Cependant, la randomisation dans les groupes de traitement est ambiguë. Hopman et al (38) ont inclus dans leur étude 15 enfants allogreffés randomisés entre NE (n=6) et NP (n=9) et 19 enfants n'ayant pas été randomisés, 13 ayant eu une NP et 6 une NE. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur la survenue de symptômes digestifs et il était noté une diminution des problèmes de cholestase et une diminution des coûts dans le groupe NE. Dans une étude récente, Séguéy et al (39) ont évalué de façon prospective, mais sans randomisation, 45 patients adultes allogreffés avec des conditionnements myélo-ablatifs, 22 patients ayant accepté la NE et 23 patients l'ayant refusé et ayant donc eu une NP. En cas d'intolérance à la NE, les patients du groupe NE ont reçu une NP partielle ou totale. Il a été mis en évidence une diminution significative de la mortalité à J100 (5 % NE vs 30 % NP, $p = 0,029$), de la mortalité par infection ($p = 0,022$), de la durée médiane de la NP ($p = 0,001$) et du taux de GVH grade III-IV ($p = 0,011$), dans le groupe NE comparé au groupe NP. Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude randomisée.

3) Glutamine et greffe de CSH

La glutamine (Gln), le plus abondant des acides aminés libres de l'organisme, est un acide aminé non essentiel chez l'homme sain. Elle est utilisée comme substrat azoté et/ou énergétique par les cellules à renouvellement rapide comme les cellules intestinales, les cellules immunitaires, les fibroblastes. Physiologiquement, les besoins métaboliques sont couverts principalement par la synthèse endogène et secondairement par la protéolyse musculaire et les apports oraux jouent un rôle mineur. Dans les situations d'agression aiguë (brûlure, sepsis, traumatisme), la Gln devient un acide aminé essentiel, l'augmentation des besoins des cellules à renouvellement rapide ne pouvant être couverts par la synthèse endogène et la protéolyse musculaire. Dans ces conditions, un taux plasmatique bas de Gln est un facteur pronostique et une supplémentation en Gln intraveineuse a montré son efficacité (40-46).

L'allogreffe de moelle est une situation d'agression aiguë compliquée d'un hypercatabolisme important et d'une immunosuppression intense. Dans cette situation, la Gln a donc théoriquement de nombreux intérêts (stimulation de l'anabolisme, stimulation lymphocytaire, amélioration de la trophicité du tube digestif). Plusieurs études ont évalué les effets de la Gln au cours de la greffe de CSH. Une étude randomisée a retrouvé une augmentation du taux de lymphocytes circulants T4 et T8 lors de la supplémentation en Gln après allogreffe et la récupération lymphocytaire était plus rapide dans le groupe recevant la Gln

(47). Cette réduction significative de la durée de la lymphopénie était retrouvée dans un autre essai contrôlé (48). La supplémentation en Gln permet de plus le maintien de l'activité du glutathion et du statut anti oxydant (vitamine E et vitamine C) (49). Une étude récente a retrouvé une amélioration significative de la perméabilité intestinale évaluée par le rapport lactulose/mannitol (50). Une amélioration significative du bilan azoté et de la composition corporelle a également pu être constatée (51-53). Par ailleurs, il a été montré qu'une supplémentation en Gln pouvait avoir un effet hépatoprotecteur suggérant un rôle dans la prévention de la maladie veino-occlusive. Cet effet protecteur pourrait d'ailleurs passer par son action positive sur l'activité hépatique du glutathion (54, 55). Six essais contrôlés randomisés ont évalué l'intérêt clinique de la Gln intraveineuse, à des doses variant de 0,3 à 0,6 g de dipeptide d'alanyl-glutamine par kg de poids et par jour, au cours de la greffe de CSH (48, 50-53, 56). Il existait une réduction de l'incidence des infections dans 2 études, une diminution de la durée de séjour hospitalier dans 2 études et une diminution de la durée d'aplasie dans 1 étude. Il n'existait pas de différence significative pour la sévérité de la mucite, pour l'incidence et la gravité de la GVH. L'étude de Da Gamma Torres et al montrait une amélioration de la survie à J100 (85 % vs. 62 % $p=0,05$) et à J180 (74 % vs 46 % $p=0,03$) dans le groupe supplémenté en Gln (56). La revue de la Cochrane de 2009 retrouve une diminution du nombre de bactériémies avec une NP supplémentée en Gln et les auteurs concluent que si la NP doit être utilisée l'adjonction de Gln doit être envisagée (24). Une seconde méta-analyse récente conclut que la Gln intraveineuse, et non orale, peut diminuer les bactériémies (OR : 0,72 ; IC : 0,57-0,92) et les infections cliniques (OR : 0,75 ; IC : 0,58-0,97), sans effet sur la mucite ni l'incidence ou la sévérité de la GVH, ni sur la mortalité à J100 (57). Aucun effet indésirable attribuable à la Gln n'a été mis en évidence. Le rapport coût-bénéfice de la Gln intraveineuse dans l'allo-CSH a été évalué dans une étude qui retrouvait un bénéfice de 30 000 euros environ par séjour (58).

Malgré le manque de puissance des études et leur relative ancienneté, une supplémentation intraveineuse en glutamine après allogreffe peut être recommandée, en raison de son effet sur le risque infectieux en aplasie. Aussi, dans leurs recommandations récentes, les sociétés savantes européenne (ESPEN) et américaine (ASPEN) ont conclu que les patients traités par allogreffe de CSH pouvaient bénéficier d'une supplémentation intraveineuse en Gln (recommandation de grade B et grade C respectivement) (59, 20). De même, en 2002, les SOR de la FNCLCC retiennent l'intérêt de la Gln intraveineuse au cours de l'allogreffe de CSH (grade C) (19). Sur la base des derniers essais cliniques, des méta-analyses et du bénéfice théorique de cet acide aminé, la supplémentation IV en Gln est recommandée durant au moins les 14 premiers jours d'aplasie.

Ainsi, aucune étude de bonne qualité méthodologique ne permet de conclure au meilleur type, entéral ou parentéral, de support nutritionnel chez le malade traité par allogreffe de CSH. Dans les SOR en 2002, la FNCLCC (19) donne les conclusions suivantes ; il n'y a pas de modalités standard de nutrition artificielle (niveau de preuve B1). La nutrition entérale ou parentérale exclusive et la nutrition entérale complétée par une nutrition parentérale peuvent être proposées (options). Les résultats cliniques et métaboliques de la nutrition par voie entérale et de la nutrition par voie parentérale ne sont pas différents (niveau de preuve B1). La nutrition entérale est en principe faisable mais sa tolérance est variable (recommandation, niveau de preuve B1). La nutrition parentérale exclusive doit être réservée aux patients intolérants à la nutrition orale ou entérale ou présentant une obstruction du tube digestif ou une mucite sévère (recommandations, accord d'experts). La mise en place d'essais comparant la nutrition entérale et la nutrition parentérale est souhaitable (recommandation, accord d'experts). En 2006, l'ESPEN dans ces recommandations précisait que la NE n'était pas indiquée en routine dans la greffe de CSH (grade C) (60). En 2009, l'ASPEN (20) propose l'utilisation préférentielle de la NE chez les patients ayant un tube digestif fonctionnel avec des apports oraux insuffisants (grade C). Certains auteurs préconisent la NE en première option comme support nutritionnel (61, 4) et un certain nombre d'équipes américaines, européennes et même françaises l'utilise en première intention dans leur pratique quotidienne.

Dans ce contexte, nous nous proposons de mettre en place une étude prospective contrôlée randomisée afin de déterminer si la NE doit devenir ou non le standard dans la prise en charge nutritionnelle du malade traité par allogreffe de CSH après un conditionnement myélo-ablatif. Afin de ne comparer que l'effet propre du support nutritionnel et pour suivre les recommandations des sociétés savantes, tous les patients auront une supplémentation intraveineuse de Gln.

Les résultats attendus de la NE sont une diminution de la mortalité et des complications liées à la greffe comme la GVH ou liées à la NP comme les infections et les complications hépatiques mais aussi une diminution des coûts.

III - Objectifs de l'étude

1) Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'effet de la NE comparativement à la NP sur la proportion de décès précoces à J100 des patients traités par allo-CSH après un conditionnement myélo-ablatif.

2) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer les effets de la NE comparativement à la NP sur :

- La survie globale et sans rechute à 1 an
- L'évolution hématologique
 - o L'incidence et la gravité de la GVH aiguë
 - o Les toxicités secondaires
 - o La reconstitution hématopoïétique et la prise du greffon
- Les paramètres d'ordre nutritionnel :
 - o L'état nutritionnel et fonctionnel
 - o La durée de l'intervention nutritionnelle avant reprise d'une alimentation orale adéquate
 - o La tolérance de l'intervention nutritionnelle

IV - Type d'essai

Il s'agit d'une étude clinique multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, ouverte, sur 2 groupes parallèles, selon la loi du 9 août 2004 du Code de la Santé Publique (2004-806). Cette étude porte sur 240 patients répartis aléatoirement en 2 groupes définis selon le type de support nutritionnel NE ou NP.

V- Sélection des patients

Les patients seront recrutés dans chaque centre par les médecins hématologues et oncologues investigateurs lors de la consultation pré-greffe.

1) Critères d'inclusion

- Age compris entre 18 et 55 ans.
- Hommes ou femmes.
- Patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement myélo-ablatif.
- Allogreffes génoïdétiques ou phénoïdétiques 10/10
- Patients affiliés à un organisme de sécurité sociale.
- Patients ayant signé le consentement éclairé.

2) Critères de non-inclusion

- Patients présentant un statut de progression tumorale au moment de l'allo-CSH.

- Compatibilité HLA receveur-donneur $\leq 9/10$
- Patients ayant déjà une nutrition artificielle entérale ou parentérale en cours.
- Patients dans l'incapacité de comprendre le protocole (barrière linguistique, difficultés cognitives...).
- Patient recevant une décontamination digestive pour la greffe
- Patients ayant une contre-indication ou une pathologie associée ne permettant pas la réalisation de la NE ou de la NP selon le protocole, en particulier une contre-indication à la pose d'une sonde nasale ou à la pose d'un cathéter veineux central.
- Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive.
- Antécédents d'un autre cancer évolutif ou survenu dans les 5 années précédentes.
- Patient atteint d'une affection concomitante grave et non contrôlée (insuffisances cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire sévères, sepsis grave,....)
- Antécédent d'allogreffe.
- Patient participant à un essai clinique évaluant la technique de greffe incluant le type de greffon, le type d'immunosuppression, le traitement préventif et curatif de la GVH.

VI – Randomisation

Après vérification des critères d'éligibilité et de la présence de la fiche de consentement signée, au cours de la visite d'inclusion (premier jour d'hospitalisation), le centre déclenchera la procédure de randomisation pour le patient. La randomisation sera centralisée à l'unité de recherche clinique du centre investigateur principal du CHU de Clermont-Ferrand.

La randomisation sera faite avec une stratification sur le centre. La stratification par centre permet de prendre en compte un effet centre du fait des éventuelles disparités des modalités thérapeutiques notamment pour le conditionnement myéloablatif, la prévention et la prise en charge des complications infectieuses. Pour ce faire, l'investigateur devra indiquer sur le fax de demande le centre d'inclusion, en plus de l'identité anonymisée (trois premières lettres du nom et deux premières lettres du prénom) et de la date de naissance du patient. Un fax de confirmation d'inclusion sera renvoyé à l'investigateur du centre spécifiant le groupe de randomisation et le code d'inclusion du patient. Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque patient se verra attribuer un code anonyme d'identification, composé du numéro de centre investigateur sur 1 chiffre, d'un numéro de patient sur 3 chiffres et d'un code lettre (4 lettres), construit à partir des initiales de ses nom et prénom à l'aide d'une procédure rendant le code anonyme.

Les patients seront randomisés entre les 2 groupes suivants :

- le groupe NE représentera les patients recevant une NE par sonde naso-gastrique dès J1-J2 de la réinjection.
- Le groupe NP représentera les patients recevant une NP sur voie veineuse centrale dès J1-J2 de la réinjection.

La liste de randomisation sera établie par le méthodologiste en charge du projet avant le début de l'essai. Cette randomisation sera réalisée de façon à équilibrer les effectifs des groupes NE et NP de façon centralisée, ce qui permettra de contrôler l'éligibilité des patients et de communiquer à l'investigateur les informations relatives à la randomisation. Un document décrivant la procédure de randomisation sera conservé de manière confidentielle au sein de la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand.

VII - Critères d'évaluation

1) de l'objectif principal

L'objectif principal sera évalué sur la proportion de patients décédés à J100 dans chacun des 2 groupes. De façon habituelle, l'évaluation des toxicités précoces dans le domaine de la greffe de CSH se fait par la mortalité liée à la transplantation à J100 considéré comme paramètre qualitatif dichotomique (pas de censure à droite attendue, Crowther et al. (57)).

2) des objectifs secondaires

a) La survie

La survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause sera évaluée à 1 an.

La survie sans rechute définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de la rechute de la maladie sera également évaluée à 1 an. La définition de la rechute sera donnée par les centres investigateurs selon les recommandations nationales des groupes fédératifs.

b) Les critères hématologiques

L'évaluation de tous les critères cités ci-dessous fait partie du suivi habituel (et obligatoire) de toute allogreffe de CSH.

- La survenue d'une GVH sera notifiée toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360. Seront précisés la localisation (foie, peau, intestin), le grade (II, III, IV), le traitement instauré et l'existence ou non d'une résistance à ce traitement. La sévérité de la GVH aiguë est définie selon le

score de Glucksberg (*annexe 1*). A partir de J100, la persistance de la symptomatologie signe le passage à une GVH chronique. Cette évaluation fait partie du suivi habituel.

- La survenue d'une mucite sera évaluée cliniquement tous les jours de J0 à J30 avec précision sur le grade, le traitement instauré, la durée. La sévérité de la mucite est définie selon les critères du NCI-CTC (*annexe 2*). Les données seront consignées dans le carnet de suivi du patient dans lequel il notera ses symptômes digestif (cf infra) et l'investigateur fera un rapport hebdomadaire dans le CRF. Cette évaluation de la mucite fait partie du suivi habituel.
- Les complications infectieuses seront évaluées toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360 par :
 - l'existence d'une bactériémie documentée (en cas de bactériémie à staphylocoque coagulase négatif, 2 hémocultures positives seront nécessaires pour retenir une bactériémie significative) et le nombre de jour d'antibiothérapie curative.
 - l'existence d'une infection fongique documentée et le type et le nombre de jour de traitement antifongique curatif. Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive devra être apprécié selon les critères EORTC (possible, probable ou prouvée)
 - l'existence d'une infection virale documentée et le type et le nombre de jour de traitement antiviral curatif.
 - le nombre d'épisodes fébriles (fièvre > 38°C) et le nombre de jours avec fièvre (> 38°C), sachant que ces épisodes sont fréquents chez ces patients et ne sont pas toujours en relation avec une infection vérifiée.
 - L'existence d'un transfert à réanimation : la gravité du patient sera jugée sur les critères suivants : les scores SOFA et IGS2, la nécessité d'intubation ou ventilation non invasive (VNI), le nombre de jours sans ventilation à J28, l'existence d'un choc septique, la nécessité d'épuration extrarénale, la durée de séjour en réanimation. La participation du patient à l'étude ne devra en aucun cas modifier la prise en charge habituelle dans les mêmes circonstances : toutes les thérapeutiques nécessaires pour la prise en charge du patient dans le respect des bonnes pratiques cliniques pourront être prescrites. Dans la mesure du possible, c'est à dire sans aucun préjudice éventuel pour le patient, il devra être laissé dans son groupe de randomisation.
 - La durée de l'aplasie (en jours) sera précisée à partir des résultats de l'hémogramme quotidien. La reconstitution hématopoïétique sera appréciée par :
 - Le délai de retour des PNN > 0,5 G/L (1^{er} jour d'une période de 3 jours consécutifs)

- Le délai de retour des plaquettes > 20 G/L de façon spontanée (2 jours consécutifs sans transfusion plaquettaire dans les 3 jours précédents)
- Le délai de retour des plaquettes > 50 G/L de façon spontanée (2 jours consécutifs sans transfusion plaquettaire dans les 3 jours précédents)
- Le nombre de transfusion de globules rouges et de plaquettes. Les transfusions seront relevées une fois par semaine jusqu'à J30 minimum ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J100.
- L'évaluation de la prise du greffon sera faite par mesure du chimérisme (déterminé par biologie moléculaire par étude des VNTR (variable non tandem repeat segments ou chimérisme sexuel en FISH en cas de mismatch sexuel) à J30, J60, J90, J180.

c) Les critères nutritionnels

Cette évaluation est liée à l'étude et n'est pas réalisée en pratique courante hormis le relevé du poids et le dosage plasmatique de l'albumine et la transthyrétine.

- L'état nutritionnel sera évalué sur des critères cliniques et biologiques. Le poids, l'indice de masse corporelle et la circonférence brachiale seront relevés à J-7, une fois par semaine jusqu'à J30 ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation, puis tous les mois jusqu'à J180, puis à J270 et J360. La transthyrétine et la CRP plasmatiques seront dosées à J-7 puis une fois par semaine pendant la durée d'hospitalisation. L'albumine et la CRP plasmatiques seront dosées à J-7, J30, J60, J90, J180 et J360. Cette évaluation biologique fait partie du suivi recommandé des allo-CSH. La capacité fonctionnelle sera évaluée par le Performans Status de l'OMS (*annexe 3*), la force musculaire mesurée aux membres supérieurs par dynamométrie (*annexe 4*) et aux membres inférieurs par le sit-up test (*annexe 5*) à J-7, J15, J30, J60, J90, J180 et J360.
- La durée de l'intervention nutritionnelle avant reprise d'une alimentation orale adéquate est définie par le nombre de jours depuis le premier jour de NE ou de NP selon le groupe de randomisation et le jour d'arrêt de la NE ou de la NP (le patient ayant repris une alimentation orale lui permettant de couvrir 75 % de ses besoins protéino-énergétiques). Le groupe NE pouvant recevoir un complément en NP, la durée de la NP, définie par le nombre de jours depuis le premier jour de NP jusqu'au dernier jour de NP, sera évaluée et comparée dans les 2 groupes.
- Les symptômes digestifs seront notés quotidiennement par le patient dans un carnet de suivi (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales avec précision du nombre

d'épisodes et/ou de la consistance et/ou de l'intensité), pendant la durée d'hospitalisation. L'investigateur fera un rapport hebdomadaire dans le CRF.

- Les anomalies du bilan hépatique (bilirubine totale, bilirubine libre et conjuguée, ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines) seront relevées toutes les semaines jusqu'à J30 minimum ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation puis tous les mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360. Le bilan hépatique est inclus dans le suivi habituel des allo-CSH.
- Les complications mécaniques de sonde (refus et échecs de pose, le nombre de sondes posées par patient, les obstructions) et de cathéter (obstructions, thromboses) ainsi que les complications infectieuses de sonde (otite, sinusite, pharyngite, parotidite) et de cathéter (infections documentées) seront relevées toutes les semaines jusqu'à l'arrêt de l'intervention nutritionnelle.

d) la qualité de vie

La qualité de vie sera évaluée à l'aide d'un questionnaire validé EORTC QLQ-C30 version 3 (62). Ce questionnaire sera rempli par les patients à J-7, J90, J180, J360 (*annexe 6*).

VIII – Traitement des patients

1) Support nutritionnel

La nutrition artificielle NE ou NP sera débutée systématiquement à J1-J2 de la greffe (J0 étant le jour de réinjection), sans tenir compte des apports oraux. Ceci permet notamment de débiter la NE après la phase de troubles digestifs importants liés au conditionnement et avant l'apparition de la mucite.

- **GROUPE NE** : Selon les recommandations de la HAS et de la SFNEP (63, 64) et les règles de bonne pratique, une sonde naso-gastrique (SNG) en polyuréthane (PU) ou en silicone (Si), de CH 8 à 10, lestée sera mise en place et son bon positionnement sera contrôlé par radiographie avant de débiter la NE. Le PU et Si sont des matériaux très bien tolérés par les muqueuses ORL et d'une durée de vie longue autorisant à garder la même sonde en place pendant 2 à 3 mois. Les apports calorico-azotés seront calculés sur la base de 30-35 kcal et 1,2 à 1,5 g protéines par kg et par jour (19). Pour atteindre les apports souhaités, une solution nutritive polymérique normo ou hypercalorique, normo ou hyperprotidique sera utilisée. Pendant les 14 premiers jours (correspondant à la période d'aplasie), les patients recevront une supplémentation intraveineuse en glutamine (sous forme de Dipeptiven® (dipeptide alanyl-glutamine), Laboratoire Fresenius Kabi) à la dose de 0,3 g/kg.j⁻¹.

La NE sera réalisée à l'aide d'un régulateur de débit et, sauf contre-indication justifiée (en particulier l'existence d'un risque élevé d'inhalation), sur un mode cyclique nocturne sur 10 à 16 h. Elle sera débutée prudemment avec une augmentation progressive du volume et du débit pour atteindre les apports cibles en 7 jours en suivant un protocole préétabli validé dans les services d'hématologie de Lille et Clermont-Ferrand (*annexe 8*). En cas d'intolérance digestive (diarrhée, vomissements, notamment en cas de GVH aiguë), la NE sera maintenue dans la mesure du possible au besoin en diminuant le débit et/ou le volume ; si les niveaux d'apports protéino-énergétiques cibles ne sont pas couverts avec un déficit de plus de 500 kcal/j, une NP de complément comblant le déficit sera associée. Dans tous les cas, l'intolérance à la NE devra être justifiée.

Les solutions nutritives utilisées dans tous les centres seront celles du Laboratoire NUTRICIA qui fournira les pharmacies ou le service diététique spécifiquement pour l'étude si le Laboratoire n'a pas le marché dans l'établissement. Seules les solutions standards polymériques et semi-élémentaires ne contenant pas d'immunonutriments seront utilisées (Nutrison®, Nutrison Energy®, Nutrison Protein Plus Energy 1.5®, Peptisorb®, Nutrison Multi-fibres®, Nutrison Energy Multi-fibres®).

Les traitements médicamenteux oraux devront être absorbés par voie orale, dans la mesure des possibilités de déglutition du patient, et non injectés par la sonde afin 1) de ne pas modifier la pharmacocinétique et l'effet thérapeutique du médicament du fait de l'écrasement du comprimé ou de l'ouverture de la gélule et 2) de limiter le risque d'obstruction de la sonde. Toute dérogation à cette règle devra être notifiée et justifiée.

Les complications mécaniques de la sonde devront être relevées : refus et échecs de pose, les chutes, le nombre de sonde posées par patient, les refus de poursuivre la NE et les obstructions. Selon les modalités de surveillance habituelle, les complications inflammatoires/infectieuses ORL seront recherchées et notifiées : otite, sinusite, pharyngite, parotidite ; en cas de survenue d'une de ces complications, comme à l'habitude, la sonde sera enlevée et une nouvelle sera reposée du côté opposé.

Sauf refus du patient ou échec de pose, la sonde devra être reposée jusqu'à 3 fois minimum avant de déclarer l'arrêt de la NE. Tout motif d'arrêt complet de la NE au cours du suivi (avec remplacement par une NP) devra être justifié par l'investigateur. Ces événements permettront d'évaluer la tolérance de la NE.

- **GROUPE NP** : La NP sera faite sur le cathéter veineux central jugulaire ou sous-clavier ou brachial (PICC-line). Une voie veineuse centrale est habituellement posée chez ces patients pour

permettre l'administration de la chimiothérapie et des différents traitements parentéraux nécessaires.

Les apports calorico-azotés seront calculés sur la même base que la NE à savoir 30-35 kcal et 1,2 à 1,5 g protéines par kg et par jour (19) de façon à avoir des groupes isocaloriques, isoazotés. Une supplémentation intraveineuse en glutamine (sous forme de Dipeptiven® (dipeptide alanyl-glutamine), Laboratoire Fresenius Kabi) à la dose de 0,3 g/kg.j⁻¹ sera associée pendant les 14 premiers jours (correspondant à la période d'aplasie).

Seules les solutions ternaires standard seront utilisées, selon les produits au marché dans chaque centre. Les solutions ternaires contenant des acides gras oméga 3 seront proscrites (SMOFKabiven® (Fresenius Kabi), REANUTRIFLEX OMEGA G144N8E (B.Braun)). Les émulsions lipidiques riches en acides gras oméga 3 seront proscrites (SMOFlipid® (Fresenius Kabi), Omegaven® (Fresenius Kabi)). Les suppléments habituelles recommandées en vitamines et en oligoéléments seront systématiques.

Sauf contre-indication justifiée (risque de surcharge, glycémie difficile à contrôler.), la NP sera faite sur un mode cyclique nocturne sur 12 h au minimum, en fonction du volume global et du débit de glucose (inférieur à 4 mg.kg⁻¹.mn⁻¹). L'administration cyclique de la NP permet de limiter les risques de complications hépatobiliaires liées à la NP elle-même.

L'alimentation orale sera maintenue dans la mesure des possibilités et de l'appétit du patient. Une évaluation quotidienne des apports oraux sera réalisée par la diététicienne. Le support nutritionnel NE ou NP sera diminué lorsque le patient aura repris une alimentation orale permettant de couvrir 50 % de ses besoins (15 à 18 kcal par kg et par jour) et arrêté lorsque 75 % de ses besoins (22,5 à 26 kcal par kg et par jour) seront couverts. Pour cette phase de reprise d'alimentation orale, l'utilisation de compléments nutritionnels oraux hypercaloriques, hyperprotéinés, non enrichis en immunonutriments sera autorisée. Elle devra être notifiée par la diététicienne et comptabilisée dans les apports oraux totaux.

Une homogénéisation des pratiques de nutrition entérale et parentérale entre les centres est nécessaire et en particulier, pour la nutrition entérale qui n'est pas encore utilisée de façon courante par les différents centres. La diététicienne, les infirmières et les médecins des centres participant à l'étude recevront une formation préalable par la diététicienne coordonnatrice et le médecin nutritionniste coordonnateur. Cette formation aura pour but essentiel de rappeler les règles de bonnes pratiques (modalités pratiques et surveillance de la NE et de la NP) permettant d'améliorer la tolérance et de limiter le risque de complications. La diététicienne sera formée

pour aider le médecin oncologue ou hématologue prescripteur dans l'évaluation des besoins protéino-énergétiques du patient, dans la prescription de la NP ou de la NE en fonction des besoins calculés, dans la conduite de la NE (jugement d'une intolérance nécessitant d'associer une NP voire un arrêt complet de la NE) et dans la diminution puis l'arrêt de la NP ou de la NE en fonction des apports oraux. La diététicienne participera au remplissage du CRF notamment pour ce qui concerne l'évaluation de l'état nutritionnel, les apports oraux, la tolérance de la sonde...

2) Modalités du traitement hématologique

Les services recruteurs participant à l'étude sont autorisés pour réaliser des allogreffes de CSH. La prise en charge du patient sera faite selon les règles de bonne pratique en thérapie cellulaire et les habitudes du centre. Avant l'entrée pour l'allogreffe, un bilan biologique sera adapté en fonction de la pathologie du patient selon les pratiques habituelles. Les produits cellulaires collectés lors des cytophéréèses seront injectés à J0 (jour de la première réinjection) (et J+1 et J+2 si besoin). Les modalités du conditionnement, de la prophylaxie de la GVH (y compris l'utilisation d'ATG, MMF et MTX) et la gestion des toxicités se feront selon les procédures habituelles des centres. Tous les médicaments rendus nécessaires de part la greffe et/ou les complications éventuelles seront donnés selon les modalités habituelles de chaque centre quel que soit le groupe de traitement NE ou NP.

Les patients sont suivis quotidiennement sur le plan clinique et biologique, en particulier à partir du jour de la transplantation jusqu'au dernier jour d'hospitalisation. La participation à cette étude ne modifiera en rien le suivi clinique et biologique habituel.

a) Surveillance clinique

- Surveillance et enregistrement de tous les événements indésirables (cotation NCI-CTC, *annexe 2*) ainsi que des mesures thérapeutiques prises (traitements associés et autres mesures).
- Cotation de la GVH aiguë selon l'échelle de Glucksberg (*annexe 1*) toutes les semaines jusqu'à la fin du troisième mois (J100) et tous les jours si une GVH aiguë est présente.
- Cotation de la GVH chronique (*annexe 1*) au minimum tous les mois à partir du quatrième mois (J120 à Mois 12) et à chaque consultation si une GVH chronique est présente.

b) Surveillance biologique

- Hémogramme quotidien.
- Ionogramme sanguin, bilan hépatique quotidiens

- Glycémie sanguine et capillaire de façon systématique en NP et si besoin en NE. Les glycémies seront contrôlées de façon à éviter les pics hyperglycémiques qui sont connus comme ayant un effet pronostique péjoratif en favorisant les complications et la mortalité, notamment en réanimation. Un protocole de contrôle glycémique et de traitement par insulinothérapie commun et validé sera utilisé par tous les centres investigateurs.
- Triglycérides plasmatiques dosés au moins une fois par semaine et plus si anomalie (paramètres biologique de surveillance de la nutrition parentérale). Le seuil de tolérance étant à 2 g/L lorsque le prélèvement est fait au cours de la perfusion de nutrition parentérale et à 1g/L si le prélèvement est réalisé après 6 heures d'arrêt de la nutrition parentérale.
- Prélèvements pour étude du chimérisme réalisés au minimum à J30, J60, J90 et J180. En cas de chimérisme complet confirmé sur 2 examens successifs, l'étude du chimérisme pourra être arrêtée.

c) Surveillance tumorale

Elle est assurée par les mêmes examens complémentaires que ceux qui ont été réalisés au moment de l'inclusion dans l'étude. Ces examens seront réalisés en post-greffe, en fonction du type de pathologie et de son statut pré-greffe

IX - Déroulement général de l'étude (Tableau 1)

1) Visite de sélection

Les patients seront recrutés dans chaque centre par les médecins oncologues et hématologues investigateurs lors de la consultation pré-greffe au cours de laquelle leur sera expliqué le déroulement de la greffe depuis le conditionnement jusqu'au suivi post-hospitalisation, les éventuelles complications et les traitements. Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, l'étude sera expliquée en détail au patient et une information écrite lui sera remise.

Les explications concernant la NE et la NP seront reprises par la diététicienne rattachée à l'étude et qui aura été formée au préalable.

Le patient disposera de la période de temps jusqu'à son hospitalisation pour lire la fiche d'information et donner son accord de participation en signant la fiche de consentement.

2) Visite d'inclusion (J-7)

La visite d'inclusion correspond au premier jour d'hospitalisation. La fiche de consentement éclairé signée sera récupérée. Le médecin investigateur vérifiera à nouveau les

critères d'inclusion et de non-inclusion et procédera à la demande de randomisation auprès du centre coordonateur.

Le patient aura un examen clinique complet incluant la mesure de la taille, du poids, le calcul de l'index de masse corporelle, l'évolution du poids depuis le début de la maladie, la mesure de la circonférence brachiale, la mesure de la force musculaire aux membres supérieurs et inférieurs. Le bilan biologique usuel (incluant notamment les paramètres nutritionnels albumine, transthyrétine, CRP, phosphore et magnésium) sera réalisé. Le patient devra remplir le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30.

3) Suivi pendant l'hospitalisation (J-7 à J30)

La période J-7 à J-1 correspond à la réalisation du conditionnement myélo-ablatif, suivi par la réinjection qui, par convention, est appelée J0. Le patient est hospitalisé en secteur dit « protégé » du fait de l'aplasie secondaire au conditionnement. Le support nutritionnel NE ou NP sera débuté à J1 ou J2 au plus tard, quel que soit le niveau des apports oraux. Le support nutritionnel NE ou NP sera diminué lorsque le patient aura repris une alimentation orale lui permettant de couvrir 50 % de ses besoins protéino-énergétiques et il sera arrêté lorsque le patient aura repris une alimentation orale lui permettant de couvrir 75 % de ses besoins protéino-énergétiques.

Pendant toute la durée d'hospitalisation, le patient sera suivi comme habituellement avec une surveillance clinique et biologique quotidienne avec recherche de complications éventuelles, prescription des examens complémentaires nécessaires biologiques, radiologiques ou endoscopiques. Ce suivi permettra de recueillir les critères d'évaluation de l'objectif principal et des objectifs secondaires jusqu'à J30.

4) Suivi de J30 à J360

L'hospitalisation se poursuit parfois au-delà de J30 en raison de complications. En dehors de ces cas, le suivi habituel du patient se fait initialement en hôpital de jour, une à 2 fois par semaine pendant 2 à 3 mois puis ensuite selon l'état du patient se poursuit soit en hôpital de jour soit en consultation au moins une fois par mois pendant un an.

Ce suivi habituel qui est à la fois clinique et biologique permettra de recueillir les critères d'évaluation de l'objectif principal et des objectifs secondaires à J60, J90, J180 et J360. Il sera demandé au patient de remplir un questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 à J90, J180 et J360.

Tableau 1 : récapitulatif du déroulement de l'étude

	Visite de sélection	Visite d'inclusion	Suivi de J-7 à J0	Suivi de J0 à J30 (ou fin d'hospitalisation)			Suivi de J30 à J360						
		J-7	J-7 à J0	J1-J2	J15	J30	J60	J90	J120	J150	J180	J270	J360
Lieu	Consultation	Unité d'hématologie				Service ou hôpital de jour ou consultation selon évolution							
	Explication Remise FIP et consentement	Signature du consente- ment	Conditionnement J0 = injection de cellules souches				1 à 2 x/ semaine pendant 2 à 3 mois puis 1x/mois au minimum pendant 1an						
Vérification des critères d'inclusion et non-inclusion	X	X											
Randomisation		X											
Poids avant maladie/Taille		X											
Nutrition artificielle				Adaptation selon apports oraux et tolérance									
Diététicienne	X		X	Tous les jours									
Prélèvement sang (NFS, plaquettes, BH...)		X	X	Tous les jours									
CRP, Albumine ou TTR		X		1 x / semaine			X	X			X		X
Examen clinique (mucite, GVH, fièvre...)		X	X	Tous les jours			X	X	X	X	X	X	X
Carnet de suivi des symptômes digestifs à remplir par le patient				Tous les jours									
Poids/IMC/CB		X	X	1 x / semaine			X	X	X	X	X	X	X
Performans Status Dynamométrie Sit-up test		X			X	X	X	X			X		X
EORTC QLQ-C30		X						X			X		X

FIP : fiche information patient ; CRP : Protéine C Réactive (marqueur de l'inflammation) ; TTR : transthyrétine (marqueur biologique nutritionnel) ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; IMC : indice de masse corporelle = Poids/Taille² ; CB : circonférence brachiale ; Performans Status : évaluation de la capacité fonctionnelle en 5 catégories (faite par le médecin) ; EORTC QLQ-C30 : évaluation de la qualité de vie par un questionnaire avec 30 items.

Les 3 dernières lignes à fond gris correspondent à des examens qui sont réalisés spécifiquement pour l'étude.

X - Balance bénéfiques-risques

1) Bénéfices

Sur le plan individuel

Les patients auront une nutrition entérale ou parentérale adaptée à leurs besoins et seront parfaitement suivis sur le plan nutritionnel. Les patients du groupe NE devraient en plus avoir un bénéfice en termes de diminution des complications infectieuses et hépatiques, de diminution de la survenue de GVH et notamment de formes sévères et de diminution de mortalité.

Sur le plan collectif

Dans le cas où les hypothèses posées seraient démontrées, cette étude permettrait de faire des recommandations fortes sur l'utilisation préférentielle de la NE par rapport à la NP chez les malades allogreffés avec conditionnement myélo-ablatif, mais aussi à fortiori avec conditionnement non-myélo-ablatif quand la mise en place d'un support nutritionnel est indiqué.

Un bénéfice en termes de coût est également attendu du fait que la NE est moins coûteuse que la NP mais aussi du fait de la diminution des complications et potentiellement de la durée d'hospitalisation.

2) Risques

Dans le cadre de cette étude, les risques pour les patients sont minimes. Sur le plan hématologique, leur prise en charge ne différera pas de ce qui est habituellement pratiqué dans les centres que ce soit en termes de modalités de conditionnement, de greffe, de thérapeutiques associées, de la gestion et du suivi des complications de la greffe. Les patients sont informés de l'ensemble des modalités au cours de la consultation « prégreffe »

Sur le plan nutritionnel, selon les recommandations de la FNCLCC et des sociétés savantes, les patients allogreffés avec conditionnement myélo-ablatif doivent bénéficier d'un support nutritionnel. La NP comme la NE seront réalisées dans le respect des bonnes pratiques et selon les recommandations des sociétés savantes et les solutions nutritives parentérales et entérales utilisées seront des produits commercialisés et habituellement prescrits. Les patients seront informés des effets secondaires éventuels qui sont principalement :

- pour la NP : les infections de cathéter et les infections systémiques, les thromboses, les complications hépatobiliaires.

- pour la NE :
 - o le gêne occasionnée par la sonde : des sondes souples en polyuréthane ou en silicone et de petit calibre 8 à 10 Fr seront utilisées pour minimiser ce risque
 - o le déplacement de sonde : il survient essentiellement en cas de vomissements.
 - o les troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée : cette symptomatologie est aussi favorisée par les traitements ou les complications liées à la greffe et au vu de la littérature et des expériences de centres utilisant déjà la NE, il ne semble pas y avoir de majoration évidente de ces symptômes.
 - o la pneumopathie d'inhalation : le risque rapporté dans la littérature est de 1% mais les facteurs de risque sont connus. La population de patients allogreffés de CSH est une population de sujets jeunes sans trouble de la conscience ni troubles de la déglutition et dans ce cas, le risque est très minime.

3) Synthèse

Les risques existants potentiellement graves sont essentiellement ceux liés aux traitements hématologiques habituels et à la NP habituellement utilisées comme support nutritionnel. Les principaux risques induits par la NE sont de faible gravité et inférieurs aux bénéfices attendus. La balance est positive.

XI – Evénements indésirables

1) Définitions

Evénement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Evénement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout événement indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,

- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
 - ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au Comité de Protection des Personnes et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

2) Type d'événements indésirables graves attendus de l'étude

Les événements indésirables graves attendus liés à l'allogreffe sont :

- décès du patient
- réaction aiguë du greffon contre l'hôte grade II-IV
- réaction chronique du greffon contre l'hôte extensive
- rejet du greffon
- infection bactérienne, virale, mycologique ou parasitaire nécessitant une hospitalisation
- toxicité aiguë du conditionnement myélo-ablatif
- maladie veino-occlusive

Les événements indésirables graves attendus liés à l'évolution de la maladie sont :

- décès du patient dû à la maladie

Les événements indésirables graves attendus liés à la nutrition artificielle sont :

- infection liée au cathéter et thrombose sur cathéter pour la nutrition parentérale
- pneumopathie d'inhalation pour la nutrition entérale

3) Conduite à tenir en cas d'événement indésirable ou de fait nouveau

a) sur le plan administratif

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient à partir de la date de signature du consentement et pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche.

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu ou inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur

Nom promoteur / Unité de vigilance : CHU Clermont-Ferrand DRCI

Tél : 04 73 75 49 63

Fax : 04 73 75 47 30

Sur sa notification d'EIG, l'investigateur indique la date de survenue, l'intensité, la relation avec la recherche et le suivi.

Le promoteur se prononcera également sur l'imputabilité de l'événement indésirable au moyen d'une analyse conjointe avec le Centre Régional de Pharmacovigilance.

Le caractère inattendu sera établi par le promoteur à partir des notices et RCP des produits utilisés dans l'étude.

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus à l'autorité compétente et au Comité de Protection des Personnes compétent dès qu'il en a connaissance et au plus tard :

- 7 jours après la survenue de l'événement en cas de décès ou de menace vitale
- 15 jours après la survenue de l'événement pour tout autre EIG inattendu.

Le comité indépendant d'évaluation sera également informé par l'investigateur de la survenue de tout EIG inattendu ou d'un fait nouveau.

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

Le promoteur tiendra des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs.

Une fois par an ou sur demande, le promoteur transmettra à l'ANSM et au CPP un rapport annuel de sécurité tenant compte de toutes des informations de sécurité disponibles.

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

b) suivi du patient

La survenue d'un **EI non grave** n'entraînera pas de sortie d'étude.

Les EIG attendus correspondent au critère de jugement principal et aux critères secondaires de l'étude, aussi la survenue d'un tel événement n'entraînera pas de sortie d'étude et ne modifiera pas le suivi habituel du patient.

En cas de survenue **d'EIG non attendu ou de fait nouveau**, si l'investigateur principal estime qu'il existe une relation certaine, probable ou possible avec la technique ou le produit de nutrition artificielle, il devra sortir le patient de l'étude. Il devra en outre assurer, au minimum, le suivi habituel de tout patient greffé ou si besoin, un suivi renforcé.

Lorsqu'un EIG attendu ou inattendu survient, il devra être traité et suivi jusqu'à résolution ; ainsi, si l'EIG persiste à la fin de l'étude, l'investigateur devra suivre le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

XII- Aspects éthiques et réglementaires

1) Droits d'accès aux données et documents sources

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

2) Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque patient se verra attribuer un code anonyme d'identification, composé du numéro de centre investigateur sur 1 chiffre et d'un numéro de patient 2 chiffres et d'un code lettre (4 lettres), construit à partir des initiales de ses nom et prénom à l'aide d'une procédure rendant le code anonyme. La procédure d'attribution du code anonyme est disponible dans le cahier d'observation.

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

3) Conformité aux textes de référence

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche va être soumise au Comité de Protection des Personnes (CPP) et à l'autorité de santé compétente (ANSM).

Le CHU de Clermont-Ferrand, promoteur de cette étude, va souscrire un contrat d'assurance en responsabilité civile conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche sera enregistrée dans la base européenne EudraCT et sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

4) Amendement au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

XIII – Nombre de sujets nécessaires

L'objectif principal de cette étude étant d'évaluer l'effet de la NE comparativement à la NP sur la mortalité des patients traités par allo-CSH avec conditionnement myélo-ablatif pour une hémopathie maligne, le calcul du nombre de sujets repose sur une comparaison de la proportion des décès précoces à J100, pour des risques d'erreur α (bilatéral) et β fixés respectivement à 5 % et 20 % et une différence entre les deux groupes de randomisation établie à 12 %. La différence de 12 % espérée entre les deux groupes de randomisation nous semble à la fois pertinente et réaliste comme tenu des données suivantes :

- De part la méta-analyse de Crowther et al. (57) et les données issues d'une étude pilote menée sur Clermont-Ferrand (résumé soumis au congrès de l'EBMT 2011), la proportion

des décès à J100 chez les patients allogreffés sous NP associée à un apport intraveineux de glutamine a été fixé à 17 %. Crowther et al. (57) présentent 5 études avec des taux de mortalité variant de 15 à 25 % (nombre de sujets maximum égal à 27). En ce qui concerne les données clermontoises, le taux obtenu à 100 jours est de 17 %. Aussi, en prenant une valeur de 17 %, il ne nous semble pas surestimer le critère de jugement principal dans le groupe NP.

- Comme indiqué précédemment dans le rationnel, peu de données sont disponibles sur la NE à ce jour dans la littérature. L'étude de Séguy et al. (39) peut représenter une base de travail intéressante même si, de part la nature de l'étude à savoir prospective non randomisée, on peut s'interroger sur certains aspects méthodologiques. Considérant que notre groupe NE recevra de la glutamine intraveineuse, une proportion des décès à 100 jours fixé à 5 % ne semble pas erroné ou approximatif car on peut espérer obtenir un taux au moins égal voire moindre à celui obtenu dans l'étude de Séguy et al. (39) dans laquelle aucun patient ne recevait de glutamine.

Le nombre de perdus de vue devrait être nul en ce qui concerne le critère de jugement principal de part la durée d'hospitalisation et le suivi des patients allogreffés. Sous les hypothèses qui viennent d'être décrites, 240 sujets sont nécessaires pour montrer une efficacité supérieure de la NE sur la NP en termes de décès à 100 jours. Pour des raisons à la fois éthique et méthodologique, deux analyses intermédiaires sont prévues :

- Pour 80 patients, la différence sera jugée significative pour α égal à 0,001 (Lan et Demets, O'Brien-Fleming, East[®]).
- Pour 160 patients, la différence sera jugée significative pour α égal à 0,012 (Lan et Demets, O'Brien-Fleming, East[®]).

Un comité indépendant d'évaluation (cf. infra chap. XVIII) donnera son avis quant à la poursuite ou l'arrêt de l'étude à la lecture des résultats issus de ces deux analyses intermédiaires.

XIV – Recueil des données

1) Données source

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source. Dans le cadre de cet essai sont considérés comme document source : le dossier médical du receveur et du donneur, tous les comptes-rendus d'analyses biologiques (hématologiques, biochimiques, moléculaires, etc.), les comptes-rendus d'imagerie (échographie cardiaque, scanner TAP,

TEPscan), les comptes-rendus d'endoscopie, les comptes-rendus d'histologie, les comptes-rendus médicaux concernant l'allogreffe (courriers médicaux, comptes-rendus de consultations, etc.).

2) Conservation des documents relatifs à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les classeurs d'observation
 - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des classeurs d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

XV – Analyses statistiques des données

1) Données générales

L'analyse principale sera effectuée sous STATA V10 (Stata Corp) :

- en intention de traiter, c'est à dire que tous les patients randomisés sont inclus dans l'analyse dans le groupe dans lequel ils ont été initialement randomisés et toutes leurs données sont utilisées quelles que soient les modifications survenant au cours de l'essai.
- en per-protocole, c'est à dire que ne seront considérés dans l'analyse que les patients traités en pleine conformité avec le protocole.

Une analyse de sensibilité aux données manquantes sera également effectuée notamment pour assurer la pertinence des données longitudinales (MAR ou MCAR). La description se fera toujours globalement et par groupe d'intervention nutritionnelle. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectifs et de proportions associées. Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectifs, moyenne et écart-type associé, médiane et étendue. Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.

Les comparaisons entre groupes de nutrition se feront systématiquement 1) sans ajustement et 2) en ajustant d'autres facteurs dont la répartition pourrait être, malgré la randomisation, déséquilibrée entre groupes de randomisation. Tous les tests statistiques (excepté tests multiples et analyse intermédiaire) seront effectués au risque d'erreur de première espèce α de 5 %.

2) Description des inclusions et du suivi

Le nombre de patients inclus et la courbe des inclusions, le nombre de visites théoriques correspondant au nombre de patients inclus, le nombre de visites réellement effectuées et le rapport des deux seront présentés par groupe. La durée cumulée de suivi sera calculée et le rapport « durée cumulée effective de suivi/ durée cumulée attendue » sera présenté.

3) Patients inclus dans l'analyse

Ne pourront être exclus de l'analyse que les patients qui présentent au moins une des conditions suivantes :

- patients n'ayant jamais bénéficié d'aucun des deux types de support nutritionnel,
- patients inclus à tort pour consentement non signé ou pour non-respect de critères majeurs d'éligibilité,
- patients ayant retiré leur consentement.

4) Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients seront décrits et comparés à l'inclusion selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques épidémiologiques, caractéristiques cliniques, caractéristiques biologiques et caractéristiques de nutrition. Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera réalisée.

5) Analyse du critère de jugement principal

La comparaison entre les deux groupes de randomisation du critère de jugement principal, à savoir la proportion de décès à J100, utilisera le test du Chi2 (ou Fisher exact si conditions de validité non respectées). En cas d'ajustement sur des facteurs (notamment de stratification), un modèle de régression logistique sera mis en œuvre.

6) Analyse des critères de jugement secondaires

- La comparaison de critères quantitatifs (par exemple durée de l'intervention nutritionnelle, nombre de jours d'hospitalisation initiale, nombre de transfert en réanimation, nombre de jours de réhospitalisation) entre les deux bras utilisera le test de Student (ou de Kruskal-Wallis si l'hypothèse de normalité du score n'est pas vérifiée – cette dernière étant testée par le test de Shapiro-Wilk). En cas d'ajustement sur des facteurs, un modèle de régression linéaire sera élaboré.
- Les comparaisons des critères qualitatifs (par exemple survenues de GVH ou mucite), entre les deux bras, se fera de manière analogue à celles menées pour le critère principal (cf. XIV 5).
- L'analyse de survie (globale et sans rechute) sera réalisée en deux temps :
 - o en situation univariée : comparaison entre bras des courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan-Meier par le test du Log-Rank
 - o en situation multivariée par modèle de Cox.
- Le suivi des paramètres à la fois cliniques et biologiques (notamment nutritionnels – poids, IMC, CB, albumine et transthyrétine – et inflammatoires – CRP) recueillis au cours du temps (J-7, J30, J60, J90, J120, J150, J180, J270 et J360) et J-7, J90, J180 et J360 pour EORTC QLQ-C30, sera évalué par le biais d'une modélisation longitudinale :
 - o par ANOVA pour données répétées (ou test de Friedman si conditions de validité non respectées) puis par comparaisons multiples via un test de Benjamini pour les données

- quantitatives et par un test de Stuart-Maxwell (ou test de Mantel-Haenszel si nécessaire) pour les données qualitatives,
- par modèles mixtes, extensions des modèles de régression appliqués à des données structurées de manière hiérarchique par l'introduction d'effets dit aléatoires (effets individu et l'effet temps).
- Qualité de vie du patient mesurée par EORTC QLQ-C30 : les modèles d'analyse multivariée de la qualité de vie prendront en compte l'effet intervention nutritionnelle et les caractéristiques socio-démographiques/cliniques du patient. Précisons qu'afin de conserver un risque α à 5 % pour chaque domaine analysé, une procédure de correction du risque de 1^{ière} espèce sera mise en œuvre afin de calculer le seuil de significativité de chaque test.

7) Responsable de l'analyse

Bruno Pereira, docteur en Biostatistique, DRCI CHU Clermont-Ferrand

XVI – Plan de réalisation du projet

Seize centres pouvant inclure au moins 10 patients par an sont sollicités pour participer à l'étude. La capacité d'inclusion des centres varie de 10 à 30 patients par an (moyenne 15 patients/centre/an) permettant d'estimer la durée totale des inclusions des 16 centres à 30 mois.

La durée de participation à l'étude de chaque patient depuis la randomisation à la dernière visite de suivi est de 12 mois.

La durée totale de l'étude de la première inclusion à la dernière visite de suivi du dernier patient inclus est de 42 mois.

Chaque équipe comporte des médecins, une diététicienne, un ARC et un pharmacien. Le rôle de ces équipes est identique pour toutes et consiste dans le recrutement et l'inclusion des patients répondant aux critères d'inclusion, la mise en place de l'étude avec l'obligation de respecter tous les aspects médicaux, administratifs et réglementaires tels que définis dans le protocole.

L'équipe de coordination assure en plus l'ouverture des sites (avec visite sur site par le médecin coordonnateur, un investigateur hématologue, l'ARC et la diététicienne), la formation des infirmières d'hématologie et de la diététicienne des centres partenaires pour tous les aspects nutritionnels, la randomisation centralisée des patients, toute la méthodologie statistique, le data management, le contrôle de recueil des données avec visite de l'ARC sur chaque site 2 fois par an.

Un comité indépendant d'évaluation est constitué et composé de 2 médecins hématologues greffeurs (Pr Yakoub-Agha, CHU de Lille et Pr Mohty, AP-HP), d'un nutritionniste (Dr Séguy, CHU de Lille) et d'un biostatisticien (M F. Bonnetain, CLCC Dijon) ne participant pas à l'étude. Ce Comité se réunira une première fois au démarrage de l'étude puis tout au long de l'étude de sa propre initiative ou à la demande du promoteur et au minimum pour discuter les résultats des analyses intermédiaires (80 et 160 patients inclus et évalués à J100). Il aura un rôle consultatif. Il donnera un avis général sur le déroulement de l'étude. En cours d'étude, il pourra aider à prendre les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable. Il pourra également donner un avis dans les circonstances suivantes :

- Avis sur un arrêt prématuré de l'étude (pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;
- Avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de l'étude, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles; toute modification profonde du protocole sera soumise au Comité Indépendant avant d'être soumise au promoteur puis au Comité de Protection des Personnes et à l'ANSM.
- Analyses intermédiaires : interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de l'étude.

L'avis du Comité Indépendant sera transmis par écrit au promoteur.

Calendrier prévisionnel et identification des étapes clés

Avis CPP : décembre 2012

Soumission ANSM : avril 2013

Début des inclusions : septembre 2013

Publication du design de l'étude et des résultats attendus : septembre 2013

Première analyse statistique intermédiaire : septembre-octobre 2014

Deuxième analyse statistique intermédiaire : août-septembre 2015

Fin des inclusions : septembre-octobre 2015 mars- avril 2016

Fin du suivi de 1 an du dernier patient inclus : mars- avril 2017

Analyse des données : mai –juillet 2017

Publication de l'analyse finale : septembre-octobre 2017

XVII – Constitution d’une collection biologique oligocentrique : ALLOBIOTE

Une collection biologique oligocentrique sera mise en place dans certains centres investigateurs (CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Necker – Enfants Malades (Paris), Hôpital Saint-Louis (Paris) et CHU de Nice) avec pour objectif de permettre la réalisation de travaux de recherche pour apporter un support mécanistique à la supériorité supposée de la Nutrition Entérale (NE) sur la Nutrition Parentérale (NP), notamment au regard des complications immunologiques à type de Maladie du Greffon contre l'Hôte (GVH) et des complications infectieuses.

Cette collection biologique sera constituée à partir d'échantillons de sang (dont seront extraits pour conservation du plasma, du sérum et des cellules mononucléées circulantes) et de selles.

Il est défini 5 temps de prélèvements systématiques:

- J -7 ou avant tout conditionnement : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J 0 : 9 ml de sang sur EDTA et 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J 14 : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J 28 : 9 ml de sang sur EDTA et 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J 90 - J100 : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles

En cas de survenue d'une GVH aiguë, il est défini 3 temps de prélèvements supplémentaires, selon les mêmes modalités :

- J X (= Jour de début de la GVH, quels que soit l'organe cible touché et la gravité, avant tout traitement) : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J Y : en cas de majoration de la symptomatologie et/ou d'apparition d'une symptomatologie digestive : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles
- J X + 7 (= jour d'évaluation de la corticosensibilité de la GVH) : 39 ml de sang sur EDTA, 9 ml de sang sur tube sec et un échantillon de selles

Enfin, en cas de suspicion de GVH, si des prélèvements histologiques du tube digestif haut ou bas sont réalisés dans le cadre du suivi usuel du patient, les éventuels échantillons histologiques excédentaires seront congelés sans fixation préalable.

XVIII - Produits à l'étude

Aucun produit n'est spécifiquement évalué ; c'est la technique de nutrition artificielle en elle-même qui est évaluée, à savoir la nutrition entérale et la nutrition parentérale. Les solutions de nutrition que ce soit par voie entérale ou par voie parentérale sont des solutions commercialisées et utilisées de façon courante en France dans tous les établissements de santé.

Pour la nutrition entérale, l'étude étant soutenue financièrement par les Laboratoires Nutricia, seront utilisées les solutions nutritives de ces Laboratoires : Nutrison 1.0®, Nutrison Energy®, Nutrison Protein Plus Energy 1.5®, Peptisorb . Il s'agit de solutions nutritives standards (Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales) qui ont leurs équivalents dans les gammes proposées par les autres laboratoires existants.

Pour la nutrition parentérale, chaque centre utilisera les solutions de nutrition parentérale au marché dans son établissement acceptées par le protocole et il peut donc s'agir des différentes formulations des Laboratoires Baxter (gamme Olimel®), BBraun (gamme MedNutriflex Lipide® et ReaNutriflex Lipide®) ou Fresenius Kabi (gamme Kabiven®) disponibles sur le territoire français et qui ont toutes une AMM.

Tous les patients inclus dans l'étude que ce soit en nutrition entérale ou parentérale recevront par voie intraveineuse de la glutamine commercialisée en France sous forme d'un dipeptide alanyl-glutamine, Dipeptiven® (Laboratoire Fresenius-Kabi) qui dispose d'une AMM.

Les produits de NE seront livrés à la Pharmacie de chaque centre investigateur par les Laboratoires NUTRICIA. Les cartons seront identifiés spécifiquement pour l'étude. La Pharmacie aura la responsabilité de leur stockage et de leur dispensation. La traçabilité du circuit d'approvisionnement des produits dans les centres investigateurs sera assurée par les pharmacies qui tiendront une fiche de dispensation spécifique à l'étude précisant : le code sujet, le produit dispensé, le nombre de produits, les numéros de lots, les dates de péremption, la date et l'heure de dispensation ainsi que la signature du pharmacien. Une étiquette avec le nom du protocole et le code patient sera apposée sur les poches de NE.

Les produits de NP étant ceux référencés par la Pharmacie de chaque centre, ils seront dispensés de manière habituelle. Il n'est pas prévu d'étiquetage spécifique à l'étude.

Afin d'assurer une traçabilité du produit de la réception à la délivrance et l'administration au patient, pour les produits de NE comme les produits de NP, les produits (de NE) non utilisés, les

conditionnements vides ou partiellement utilisés seront conservés après débranchement par les infirmières, dans la chambre du patient jusqu'au relevé quotidien (sauf le week-end) par la diététicienne et/ou l'Attaché(e) de Recherche Clinique. La qualité (conformité du produit attribué au patient, numéro de lot) et la quantité du produit reçu par le patient seront notifiées dans le carnet de suivi du patient afin de pouvoir remplir de façon hebdomadaire le CRF.

XIX – Références

- 1) Mc Donald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part 1. Gastroenterology 1986; 90: 460-77.
- 2) Rives C. Retentissement nutritionnel après greffe de cellules souches hématopoïétiques. Mémoire de DIU de nutrition artificielle, 1997. Université René Descartes, Paris V.
- 3) Michallet M et al. Nutrition et cancer : une étude épidémiologique en France. Focus en hématologie. SFH 2007
- 4) Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. Bone Marrow Transplant 1999; 23(9): 933-939.
- 5) Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, van Staveren WA, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. Bone Marrow Transplant 2002; 29(5): 417-24.
- 6) Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, van Obberghen E, Hébuterne X. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. Br J Nutr 2004; 92(1):105-11.
- 7) Goodwin WJ Jr, Torres J. The value of the prognostic nutritional index in the management of patients with advanced carcinoma of the head and neck. Head Neck Surg 1984; 6(5): 932-7.
- 8) Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2002; 28(4): 396-400.
- 9) DeWys et al Am J Med 1980, DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med 1980; 69: 491-7.
- 10) Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer 1998; 34(4): 503-9.
- 11) Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, Smith IE, O'Brien ME. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer 2004; 90(10): 1905-11.
- 12) Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, Jacquin JP, Collard O, Michaud P, Chauvin F. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. Eur J Cancer 2008; 44(9): 1238-42.
- 13) Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995; 15(3): 461-468.
- 14) Taskinen M, Saarinen UM. Skeletal muscle protein reserve after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 1996; 18(5): 937-941.
- 15) Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 22(12):1171-8.
- 16) Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Rev Invest Clin 2003; 55(1): 31-5.
- 17) Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. Eur J Clin Invest 1992; 22(8): 5-23.

- 18) Horsley P, Bauer J and Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1113–1116.
- 19) Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, Bourhis JH, Bachmann P, Bensadoun RJ, Desport JC, Kere D, Schneider S, Senesse P, Bordigoni P, Dieu L. Standards, Options and Recommendations for nutritional support in bone marrow transplant patients. *Bull Cancer* 2002; 89: 381-98.
- 20) August DA, Huhmann MB and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33; 472.
- 21) Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, Teasley K, Schissel K, McGlave PB, Ramsay N, Kersey J. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3(1): 95-100.
- 22) Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract* 1993; 8(1):19–27.
- 23) Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002920. DOI: 10.1002/14651858.CD002920.
- 24) Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD002920. DOI: 10.1002/14651858.CD002920.pub3.
- 25) Lough M, Watkins R, Campbell M, Carr K, Burnett A, Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990; 9(2): 97-101.
- 26) Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B, et al. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect on resumption of oral intake after marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21(3):157-161.
- 27) Roberts S, Miller J, Pineiro L, Jennings L. Total parenteral nutrition vs oral diet in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(7): 715-721.
- 28) Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987; 43(6): 833-838.
- 29) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, and Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534–42.
- 30) Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358: 1487–92.
- 31) Kudsk KA. Gut mucosal nutritional support- enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. *Gut* 1994; suppl 1: S52–4.
- 32) Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host-disease: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Cancer* 2004; 101: 1936–1946.
- 33) Lough M, Watkins R, Campbell M, Carr K, Burnett A, Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990; 9(2): 97–101.
- 34) Papadopoulou A, MacDonald A, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Enteral nutrition after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1997; 77(2):131-136.
- 35) Sefcick A, Anderton D, Byrne JL, Teahon K, Russell NH. Naso-jejunal feeding in allogeneic bone marrow transplant recipients: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(12):1135-1139.
- 36) Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, SantosGW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomised clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47(12):3309–16.

- 37) Mulder PO, Bouman JG, Gietema JA, Van Rijsbergen H, Mulder NH, Van derGeest S, de Vries EG. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Comparison of total parenteral versus partial parenteral plus enteral nutrition. *Cancer* 1989; 64(10): 2045–52.
- 38) Hopman GD, Pena EG, Le Cessie S, Van Weel MH, Vossen JM, Mearin ML. Tube feeding and bone marrow transplantation. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(6): 375–9.
- 39) Seguy D, Berthon C, Micol JB, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006; 82(6): 835-839.
- 40) Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJI, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84–90.
- 41) Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295–302.
- 42) Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P et al. Parenteral L-alanyl glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2032–2037.
- 43) Andrew FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr* 2002; 87: S3–S8.
- 44) Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B et al. L-alanyl-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598–604.
- 45) Labow BI, Souba WW. Glutamine. *World J Surg* 2000; 24:1503–1513.
- 46) Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine derived inflammatory responses. *Am J Surg* 2003; 185: 16–21.
- 47) Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, et al. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998; 315: 4-10.
- 48) Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003; 88: 192-200.
- 49) Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, et al. Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 181-189.
- 50) Blijlevens NMA, Donnelly JP, Naber AHJ, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 790-6.
- 51) Scheltinga MR, Young LS, Benfell K, et al. Glutamine-enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg* 1991; 4: 385-93.
- 52) Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 821-8.
- 53) Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 407-13.
- 54) Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(3): 281–4.

- 55) Goringe AP, Brown S, Callaghan U, et al. Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 2879–84.
- 56) da Gama Torres HO, Vilela EG, da Cunha AS, Goulart EMA, Souza MHC, Aguirre ACC, Azevedo WM, Lodi FM, Silva AA and Bittencourt HNS. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 1021–1027.
- 57) Crowther M, Avenell A and Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 44: 413–425
- 58) MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, et al. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1263-6
- 59) Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445–454.
- 60) Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–259.
- 61) Mercadante S. Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice. *Support Care Cancer* 1998; 6(2): 85–93.
- 62) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
- 63) ANAES « Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile », mai 2000.
- 64) Bouteloup C, Barnoud D, Hasselmann M, Hennequin V, Languépin J, Petit A, Walrand S, Schneider SM. Pose d'une sonde nasogastrique pour nutrition entérale. *Nutr Clin Metab* 2009 ; 23 : 80–82.

XX – Annexes

ANNEXE 1 : Score de Glucksberg ; Cotation de la GVH aiguë et de la GVH chronique

COTATION GVH AIGUE

(1) Reporter le stade et le grade maximum atteints au cours de chaque semaine de surveillance

Stade	Peau : éruption maculo papuleuse	Foie : bilirubine		Tube digestif
+	< 25% de la surface corporelle	34-50 µm/l	2-3,5 mg/dl	Diarrhée > 500 ml/j, ou nausée/ anorexie, ou vomissements avec confirmation par biopsie
++	25-50 % de la surface corporelle	51-102 µm/l	3,5-7,9 mg/dl	Diarrhée > 1000 ml/j
+++	> 50 % de la surface corporelle	103-255 µm/l	8-15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml/j
++++	Erythrodermie généralisée avec formation de bulle et desquamation	> 255 µm/l	> 15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml/j + douleurs abdominales +/- iléus

Grade	Peau	Foie	Tube digestif	Etat général
1	+ à +++	0	0	Pas d'atteinte
2	+ à +++	Ou +	Ou +	Atteinte modérée
3	+ à +++	Ou ++ à +++	Ou ++ à +++	Atteinte marquée
4	+ à +++	Et/ou ++++	Et/ou ++++	Atteinte majeure

(2) Reporter le pourcentage d'atteinte cutanée correspondant

SURFACE CORPORELLE Adulte	Jambe	Cuisse	Tête	OGE	Cou	Tronc	Fesse	Bras	Avant-Bras	Main	Pied
Total (%)	7	9,5	7	1	2	26	2,5	4	3	3	3,5
Ant ou post (%)	3,5	4,75	3,5		1	13		2	1,5	1,5	1,75

(3)(4) Correspondance Score de Glucksberg / Score IBMTR / Stades cliniques

IBMTR	GRADES		STADES CLINIQUES		
	Glücksberg-Thomas*		Peau	Intestin	Foie
A	I		1	0	0
B	I		2	0	0
B	II		0-2	1	0-1
B	II		0-2	0-1	1
C	II		3	1	0-1
C	II		3	0-1	1
C	II		3	0	0
B	III		0-2	2	0-2
B	III		0-2	0-2	2
C	III		3	0-3	2-3
C	III		3	2-3	0-3
D	III		0-3	0-3	4
D	IV		0-3	4	0-4
D	IV		4	0-4	0-4

* : Selon Glücksberg, (1) une GVH cotée de II à IV et ne touchant qu'un seul organe doit être confirmée histologiquement, (2) une AEG avec Karnofsky < 30 % = grade IV.

SCORE GVH CHRONIQUE

1	Limitée	Atteinte cutanée localisée et/ou atteinte hépatique due à la GVH chronique
2	Extensive	Atteinte cutanée généralisée ou GVH chronique limitée et : <ul style="list-style-type: none"> a. Hépatite chronique agressive ou cirrhose ou b. Atteinte oculaire (syndrome sec) ou c. Atteinte salivaire ou de la muqueuse buccale ou d. Atteinte d'un autre organe

ANNEXE 2 : Extrait du document complet des critères du NCI-CTC (76 pages)

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Lower gastrointestinal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).					
Malabsorption	-	Altered diet; oral intervention indicated	Inability to aliment adequately; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.					
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Obstruction gastric	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.					
Oral cavity fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.					
Oral dysesthesia	Mild discomfort; not interfering with oral intake	Moderate pain; interfering with oral intake	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.					
Oral hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.					
Oral pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the mouth, tongue or lips.					
Pancreatic duct stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the pancreatic duct.					
Pancreatic fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the pancreas and another organ or anatomic site.					
Pancreatic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the pancreas.					
Pancreatic necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the pancreas.					
Pancreatitis	-	Enzyme elevation or radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Retroperitoneal hemorrhage	-	Self-limited; intervention indicated	Transfusion, medical, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the retroperitoneal area.					
Salivary duct inflammation	Slightly thickened saliva; slightly altered taste (e.g., metallic)	Thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet indicated; secretion-induced symptoms; limiting instrumental ADL	Acute salivary gland necrosis; severe secretion-induced symptoms (e.g., thick saliva/oral secretions or gagging); tube feeding or TPN indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the salivary duct.					
Salivary gland fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; tube feeding indicated	Severely altered GI function; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between a salivary gland and another organ or anatomic site.					
Small intestinal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe pain; interfering with oral intake; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the small intestine.					
Small intestinal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents.					
Small intestinal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the small intestine wall.					
Small intestinal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; non-emergent operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the small intestine.					
Small intestine ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the small intestine.					
Stomach pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the stomach.					
Tooth development disorder	Asymptomatic; hypoplasia of tooth or enamel	Impairment correctable with oral surgery	Maldevelopment with impairment not surgically correctable; disabling	-	-
Definition: A disorder characterized by a pathological process of the teeth occurring during tooth development.					
Tooth discoloration	Surface stains	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in tooth hue or tint.					
Toothache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the tooth.					

ANNEXE 3 : Performans Status OMS

PERFORMANCE STATUS (OMS)

Score	Critères de capacité fonctionnelle
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même; incapable de travailler. Alité moins de 50% de son temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% de son temps
4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise plus en permanence

ANNEXE 4 :

Dynamométrie manuelle

MATERIEL

Un dynamomètre manuel, hydraulique, étalonné avec poignée adaptable (Saehan Corporation).

PRINCIPE

Mesure de la force musculaire statique des membres supérieurs permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle.

Les mesures sont réalisées sur les 2 mains à raison de 3 mesures de chaque côté.

INSTRUCTIONS POUR LE SUJET TESTE

« Prenez le dynamomètre dans votre main. Tenez le bras le long de votre corps et repliez votre avant bras à 90°. Serrez le plus énergiquement possible tout en tenant le dynamomètre éloigné du corps. Le dynamomètre ne doit pas toucher votre corps pendant l'épreuve. Exercez la pression de façon progressive et continue en la maintenant pendant 2 secondes au moins. Vous allez effectuer le test trois fois pour chaque main en alternant main droite / main gauche, avec une pause entre chaque mesure. »

DIRECTIVES POUR L'EXAMINATEUR

1 - Remettre le dynamomètre à zéro avant chaque test et veillez à ce que le disque du dynamomètre soit bien visible durant le test.

2 - Ajuster la poignée de sorte que les deux barres de l'instrument correspondent à la première phalange du majeur (si les mesures doivent être répétées dans le temps pour un suivi, noter le niveau dans l'observation).

3 - Durant le test, le bras et la main tenant le dynamomètre ne doivent pas être en contact avec le corps. L'instrument doit être tenu dans le prolongement de l'avant-bras et le coude plié, de façon à avoir l'avant bras à 90°. Laisser le patient prendre en main le dynamomètre le plus confortablement possible.

4 - Demander au patient de serrer avec le maximum de force.

5 - Encourager le patient

6 - Faire trois mesures de chaque côté, en alternant main droite / main gauche. Laisser un bref repos d'environ 1 minute, entre deux mesures. Remettre à zéro l'aiguille entre chaque mesure.

7 - Noter les 6 mesures au fur et à mesure.

Les mesures peuvent être lues en kg et en pounds. Attention de bien noter les mesures en kg.



RESULTATS

Les résultats obtenus sont enregistrés en kilogrammes (degré de précision : 1 kg). La valeur retenue correspond à la valeur maximale obtenue, en tenant compte des 2 mains.

ENTRETIEN DU DYNAMOMETRE

Après chaque patient, nettoyer la poignée du dynamomètre avec un essuie-main papier imbibé de stérilium. Ranger l'appareil dans sa boîte.

Tableau des valeurs usuelles (en kg)

Age (ans)	Main	Hommes				Femmes			
		Moyenne	SD	Valeur la + basse	Valeur la + haute	Moyenne	SD	Valeur la + basse	Valeur la + haute
20-24	D	54,89	9,34	41,28	75,75	31,93	6,58	20,87	43,09
	G	47,40	9,89	33,21	68,04	17,67	5,94	14,97	39,92
25-29	D	54,79	10,43	35,38	71,67	33,79	6,31	21,77	44,00
	G	50,12	7,35	34,93	63,05	28,80	5,53	21,77	44,00
30-34	D	55,25	10,16	31,75	77,11	35,70	8,71	20,87	62,14
	G	50,08	9,84	29,03	65,77	30,84	8,03	16,33	52,16
35-39	D	54,30	10,89	34,47	79,83	33,61	4,90	22,68	44,91
	G	51,21	9,84	33,11	71,22	30,07	5,31	22,23	41,28
40-44	D	52,98	9,39	38,10	74,84	31,93	6,12	17,24	46,72
	G	51,17	8,48	33,11	71,22	28,26	6,26	15,88	42,64
45-49	D	49,85	10,43	29,48	70,31	28,21	6,85	17,69	45,36
	G	45,72	10,34	26,31	72,58	25,40	5,76	16,78	37,65
50-54	D	51,53	8,21	35,83	68,49	29,85	5,26	17,24	39,46
	G	46,22	7,71	31,75	64,86	25,99	4,85	15,88	34,47
55-59	D	45,86	12,11	26,76	69,85	25,99	5,67	14,97	39,01
	G	37,74	10,61	19,50	58,06	21,46	5,40	14,06	35,83
60-64	D	40,69	9,25	23,13	62,14	24,99	4,58	16,78	34,93
	G	34,84	9,21	12,25	52,62	20,73	4,58	7,71	29,94
65-69	D	41,32	9,34	25,40	59,42	22,50	4,40	15,88	33,57
	G	34,84	8,98	19,50	53,07	18,60	3,72	13,15	28,58
70-74	D	34,16	9,75	14,52	48,99	22,50	5,31	14,97	35,38
	G	29,39	8,21	14,52	42,18	18,82	4,63	10,43	30,39
75 +	D	29,80	9,53	18,14	61,24	19,32	4,99	11,34	29,48
	G	24,95	7,71	14,06	53,98	17,06	4,04	10,89	27,67
Tout âge	D	47,31	12,84	14,52	79,83	28,49	7,71	11,34	62,14
	G	42,23	12,52	12,25	72,58	24,45	7,12	10,43	52,16

D'après Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S.

ANNEXE 5 :

Sit-up Test

MATERIEL

Un chronomètre

PRINCIPE

Mesure de la capacité à se relever de la position assise sans l'aide des mains. Elle permet une évaluation de la capacité fonctionnelle en évaluant la force musculaire des membres inférieurs.

INSTRUCTIONS POUR LE SUJET TESTE

« Asseyez-vous. Sur mon indication, vous devrez vous relever de la chaise, sans l'aide des mains, vous rasseoir. Vous devrez enchaîner cet exercice 12 fois de suite, le plus vite possible, selon vos possibilités. Vous vous arrêtez dès que vous ne vous sentez plus capable de poursuivre l'exercice. »

DIRECTIVES POUR L'EXAMINATEUR

- 1 – Vérifier que le chronomètre est à zéro.
- 2 – Faire asseoir le sujet sur une chaise de hauteur standard.
- 3 – Le sujet doit, dans la mesure de ses possibilités, se relever 12 fois de suite de la chaise, sans l'aide des mains.
- 4 - Donner le top départ au sujet en déclenchant le chronomètre.
- 5 - Encourager le sujet.
- 6 – Arrêter le chronomètre quand le sujet a effectué les 12 relevés. Noter le temps mis en secondes
- 7 – Si le sujet s'est arrêté avant les 12 relevés, noter le nombre de relevés effectués.

RESULTATS

Les résultats obtenus sont enregistrés en secondes si les 12 relevés ont été effectués ou en nombre total de relevés effectués s'il est inférieur à 12.

ANNEXE 6 : Questionnaire validé EORTC QLQ-C30 version 3 (Aaronson 1993).



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

--	--	--	--	--

 Date de naissance (jour/mois/année):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 La date d'aujourd'hui (jour/mois/année): 31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée:				
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti tendu?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti déprimé?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre <u>état de santé</u> au cours de la semaine passée?	1	2	3	4	5	6	7
	Très mauvais				Excellent		
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre <u>qualité de vie</u> au cours de la semaine passée?	1	2	3	4	5	6	7
	Très mauvais				Excellent		

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés. Version 3.0.

ANNEXE 7 : Protocole de nutrition entérale

Prescription de la nutrition entérale
Tableau 1 : première semaine J1 à J7

Jour	J1 et J2	J3 et J4	J5 et J6	A partir de J7
Mélange nutritif	NUTRISON STANDARD Poche 500 ml	NUTRISON STANDARD Poche 1000 ml	NUTRISON STANDARD Poche 1000 ml	NUTRISON ENERGY Poche 1000 ml
Volume à infuser	500 ml	750 ml	1000 ml	1000 ml
Apport énergétique	500 kcal	750 kcal	1000 kcal	1500 kcal
Protéines	20 g	30 g	40 g	60 g
Débit d'instillation	J1 : 40 ml/h J2 : 50 ml/h	J3 : 60 ml/h J4 : 70 ml/h	80 ml/h	80 ml/h
Durée d'instillation	J1 : 12h30 J2 : 10h00	J3 : 12h30 J4 : 11h00	12h30	12h30
Horaires indicatifs d'instillation	J1 : 19h30 à 8h J2 : 20h à 6h	J3 : 19h30 à 8h J4 : 20h à 7h00	19h30 à 8h	19h30 à 8h

Prescription de la nutrition entérale
Tableau 2 : à partir de J8 si les apports oraux sont nuls (< 250 kcal/j), sinon diminuer le volume en fonction des apports oraux

Poids du patient actuel ou ajusté en fonction de l'IMC	Poids ≤ 50 kg	50 < Poids ≤ 58 kg	58 < Poids ≤ 66 kg	66 < Poids ≤ 75 kg	Poids > 75 kg
Mélange nutritif (1)	NUTRISON ENERGY Poche 1000 ml	NUTRISON ENERGY Poche 1000 ml + NUTRISON STANDARD Poche 500 ml	NUTRISON ENERGY Poche 1000 ml + NUTRISON ENERGY Poche 500 ml	NUTRISON ENERGY Poche 1000 ml + Poche 500 ml	Voir avec la diététicienne
Volume à infuser	1000 ml	1000 + 250 ml	1000 + 330 ml	1000 + 500 ml	
Apport énergétique	1500 kcal	1750 kcal	2000 kcal	2250 kcal	
Protéines	60 g	70 g	80 g	90 g	
Débit d'instillation (2)	80 ml/h	nuit : 80 ml/h jour : 100 ml/h	nuit : 80 ml/h jour : 100 ml/h	nuit : 80 ml/h jour : 100 ml/h	
Durée d'instillation	12h30	nuit : 12h30 jour : 2h30	nuit : 12h30 jour : 3h00	nuit : 12h30 jour : 5h00	
Horaires indicatifs d'instillation (3)	19h30 à 8h	19h30 à 8h 13h00 à 15h30	19h30 à 8h 13h00 à 16h00	19h30 à 8h 12h00 à 17h00	

(1) Possibilité de mettre la version « avec fibres » de chaque produit en conditionnement de 1000 ml, en particulier en cas de troubles du transit que ce soit constipation ou diarrhée (sauf en cas de lésions de la muqueuse digestive qui impose un régime sans résidu) ; en cas de possible malabsorption (diarrhée résistante, reprise de la NE sur GVH digestive), possibilité d'utiliser Peptisorb® ; en cas d'hypercatabolisme protéique important (infection sévère, hypoalbuminémie < 25 g/L), choisir de préférence Nutrison Protein Plus Energy®.

(2) Pour la poche de la journée, la brancher après le repas de midi pour ne pas couper l'appétit ; si la tolérance est bonne, le débit peut-être augmenté de jour en jour de 10 ml/h en 10 ml/h sans dépasser 180 ml/h ;

(3) Si le patient préfère et tolère, la poche de la journée peut aussi être branchée dans la suite de la poche de la nuit (mais risque de surcharge gastrique, à surveiller).

ANNEXE 8 : Accord des instances règlementaires

Comité de
Protection des
Personnes
Sud-Est 6

Clermont Fd, le 14 décembre 2012

Titre de l'essai :	Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la Nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétique
Promoteur	CHU Clermont Ferrand
Investigateur	Dr. C. BOUTELOUP
Réf. CPP	AU 928
Réf. ID-RCB	2011-A01288-33
Réf. Promoteur	PHRC N 2012 BOUTELOUP

Documents examinés :	Numéro et date de version
Courriel de réponse du	21 novembre 2012
Courrier de réponse de l'investigateur du	10 novembre 2012
Tableau comparatif	--
Information/Consentement	Version 2.0 du 10 novembre 2012
CVs des investigateurs	--
Protocole	Version 2.0 du 10 novembre 2012

Le Comité a été saisi le : **16 novembre 2011**

par : **Monsieur A. SALAGNAC** représentant le promoteur : **CHU de Clermont Fd**

d'une demande d'avis pour un projet de recherche ci-dessus référencé.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet essai lors des séances du :
02 décembre 2011 et du 07 décembre 2012.

Ont participé à la délibération :

Premier Collège		Deuxième Collège	
Pr. J. Etienne BAZIN (T)	Anesthésiste Réanimateur	Mr. Gérard GUIEZE (T)	Professeur de Philosophie
Dr. Xavier DURANDO (T)	Médecin Oncologue	Mme C. GUIBET LAFAYE (S)	Philosophe
Dr. Sylvie UGHETTO (T)	Médecin Biostatisticien	Mr. J. Daniel DUPOIS (S)	Repres. l'Institut du Travail Social
Dr. Florence BRUGNON (S)	Médecin Biologiste	Mme Marion LIBERT (S)	Avocate
Dr. Karem SLIM (S)	Chirurgien digestif	Mme Marie COUSSEAU (S)	Juriste
Dr. Guy OLLIER (T)	Médecin généraliste	Dr. Sabine VIEUX-ROCHAS (S)	Représentant l'UDAF 63
Dr. Pierre BERNARD (S)	Médecin généraliste		
Mme M.A CIVIALE COUDORE (T)	Pharmacien hospitalier		

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

Le Président,
Pr. JE. BAZIN



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT
PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)**

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 19 JUIL. 2013

Identifiants de l'essai clinique					
Titre		NEPHA : étude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.			
Promoteur		CHU Clermont-Ferrand		Réf. CPP	CPP Sud-Est VI
Réf. Promoteur	PHRC N 2012 BOUTELOUP	N° ID RCB	2011-A01288-33	Réf. ANSM	130334B-42
Expéditeur			Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)		
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares			Patrick Lacarin CHU Clermont-Ferrand 04 73 75 11 95		
Dossier suivi par : Joanna Guirao Tél : 33 (0) 1 55 87 38 09 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 26			Fax 04 73 75 47 30		
CPP destinataire en copie		Sud-Est VI (Clermont-Ferrand)		Fax 04.73.75.10.69	Code

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 24/05/2013 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version 4 datée du 17/05/2013), suite à la demande de l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Le directeur adjoint
Direction des médicaments anti-infectieux,
en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie
et des maladies métaboliques rares

Alban DHANANI

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : hps-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MSI/ Réf ANSM du dossier**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

ANNEXE 9 : Liste des centres investigateurs

Service	Investigateur principal	Co-investigateur
<p>Département Hématologie Clinique CHRU de Montpellier 80 avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER cedex Tel : 04 67 33 83 63 Fax : 04 67 33 91 94 Email : n-fegueux@chu-montpellier.fr</p>	<p>L. Vincent</p>	<p>P. Ceballos N. Fegueux</p>
<p>Service d'Hématologie Centre Hospitalier Lyon Sud Pavillon Marcel Bérard, Bâtiment 1G 165 Chemin du Grand Revoyet 69495 Pierre Bénite Cedex Tel : 04 78 86 22 26 Fax : 04 72 66 64 40 Email : mauricette.michallet@chu-lyon.fr</p>	<p>M. Michallet</p>	<p>F. Nicolini H. Labussière S. Ducastelle M. Detrait F. Barraco G. Cannas X. Thomas D. Barnoud</p>
<p>Unité Transversale de Diététique et de Nutrition (UTDN) Institut Gustave Roussy 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Numéro direct: 01 42 11 43 55 Secrétariat : 01 42 11 40 53 Fax : 01 42 11 50 43 Email : bruno.raynard@igr.fr</p>	<p>B. Raynard</p>	<p>S. Wittnebel J-H Bourhis</p>
<p>Service d'hématologie greffe Hôpital St Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS cedex 10 Tel : 01 42 49 96 39 Fax : 01 42 38 51 28 Email : regis.peffaultdelatour@sls.aphp.fr</p>	<p>R. Peffault de Latour</p>	<p>G. Socié M. Robin</p>
<p>Département d'Hématologie Transplantation et Thérapie Cellulaire Institut Paoli Calmette 232 Bd Ste Marguerite 13009 MARSEILLE Tel: 04 91 22 37 54 Fax: 04 91 22 35 79 Email : blaise@marseille.fnclcc.fr</p>	<p>D. Blaise</p>	<p>S. Furst J. El Cheikh R. Crocchiolo L. Castagna</p>
<p>Hématologie clinique et thérapie cellulaire Hôpital Haut-Lévêque 33604 PESSAC CEDEX Tél : 05 56 65 65 11 Fax : 05 56 65 65 14 Email : reza.tabrizi@chu-bordeaux.fr</p>	<p>R. Tabrizi</p>	<p>S. Vigouroux A. Pigneux N. Milpied</p>

<p>Hématologie adulte et thérapie cellulaire CHU Estaing 1 place Lucie et Raymond Aubrac 63 003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1 Tel : 04 73 750 065 Fax : 04 73 752 291 Email : jobay@chu-clermontferrand.fr</p>	<p>JO Bay</p>	<p>C. Bouteloup E. Hermet R. Guièze C. Chaletex C. Chabrot O. Tournilhac B. De Renzis V. Cacheux L. Calvet S. Bailly</p>
<p>Hématologie clinique Institut de Cancérologie de la Loire 108 bis, avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ Tel : 04 77 91 70 60 Fax : 04 77 91 71 75 Email : Jerome.CORNILLON@icloire.fr</p>	<p>J. Cornillon</p>	<p>D. Guyotat E. Tavernier-Tardy</p>
<p>Service d'hématologie clinique, département de greffe de moelle CHU Nice 151 route de Saint Antoine de Ginistièrre 06200 NICE Tel : 04 92 03 58 41 Fax : 04 92 03 58 91 Email : legrand.ff@chu-nice.fr</p>	<p>F. Legrand-Izadifar</p>	<p>L. Mannone PS. Rohrllich L. Legros</p>
<p>Hématologie Clinique CHU Caen Avenue Côte de Nacre Bâtiment FEH 14033 CAEN Tel : 02 31 27 25 39 Fax : 02 31 27 25 43 Email : reman-o@chu-caen.fr</p>	<p>O. Reman</p>	<p>S. Chantepie</p>
<p>Service de thérapie cellulaire et l'hématologie clinique adulte CHU Limoges 2 avenue Martin Luther King 87 042 LIMOGES cedex Tel : 05 55 05 66 42 Fax : 05 55 06 66 49 Email : Pascal.turlure@chu-limoges.fr</p>	<p>P. Turlure</p>	<p>D. Bordessoule MP. Gourin A. Jaccard S. Girault J. Abraham M. Touati L. Remenieras S. Moreau</p>
<p>Service d'Hématologie Clinique CHU Nantes Place Alexis Ricordeau - BP 1005 44093 NANTES Cedex 01 Tel : 02 40 08 32 71 Fax : 02 40 08 32 71 Email : patrice.chevallier@chu-nantes.fr</p>	<p>P. Chevallier</p>	<p>T. Guillaume J. Delaunay</p>
<p>Service d'hématologie clinique CHU Amiens</p>	<p>A. Charbonnier</p>	<p>GL Damaj A. Parcelier</p>

<p>Hôpital Sud Avenue Laennec 80054 AMIENS Tel : 03 22 45 60 00 Fax : 03 22 45 54 96 Email : Charbonnier.Amandine@chu-amiens.fr</p>		<p>JP. Marolleau B. Royer L. Merlusca</p>
<p>Service d'Hématologie Adultes Hôpital Necker 161 rue de Sèvres 75743 PARIS cedex 15 Tel : 01 44 49 53 68 Fax : 01 44 49 51 40 Email : felipe.suarez@nck.aphp.fr</p>	<p>F. Suarez</p>	
<p>Service d'hématologie clinique Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651PARIS Cedex 13 Tel : 01 42 16 28 23 Fax : 01 42 16 02 49 Email : stephanienguyenquoc@hotmail.com</p>	<p>S. Nguyen Quoc</p>	
<p>Service d'Hématologie clinique CHU PURPAN Place du Dr Baylac 31059 Toulouse cedex Tel : 05 61 77 76 05 (77 84) Fax : 05 61 77 75 41 e-mail : huynh.a@chu-toulouse.fr</p>	<p>A. Huynh</p>	<p>C. Borel</p>

ANNEXE 10

Note d'information et consentement

NOTICE D'INFORMATION AU PATIENT

NEPHA : Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

version 2 10/11/2012

Investigateur coordonnateur :

Dr Corinne BOUTELOUP

Médecine Digestive et Hépatobiliaire

CHU ESTAING

1 PLACE LUCIE AUBRAC

63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Téléphone : 04 73 75 05 23

Promoteur :

CHU de CLERMONT-FERRAND

58 rue Montalembert

BP 69

63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Téléphone : 04 73 75 07 50

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes invité (e) à participer à une étude de recherche clinique appelée « *NEPHA* ». Il s'agit d'une recherche biomédicale, soumise en France au Code de la Santé Publique. Avant de décider de participer à cette étude, il est important pour vous de comprendre les raisons de sa réalisation, l'utilisation des informations recueillies, ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes. Si toutefois certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin référent. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Votre participation à cette recherche biomédicale n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de votre maladie. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

Votre participation à cette étude ne change pas le déroulement habituel de l'allogreffe, en ce qui concerne les différentes étapes de réalisation de la greffe, les traitements médicamenteux utilisés et le suivi après greffe. Votre refus de participation ne modifiera pas non plus l'attitude des médecins et du personnel soignant à votre égard. De même, vous pourrez retirer votre consentement de participation à tout moment au cours de l'étude sans aucun préjudice pour la suite de votre hospitalisation et de votre prise en charge.

Contexte de l'étude

Dans le cadre de la prise charge de votre maladie hématologique, vous allez recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) avec conditionnement myélo-ablatif (chimiothérapie détruisant les cellules de votre moelle pour préparer votre organisme à recevoir les cellules du donneur) comme cela vous a été expliqué par votre médecin greffeur. Cette allo-CSH et le conditionnement entraînent très fréquemment une dénutrition (perte de poids avec fonte de la masse musculaire), favorisée notamment par les troubles digestifs (nausées, vomissements, perte d'appétit) secondaires au conditionnement, aux traitements instaurés pendant la greffe (antibiotiques, immunosuppresseurs...), ou aux complications de la greffe. Cette dénutrition doit être évitée car elle a en elle-même des effets négatifs sur le déroulement de la greffe (augmentation des complications (notamment les infections), allongement de la durée d'hospitalisation, augmentation du risque de décès, ...).

Ainsi, pour éviter cette dénutrition ou du moins la limiter au maximum, il est fortement recommandé de mettre en place un support nutritionnel c'est-à-dire une nutrition artificielle, mais le type de support nutritionnel adéquat reste mal défini. Il y a 2 types de nutrition artificielle :

- la nutrition entérale (NE) qui se fait au moyen d'une petite sonde posée par le nez et qui descend dans l'estomac
- la nutrition parentérale (NP) qui est une perfusion intraveineuse se fait au moyen d'un cathéter placé dans une grosse veine au niveau du cou ou sous la clavicule ou encore en haut du bras.

La NP était la seule technique utilisée jusqu'à il y a quelques années dans tous les centres de greffe. Elle est efficace sur le plan nutritionnel mais elle est associée à plus de complications que la NE. Ces complications surviennent soit au moment de la pose du cathéter soit lors de son utilisation avec une augmentation des complications infectieuses et hépatiques. Quelques études sur un faible nombre de patients adultes et enfants allogreffés ont montré que la NE était possible, bien tolérée, moins coûteuse et surtout qu'elle permettrait de diminuer les complications (infections, réaction du greffon....) et le risque de décès. Mais ces données doivent être confirmées sur un plus grand nombre de malades. Actuellement, les 2 techniques de nutrition sont prescrites dans les centres de greffe selon les habitudes des médecins et leur conviction vis-à-vis de la supériorité de l'une ou l'autre des techniques. Il est donc nécessaire d'avoir des données supplémentaires pour aider les médecins prescripteurs à prescrire le meilleur support nutritionnel pour leurs malades.

Objectif de l'étude

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer est une étude multicentrique française qui a pour but d'évaluer l'effet de la NE comparativement à la NP sur la survenue de complications et la survie des patients traités par allo-CSH après un conditionnement myélo-ablatif.

Déroulement de l'étude (voir tableau récapitulatif ci-après)

1) Visite de sélection au cours de la consultation pré-greffe

Elle correspond à la visite de ce jour. Votre médecin référent a vérifié que vous répondiez aux des critères d'inclusion et de non-inclusion, et vous a donc expliqué l'étude en détail et remis cette fiche d'information écrite. Les explications concernant la NE et la NP seront reprises et complétées par une diététicienne. Vous disposez de la période de temps jusqu'à votre hospitalisation pour lire la fiche d'information et donner votre accord de participation.

2) Visite d'inclusion (J-7)

La visite d'inclusion correspond au premier jour d'hospitalisation. Si vous acceptez de participer à l'étude, vous devrez nous remettre votre fiche de consentement signée et datée. Après avoir de nouveau vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion, un tirage au sort déterminera dans quel groupe de support nutritionnel vous allez être :

- Soit le groupe NE qui reçoit une nutrition entérale par sonde naso-gastrique.
- Soit le groupe NP qui reçoit une NP sur voie veineuse centrale.

Vous aurez le jour même :

- un examen clinique complet incluant la mesure de la taille, du poids, le calcul de l'index de masse corporelle (rapport poids/taille²), l'évolution du poids depuis le début de la maladie, la mesure de la circonférence brachiale (mesure réalisée à la partie moyenne du bras non dominant avec un mètre-ruban), la mesure de la force musculaire aux membres supérieurs par dynamométrie et aux membres inférieurs par le sit-up test.
- un prélèvement sanguin qui correspond au bilan habituel ; aucun dosage n'est réalisé spécifiquement pour l'étude.
- vous devrez remplir un questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30, qui comporte 30 questions.

Mesure de la force musculaire au membre supérieur par dynamomètre



Vous devrez prendre le dynamomètre dans votre main en tenant le bras le long de votre corps sans le toucher, votre avant bras plié à 90° comme sur la photo ci-contre. Vous devrez serrer le plus énergiquement possible. Vous effectuerez le test trois fois pour chaque main en alternant main droite / main gauche, avec une pause entre chaque mesure. »

Mesure de la force musculaire des membres inférieurs par le sit-up test

Vous serez assis sur une chaise et sur ordre vous devrez vous relever de la chaise, sans l'aide des mains et vous rasseoir. Vous devrez enchaîner cet exercice 12 fois de suite, le plus vite possible, selon vos possibilités. Vous serez chronométré et c'est le temps mis pour faire les 12 relevés qui sera pris en compte. Si vous ne pouvez pas faire les 12 relevés parce que vous êtes trop fatigué, on arrêtera l'exercice et on comptabilisera alors le nombre de fois où vous vous êtes relevé.

3) Suivi pendant l'hospitalisation (J-7 à J30)

Pendant la période J-7 à J-1 sera réalisé le conditionnement myélo-ablatif, puis à J0 la réinjection de cellules souches. Vous serez alors hospitalisé en secteur dit « protégé » du fait de l'aplasie (votre moelle ne fabrique plus de cellules sanguines) secondaire au conditionnement.

La nutrition artificielle NE ou NP sera débutée systématiquement à J1-J2 de la greffe sans tenir compte de votre alimentation orale. Suivant le groupe dans lequel vous êtes tirés au sort, le déroulement sera le suivant :

- Groupe NE : une sonde de petit calibre sera placée dans votre estomac en passant par le nez, la pose étant faite par une infirmière. Le bon positionnement de la sonde sera contrôlé par une radiographie avant de débiter la NE. L'alimentation qui passe par la sonde est sous forme liquide dans des poches plastiques souples (solutions nutritives des Laboratoires NUTRICIA) et contient tout ce qui est nécessaire à votre organisme (protéines, graisses, sucres, vitamines ...). Elle sera débutée prudemment avec une augmentation progressive du volume et du débit pour atteindre les apports cibles en 7 jours. La NE sera branchée de préférence uniquement la nuit afin que vous puissiez vous déplacer plus facilement dans votre chambre la journée. Pendant les 14 premiers jours, vous aurez également en perfusion intraveineuse de la glutamine (Dipeptiven®, Laboratoires Fresenius Kabi) qui est un acide aminé (constituant des protéines) qui diminue le risque d'infection dans les allogreffes. Si en raison de troubles digestifs, on ne parvient pas à augmenter suffisamment la NE, une NP de complément sera associée.

- Groupe NP : La NP sera faite sur un cathéter veineux posé dans une des grosses veines qui va au cœur, soit au niveau du cou, soit sous la clavicule soit encore au niveau du bras (au-dessus pli du coude). Cette voie veineuse n'est pas posée uniquement pour la NP ; elle sert aussi à l'administration de la chimiothérapie et des différents traitements intraveineux. L'alimentation passée par le cathéter est conditionnée dans des poches plastiques et contient tout ce qui est nécessaire à votre organisme (protéines, graisses, sucres, vitamines ...). Pendant les 14 premiers jours, comme pour le groupe NE, vous aurez également en perfusion intraveineuse de la glutamine. Sauf contre-indication, la NP sera faite la nuit uniquement, ce qui diminue les complications au niveau du foie.

Toutes les solutions nutritives utilisées en entérale et en parentérale, ainsi que le Dipeptiven® sont des produits commercialisés depuis de nombreuses années et utilisés couramment dans tous les établissements hospitaliers.

Dans les 2 cas, vous pourrez continuer à manger selon vos possibilités et votre appétit. Une diététicienne fera une évaluation quotidienne de vos apports oraux. La NE ou NP sera diminuée dès que vous aurez repris une alimentation orale permettant de couvrir 50 % de vos besoins et elle sera arrêtée lorsque 75 % de vos besoins seront couverts. Eventuellement, le médecin vous prescrira des compléments nutritionnels oraux.

Pendant toute cette phase d'hospitalisation, vous aurez le même suivi qu'habituellement avec une surveillance clinique et biologique quotidienne avec recherche de complications éventuelles, prescription des examens complémentaires nécessaires (prélèvements sanguins, radiographies...)

Votre poids, votre indice de masse corporelle et votre circonférence brachiale seront relevés une fois par semaine. Vous devrez remplir quotidiennement un carnet de suivi pour évaluer vos symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales). Vous referez une dynamométrie et un sit-up test pour mesurer votre force musculaire à J15 et à J30.

4) Suivi de J30 à J360

L'hospitalisation se poursuit parfois au-delà de J30 en raison de complications. En dehors de ces cas, le suivi habituel se fait en hôpital de jour, initialement une à deux fois par semaine pendant 2 à 3 mois puis il se poursuit selon les cas soit en hôpital de jour soit en consultation, au moins une fois par mois pendant un an. Le suivi habituel comporte un examen clinique et des prélèvements sanguins. En plus de ce bilan habituel, vous devrez remplir un questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 à J90, J180 et J360. Votre poids, votre indice de masse corporelle et votre circonférence brachiale seront relevés une fois par mois jusqu'à J180 puis à J270 et J360. Votre force musculaire sera mesurée par dynamométrie et par le sit-up test à J60, J90, J180 et J360.

Bénéfices

Vous aurez une nutrition entérale ou parentérale bien adaptée à vos besoins et vous serez parfaitement suivis sur le plan nutritionnel. Si nos hypothèses se vérifient, les patients du groupe NE devraient en plus avoir un bénéfice en termes de diminution des complications en particulier infectieuses, hépatiques, réaction du greffon.

Sur le plan collectif, toujours dans le cas où les hypothèses posées seraient démontrées, cette étude permettrait de faire des recommandations fortes sur l'utilisation préférentielle de la NE par rapport à la NP chez les malades allogreffés. Un bénéfice en termes de coût est également attendu du

fait que la NE est moins couteuse que la NP mais aussi du fait de la diminution des complications et potentiellement de la durée d'hospitalisation.

Risques

Dans le cadre de cette étude, les risques pour vous sont minimes. Sur le plan hématologique, votre prise en charge ne différera pas de ce qui est habituellement pratiqué que ce soit en termes de modalités de conditionnement, de greffe, de thérapeutiques associées, de la gestion et du suivi des complications de la greffe. Sur le plan nutritionnel, la NP comme la NE seront réalisées dans le respect des bonnes pratiques et selon les recommandations des sociétés savantes. Les solutions nutritives parentérales et entérales utilisées sont des produits commercialisés et habituellement prescrits. Les effets secondaires éventuels de la nutrition artificielle sont principalement :

- pour la NP : les infections du cathéter veineux central et les infections systémiques, les thromboses, les complications hépatobiliaires.
- pour la NE :
 - o le gêne occasionnée par la sonde : des sondes souples en polyuréthane ou en silicone et de petit calibre 8 à 10 Fr seront utilisées pour minimiser ce risque.
 - o le déplacement de sonde : il survient essentiellement en cas de vomissements.
 - o les troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée : cette symptomatologie est aussi favorisée par les traitements ou les complications liées à la greffe et au vu de la littérature et des expériences de centres utilisant déjà la NE, il ne semble pas y avoir de majoration évidente de ces symptômes.
 - o la pneumopathie d'inhalation (passage de solution de nutrition dans les voies respiratoires) : pour la NE en général, le risque rapporté dans la littérature est de 1% mais les facteurs de risque sont connus. La population de patients allogreffés de CSH est une population de sujets jeunes sans trouble de la conscience ni troubles de la déglutition et dans ce cas, le risque est très minime.

En cas de survenue d'un événement indésirable grave inattendu ou de survenue d'un fait nouveau, si l'investigateur principal estime qu'il existe une relation certaine, probable ou possible avec la technique ou le produit de nutrition artificielle, il devra vous sortir de l'étude et assurer au minimum le suivi habituel ou si besoin un suivi renforcé (notamment sur avis de l'autorité compétente et du CPP).

Généralités

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Clermont-Ferrand vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est VI le 14/12/2012 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand a souscrit une assurance de responsabilité civile (contrat SHAM 135372) (art L1121-10 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après le délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Date :/...../.....

Signature, précédée de la mention « Lu et compris » :

Tableau récapitulatif du déroulement de l'étude

	Visite de sélection	Visite d'inclusion	Suivi de J-7 à J0	Suivi de J0 à J30 (ou fin d'hospitalisation)			Suivi de J30 à J360						
		J-7	J-7 à J0	J1-J2	J15	J30	J60	J90	J120	J150	J180	J270	J360
Lieu	Consultation	Unité d'hématologie				Service ou hôpital de jour ou consultation selon évolution							
	Explication Remise FIP et consentement	Signature du consentement	Conditionnement J0 = injection de cellules souches				1 à 2 x/ semaine pendant 2 à 3 mois puis 1x/mois au minimum pendant 1an						
Vérification des critères d'inclusion et non-inclusion	X	X											
Randomisation		X											
Poids avant maladie/Taille		X											
Nutrition artificielle				Adaptation selon apports oraux et tolérance									
Diététicienne	X		X	Tous les jours									
Prélèvement sang (NFS, plaquettes, BH...)		X	X	Tous les jours									
CRP, Albumine ou TTR		X		1 x / semaine			X	X			X		X
Examen clinique (mucite, GVH, fièvre...)		X	X	Tous les jours			X	X	X	X	X	X	X
Carnet de suivi des symptômes digestifs à remplir par le patient				Tous les jours									
Poids/IMC/CB		X	X	1 x / semaine			X	X	X	X	X	X	X
Performans Status Dynamométrie Sit-up test		X			X	X	X	X			X		X
EORTC QLQ-C30		X						X			X		X

FIP : fiche information patient ; CRP : Protéine C Réactive (marqueur de l'inflammation) ; TTR : transthyrétine (marqueur biologique nutritionnel) ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; IMC : indice de masse corporelle = Poids/Taille² ; CB : circonférence brachiale ; Performans Status : évaluation de la capacité fonctionnelle en 5 catégories (faite par le médecin) ; EORTC QLQ-C30 : évaluation de la qualité de vie par un questionnaire avec 30 items.

Les 3 dernières lignes à fond gris correspondent à des examens qui sont réalisés spécifiquement pour l'étude.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENT

NEPHA : Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
version 2 10/11/2012

Promoteur de la recherche : CHU de Clermont-Ferrand
Investigateur coordonnateur : Dr Corinne Bouteloup

Je soussigné(e) (*nom, prénom*)certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est VI et l'autorisation de l'Autorité Compétente (ANSM) et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche le CHU de Clermont-Ferrand a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la SHAM (n° 135372).

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Fait à
le [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Signature du patient :

Fait à
le [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Signature du médecin :

ANNEXE 11

Note d'information et consentement Collection d'échantillons biologiques ALLOBIOTE



**Informations sur la
collection biologique
« ALLOBIOTE »**
Version 2 12/12/2013

Madame, Monsieur,

Vous participez au protocole NEPHA qui évalue l'effet de la nutrition entérale comparativement à la nutrition parentérale comme support nutritionnel suite à votre allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cadre de cette étude, une collection d'échantillons biologiques est constituée.

Notre équipe est amenée à travailler sur le sang, les selles ou les tissus des patients allogreffés. Ces recherches sont centrées sur les complications qui peuvent survenir après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment la réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction du greffon contre l'hôte est une réaction immunitaire liée aux cellules du donneur qui peuvent devenir agressives vis-à-vis de vos propres tissus ou de vos organes. Elle peut atteindre notamment la peau, les intestins et le foie et se manifester dès les premiers jours après de la greffe, mais aussi plus tardivement. Des recherches sont indispensables pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la réaction du greffon contre l'hôte, dans le seul but de pouvoir mieux la prendre en charge.

Nous vous proposons de participer à la constitution de cette collection biologique. Elle aura pour objectif d'étudier l'impact de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur différents acteurs potentiels des complications infectieuses et/ou immunologiques contenus dans le sang et les selles, précisément au regard de la procédure de nutrition administrée de façon protocolaire.

En pratique, la participation à cette collection d'échantillons biologique sera intégrée dans le suivi médical habituel de l'allogreffe, et impliquera cinq prélèvements systématiques de sang (2 x 18 ml et 3 x 48 ml de sang, soit un total de 180 ml de sang) et de selles (5 pots à coproculture au total). En cas de survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte, trois prélèvements supplémentaires seront réalisés (3 x 48 ml de sang soit un total de 144 ml de sang; 3 pots à coproculture de selles).

Ces prélèvements seront faits au moment de la prise de sang de surveillance habituelle, sans nécessiter de piqûre supplémentaire. Ces échantillons feront l'objet d'une congélation, et seront conservés dans le but d'être utilisés pour des programmes de recherche visant à améliorer les connaissances et la prise en charge des complications post-allogreffe comme la maladie du greffon contre l'hôte ou les infections.

En cas de suspicion de réaction du greffon contre l'hôte, il est possible que des biopsies du tube digestif soient réalisées dans le cadre de votre suivi habituel ; nous vous proposons, **sauf opposition de**

votre part et sans que cela n'entraîne aucune modification de la prise en charge habituelle pour cette pathologie, de conserver les éventuels échantillons excédentaires de ces biopsies.

Les analyses réalisées sur ces prélèvements seront « non interventionnelles », c'est-à-dire qu'elles n'influenceront pas votre prise en charge. Aucun résultat personnel ne vous sera rendu, car les informations collectées ont la vocation d'être exploitées collectivement afin de faire progresser les connaissances sur l'allogreffe de moelle. Lorsque les études seront terminées, leurs résultats seront publiés à destination de la communauté scientifique.

Cette collection biologique est associée au protocole NEPHA qui a reçu un avis favorable du CPP Sud-Est VI en date du 16/11/2011 et a fait l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (art L1121-4 du code de la santé publique). Le médecin responsable de cette collection biologique est le Pr Jacques-Olivier Bay (Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Adulte, CHU Clermont-Ferrand)

Vous pourrez, à tout moment et sans contraintes, retirer ce consentement et demander la destruction de vos échantillons congelés. Quelle que soit votre décision, votre prise en charge médicale ne sera pas modifiée.

Le Dr..... , qui vous propose cette collection biologique, pourra répondre à vos questions.

En vous remerciant de votre participation,

L'équipe médicale du service de Thérapie Cellulaire
et d'Hématologie Clinique Adultes



Collection biologique « ALLOBIOTE »
Consentement à la conservation
d'échantillons biologiques et à
l'utilisation à des fins de recherche

Version 2 12/12/2013

Je soussigné(e), né (e) le
demeurant

atteste que le Dr m'a proposé de participer à la collection biologique pré- et post allogreffe.

Je comprends que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette collection biologique. J'ai pris connaissance de la documentation d'information. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, et ai reçu des réponses adaptées.

Je déclare ne pas m'opposer à ce que les échantillons excédentaires d'une éventuelle biopsie digestive soient conservés à des fins de recherche, dans le cas où ces échantillons excédentaires ne seraient plus nécessaires à ma prise en charge.

Considérant disposer des informations qui me permettent de prendre ma décision, je donne mon accord pour les prélèvements supplémentaires de sang et de selles (180 ml de sang et 5 pots à coproculture de selles systématiquement ; auxquels s'ajoutent 144 ml de sang et 3 pots à coproculture de selles en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH)) au cours d'actes de prélèvements prévus dans ma prise en charge habituelle.

Tous ces échantillons seront congelés et stockés dans le Centre de Ressources Biologiques du CHU dans lequel je suis suivi(e), puis secondairement transférés pour stockage et analyse au CHU de Clermont-Ferrand, qui coordonne cette collection. Le médecin responsable de cette collection biologique est le Pr Jacques-Olivier Bay (Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Adulte, CHU Clermont-Ferrand).

J'accepte que mes prélèvements soient utilisés à des fins de recherche scientifique sur les complications post-greffe.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Je pourrai à tout moment arrêter ma participation et exiger la destruction des échantillons biologiques auprès du médecin ayant recueilli mon consentement ou du Centre de Ressources Biologiques du CHU de Clermont-Ferrand.

Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à mon bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat ou cédés pour des recherches effectuées avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

Les données médicales associées au prélèvement seront réunies dans un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Je dispose à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi (loi du 6 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) que je peux exercer auprès du médecin ayant recueilli mon consentement ou du Centre de Ressources Biologiques Auvergne.

Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherche ; elles seront anonymes.

Fait à : le :

Signature patient :

Signature médecin :