

Le greffé de cellules souches hématopoïétiques en réanimation

Greffe de cellules souches et réanimation

Avancée majeure de la fin du 20^{ème} siècle dans le traitement des affections hématologiques malignes, la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques et son régime de conditionnement peuvent s'accompagner de **complications très sévères**

Définition et types

Les types de greffe de cellules souches

- Greffes de cellules souches circulantes
- Greffes de moelle osseuse

- Greffes autologues
- Greffes syngéniques
- Greffes allogéniques
 - Familiale (fratrie) : géno-identique, c-à-d identité pour 6 AG de classe I (A,B,Cw) et 6 AG de classe II (DRB1, DQB1, DPB1)
 - Non familiale
 - Phéno-identique (très rare)
 - Haplo-identique : donneur semi-identique
 - Avec un certain degré d'incompatibilité – mismatch – HLA
 - À partir de sang placentaire

Autogreffes

- Essentiellement à partir de cellules souches circulantes CD34+
- Mobilisées après chimiothérapie ou facteurs de croissance (G-CSF et/ou GM-CSF)

Allogreffes

Cellules souches hématopoiétiques (CD34+) :

- circulantes (après mobilisation par G-CSF = filgrastim ou lénograstim)
- à partir de la moelle osseuse par manipulations au laboratoire pour sélectionner (sélection positive) ou éliminer (purge) certains types de cellules, visant surtout à l'enrichir en cellules souches et à l'appauvrir en lymphocytes T impliqués dans la maladie du greffon contre l'hôte
- sang de cordon ombilical
- minitransplant (non ablatif)

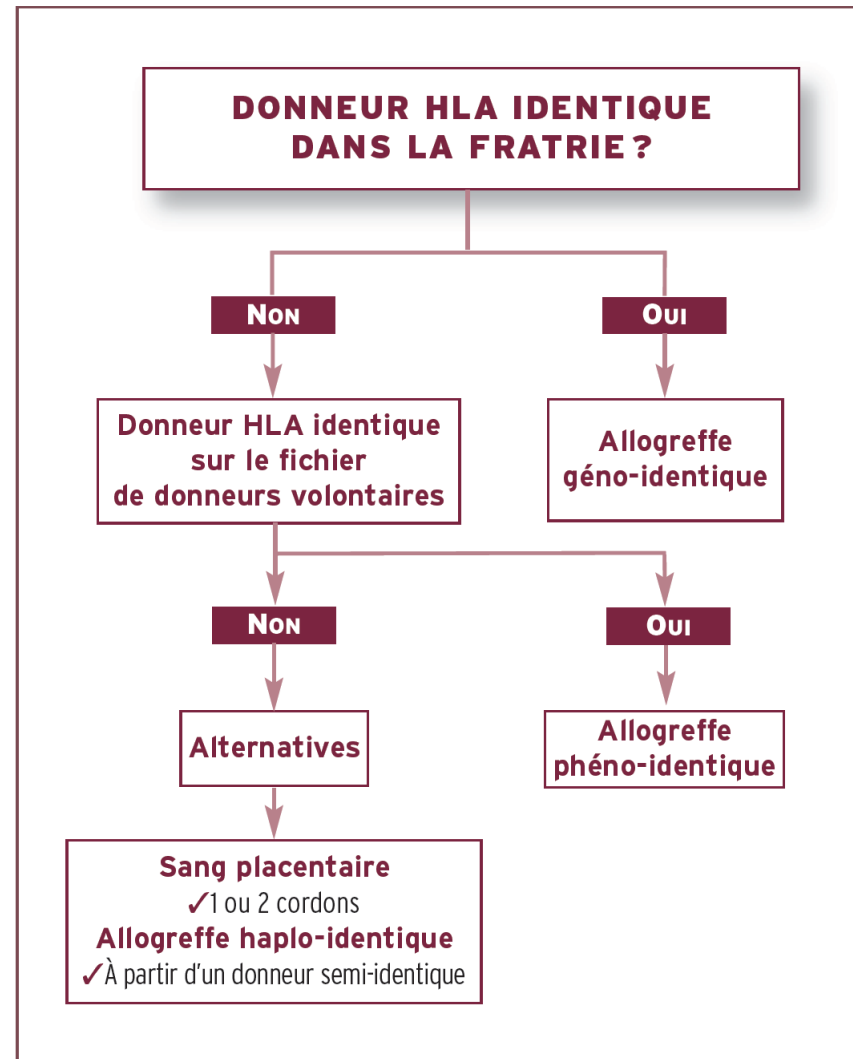


Figure 1 Choix d'un donneur pour l'allogreffe.

Intensité du conditionnement

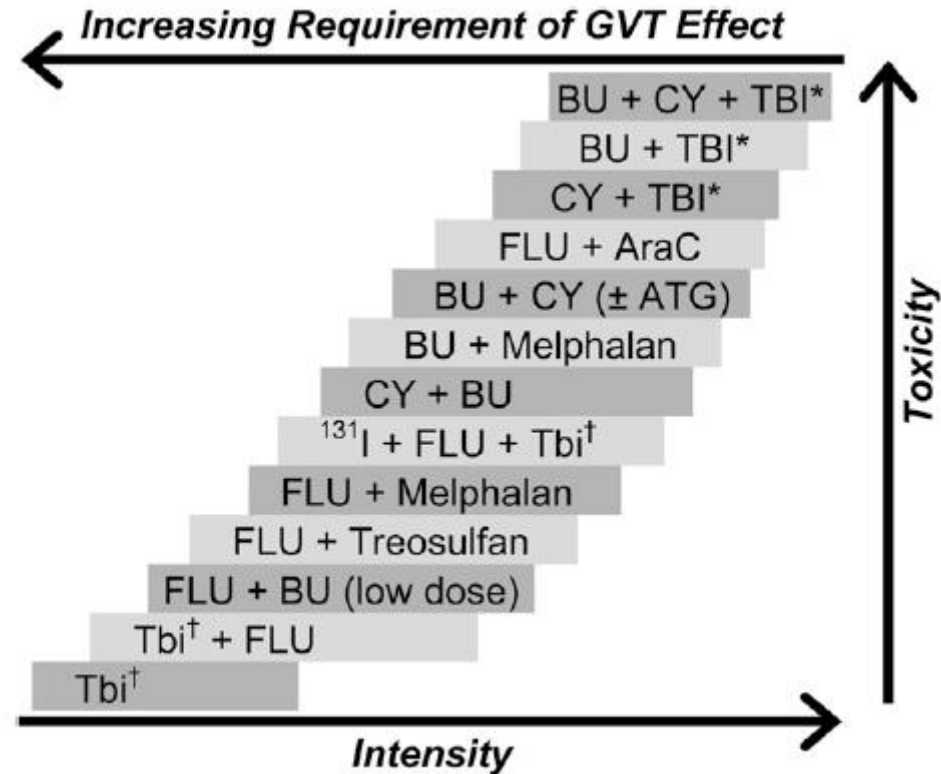


Figure 1. Selected conditioning regimens of different dose intensities. AraC,

Minitransplant

Table 1. Example of Myeloablative and Nonmyeloablative Regimens According to Commonly Used Agents and Combinations

Myeloablative (MA)*

TBI ≥ 5 Gy single dose or ≥ 8 Gy fractionated

Bu > 8 mg/kg orally or intravenous equivalent

Nonmyeloablative (NMA)†

TBI ≤ 2 Gy \pm purine analog

Flu + Cy \pm ATG

Flu + AraC + Ida

Cladribine + AraC

Total Lymphoid Irradiation + ATG

AraC indicates cytarabine; ATG, antithymocyte globulin; Bu, busulfan; Gy, grays; Cy, cyclophosphamide; Flu, fludarabine; Ida, idarubicin; TBI, total body irradiation.

Reduced-intensity regimens (RIC) are regimens that do not fit these two categories; examples of these regimens in the text.

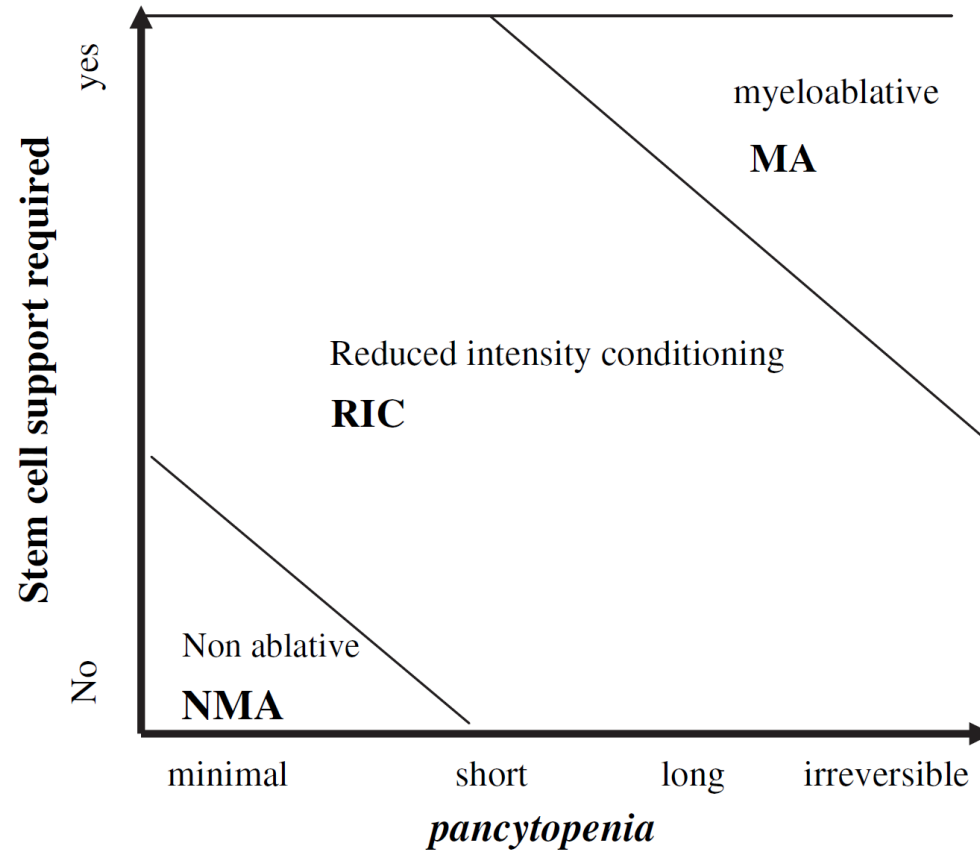


Figure 1. Classification of conditioning regimens in 3 categories, based on duration of pancytopenia and requirement for stem cell support. Myeloablative regimens (MA) produce irreversible pancytopenia and require stem cell support. Non myeloablative regimens (NMA) produce minimal pancytopenia and does not require stem cell support. Reduced intensity regimens (RIC) are regimens which can not be classified as MA nor NMA.

Les indications

Autogreffes : indications

- Tumeurs hématologiques: leucémies, myélome, lymphomes
- Tumeurs solides (?) : testiculaires, neuroblastome

Allogreffes : indications

- Maladies non malignes (maladies congénitales)
- Maladies malignes
 - LAM, LAL
 - LMC
 - syndromes myélodysplasiques
 - lymphomes, myélomes, LLC

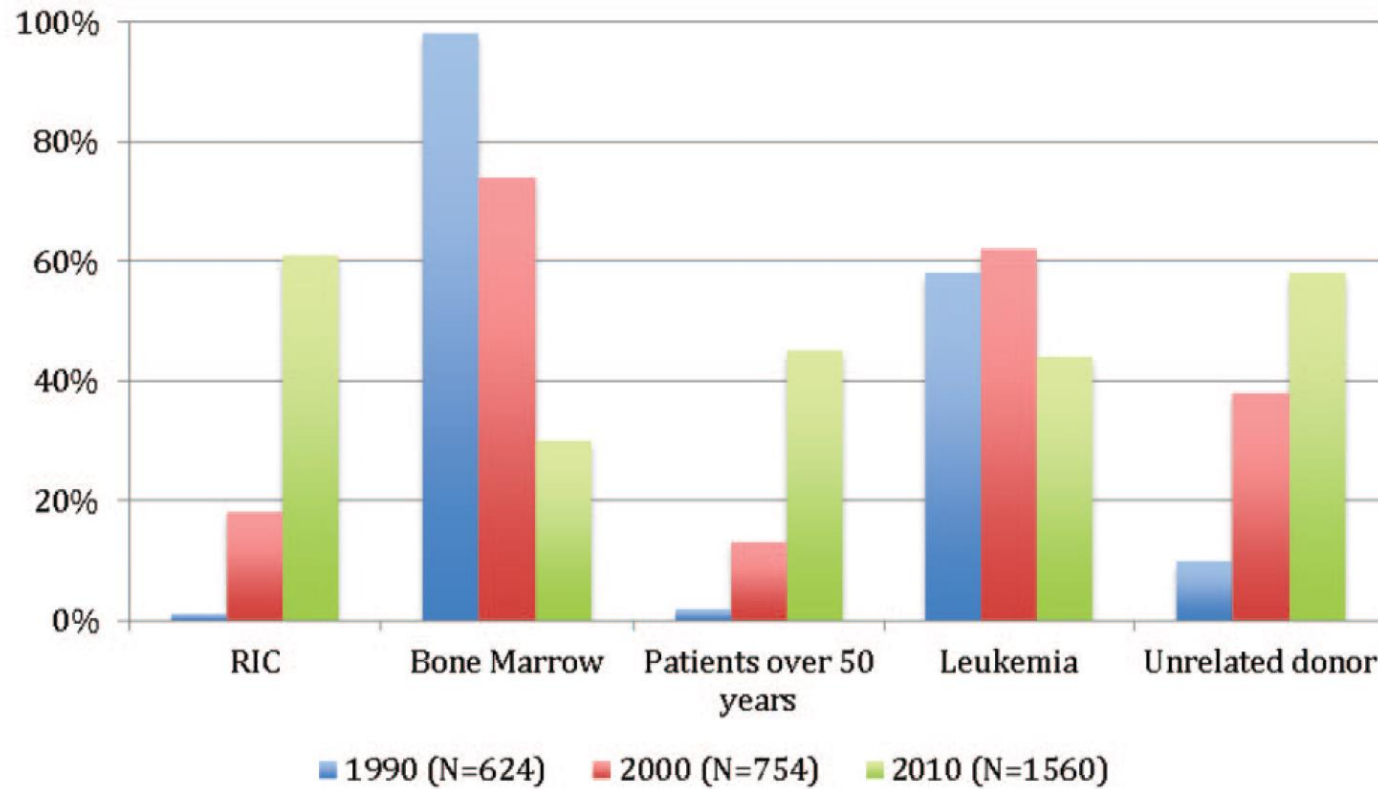


Figure 1. Trends in allo-HSCT in France over a 20-year period. Data are from the registry of the Societe Française de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

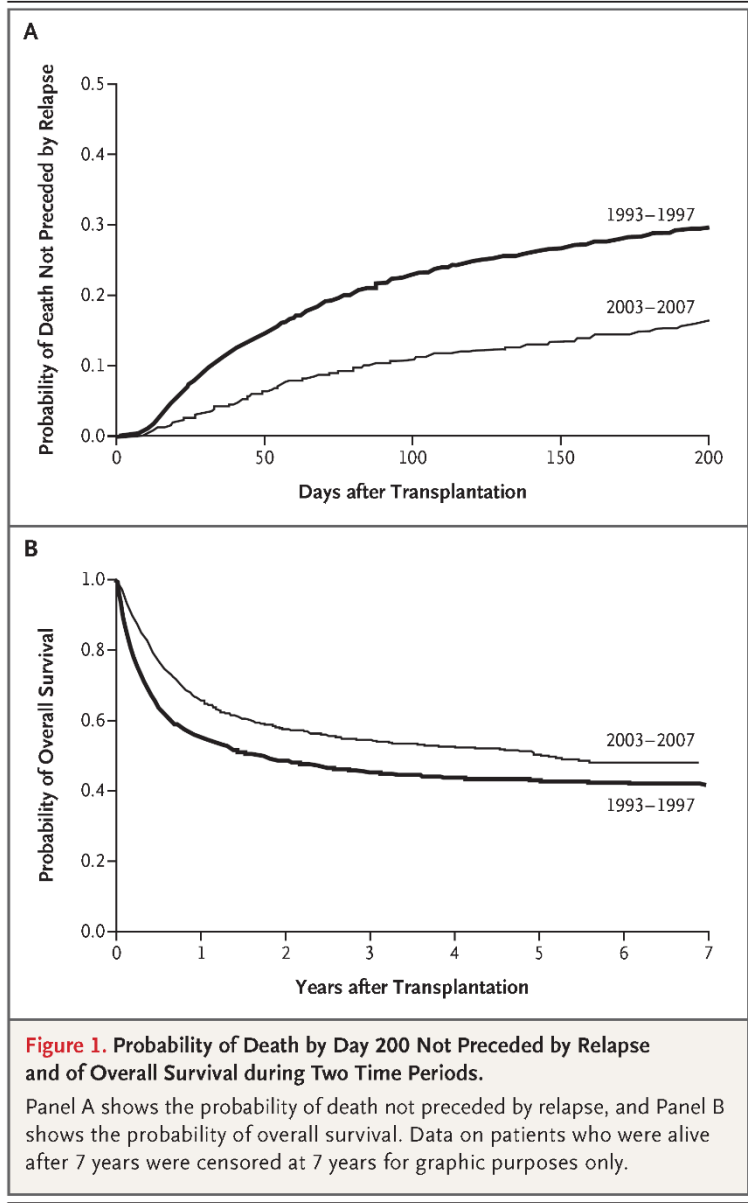
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 25, 2010

VOL. 363 NO. 22

Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell
Transplantation

Ted A. Gooley, Ph.D., Jason W. Chien, M.D., Steven A. Pergam, M.D., M.P.H., Sangeeta Hingorani, M.D., M.P.H.,
Mohamed L. Sorrow, M.D., Michael Boeckh, M.D., Paul J. Martin, M.D., Brenda M. Sandmaier, M.D.,
Kieren A. Marr, M.D., Frederick R. Appelbaum, M.D., Rainer Storb, M.D., and George B. McDonald, M.D.



Les techniques

Autogreffes: technique

- Prélévée chez le malade au moment où le volume tumorale est faible (moelle) ou après stimulation de la moelle osseuse par chimiothérapie ou facteurs de croissance (cellules souches circulantes)
- Greffon congelé et cryoconservé
- Réinfusion après conditionnement



Greffe allogénique : technique classique (myéloablative)

- **Conditionnement:**
 - triple objectif: détruire moelle du patient, détruire les cellules malignes, induire une immunodépression (éviter rejet)
 - irradiation corporelle totale (10Gy) + CPA HD et/ou AraC-melphalan HD, VP16, thiotépa ... **ou** busulfan (sans TBI)
- **Administration du greffon** (frais ou congelé)
- **Réanimation hématologique** : phase d'aplasie médullaire
 - facteurs de croissance, transfusions, flux laminaire antibiotiques
 - + traitement immunosuppresseur

Variante : minitransplant (greffe non myéloablative)

- On table sur l'effet GVT (graft versus tumour)
- Conditionnement léger : petite TBI, fludarabine...

Les complications

Complications greffe allogénique

INFECTIEUSES

- **Aplasie** (1er mois) : levures, HSV, Staph, Strepto, BGN
- **GVHD aiguë** (2è et 3è mois) : P jiroveci, CMV, aspergillus
- **GVHD chronique** (après J100) : aspergillus, toxoplasmose, HZV, pneumocoque, Haemophilus

NON INFECTIEUSES

- **Rejet de greffe** (rare)
- **GHVD**
- **Précoces** : cystite hémorragique, mucite, OPH, syndrome de fuite capillaire, hémorragie alvéolaire, maladie veino-occlusive hépatique, syndrome de prise de greffe (fièvre, infiltrats pulmonaires, prise poids, diarrhée)
- **plus tardives**: pneumopathie idiopathique, microangiopathie thrombotique
- **tardive (après 3 mois)**: bronchiolite oblitérante

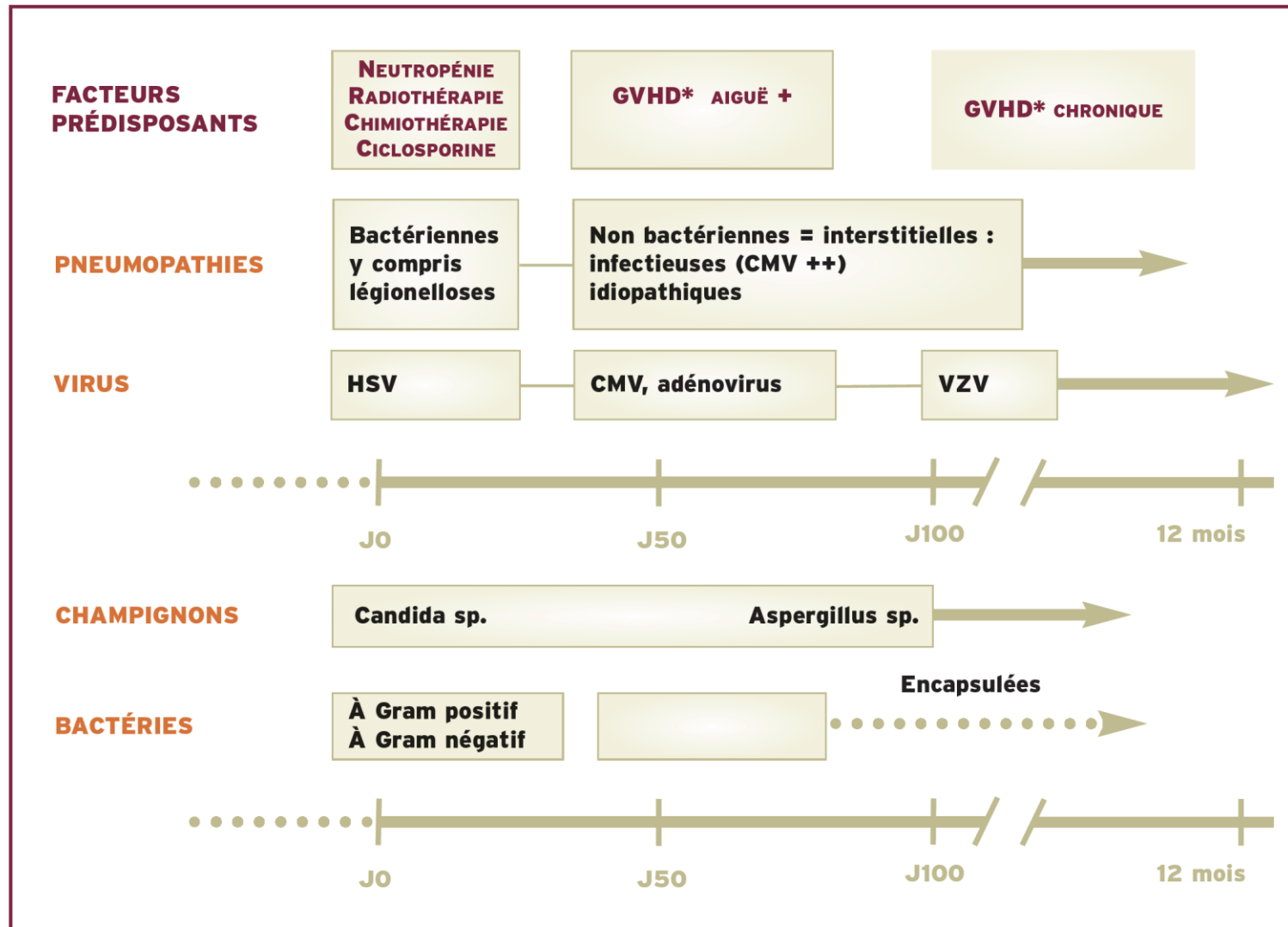


Figure 2 Chronologie théorique des principales complications infectieuses observées après allogreffe, en fonction du délai par rapport à l'infusion du greffon. **CMV** : cytomégalovirus; **GVHD** : réaction du greffon contre l'hôte; **HSV** : virus *Herpes simplex*; **VZV** : virus de la varicelle et du zona.

Principales complications observées dans l'allogreffe

ORGANE/COMPLICATIONS

→ Peau

- Érythème puis hyperpigmentation post-ICT
- GVHD aiguë (<3mois)
- GVHD chronique (>3mois)
- Toxidermie médicamenteuse

→ Foie

- GVHD aiguë (<3mois)
- GVHD chronique (>3mois)
- Maladie veino-occlusive

→ Tube digestif

- GVHD aiguë (<3mois)
- GVHD chronique (>3mois)

→ Poumon

- Pneumopathie infectieuse
- Pneumopathie interstitielle
- BOOP (GVHD chronique)
- Maladie veino-occlusive pulmonaire
- Pneumopathie immunoallergique au méthotrexate
- Hémorragie intra-alvéolaire

→ Muqueuses

- Mucite
- GVHD chronique

→ Rein

- Néphrotoxicité du conditionnement ou de certains médicaments
- Syndrome de lyse
- Maladie sérique
- Microangiopathie thrombotique

→ Cœur

- Troubles du rythme
- Insuffisance cardiaque

→ Thyroïde

- Insuffisance thyroïdienne périphérique

→ Œil

- Cataracte
- Syndrome sec (GVHD chronique)

→ Vessie

- Cystite hématurique

→ Sang

- Hémolyse

→ Tumeurs secondaires

- Lymphoproliférations liées à l'EBV
- Cancers solides secondaires (liés à l'immunosuppression au long cours)

Greffes allogéniques à l'USI

Expérience de l'école de médecine de Hanovre (Allemagne) entre janvier 2000 et décembre 2013.

Intensive Care Med (2018) 44:1483–1492
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>

ORIGINAL

Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients



Catherina Lueck^{1,5}, Michael Stadler¹, Christian Koenecke¹, Marius M. Hoepfer², Elke Dammann¹, Andrea Schneider³, Jan T. Kielstein⁴, Arnold Ganser¹, Matthias Eder¹ and Gernot Beutel^{1,5*}

© 2018 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature and ESICM

Après la transplantation, 330 patients sur 942 (35%) ont été admis en unité de soins intensifs.

Table 1 Baseline characteristics

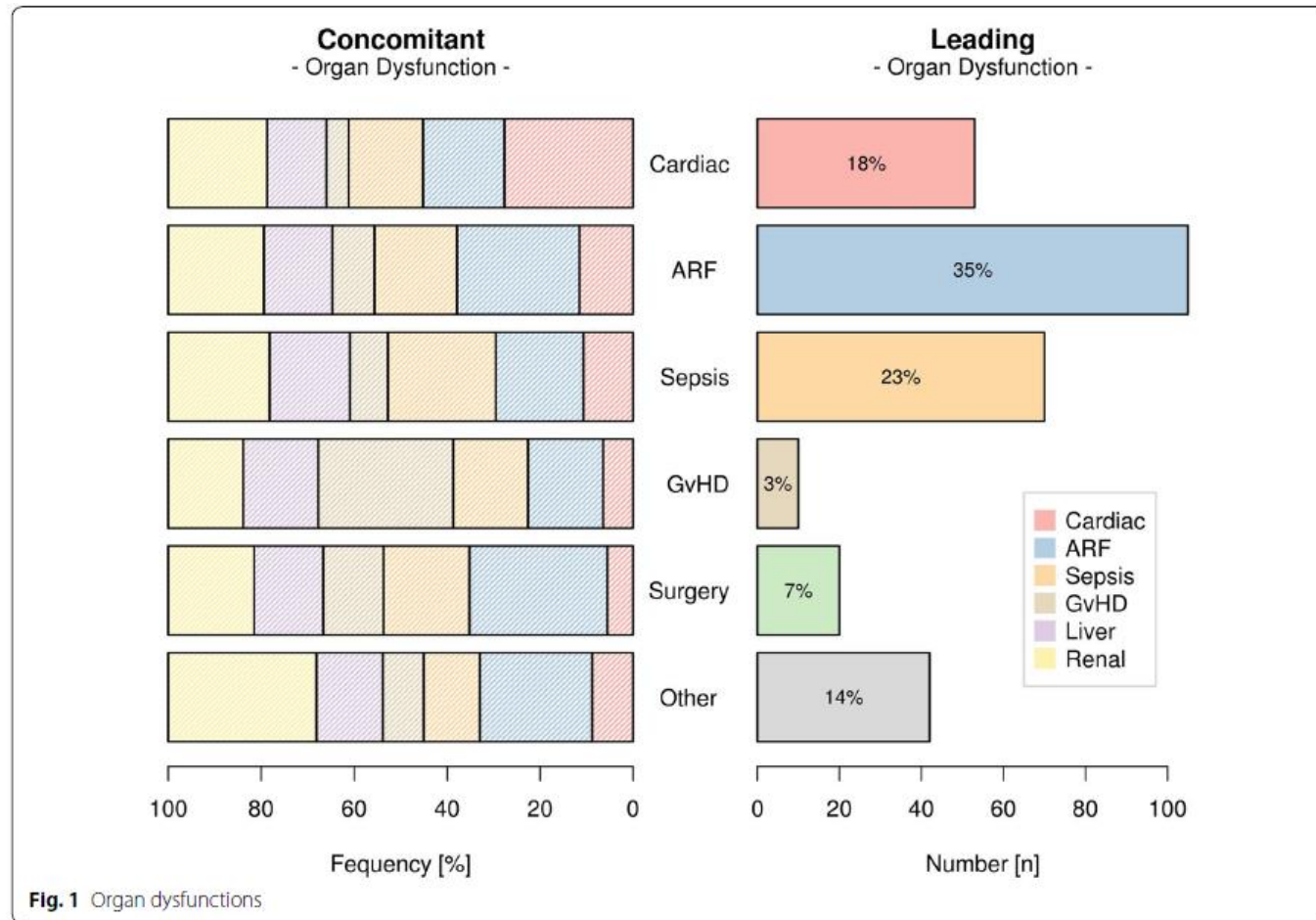
	All (n = 942)	ICU (n = 330)	Non-ICU (n = 612)	p value (univariate)	p value (multivariate)
Age at time of HSCT, median (IQR)	50.0 (37–58)	51.0 (36–59)	49.0 (38–58)	0.667	
Male patients, n (%)	539 (57.2)	187 (56.7)	352 (57.5)	0.855	
Underlying disease, n (%)				0.407	
AML/MDS	517 (54.9)	170 (51.5)	347 (56.7)		
Lymphoid diseases	205 (21.8)	79 (23.9)	126 (20.6)		
CML/MPN	130 (13.8)	46 (13.9)	84 (13.7)		
Multiple myeloma	44 (4.7)	16 (4.8)	28 (4.6)		
Aplastic anemia	27 (2.9)	6 (1.8)	21 (3.4)		
Other	19 (2.0)	13 (3.9)	6 (1.0)		
Disease in remission at HSCT, n (%)	458 (48.6)	149 (45.2)	309 (50.5)	0.135	
Months between ID and HSCT, median (IQR)	9 (4–25)	11 (5–28)	9 (4–24)	0.036	
No. of allogeneic HSCT, n (%)				0.067	
1	909 (96.5)	313 (94.8)	596 (97.4)		
≥ 2	33 (3.5)	17 (5.2)	16 (2.6)		
Karnofsky scoring at transplantation, n (%)				0.005	0.005
≥ 80%	890 (94.5)	302 (91.5)	588 (96.1)		
< 80%	52 (5.5)	28 (8.5)	24 (3.9)		
Donor type, n (%)				0.022	0.021
Matched	756 (80.3)	251 (76.1)	505 (82.5)		
Mismatched	186 (19.7)	79 (23.9)	107 (17.5)		
Source of stem cells, n (%)				0.162	
PBSC	829 (88.1)	286 (86.7)	543 (88.7)		
Bone marrow	103 (10.9)	38 (11.5)	65 (10.6)		
Cord blood	9 (0.9)	6 (1.8)	3 (0.5)		
PBSC + bone marrow	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)		
Conditioning regime, n (%)				0.554	
Myeloablative	367 (39.0)	124 (37.6)	243 (39.7)		
RIC	575 (61.0)	206 (62.4)	369 (60.3)		

AML acute myeloid leukemia, CML chronic myeloid leukemia, EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, ICU intensive care unit, ID initial diagnosis, MDS myelodysplastic syndrome, MPN myeloproliferative neoplasm, PBSC peripheral blood stem cells, RIC reduced intensity conditioning

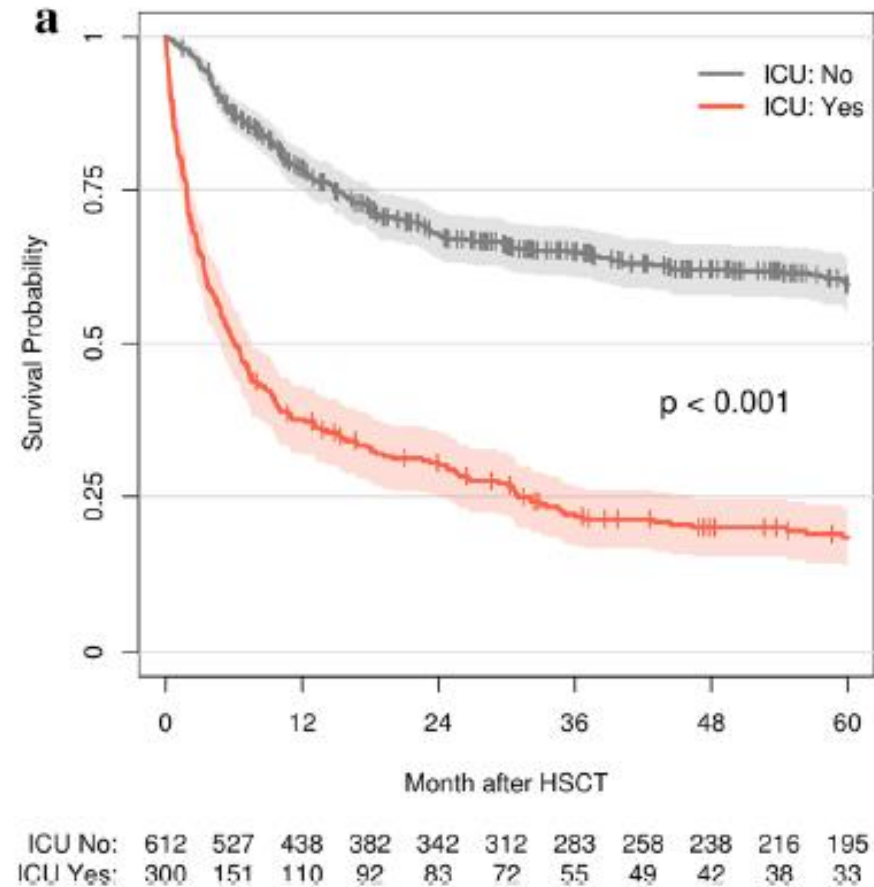
330 admissions

- Délai médian entre la greffe et l'admission à l'USI : 77 (16–300) jours.
- Causes d'admission:
 - IRespA 35% (n = 105)
 - sepsis sévère 23% (n = 70)
 - événements cardiaques (dysrythmie, décompensation, infarctus) 18% (n = 53)
 - autres complications (telles qu'une lésion rénale aiguë, des saignements et une altération de la conscience) 14% (n = 42)
 - admission après chirurgie d'urgence : 7% (n = 20)
 - GVHD 3% (n = 10)
 - Les patients admis à l'USI après une intervention chirurgicale programmée ou après des procédures de diagnostic ont été exclus de l'analyse (n = 30).

Motifs de l'admission et dysfonctionnements d'organes concomitants pendant le séjour en USI



Chez les patients en réanimation, les taux de survie à 1, 3 et 5 ans étaient 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)

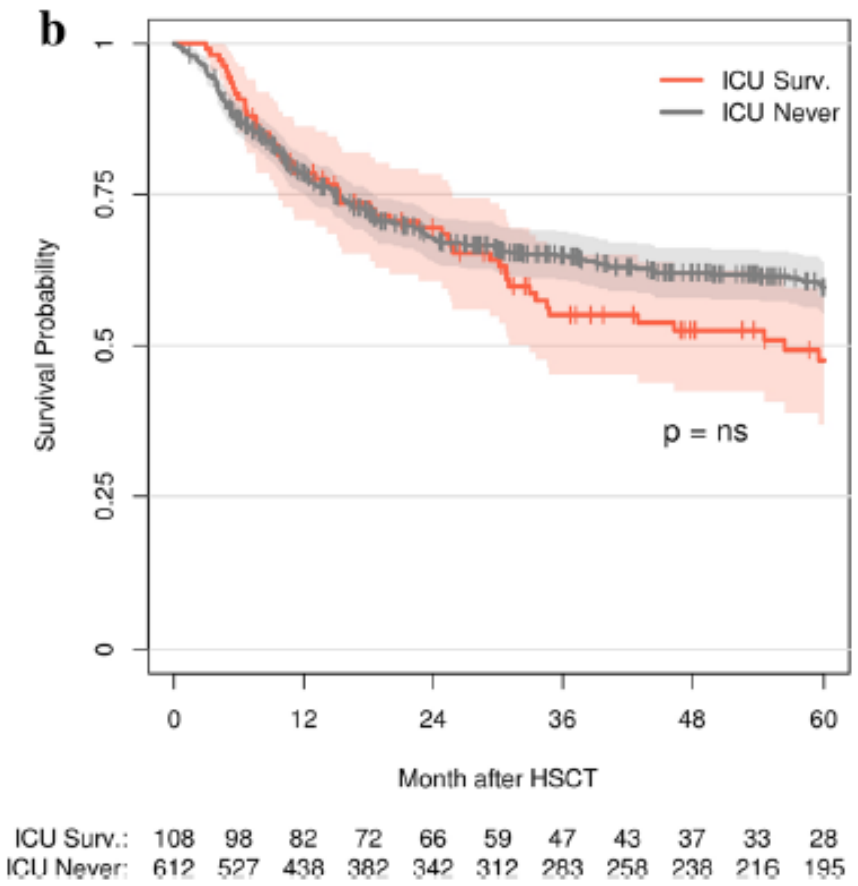


Table 2 Changes over time in ICU patients

Hematopoietic characteristics	2000–2006 (n = 117)	2007–2013 (n = 183)	p value [#]
Age at HSCT, median (IQR)	48 (34–55)	52 (39–61)	0.005
Underlying disease, n (%)			0.328
AML/MDS	55 (47.0)	105 (57.4)	
Lymphoid diseases	34 (29.1)	37 (20.2)	
CML/MPN	16 (13.7)	22 (12.0)	
Multiple myeloma	7 (6.0)	8 (4.4)	
Aplastic anemia	1 (0.9)	3 (1.6)	
Other	4 (3.4)	8 (4.4)	
Disease in remission at HSCT	53 (45.3)	82 (44.8)	1.000
Months between ID and HSCT, median (IQR)	14 (6–32)	8.5 (4–26)	0.021
Conditioning regime			0.002
Myeloablative	56 (47.9)	54 (29.5)	
RIC	61 (52.1)	129 (70.4)	
Donor type			0.065
Matched	95 (81.2)	130 (71.0)	
Mismatched	22 (18.8)	53 (29.0)	
Karnofsky scoring at transplantation, n (%)			0.004
≥ 80%	99 (84.6)	174 (95.1)	
< 80%	18 (15.4)	9 (4.9)	
ICU admission			
Age at ICU admission, median (IQR)	49 (35–56)	52 (41–62)	0.003
Days between HSCT to ICU, median (IQR)	56 (24–201)	77 (10–263)	0.683
Days between hospital and ICU admission, median (IQR)	18 (5–37)	14 (2–28)	0.004

Baisse significative du taux d'IRespA (43 à 30%, $p < 0,05$), alors que les autres causes d'admission en USI n'ont pas changé avec le temps.

ICU admission			
Age at ICU admission, median (IQR)	49 (35–56)	52 (41–62)	0.003
Days between HSCT to ICU, median (IQR)	56 (24–201)	77 (10–263)	0.683
Days between hospital and ICU admission, median (IQR)	18 (5–37)	14 (2–28)	0.004
Severity of illness at ICU admission			
Leukopenia, <i>n</i> (%)	32 (27.4)	73 (39.9)	0.150
SAPS II, median (IQR)	51 (38–61)	47.5 (36–63)	0.413
APACHE II, median (IQR)	22 (19–27)	21 (17–26)	0.209
Main reasons for ICU admission			
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	50 (42.7)	55 (30.1)	0.03
Sepsis, <i>n</i> (%)	22 (18.8)	48 (26.2)	0.18
Cardiac events, <i>n</i> (%)	14 (12.0)	39 (21.3)	0.06
GvHD, <i>n</i> (%)	4 (3.4)	6 (3.3)	1.0
Emergency operative procedure	9 (7.7)	11 (6.0)	0.74
Other, <i>n</i> (%)	18 (15.4)	24 (13.1)	0.70
Life sustaining therapies			
NIV, <i>n</i> (%)	37 (31.6)	58 (31.7)	1.000
IMV, <i>n</i> (%)	61 (52.1)	72 (39.3)	0.039
Vasopressor, <i>n</i> (%)	73 (62.4)	117 (63.9)	0.887
RRT, <i>n</i> (%)	47 (40.2)	67 (36.8)	0.645
GvHD at ICU admission			
No GvHD	69 (60.5)	120 (72.3)	0.088
aGvHD	27 (23.7)	24 (14.6)	
Grade III–IV	19 (70.4)	20 (83.3)	
Steroid-refractory	11 (40.7)	16 (66.7)	
cGvHD	18 (15.8)	22 (13.3)	

Au fil du 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 ($p < 0,01$)

Hematopoietic characteristics	2000–2006 (n = 117)	2007–2013 (n = 183)	p value [#]
Survival			
ICU survival (first admission)	52 (44.4)	110 (60.1)	0.009
Hospital survival	30 (25.6)	78 (42.6)	0.004
Survival after ICU admission			0.002
1-year survival	16 (13.7)	60 (32.4)	
3-year survival	13 (11.1)	47 (23.1)	

AML acute myeloid leukemia, APACHE II acute physiology and chronic health evaluation II, CML chronic myeloid leukemia, (a/c)GvHD (acute/chronic) graft-vs-host disease, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, ICU intensive care unit, ID initial diagnosis, IMV invasive mechanical ventilation, MDS myelodysplastic syndrome, MPN myeloproliferative neoplasm, NIV non-invasive ventilation, PBSC peripheral blood stem cells, RIC reduced intensity conditioning, RRT renal replacement therapy, SAPS II simplified acute physiology score II

[#] Univariate analysis

Principales leçons à retenir

- La principale raison d'admission en soins intensifs pour les bénéficiaires de la GCSC reste l'insuffisance respiratoire aiguë, bien qu'elle ait récemment diminué en fréquence.
- 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 réa.
- La survie à long terme des patients greffés après leur sortie de l'hôpital est encourageante et comparable à celle des patients ne bénéficiant pas de soins intensifs.

Intensive Care Med (2018) 44:1483–1492
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>

ORIGINAL



Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients

Catherina Lueck^{1,2}, Michael Stadler¹, Christian Koenecke¹, Marius M. Hoepfer², Elke Dammann¹, Andrea Schneider³, Jan T. Kielstein⁴, Arnold Ganser¹, Matthias Eder¹ and Genot Beutel^{1,5*}

© 2018 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature and ESCM

Abstract

Purpose: Intensive care unit (ICU) admission of allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients is associated with relatively poor outcome. Since longitudinal data on this topic remains scarce, we analyzed reasons for ICU admission as well as short- and long-term outcome of critically ill HSCT recipients.

Methods: A total of 942 consecutive adult patients were transplanted at Hannover Medical School from 2000 to 2013. Of those, 330 patients were at least admitted once to the ICU and included in this retrospective study. To analyze time-dependent improvements, we separately compared patient characteristics as well as reasons and outcome of ICU admission for the periods 2000–2006 and 2007–2013.

Results: The main reasons for ICU admission were acute respiratory failure (ARF) in 35%, severe sepsis/septic shock in 23%, and cardiac problems in 18%. ICU admission was clearly associated with shortened survival ($p < 0.001$), but survival of ICU patients after hospital discharge reached 44% up to 5 years and was comparable to that of non-ICU HSCT patients. When ICU admission periods were compared, patients were older (48 vs. 52 years; $p < 0.005$) and the percentage of ARF as leading cause for ICU admission decreased from 43% in the first to 30% in the second period. Over time ICU and hospital survival improved from 44 to 60% ($p < 0.01$) and from 26 to 43% ($p < 0.01$), respectively. The 1- and 3-year survival rate after ICU admission increased significantly from 14 to 32% and from 11 to 23% ($p < 0.01$).

Conclusions: Besides ARF and septic shock, cardiac events were especially a major reason for ICU admission. Both short- and long-term survival of critically ill HSCT patients has improved significantly in recent years, and survival of HSCT recipients discharged from hospital is not significantly affected by a former ICU stay.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, Intensive care, Outcome, Respiratory failure

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is increasingly used as curative treatment of

malignant and non-malignant hematologic diseases [1]. Nonetheless, this therapy entails life-threatening complications, mainly because of treatment-related toxicity and opportunistic infections, leading to intensive care unit (ICU) admission in 15–40% [2–9]. In the 1980s, ICU outcome in allogeneic HSCT recipients was dismal with mortality rates up to 90% [2, 8]. However, data analysis were mostly based on small cohorts with retrospective design [2, 6, 8, 9], mixed populations including

*Correspondence: beutel.genot@gmh-hannover.de

¹Departments for Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany
Full author information is available at the end of the article

Impact de l'expérience du centre sur la mortalité

Center Effects in Hospital Mortality of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies*

Lucie Biard, MD, PhD^{1,2,3}; Michaël Darmon, MD, PhD^{2,3,4}; Virginie Lemiale, MD⁴;
Djamel Mokart, MD, PhD⁵; Sylvie Chevret, MD, PhD^{1,2,3}; Elie Azoulay, MD, PhD^{2,3,4};
Matthieu Resche-Rigon, MD, PhD^{1,2,3}

Objectives: We aimed to investigate center effects on hospital mortality of ICU patients with hematologic malignancies and to explore interactions between center and patients characteristics.

Design: Multicenter prospective cohort.

Setting: Seventeen ICUs across France and Belgium.

Patients: One-thousand eleven patients with hematologic malignancies hospitalized in ICUs.

Interventions: Reanalysis of the original data using state-of-the-art statistical methods with permutation procedures for testing multiple random effects.

Measurements and Main Results: Average crude mortality was 39% and varied from 11% to 58% across centers. There was a significant center effect on the mean hospital mortality, after adjustment on individual prognostic factors ($p < 0.001$; median adjusted odds ratio for center effect 1.57 [interquartile range,

1.24–2.18]). There was also a quantitative interaction between center and the effect of the Sequential Organ Failure Assessment score: higher scores were associated with higher mortality (odds ratio for 1 point = 1.24 on average; 95% CI, 1.15–1.33) but with a magnitude that depended on center ($p = 0.028$).

Conclusions: Between-center heterogeneity in hospital mortality was confirmed after adjustment for individual prognostic factors. It was partially explained by center experience in treating oncology patients. Interestingly, center effect was similar in magnitude to that of known mortality risk factors. (*Crit Care Med* 2019; 47:809–816)

Key Words: center effect; hematology; intensive care; outcome; quality of healthcare

TABLE 2. Multivariate Model for Hospital Mortality, Without Center Effects (Left) and With Center Effects on Crude Hospital Mortality and on the Effect of the Sequential Organ Failure Assessment Score (Right)

Variable	Model Without Center Effects		Model With Center Effects	
	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
Prognostic factors				
Poor performance status	1.58 (1.06–2.34)	0.023	1.81 (1.17–2.79)	0.007
Charlson comorbidity index	1.13 (1.06–1.21)	0.0004	1.14 (1.06–1.22)	0.0005
Recipients of bone marrow transplant/ hematopoietic stem cell transplant	2.18 (1.33–3.57)	0.002	2.13 (1.28–3.56)	0.004
Complete or partial remission	0.63 (0.42–0.95)	0.026	0.62 (0.4–0.96)	0.032
Time from hospital to ICU admission < 24 hr	0.70 (0.51–0.96)	0.028	0.69 (0.49–0.96)	0.027
SOFA score at admission (standardized)	1.21 (1.16–1.27)	< 0.0001	1.24 (1.15–1.33)	< 0.0001
Admission after cardiac arrest	2.63 (1.00–6.97)	0.051	2.36 (0.88–6.36)	0.089
Admission for acute respiratory failure	1.34 (0.94–1.90)	0.10	1.34 (0.93–1.94)	0.12
Organ infiltration by the malignancy	1.94 (1.23–3.07)	0.005	2.09 (1.29–3.38)	0.003
Invasive pulmonary aspergillosis	1.97 (1.03–3.76)	0.039	2.06 (1.06–4)	0.032
Center				< 0.001
Center on baseline mortality	N/A	N/A	N/A	< 0.001
Center × SOFA	N/A	N/A	N/A	0.028

N/A = not applicable, OR = odds ratio, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

La maladie du Greffon contre l'Hôte

- GVHD
- Graft versus Host Disease

Définition

= survient lorsque le receveur est incapable de rejeter une greffe allogénique par déficit immunitaire pathologique ou consécutif à l'immunosuppression et si le greffon contient des lymphocytes T

Conditions nécessaires

- Différence d'histocompatibilité entre donneur et receveur
- Présence de cellules immunocompétentes dans le greffon capables de réagir contre les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte
- Impossibilité du receveur de rejeter la greffe

Effet GVT

= Graft versus Tumour

contribution de la greffe à éradiquer les cellules malignes

Le tableau clinique

- **GVHD aiguë**: dans les **100 jours** suivant la greffe (entre 2 et 5 semaines habituellement)
- **GVHD chronique**: apparaît plus de 100 jours après la greffe, souvent mais pas systématiquement précédée d'une GVHD aiguë

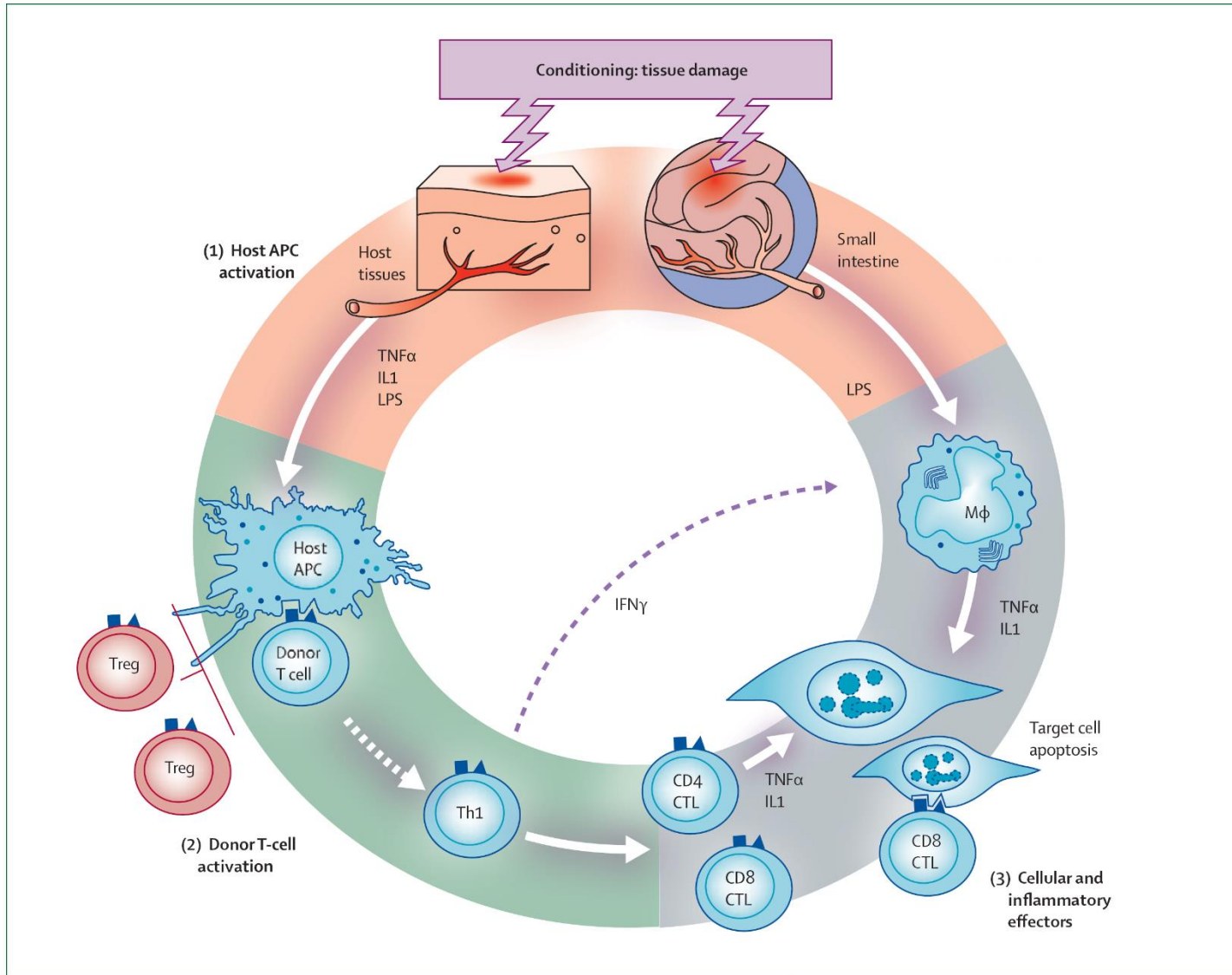


Figure 3: Pathophysiology of acute GVHD

IL 1=interleukin 1. $IFN\ \gamma$ =interferon γ . LPS=lipopolysaccharide. Treg=regulatory T cell. Th1=T-helper 1 cell. CTL=cytotoxic T lymphocyte.

GVHD aiguë

<i>Grade</i>	<i>Peau</i>	<i>Foie</i>	<i>Tube digestif</i>
<i>variable</i>	rash	ictère:bilirubine	diarrhée
<i>I</i>	< 25% SC	1-3 mg/dl	0,5-1 l/j
<i>II</i>	25-50% SC	3-6 mg/dl	1-1,5 l/j
<i>III</i>	érythro- dermie	6-15 mg/dl	>1,5 l/j
<i>IV</i>	épidermo- lyse bulleuse	> 15 mg/dl	douleurs abdominales sévères ou hémorragies





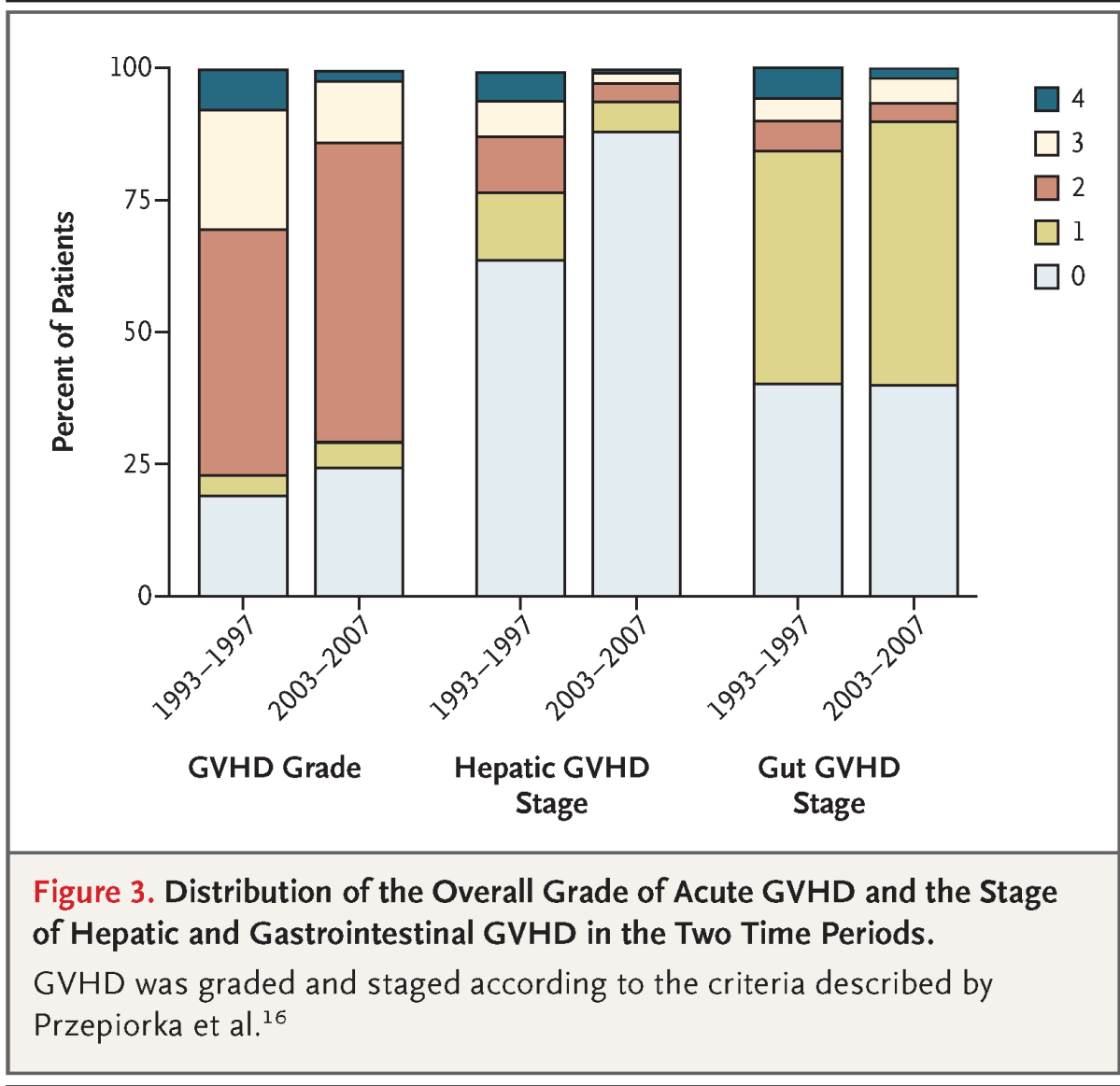
Figure 1: Acute GVHD of the skin (grade I)





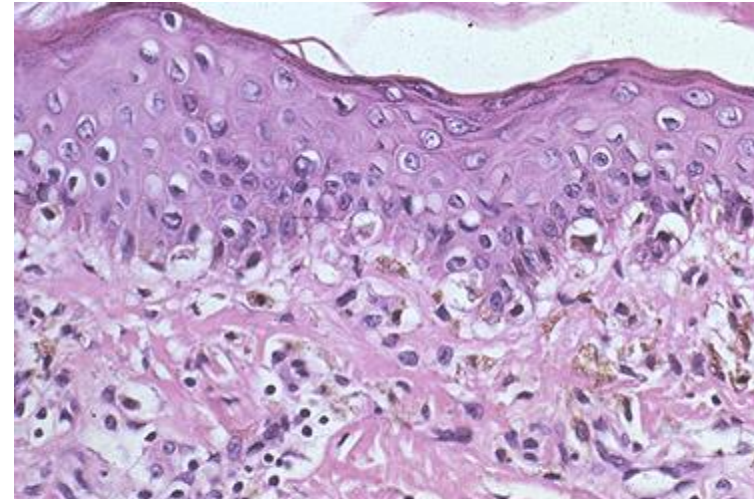


GVHD hépatique

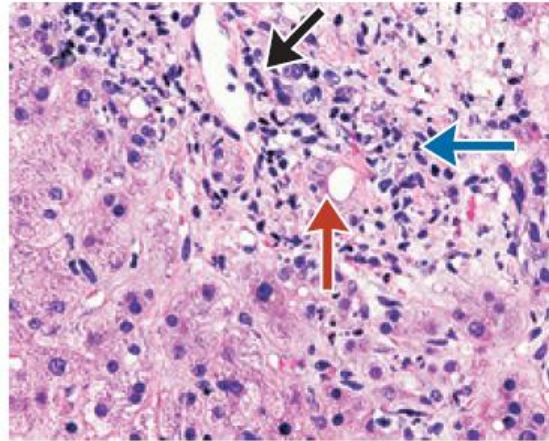


Diagnostic: biopsie

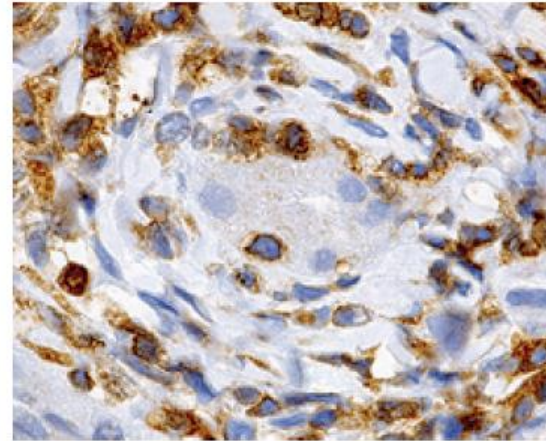
- Cutanée: foyers de nécrose, vacuolisation des cellules basales de l'épiderme, œdème et infiltration du sous-épiderme, présence habituelle de lymphocytes T CD8+
- Hépatique: foyers de nécrose éosinophiles, destruction canaux biliaires, hypertrophie des cellules de Küpffer, infiltrats lymphocytaires péri-biliaires



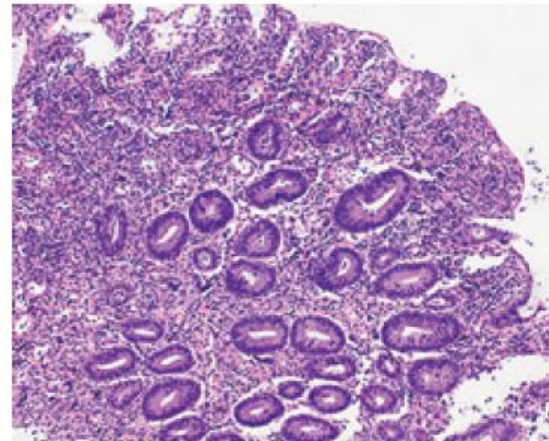
F Liver-Biopsy Specimen of Bile Ducts



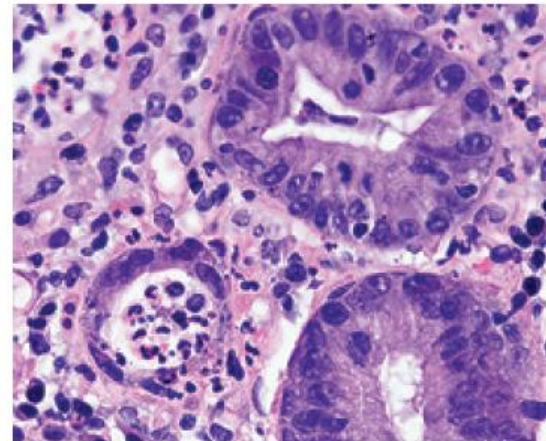
G Liver-Biopsy Specimen of Lymphocyte Infiltration



H Colon-Biopsy Specimen of Mucosal Surface Destruction



I Colon-Biopsy Specimen of Apoptosis



GVHD chronique

Skin

Dyspigmentation, new-onset alopecia, poikiloderma, lichen planus-like eruptions, or sclerotic features

Nails

Nail dystrophy or loss

Mouth

Xerostomia, ulcers, lichen-type features, restrictions of mouth opening from sclerosis

Eyes

Dry eyes, sicca syndrome, cicatricial conjunctivitis

Muscles, fascia, joints

Fasciitis, myositis, or joint stiffness from contractures

Female genitalia

Vaginal sclerosis, ulcerations

Gastrointestinal tract

Anorexia, weight loss, oesophageal web or strictures

Liver

Jaundice, transaminitis

Lungs

Restrictive or obstructive defects on pulmonary function tests, bronchiolitis obliterans, pleural effusions

Kidneys

Nephrotic syndrome (rare)

Heart

Pericarditis

Marrow

Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia

- Peau et muqueuses: zones d'hypo- ou hyperpigmentation, sclérose, érythème, syndrome sec buccal et oculaire
- Foie: cytolysse, cholostase, voire ictère
- Malabsorption avec diarrhée chronique
- Phénomènes auto-immuns (avec auto-AC) et tableau de **sclérodermie** (atteinte articulaire), myasthénie, polymyosite
- Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie obstructive



a



b



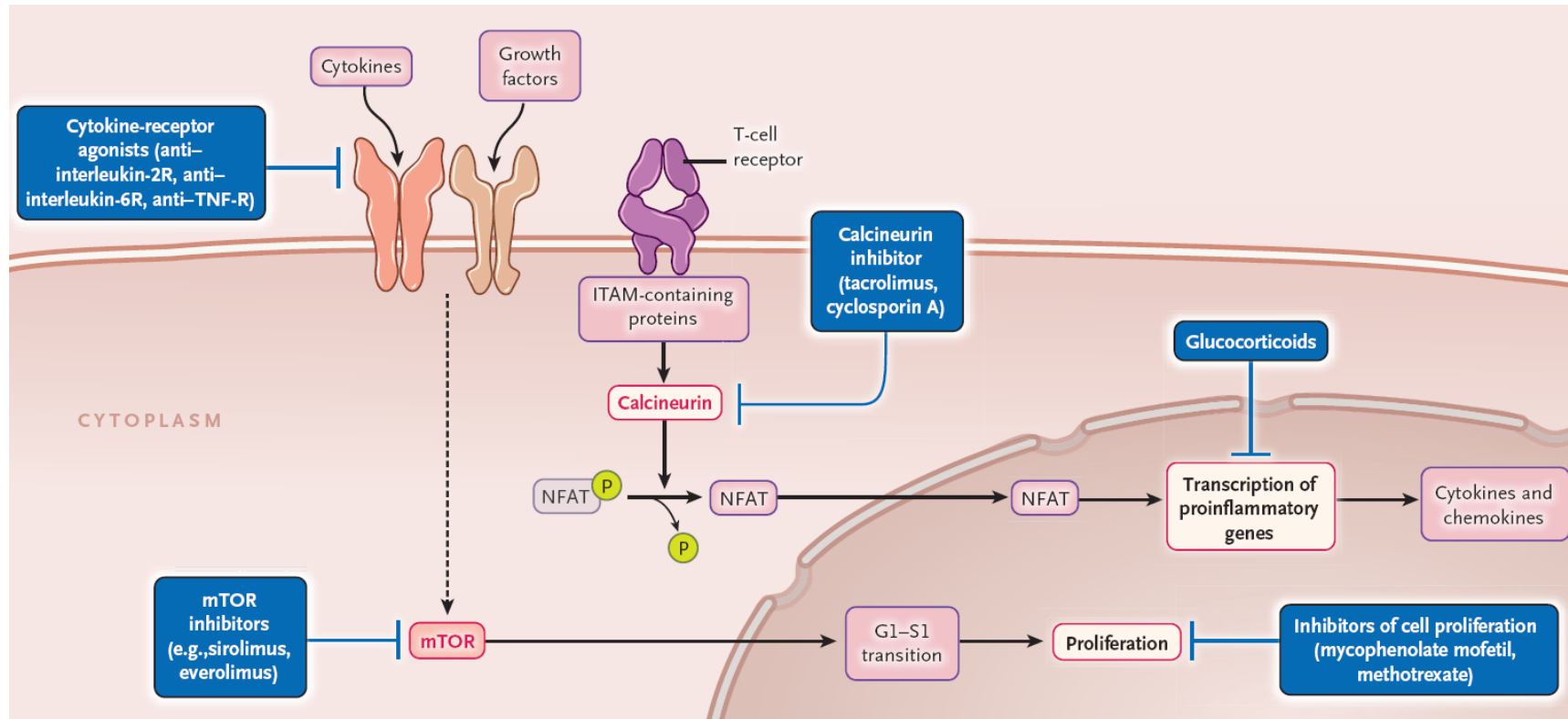


Figure 2: Lichenoid changes of buccal mucosa in chronic GVHD
Photograph courtesy of J Ferrara and J Levine.





Pour contrôler GHVD : Immunosuppression



N Engl J Med 2017;377:2167-79.

Prévention

basée sur une association de méthotrexate et cyclosporine

Cyclosporine A (Sandimmun^R) : anti-calcineurine (alternative : tacrolimus)

- i.v. : dose de charge 5 à 10 mg/kg/j en i.v. continu; entretien : 3 à 5 mg/kg/j i.v. continu

NB: dosage cyclosporinémie : à réaliser en fin de perfusion par une voie différente

- p.o. : 2 à 6 mg/kg 2 x par jour
- dosage cyclosporinémie : le matin à jeûn

objectif : concentration = 200 à 300 ng/ml de sang total

- toxicité :
 - rénale : potentialisée par cotrimoxazole, érythromycine, acyclovir, amphotéricine
 - hypertension : aggravée par corticoïdes (traitement : inhibiteur calcique)
 - syndrome hémolyse-urémie
 - convulsions
 - ictère hépatique ($\Delta\Delta$ GVHD)

Traitement (principes)

- *GVHD aiguë*
 - **corticoïdes** : méthylprednisolone (Solumédrol^R) 2mg/kg/j i.v.
 - en cas de résistance : globulines antithymocytes, tacrolimus, mycophénolate
- *GVHD chronique*
 - si sévère: **corticoïdes + cyclosporine**
 - si résistance : azathioprine (Imuran^R)

Syndrome de fuite capillaire

- capillary leak syndrome

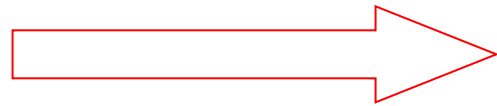
Définition

Syndrome résultant de l'atteinte des cellules endothéliales (“endothelial failure”) et se caractérisant par une hyperperméabilité capillaire



Dans le contexte d'une greffe de moelle

Le traitement de conditionnement et la production de cytokines lors de la GVHD entraînent une agression sur les tissus de l'hôte : les épithéliums et surtout l'endothélium vasculaire



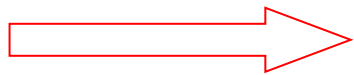
*syndrome de fuite
capillaire*



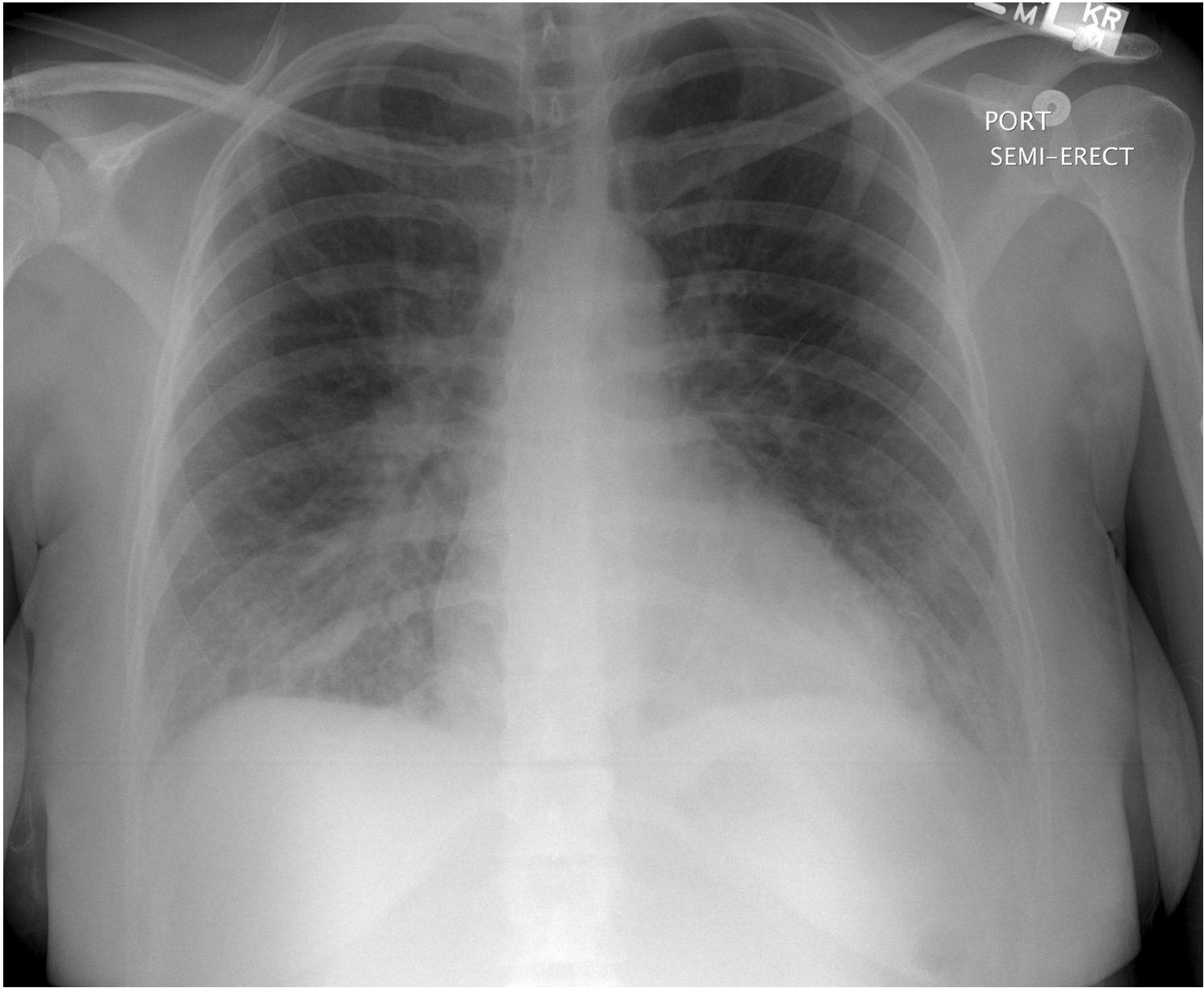
Tableau clinique

- Initialement : **prise de poids** répondant mal à l'administration de diurétiques (furosémide)
- ensuite: **microangiopathie thrombotique** se manifestant 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)

se compliquant d'infections, hémorragies sur troubles de coagulation, effets médicamenteux toxiques



syndrome de défaillance multiviscérale



PORT
SEMI-ERECT

M L KR

Haire et al JAMA 1995; 274:1289-95

Table 1.—Demographic Information for 199 Subjects*

	No. (%)
Sex	
Male	95 (47.7)
Female	104 (52.3)
Type of transplant	
Autologous bone marrow	78 (39.2)
Autologous peripheral stem cell	95 (47.7)
Allogeneic bone marrow	26 (13.1)
Disease	
Non-Hodgkin's lymphoma	81 (40.7)
Hodgkin's disease	46 (23.1)
Breast carcinoma	30 (15.1)
Acute leukemia	21 (10.5)
Chronic myelogenous leukemia	8 (4.0)
Other	13 (6.6)

*The mean age (range) was 38.8 (18 to 67) years.

Dysfonctions :

- pulmonaire (apport d'O₂): 63
- cérébrale (léthargie, confusion, coma, convulsions): 59
- hépatique (signes VOD): 15
- rénale (créatininémie > 1,5 mg/dl): 39

Décès: 14

Table 2.—Cox Proportional Hazards Model Evaluating the Likelihood of Subsequent Complications in Patients Presenting With Pulmonary or Central Nervous System (CNS) Dysfunction Relative to Those Without Pulmonary or CNS Dysfunction*

Complication	Presenting Dysfunction			
	Pulmonary		CNS	
	<i>P</i>	RR (95% CI)	<i>P</i>	RR (95% CI)
Any subsequent organ dysfunction	.02	2.2 (1.1-4.39)	.03	2.2 (1.06-4.53)
Subsequent hepatic VOD	.02	3.7 (1.29-10.55)	.002	5.0 (1.79-14.19)
Subsequent CNS dysfunction	<.001	4.9 (2.83-8.33)
Subsequent pulmonary dysfunction	<.001	3.7 (2.22-6.30)
Death	.006	18.4 (2.30-147.41)	.03	4.9 (1.22-19.53)

*RR indicates relative risk, which is the hazard ratio determined by the Cox analysis; CI, confidence interval; VOD, veno-occlusive disease; ellipses, no data available.

Causes de mort

- 10: SDMV (confirmé à l'autopsie faite dans 6 cas)
- 2: affection néoplasique
- 1: infection (aspergillose cérébrale)
- 1: mort subite au J3

Maladie veino-occlusive du foie

- = syndrome d'obstruction sinusoidale
- SOS
- VOD
- « veno-occlusive disease »

Définition

Oblitération fibreuse des veinules hépatiques (centrolobulaires et suslobulaires) causant une obstruction postsinusoidale et une hypertension portale intrahépatique

Tableau clinique

- prise de poids ($> 5\%$) avec développement d'ascite
- ictère (\uparrow bilirubine)
- hépatomégalie douloureuse

- souvent thrombopénie précoce et réfractaire

dans un contexte de chimiothérapie intensive avec greffe de moëlle osseuse pratiquée dans les 3 semaines précédentes

Incidence

Fréquence (10 à 60%) dépend

- des critères diagnostiques
- du type de greffe
 - autologue vs allogénique
- de la raison de la greffe
 - aplasie (5%)
 - hémopathies malignes (10-20%)

Diagnostic différentiel

- GVHD
- alimentation parentérale
- hépatite médicamenteuse
- hépatite virale (B,C)
- candidiase hépatique
- sepsis
- insuffisance cardiaque droite

Diagnostic

Diagnostic formel: **biopsie hépatique** (voie transjugulaire) permet d'avoir la confirmation histologique et de **mesurer le gradient de pression veineuse hépatique** (>10 mm Hg)

complications : 9 - 18%
(hémorragie, perforation, décès)

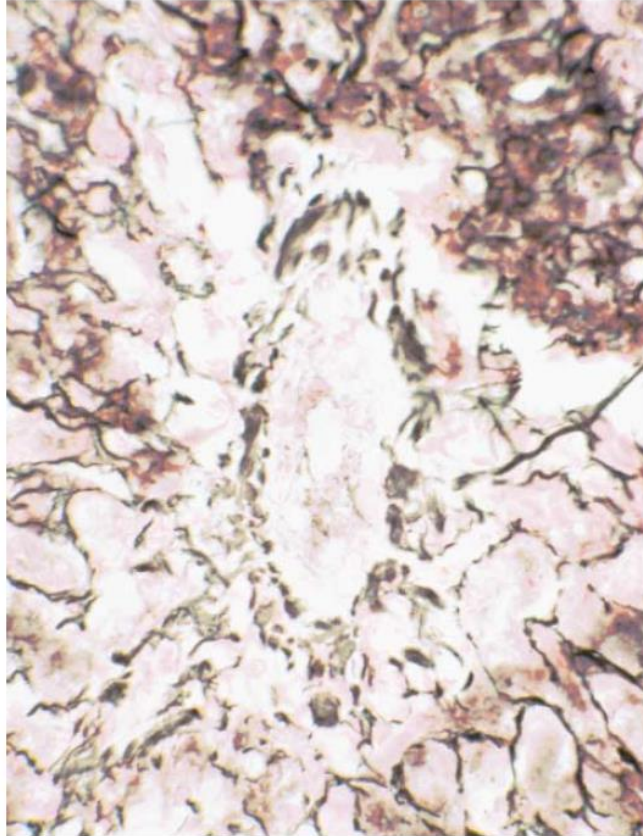


Figure 4. Hepatic Venule Showing Concentric Luminal Narrowing with Preservation of Adventitia (Reticulin Stain, $\times 120$).

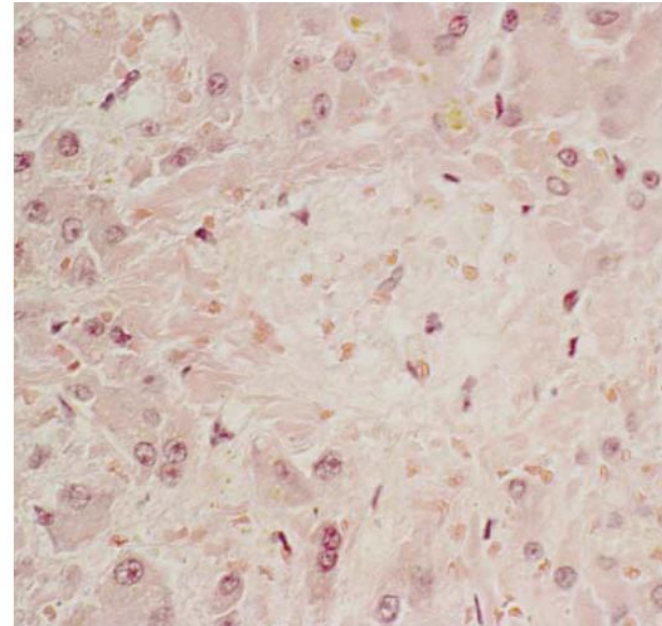


Figure 5. Hepatic Venule Showing Luminal Obliteration by Cellular Fragments, Red Cells, and Scanty Fibrin (Hematoxylin and Eosin, $\times 220$).

Grade

Se définit a posteriori selon l'importance du traitement:

- VOD légère : pas de traitement, autolimitée
- VOD modérée : traitement (diurétiques...), résolution de la VOD
- VOD sévère : non résolue au J100 post-greffe ou décès (25-30%)

Évolution

- le plus souvent régression des symptômes en 2 à 3 semaines de traitement symptomatique
- néanmoins évolution possible vers un **syndrome de défaillance multiviscérale** : syndrome hépatorénal, maladie veino-occlusive pulmonaire, pneumopathie interstitielle, hémorragie alvéolaire, hémorragies digestives, insuffisance cardiaque
- mortalité globale : 20 à 50 %

Table 4. Proportion of Patients With VOD Who Develop Multiorgan Dysfunction

Variable	No. VOD (n = 86)	Mild or Moderate VOD (n = 136)	Severe VOD (n = 54)
Renal insufficiency	13%	38%	81%
Renal failure	0%	10%	54%
Cardiac failure	14%	26%	63%
Pulmonary infiltrates	16%	36%	78%
Oxygen support	9%	31%	63%
Mechanical ventilation	1%	4%	43%

Modified and reprinted with permission.²

Prévention

J -8 à J +30 de la greffe :

- héparinothérapie : 100 U/kg/j i.v.
- héparine de bas poids moléculaire : enoxoparine 40 mg/j
- prostaglandine E1 (Prostyn): 0,3 µg/kg/h
- acide ursodéoxycholique (UDCA): 600 à 900 mg/j po (*Essel* 15 vs 40% VOD chez allogreffés avec busulphan-CPA)

Traitement

- de soutien: maintien de la perfusion rénale , arrêt des médicaments hépato- et néphrotoxiques, régime hyposodé, diurétiques, ponction d'ascite, hémodialyse, VMI
- spécifique : aucun validé
 - thrombolyse : rtPA
 - défibrotide (= polydésoxyribonucléotide simple brin, agoniste du récepteur à l'adénosine, avec activités antithrombotiques et thrombolytiques).