

Le greffé de cellules souches hématopoïétiques en réanimation

Avance majeure de la fin du 20^{ème} siècle dans le traitement des affections hématologiques malignes, la greffe de moelle osseuse, devenue greffe de cellules souches hématopoïétiques, et son régime de conditionnement peuvent s'accompagner de complications très sévères. Ce type de traitement se réalise surtout pour les hémopathies malignes et des progrès ont permis une nette diminution de la mortalité liée aux effets secondaires et une augmentation significative des guérisons notamment des leucémies (1).

1. Définitions

Il existe différents types de " greffe de moelle osseuse " (2,3) qui se définissent selon l'origine des cellules transfusées (**greffes de cellules souches hématopoïétiques** ou de cellules souches circulantes) ou selon le donneur (**autologue** s'il s'agit des cellules du patient lui-même prélevées au moment où le volume tumoral est faible ou après stimulation de la moelle osseuse par chimiothérapie ou facteurs de croissance, **syngénique** en cas de jumeau vrai, **allogénique** pour une autre personne).

Les complications les plus graves sont surtout observées en cas d'allogreffe de moelle qui consiste donc à remplacer le tissu hématopoïétique anormal d'un malade par celui sain d'un donneur qui pourra être ou non HLA-compatible. Le greffon peut faire, avant administration au patient, l'objet de manipulations au laboratoire pour sélectionner (sélection positive) ou éliminer (purge) certains types de cellules, visant surtout à l'enrichir en cellules souches hématopoïétiques (CD34+) et à l'appauvrir en lymphocytes T impliqués dans la maladie du greffon contre l'hôte. Récemment s'est développé le concept de **minitransplant** (4) qui consiste à administrer des cellules souches circulantes d'un donneur compatible après un conditionnement réduit (par exemple fludarabine + sérum antilymphocytaire et éventuellement cyclophosphamide). Il va se former un chimérisme qui, via l'action des lymphocytes T du donneur, permettra de guérir le patient de son affection néoplasique. L'effet est lent à se manifester et il faut donc proposer cette approche pour des tumeurs qui ne menacent pas le patient dans l'immédiat (par exemple leucémie myéloïde chronique). Le principe est l'exploitation de l'effet "GVL" (graft versus leukemia), la greffe de cellules immunitaires étrangères devant tuer les cellules leucémiques (5). Les résultats à long terme des greffes se sont améliorés notablement en terme de survie (1).

2. Réalisation d'une greffe

Elle se déroule en différentes phases :

- a. **le conditionnement** : administré avant la greffe, le conditionnement est un traitement qui a un triple objectif : éliminer la moelle osseuse du patient, détruire les cellules malignes et, en cas d'allogreffe, induire une immunodépression pour éviter le rejet. Il consiste en une irradiation corporelle totale (TBI ou total body irradiation de l'ordre de 10 Gy) associée à une chimiothérapie intensive (cyclophosphamide à haute dose, cytosine-arabine-melphalan ...) ou parfois en chimiothérapie seule (busulfan à haute dose). Pendant cette phase, d'une durée de l'ordre de la semaine, le patient va entrer en aplasie médullaire.
- b. **la greffe** : l'administration du greffon – frais lorsqu'il vient d'être prélevé chez le donneur ou congelé et cryoconservé en cas de greffe autologue – se fera par voie intraveineuse.
- c. **la prise de la greffe** : il faudra une dizaine de jours au moins au greffon pour reformer une moelle suffisamment riche permettant au patient de sortir d'aplasie médullaire. Pendant cette phase, le greffé bénéficiera de la réanimation hématologique (6) qui consistera à isoler le patient dans un environnement protecteur pour prévenir les infections (comme

une chambre à flux d'air laminaire), à administrer des facteurs de croissance hématologique pour stimuler la prise et des transfusions de plaquettes et de globules rouges et à traiter les infections selon les principes de la neutropénie fébrile. En cas d'allogreffe, un traitement immunosuppresseur à base de méthotrexate et de cyclosporine (ou de tacrolimus) sera administré pour éviter la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD ou "graft versus host disease").

3. Les complications

Il est habituel de les séparer en infectieuses et non infectieuses et de les distinguer selon leur moment de survenue après la greffe (pendant la période d'aplasie au premier mois, de la GVHD aiguë qui s'étend jusqu'au centième jour et de la GVHD chronique après le centième jour).

- a. *infectieuses* : pendant la période d'aplasie surviendront surtout des infections à bacilles à Gram négatif, à staphylocoques, à streptocoques, à levures et à herpès simplex. Ensuite jusqu'à J+100 peuvent apparaître des infections (surtout respiratoires) (7) à *Pneumocystis jiroveci*, cytomégalovirus ou *Aspergillus* sp. Enfin après J+100, ce sont surtout le pneumocoque ou l'*Haemophilus influenzae* qui seront rencontrés, bien qu'il faille craindre encore l'aspergillose, la toxoplasmose et les infections à Herpes zoster.
- b. *non-infectieuses* : outre la maladie du greffon contre l'hôte, le patient pourra souffrir de diverses complications précoces ou tardives détaillées dans d'autres chapitres. Précocement sont observées les conséquences potentielles du traitement de conditionnement : cystite hémorragique, mucosite, syndrome de fuite capillaire, hémorragie alvéolaire, maladie veino-occlusive hépatique, syndrome de prise de moelle. Ensuite surviendront la pneumopathie idiopathique et la microangiopathie thrombotique. Enfin tardivement (après J+100) peut se développer une bronchiolite oblitérante de très mauvais pronostic (8,9).

La plus grande série publiée du greffé de cellules circulantes admis en réanimation est allemande (10). Après la transplantation, 330 patients sur 942 (35%) ont été admis en unité de soins intensifs. Le délai médian entre la greffe et l'admission à l'USI était 77 (16–300) jours. Les principales causes d'admission ont été l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) (35%, n = 105), le sepsis sévère (23%, n = 70) et les événements cardiaques (dysrythmie, décompensation, infarctus) (18%, n = 53). Chez les patients en réanimation, les taux de survie à 1, 3 et 5 ans ont été respectivement de 38, 22 et 18%. Les patients n'ayant pas eu besoin d'être admis aux soins intensifs ont présenté des taux de survie à 1, 3 et 5 ans de 78, 65 et 60%, respectivement. La survie à 5 ans après la sortie de l'USI est comparable à celle des patients non USI (48 vs 60%, NS). Au cours des années, il y a eu une baisse significative du taux d'IRA (43 à 30%, p <0,05), alors que les autres causes d'admission en USI n'ont pas changé avec le temps. La survie aux soins intensifs et hospitalière a augmenté de 44 à 60% (p <0,01) et de 26 à 43% (p <0,01). Les taux de survie à 1, 3 et 5 ans après l'admission en USI ont augmenté de façon significative de 14 à 32%, de 11 à 23% et de 10 à 18%, respectivement (p <0,01). Les principales leçons à retenir de cette étude sont : 1) la première raison d'admission en soins intensifs pour les bénéficiaires de la greffe de cellules souches circulantes reste **l'insuffisance respiratoire aiguë**, bien qu'elle ait récemment diminué en fréquence ; 2) **la survie à court terme s'est améliorée**, même chez les patients nécessitant deux techniques de support vital, et une majorité des patients recevant une greffe devrait au moins être prise en charge pour un essai en réanimation ; 3) **la survie à long terme des patients greffés après leur sortie de**

l'hôpital est encourageante et comparable à celle des patients n'ayant pas dû passer par les soins intensifs.

Il est important de savoir qu'il y a un **impact de l'expérience du centre sur la mortalité** hospitalière des patients atteints de tumeurs hématologiques malignes et dont l'état impose un passage aux soins intensifs (11). Un total de 17 USI en Belgique et en France ont participé à l'étude. La mortalité brute moyenne était de 39% et variait de 11% à 58% d'un centre à l'autre. On a observé un effet central significatif sur la mortalité hospitalière moyenne, après ajustement sur les facteurs pronostiques individuels ($p < 0,001$; OR : 1,57). Il y avait également une interaction quantitative entre le centre et l'effet du score d'évaluation de la défaillance d'organe séquentielle (SOFA) : des scores plus élevés étaient associés à une mortalité plus élevée (OR 1,24 ; IC à 95%, 1,15-1,33) mais avec une amplitude qui dépendait du centre ($p = 0,028$). En conclusion, l'hétérogénéité entre les centres de la mortalité hospitalière a été confirmée après ajustement pour les facteurs pronostiques individuels. Cela s'explique en partie par l'expérience du centre dans le traitement des patients oncologiques. Fait intéressant, l'effet centre était d'ampleur similaire à celui des facteurs de risque de mortalité connus.

4. La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

La GVHD (12,13) survient lorsque le receveur (patient) est incapable de rejeter une greffe allogénique par déficit immunitaire pathologique ou consécutif à l'immunosuppression et si le greffon contient des lymphocytes T (14). **Les conditions nécessaires au développement de la maladie sont la différence d'histocompatibilité entre donneur et receveur, la présence de cellules immunocompétentes dans le greffon capables de réagir contre les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et l'impossibilité du receveur de rejeter la greffe.** Il faut noter que, si la GVHD s'observe essentiellement dans le contexte d'une allogreffe de moelle ou de cellules souches, elle peut survenir rarement après une simple transfusion sanguine si les conditions reprises plus haut sont remplies (15).

La **GVHD aiguë** s'observera entre 2 et 4 semaines après la greffe, sa période s'étendant jusqu'à J+100 (16). Il s'agit d'une agression du patient par le système immunitaire du donneur avec, comme organes cibles, la peau (**rash** pouvant aller jusqu'à l'épidermolyse bulbeuse), le tube digestif (**diarrhée**) et le foie (**ictère**). On distingue 4 grades de gravité (Tableau I), les GVHD de grades IV ayant une mortalité de près de 90%.

Le diagnostic sera basé sur la clinique mais une confirmation histologique sera souvent nécessaire par biopsie cutanée ou hépatique. Au niveau de la peau, on observera des foyers de nécrose, une vascularisation des cellules basales de l'épiderme, un œdème et une infiltration du sous-épiderme avec présence habituelle de lymphocytes T CD8+. L'examen du tissu hépatique révélera des foyers de nécrose éosinophile, une destruction des canaux biliaires, une hypertrophie des cellules de Küpffer et des infiltrats lymphocytaires péri-biliaires.

Tableau I : grades de la GVHD aiguë

	<i>Organe cible</i>		
	<i>Peau</i>	<i>Foie</i>	<i>Tube digestif</i>

<i>Variable</i>	<i>rash</i>	<i>ictère : bilirubine</i>	<i>diarrhée</i>
<i>Grade I</i>	<i>< 25% SC</i>	<i>1 – 3 mg/dl</i>	<i>0,5 – 1 l/j</i>
<i>Grade II</i>	<i>25 – 50% SC</i>	<i>3 – 6 mg/dl</i>	<i>1 – 1,5 l/j</i>
<i>Grade III</i>	<i>érythrodermie</i>	<i>6 – 15 mg/dl</i>	<i>> 1,5 l/j</i>
<i>Grade IV</i>	<i>épidermolyse bulbeuse</i>	<i>> 15 mg/dl</i>	<i>douleurs abdominales sévères ou hémorragies</i>

SC : surface corporelle

La **GVHD chronique** survient plus de 100 jours après la greffe et est souvent mais pas systématiquement précédée d'une GVHD aiguë. Elle atteindra aussi la peau et les muqueuses (zones d'hypo- ou hyperpigmentation, sclérose, érythème, syndrome sec buccal et oculaire) et le foie (cytolyse, cholestase, voire ictère). Elle peut également se manifester par des phénomènes auto-immuns (avec présence d'auto-anticorps) et un tableau de sclérodermie ainsi qu'une bronchiolite oblitérante avec pneumopathie obstructive.

Il faut savoir que l'agression du greffon a un effet positif, à savoir l'éradication des cellules malignes encore présentes. C'est l'**effet GVL** (graft versus leukemia). La recherche actuelle vise à identifier les mécanismes immunologiques responsables des effets GVHD et GVL pour parvenir à maximaliser, par une manipulation du greffon, l'effet GVL tout en minimisant l'effet GVHD.

A l'heure actuelle (17,18), un **traitement immunosuppresseur** sera administré systématiquement préventivement après la greffe et par une association de méthotrexate et d'inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus, etc.). En cas de survenue d'une GVHD aiguë, une corticothérapie (méthylprednisolone 2 mg/kg/j iv) sera prescrite ou, en cas de résistance, des globulines antithymocytes. Pour la GVHD chronique, le traitement reposera sur une association de corticoïdes et de cyclosporine, et en cas de résistance, sur l'azathioprine.

La **cyclosporine** est un puissant immunosuppresseur, inhibant l'activation de cytokines telles que l'interleukin-2. Elle s'administre par voie intraveineuse ou orale. La dose est déterminée par le dosage de la cyclosporinémie avec, comme objectif, d'atteindre une concentration de 200 à 300 mg/ml. Il faut noter que le prélèvement sanguin ne pourra jamais être réalisé par la même voie que celle servant à l'administration iv du médicament. La toxicité de la cyclosporine n'est pas négligeable : insuffisance rénale (potentialisée par le cotrimoxazole, l'acyclovir, l'amphotéricine B), hypertension artérielle (aggravée par les corticoïdes), syndrome hémolyse-urémie, convulsions, ictère hépatique.

5. Syndrome de fuite capillaire et défaillance multiviscérale

Le traitement de conditionnement et la production de cytokines lors de la GVHD entraînent une agression sur les tissus de l'hôte : les épithélia et surtout l'endothélium vasculaire. Il en résulte un syndrome de fuite capillaire (19,20) se manifestant initialement par une prise de poids répondant mal à l'administration de diurétiques (furosémide). Cette toxicité endothéliale à la base d'une microangiopathie thrombotique pourra se manifester par différentes atteintes organiques : pulmonaire (œdème lésionnel non hémodynamique, pouvant évoluer vers le SDRA), rénale (syndrome hémolyse-urémie), hépatique (VOD, GVHD aiguë), neurologique centrale (encéphalopathie). Infections, hémorragies sur troubles de coagulation, effets médicamenteux

toxiques pourront majorer ces diverses atteintes. Il pourra en résulter un syndrome de défaillance multiviscérale (21) de mauvais pronostic mais qu'il convient de réanimer (22). Un syndrome de fuite capillaire peut se voir en oncologie dans d'autres circonstances, elles sont abordées dans le chapitre sur les complications hémodynamiques.

Références

1. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091–101.
2. Jouet J-P. Principes et règles du don de moelle osseuse et de cellules souches issues du sang périphérique. *Rev Prat*. 2008;(58):2105–10.
3. Mohty M. Pratique de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Prat*. 2008;58:2111–22.
4. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1628–33.
5. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Sorrow M, Diaconescu R, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(0732-183X):1993–2003.
6. Berghmans T, Sculier JP. Myelosuppression and infective complications. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC, editors. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 575–89.
7. Cordonnier C, Pautas C, Kuentz M, Maitre B, Maury S. Complications pulmonaires précoces des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Mal Respir*. 2007 Apr;24(0761-8425 (Print)):523–34.
8. Bergeron A, Feuillet S, Meignin V, Socie G, Tazi A. Les complications pulmonaires tardives non infectieuses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Mal Respir*. 2008 Feb;25(0761-8425 (Print)):173–83.
9. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2007 May;29(0903-1936 (Print)):1007–19.
10. Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018 Sep;44(9):1483–92.
11. Biard L, Darmon M, Lemiale V, Mokart D, Chevret S, Azoulay E, et al. Center Effects in Hospital Mortality of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies*. *Crit Care Med*. 2019 Jun;47(6):809–16.
12. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2167–79.

13. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2565–79.
14. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009 May;373(9674):1550–61.
15. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1990 Aug 2;323(0028–4793):315–21.
16. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004 Nov 1;101(0008-543X):1936–46.
17. Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transpl*. 1997 Mar;19(0268–3369):577–600.
18. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transpl*. 2001 Jul;28(0268–3369):121–9.
19. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transpl*. 1996 Jul;18(0268–3369):177–84.
20. Nurnberger W, Willers R, Burdach S, Gobel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *AnnHematol*. 1997 May;74(0939–5555):221–4.
21. Haire WD, Ruby EI, Gordon BG, Patil KD, Stephens LC, Kotulak GD, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow transplantation. *JAMA*. 1995 Oct 25;274(0098–7484):1289–95.
22. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thierry G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *JClinOncol*. 2006 Feb 1;24(1527-7755 (Electronic)):643–9.