



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Julie MÉRINE

le 28 juin 2013

PRONOSTIC DES PATIENTS ADULTES ALLOGREFFÉS DE
CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES ADMIS EN
RÉANIMATION

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur Alain GÉRARD

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER
Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER
Monsieur le Docteur Pierre PEREZ

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX

Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET

Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET

Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT

Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET

Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

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

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

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

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

Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Alain GÉRARD,
Professeur de Réanimation Médicale.

Vous nous faites le très grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail de thèse.
Pour tout ce que vous avez apporté à notre spécialité, veuillez trouver ici l'expression de
notre sincère gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER,

Professeur d'Hématologie.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger cette thèse.

Votre expérience sur ce sujet nous apportera sans nul doute un enseignement précieux.

Nous vous remercions pour l'intérêt suscité pour notre travail.

À notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER,

Professeur d'anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence.

Nous vous sommes très reconnaissants de vous compter parmi nos juges.

Nous espérons que ce travail soit à la hauteur de vos attentes.

À notre Juge et Directeur de Thèse,
Monsieur le Docteur Pierre PEREZ,
Praticien Hospitalier en Réanimation Médicale.

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.

Vous avez accepté avec enthousiasme de diriger et juger cette thèse.

Votre disponibilité et votre soutien ont permis l'aboutissement de ce travail.

Nous vous remercions pour votre confiance, votre bienveillance ainsi que pour votre riche enseignement.

Que cette thèse soit le reflet de notre respectueuse reconnaissance.

À tous les médecins qui ont participé à ma formation, en particulier :

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN, Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT, Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ, Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES, Monsieur le Professeur Bruno Lévy, Messieurs et Mesdames les Docteurs Jean François PERRIER, Pierre STRUB, Jean Pierre PERTEK, Jean Marc LALOT, Jessica PERNY, Carine THIVILLIERS, Laura MULLER, Thibault HOFF, Julien DEGUIS, Alexandre LAI ...

Un grand merci, en particulier, à tous les médecins du CAV.

À toute l'équipe paramédicale et secrétaires médicales, sans qui ce travail n'aurait pu se faire.

À tous les membres de ma famille et en particulier :

À mes parents, pour avoir su me guider, m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études et dans la vie en général, pour m'avoir toujours aidée à chaque difficulté, pour avoir toujours cru en moi. Cette thèse vous est dédiée.

À mon frère, Jérémy, dont je suis si fière, pour me supporter depuis 30 ans, pour notre grande complicité, pour son aide et ses conseils judicieux.

À Mickael, « mon p'tit ninja » : merci pour ton amour et ton soutien malgré la distance, pour tous ces bons moments inoubliables que tu m'as fait partager.

À ma grand mère maternelle, pour ton indéfectible soutien, pour toutes nos conversations si enrichissantes autour de tes si bonnes omelettes aux pommes de terre.

À mon papy « gugusse » : tu aurais été si fier papy...

À mamy Juliette, et tous ces souvenirs de vacances d'enfance...

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, pour votre soutien durant ces années interminables.

À ma belle famille, merci pour votre gentillesse et pour m'avoir accueillie au sein de votre famille.

À mes Amis,

À mes amis de promo (Christophe, Sabrina, Cédric, Françoise, Medhi, Anuja...) pour tous ces bons souvenirs d'externat.

À mes potes, qui ont su me soutenir durant toutes ces années d'études (Nathalie, Christelle, Teddy, Mathieu, Mike...).

À mes amis anesthésistes (Pauline, Marie, Gaittha, Valérie, PP, Nouria, les Nicos, Maxime...) que j'ai eu la chance de rencontrer durant cet internat à Nancy.

À Manal et tous ces moments de déprime en Lorraine, partagés autour de tes délicieux repas du samedi soir.

À Claire : merci pour ton soutien et pour ton aide ces derniers mois...

Sans oublier, Clémence, Racha, Virginie, Chifaou, Georgia et tous les co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	25
1. RAPPELS SUR L'ALLOGREFFE DE CSH.....	26
1.1 PRINCIPES ET INDICATIONS DE L'ALLOGREFFE DE CSH.....	26
1.2 LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE L'ALLOGREFFE DE CSH.....	29
1.3 COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE DE CSH.....	35
1.4 COMPLICATIONS À LONG TERME ET QUALITÉ DE VIE.....	41
2. CONTROVERSE DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION DES ALLOGREFFÉS DE CSH	42
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	45
PATIENTS ET MÉTHODE.....	46
1. LIEU D'ÉTUDE	46
2. DURÉE DE L'ÉTUDE	46
3. POPULATION DE L'ÉTUDE	46
4. DONNÉES ETUDIÉES CONCERNANT LES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE	47
4.1 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES	47
4.2 CARACTÉRISTIQUES DE LA GREFFE	48
4.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION	49
4.4 CARACTÉRISTIQUES PENDANT LE SÉJOUR EN RÉANIMATION	50
4.5 DEVENIR APRÈS LA SORTIE DE RÉANIMATION	51
4.6 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES.....	51
RÉSULTATS.....	52
1. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES GÉNÉRALES ET PARAMÈTRES PRÉCÉDANT L'ADMISSION EN RÉANIMATION.....	52
1.1 POPULATION TOTALE ÉTUDIÉE.....	52
1.2 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ALLOGRÉFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION	53

1.2.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES.....	53
1.2.2 INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ALLOGREFFE DE CSH.....	56
1.2.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION	61
1.2.3.1 MOTIFS D'ADMISSION EN RÉANIMATION	61
1.2.3.2 GRAVITÉ À L'ADMISSION EN RÉANIMATION	62
1.2.3.3 PRÉSENCE D'UNE INFECTION À L'ADMISSION EN RÉANIMATION	63
2. CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION	67
2.1 PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE EN RÉANIMATION	67
2.2 PRISE EN CHARGE HÉMODYNAMIQUE EN RÉANIMATION	69
2.3 PRISE EN CHARGE RÉNALE EN RÉANIMATION	70
2.4 PRISE EN CHARGE TRANSFUSIONNELLE EN RÉANIMATION	73
2.5 SCORE DE GRAVITÉ EN RÉANIMATION	75
3. SURVIE DES ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION.....	76
3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION.....	76
3.1.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE GLOBALE EN RÉANIMATION, HOSPITALIÈRE ET À LONG TERME	76
3.1.1.1 SURVIE EN RÉANIMATION	76
3.1.1.2 SURVIE HOSPITALIÈRE.....	76
3.1.1.3 SURVIE À LONG TERME	77
3.1.2 COMPARAISON DES SURVIES EN RÉANIMATION	79
3.1.3 COMPARAISON DES SURVIES À L'HÔPITAL.....	83
3.1.4 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DU NOMBRE DE DÉFAILLANCES D'ORGANES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION.....	87
3.1.5 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DES MOYENS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS EN RÉANIMATION.....	88

3.1.5.1 SURVIE DES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE	88
3.1.5.2 SURVIE DES PATIENTS SOUS CATÉCHOLAMINES	90
3.1.5.3 SURVIE DES PATIENTS SOUS ÉPURATION EXTRA RÉNALE	93
3.1.5.4 SURVIE DES PATIENTS SANS SUPPORTS D'ORGANES INVASIFS.....	93
3.1.6 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DU MOTIF D'ADMISSION EN RÉANIMATION.....	95
3.1.6.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ADMIS EN RÉANIMATION POUR INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE.....	95
3.1.6.2 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ADMIS EN RÉANIMATION POUR CHOC SEPTIQUE	97
3.1.7 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAUSES DE MORTALITÉS HOSPITALIÈRE ET À LONG TERME DES ALLOGREFFÉS DE CSH SORTIS DE RÉANIMATION	98
3.1.7.1 CAUSES DE MORTALITÉ HOSPITALIÈRE.....	98
3.1.7.2 CAUSES DE MORTALITÉ À LONG TERME	100
3.2 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION.....	101
3.2.1 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DE GREFFE	101
3.2.1.1 SURVIE EN FONCTION DU CONDITIONNEMENT	101
3.2.1.2 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE GVH ACTIVE	102
3.2.1.3 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE.....	104
3.2.2 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION.....	106

3.2.2.1 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE OXYGÉNOTHÉRAPIE AVANT L'ENTRÉE EN RÉANIMATION	106
3.2.2.2 SURVIE EN FONCTION DES SCORES DE GRAVITÉ EN RÉANIMATION	108
3.2.2.3 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE INFECTION FUNGIQUE INVASIVE.....	112
3.2.3 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION	114
3.2.3.1 SURVIE EN FONCTION DE LA VENTILATION MÉCANIQUE.....	114
4. COMPARAISON DES RÉSULTATS :	115
4.1 COMPARAISON DES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES GÉNÉRALES, DES CARACTÉRISTIQUES DE L'ALLOGREFFE DE CSH AVANT L'ADMISSION EN RÉANIMATION ET DES CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION	117
4.2 COMPARAISON DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION	119
4.3 COMPARAISON DES SURVIES.....	120
4.4 COMPARAISON DES CAUSES DE DÉCÈS HOSPITALIERS.....	122
4.5 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE.....	123
4.5.1 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DE GREFFE	123
4.5.1.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE GVH ACTIVE	123
4.5.1.2 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE	124
4.5.2 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION.....	125

4.5.2.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA GRAVITÉ À L'ENTRÉE EN RÉANIMATION	125
4.5.2.2 COMPARAISON DES SURVIE PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE INFECTION FUNGIQUE	129
4.5.3.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS ADMIS POUR INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE.....	130
4.5.3.2 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS ADMIS POUR CHOC SEPTIQUE.....	132
4.5.4 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES MOYENS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS EN RÉANIMATION.....	134
4.5.4.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE.....	134
4.5.5 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES GLOBALES PAR PÉRIODE ...	136
DISCUSSION.....	137
1. ANALYSE DES RÉSULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE	137
1.1 PROPORTION DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION	137
1.2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET PARAMÈTRES DE GREFFE DES PATIENTS INCLUS	138
1.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION DES ALLOGREFFÉS DE CSH.....	140
1.4 CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION.....	141
1.5 SURVIE DES ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION	142
2. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE : POUR QUELS PATIENTS ALLOGREFFÉS LA RÉANIMATION EST-ELLE BÉNÉFIQUE ?.....	148

3. PISTES DE RÉFLEXION POUR L 'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES ALLOGREFFÉS EN RÉANIMATION.....	152
3.1 TRANSFERT PRÉCOCE EN RÉANIMATION	152
3.2 INFORMATION DU PATIENT ET DE LA FAMILLE SUR LA RÉANIMATION AVANT LA GREFFE.....	153
3.3 RÉALISATION DE LA GREFFE EN RÉANIMATION.....	154
4. LIMITES DE L'ÉTUDE	156
CONCLUSION.....	157
ANNEXES	158
BIBLIOGRAPHIE.....	160

GLOSSAIRE

CHU : Centre hospitalo-universitaire

BGN : Bacille Gram négatif

CGP : Cocci Gram positif

IMC : Indice de masse corporelle

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CTC : Corticothérapie

GVH : Graft Versus Host Disease ou réaction du greffon contre l'hôte

GVL : Graft Versus Leukemia ou réaction du greffon contre la leucémie

MO : Moelle osseuse

CSP : Cellules souches périphériques

HLA mismatch : Différence HLA entre le donneur et le receveur sur un même locus

CMV : Cytomégalovirus

EBV : Epstein Barr Virus

HSV : Herpès Simplex Virus

HBV : Hépatite B Virus

HCV : Hépatite C Virus

HTLV : Human T Cell Leukemia / Lymphoma virus ou virus de la leucémie T humaine

HIV : Human Immunodeficiency Virus ou virus de l'immunodéficience humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

HHV6 : Human Herpès Virus de type 6

MVO : Maladie veino-occlusive

LT : Lymphocytes T

LAM : Leucémie aigue myéloïde

LAL : Leucémie aigue lymphoblastique

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LMNH : Lymphome malin non hodgkinien

RC : Rémission complète

SAU : Service d'accueil des urgences

HDJ : Hôpital de jour

USC : Unité de soins continus

IRA : Insuffisance respiratoire aigue

EER : Epuration extra-rénale

IOT : Intubation oro-trachéale

VM : Ventilation mécanique

VNI : Ventilation non invasive

HF : Hémodifiltration

HDF : Hémodiafiltration

HDI : Hémodialyse intermittente

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte

CGR : Concentrés de globules rouges

PFC : Plasma frais congelé

CPA : Concentré plaquettaire d'aphérèse

SDMV : Syndrome de défaillance multi viscérale

LATA : Limitation et arrêt des thérapeutiques actives

NO : Monoxyde d'azote

DV : Décubitus latéral

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation ou oxygénation par membrane extra corporelle

IGS 2 : Indice de gravité simplifié 2, score de gravité à l'admission en réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment = score de gravité en réanimation

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapeutique pour de nombreuses hémopathies malignes. De nombreuses complications émanent de cette allogreffe et peuvent nécessiter une hospitalisation en réanimation (15-25% des allogreffés). (1) Elles sont responsables d'une morbidité-mortalité importante. (2)

L'hospitalisation de ces patients en réanimation a longtemps été considérée comme étant futile et coûteuse, compte tenu du pronostic pauvre de ceux-ci à court, moyen et long terme (survie de 10-20% à 1 an). (3)(4)

Depuis la fin des années 90, les études (4)(5) montrent que le taux de survie des patients d'onco-hématologie hospitalisés en réanimation est en constante amélioration. Concernant les allogreffés de CSH, la littérature reste discordante. Un nombre limité de publications (6)(2) décrit également une amélioration de la survie de ces patients allogreffés de CSH hospitalisés en réanimation, ceci étant probablement lié à l'avancée concernant les techniques de greffes (utilisation de cellules souches périphériques (CSP), de conditionnements atténués, prévention et traitement de la GVHD et des infections), à la collaboration entre hématologues et réanimateurs qui permet une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier des supports de défaillances d'organes et à une prise en charge précoce de ces défaillances d'organes. (3)(1)

1. RAPPELS SUR L'ALLOGREFFE DE CSH

1.1 PRINCIPES ET INDICATIONS DE L'ALLOGREFFE DE CSH

En France, près de 1800 allogreffes sont actuellement pratiquées par an, dans 36 centres, dont près de 40 allogreffes à Nancy (données de l'agence de biomédecine).

L'allogreffe de CSH est une transplantation d'organe à part entière et est réglementée par le même dispositif législatif sous l'égide de l'agence française de biomédecine.

Les leucémies représentent environ 70% des indications de l'allogreffe de CSH, les lymphomes et myélomes 10%, les aplasies médullaires 7%. Les indications de l'allogreffe de CSH se sont élargies ces dernières années même si elles restent exceptionnelles pour certaines pathologies comme la drépanocytose, la thalassémie...

Pour chaque maladie, l'indication de greffe est posée dans la plupart des cas lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique curatrice. (7)

La greffe allogénique ou allogreffe de CSH est la forme d'immunothérapie cellulaire la plus employée grâce aux cellules allogéniques étrangères au patient porteur du cancer, qui reconnaissent et éliminent les cellules tumorales. (8)

Elle permet de remplacer le tissu hématopoïétique anormal d'un receveur par le tissu hématopoïétique sain d'un donneur.

Le pouvoir curatif de la greffe allogénique est fondé sur 2 mécanismes :

- le conditionnement, qui associe une chimiothérapie intensive +/- une radiothérapie qui induit une cytoréduction importante des cellules tumorales et,
- le contrôle anti-tumoral immunologique, assuré par des effecteurs immuns allogéniques appelé effet GVL (effet graft – versus - leukemia).

Le risque de rechute leucémique est corrélé au degré de réactivité immunologique, révélé par l'existence de signes d'une maladie du greffon contre l'hôte (effet GVH). Ainsi, le risque de rechute est plus faible en présence de GVHD chronique (graft versus host disease) et augmente en cas de diminution de l'incidence de GVH aiguë, de greffes T-déplétées ou de greffes syngéniques.

Le rôle des lymphocytes T (LT) dans ces réactions a été démontré lors des essais d'immuno-modulation T : la déplétion lymphocytaire T du greffon, ainsi que le blocage fonctionnel des cellules T par un anticorps monoclonal anti- récepteur de l'IL-2 augmentent significativement le taux de rechute et diminuent la survie des patients allogreffés pour hémopathies malignes. A l'inverse, la réinjection de lymphocytes du donneur chez des patients en rechute après allogreffe a démontré de façon directe l'effet allogénique anti-leucémique. Néanmoins, la survenue de l'effet GVL n'est cependant pas toujours liée à une GVHD et cela suggère que GVL et GVH peuvent être distincts.

Les résultats actuels de la greffe de moelle allogénique permettent d'obtenir des probabilités de survie à 5 ans de 50 à 70%, (8) mais elle représente une part encore modeste de l'ensemble des thérapeutiques utilisées en onco-hématologie, du fait de :

- la disponibilité d'un donneur, qui représente la première limitation importante à une possible expansion de la technique. En France, étant donné la taille des fratries, le fait d'avoir un donneur familial HLA identique ne se produit que pour à peu près 1/3 des patients. Des alternatives importantes sont maintenant à notre disposition avec les greffes à partir de donneurs extra familiaux inscrits sur des fichiers de volontaires, les greffes à partir d'unités de sang placentaire grâce au développement des banques de cordons dans tous les pays du monde et enfin les greffes à partir de donneurs intra familiaux partiellement compatibles.

- la toxicité iatrogène, associée à la greffe allogénique, qui représente la seconde limitation importante au développement de cette thérapeutique ; la toxicité du conditionnement peut, de plus, participer à la genèse de la GVHD et à sa sévérité.

L'allogreffe de CSH a un devenir prometteur possible, du fait d'un nombre croissant de donneurs non apparentés, de nouvelles sources cellulaires, de nouvelles modalités de conditionnements, d'une maîtrise de l'immunomodulation grâce au suivi longitudinal du chimérisme et de la maladie résiduelle par mise en évidence de marqueurs cytogénétiques, moléculaires et biochimiques.

1.2 LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE L'ALLOGREFFE DE CSH

Une fois que l'indication d'allogreffe de CSH est posée, différentes étapes sont réalisées :

1) Recherche d'un donneur compatible :

Le donneur de CSH doit être HLA identique pour les loci HLA A, B, C, DRB1, DQB1.

Un typage HLA est donc réalisé chez le patient par méthode sérologique ou en biologie moléculaire pour les antigènes HLA de classe 1 (A, B, C) et par méthode moléculaire pour les antigènes de classe 2 (DR, DP, DQ).

Le premier choix est le donneur familial HLA identique (génomique) ; en l'absence de donneur familial, on recherche un donneur non apparenté (phénomique) 10/10^e et éventuellement non apparenté 9/10^e.

La probabilité d'identifier un donneur compatible est estimée entre 30 et 40%. (8)

Compte tenu du pronostic très sévère de certaines hémopathies et de l'importance de diminuer le délai entre le diagnostic et l'allogreffe de CSH, une interrogation fictive des fichiers, afin de déterminer rapidement la probabilité de trouver un donneur non apparenté est effectuée. Les résultats des greffes, à partir de donneurs familiaux et celles, à partir de donneurs non apparentés 10/10^e sont tout à fait superposables. (9)

Les hémopathies malignes représentent 82% des greffes apparentées et 93% des greffes non apparentées. (8)

Un donneur peut donner sa moelle osseuse (MO), prélevée sous anesthésie générale ou des cellules souches périphériques (CSP) prélevées par cytophérèse après stimulation du donneur par des facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF.

Dans un grand nombre de pays, le donneur a le choix du type de prélèvement.

Les différentes sources cellulaires ont des avantages et inconvénients :

- concernant les cellules souches médullaires (MO)

- . Les avantages sont :

- l'existence d'un recul sur le devenir car cette technique a, à ce jour, plusieurs années d'expériences (première allogreffe de moelle osseuse faite chez l'humain en 1957 à New York).

- le greffon contient peu de cellules T.

- . Les inconvénients sont :

- la technique qui nécessite une hospitalisation du donneur.

- l'existence d'un risque anesthésique et de douleur chez le donneur après prélèvement de la crête iliaque postérieure.

- concernant les CSP

- . Les avantages sont :

- une meilleure récupération hématologique initiale, une reconstitution hématologique et immunitaire plus rapide avec une sortie d'aplasie plus précoce chez le receveur.

- elles sont 4 à 10 fois plus riches en cellules souches que la moelle.

- l'absence d'augmentation de la GVHD aigue.

- et une diminution des coûts les 6 premiers mois de la transplantation.

. Les inconvénients sont :

- la présence de 10 fois plus de LT donc un risque accru de GVHD chronique chez le receveur.

- les effets à long terme du G-CSF sont méconnus chez le donneur.

En France, on peut noter actuellement une prédominance de l'utilisation des CSP.

Quand aucun donneur n'est identifié, le choix se tourne vers le sang placentaire, qui consiste en une ponction de la veine ombilicale puis d'une congélation de ce sang de cordon en banques. Dans ce contexte, le groupage HLA intéresse six antigènes avec les antigènes de classe 1 (A et B) effectués en sérologie et les antigènes de classe 2 (DRB1) effectués en biologie moléculaire. Dans ce type de greffe, on admet une certaine disparité HLA compte tenu de l'immaturité cellulaire avec une majorité de greffes effectuées à partir d'unités placentaires 4/6 (avec néanmoins de meilleurs résultats en cas d'appariement 5/6 ou 6/6).

Une comparaison rétrospective à partir du registre de l'EBMT entre les greffes de simples et doubles cordons a montré plus de GVHD dans les greffes de doubles cordons mais moins de rechutes et une meilleure survie sans rechute avec une mortalité liée à la greffe identique. (10)

Le choix d'un ou deux cordons dépend donc essentiellement de la quantité de cellules (CNT, CD34+) et est directement corrélé au poids du receveur.

Un dernier critère intervient dans le choix, celui de la provenance étroitement associée à la notion de coût du greffon que le centre greffeur aura à verser.

En France, l'activité de greffe de sang placentaire continue d'augmenter.

- concernant le sang placentaire

. Les avantages sont :

- l'existence d'une immaturité cellulaire, ce qui permet d'observer moins de GVHD et la possibilité d'admettre plusieurs mismatches (soit de mésappariements HLA).

- une disponibilité croissante de cette technique.

. Les inconvénients sont :

- l'existence d'une reconstitution immunitaire plus lente avec risque infectieux plus important.

- un risque de rejet plus important.

L'algorithme concernant le choix du donneur est représenté dans le schéma ci-dessous :

(d'après Michallet) (8)

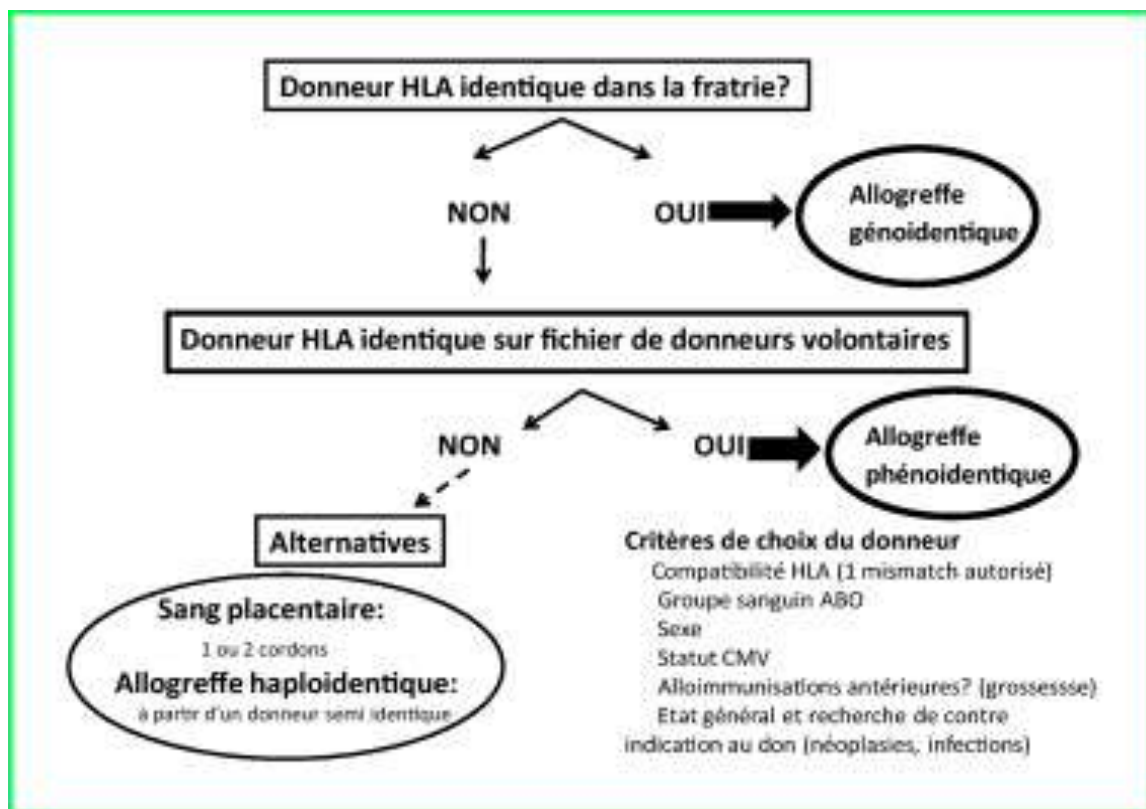


Schéma 1 : Algorithme concernant le choix du donneur

2) Réalisation du bilan pré-greffe :

La réalisation d'un bilan pré-greffe chez le donneur permet d'éliminer une contre indication à l'anesthésie générale, aux cytophèreses, de vérifier la normalité des paramètres hématologiques, de préciser le phénotypage érythrocytaire et de connaître son statut sérologique viral (HSV, HBV, HCV, CMV, EBV, HTLV1, HIV 1-2). Chez le receveur, ce bilan permet de connaître ses antécédents personnels et familiaux, de réaliser un bilan d'organe (système cardiorespiratoire, rénal...), de connaître ses sérologies virales, l'état de la maladie hématologique, de dépister et traiter tout foyer infectieux potentiel (sinusien, dentaire, périnéal).

3) L'hospitalisation :

Une hospitalisation 15 jours avant la date de la greffe est ensuite réalisée, dans l'unité de greffe où sont mises en route les décontaminations digestives et les différentes prophylaxies médicamenteuses.

4) Réalisation du conditionnement :

7 à 10 jours avant la date de greffe, un conditionnement est réalisé. Ce conditionnement doit répondre à 2 objectifs principaux :

- Avoir une action anti cellulaire et anti tumorale en vue d'une destruction des cellules tumorales résiduelles de l'hôte.
- Et également avoir un rôle immunosuppresseur, nécessaire pour la prise de greffon et afin d'éviter le rejet de ce greffon.

A l'heure actuelle, différents schémas de conditionnements sont disponibles. Ils se distinguent par leur pouvoir myélotoxique (différenciant le conditionnement

myéloablatif du conditionnement non myéloablatif ou atténué) et par leurs propriétés immuno-modulatrices. Le choix s'effectue en fonction des caractéristiques générales du patient dont l'âge et le score de comorbidités, de l'hémopathie en prenant en considération le statut pré greffe et le nombre de lignes de traitement, et de la source du greffon.

Les conditionnements myéloablatifs utilisent généralement une irradiation corporelle totale de 12 grays associée à de l'endoxan (60mg/kg/j pendant 2jours). Compte tenu d'une toxicité à long terme de l'irradiation et du risque de cancers secondaires, dans certaines situations et pour certaines pathologies, l'irradiation est remplacée par la forme IV du busulfan, parfaitement biodisponible et beaucoup moins toxique sur le plan hépatique en terme de maladie veino-occlusive que le busulfan oral.

Il est utilisé en association avec soit l'endoxan (pour les pathologies myéloïdes en particulier) ou avec la fludarabine.

Pendant cette phase de conditionnement, le patient va rentrer en aplasie médullaire.

Les conditionnements non myéloablatifs (d'intensité réduite) sont en pleine expansion et les greffes réalisées après ces conditionnements d'intensité réduite représentent 50% des greffes effectuées en France. Ces conditionnements étant moins toxiques, il existe donc un risque d'inefficacité de la greffe et de rechute de la maladie initiale.

5) Jour de l'allogreffe de CSH :

Le jour de l'allogreffe, noté J0, se caractérise par une perfusion simple sur cathéter implanté.

6) Période de prise de greffe :

La période de prise de greffe, notée J0-J30, correspond à la phase de reconstitution immunitaire avec une sortie progressive d'aplasie médullaire, induite par le conditionnement. Le risque majeur pour le patient pendant cette période est d'origine infectieuse.

7) Complications spécifiques de l'allogreffe :

Les premières complications spécifiques de l'allogreffe, dont la GVH, apparaissent entre J30 et J100.

Le patient allogreffé sera ensuite suivi en hôpital de jour.

Le choix des modalités de greffe tel que le conditionnement, la source de CSH, la prévention de la GVH et la sélection du donneur, dépend de la pathologie du receveur, de son âge, et de ses éventuelles comorbidités.

1.3 COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE DE CSH

Les complications spécifiques de l'allogreffé de CSH sont nombreuses et sont les suivantes:

- Le rejet :

Le rejet est une complication rare, dont les facteurs favorisants sont : la disparité HLA, le conditionnement non myéloablatif, la greffe de sang placentaire, surtout si le nombre de cellules injectées (cellules nucléées totales, CD34+) est insuffisant, la déplétion en cellules T du greffon, une infection virale intercurrente (CMV par exemple) ou l'exposition à des substances toxiques pour l'hématopoïèse au moment de la prise de greffe.

- Les complications toxiques iatrogènes :

Elles sont fréquentes, immédiates ou peuvent être retardées, comme les toxicités médicamenteuses liées aux immunosuppresseurs (toxicité neurologique liée au tacrolimus ou à la ciclosporine), aux anti-infectieux (toxicité rénale liée aux antibiotiques et aux antifongiques, toxicité hépatique liée aux antifongiques).

Par ailleurs, la maladie veino-occlusive du foie (MVO), est une atteinte toxique du foie, définie histologiquement par une obstruction non thrombotique de la veinule centrolobulaire avec atteinte des hépatocytes et des sinusoides avoisinants. Cette atteinte est essentiellement due à la toxicité du conditionnement pour la greffe de CSH. Elle est caractérisée par la survenue d'une hépatomégalie douloureuse, d'un ictère, d'une rétention hydro-sodée se traduisant par une prise de poids avec présence d'œdème et d'ascite. La biopsie hépatique confirme le diagnostic. Le traitement préventif comprend l'acide ursodésoxycholique et le traitement curatif, le défibrotide. L'insuffisance rénale est fréquente et la mortalité est liée à un risque de défaillance multi viscérale.

- Les complications infectieuses :

Elles sont fréquentes et grevées d'une lourde morbidité. Plusieurs mécanismes entrent en jeu et ont une influence variable au cours du temps. L'aplasie médullaire, consécutive au conditionnement et la neutropénie qui en résulte est responsable des complications du premier mois (J0 à J30).

L'asplénie fonctionnelle, secondaire à l'irradiation corporelle totale favorise les infections à germes encapsulés et celles dues aux virus.

L'immunosuppression de type cellulaire, en rapport avec la GVHD, sa prophylaxie et/ou son traitement, s'exprime à partir du deuxième mois post allogreffe et peut rendre

compte d'infections à pathogènes intra cellulaires ; elle a une durée prolongée, même en l'absence de GVHD.

Le risque fongique est particulièrement important en cas de corticothérapie prolongée.

Le risque infectieux est également variable en fonction de la pathologie sous jacente (hypogammaglobulinémie et certaines hémopathies lymphoïdes), de l'origine du greffon (risque deux à trois fois supérieur pour les allogreffes à partir de donneur non apparenté, neutropénie prolongée dans le cadre des greffes de sang placentaire, richesse en lymphocytes T) et des modalités de conditionnements (neutropénie atténuée en cas de conditionnement à intensité réduite).

Le risque infectieux (bactérien, viral, fongique, parasitaire) est donc lié à l'immunodépression majeure et prolongée.

Le schéma ci-dessous illustre la chronologie des agents infectieux retrouvés en fonction du délai post greffe (d'après Michallet)(8)

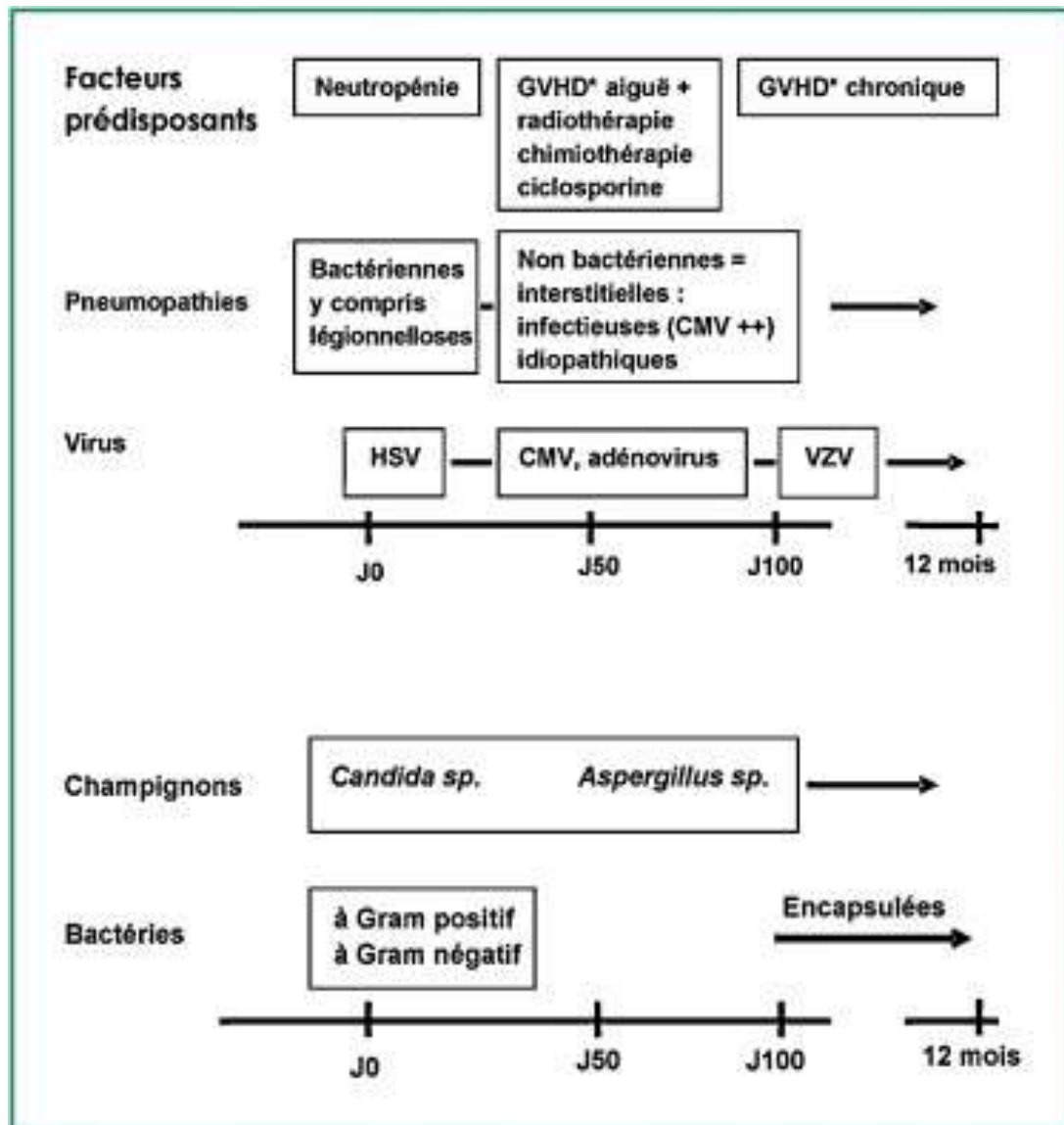


Schéma 2 : Tableau illustrant la chronologie des complications infectieuses, en fonction du délai par rapport à la greffe

- La GVHD survient chez 70% des patients, sous forme aiguë et/ou chronique.

C'est l'une des complications majeures de l'allogreffe de CSH en terme de morbidité et de mortalité.

Elle est responsable directement ou par le biais de ses complications, notamment infectieuses, du décès de 30% des patients et de 80-90% des patients pour les formes les plus sévères. (11)

Les facteurs favorisant décrits sont :

- La disparité HLA, avec une incidence et une sévérité plus importantes après allogreffe phénotypique 10/10 mais surtout 9/10^e.

- Le type de greffon, avec plus de GVHD chronique avec les CSH sanguines et moins de GVHD observées après greffe de sang placentaire. (12)

- La différence de sexe entre le donneur et le receveur, avec un risque quand un receveur masculin reçoit un greffon d'une donneuse, en raison de la présence d'antigènes mineurs portés par le locus HY.

- Le degré d'allo-immunisation antérieure du donneur (grossesse, transfusion) et du receveur avec présence d'anticorps anti-HLA particulièrement dans les greffes de sang placentaire. (13)

- L'âge élevé du receveur.

- Le statut CMV du couple donneur/receveur avec un risque en cas de séropositivité de l'un ou de l'autre, car les antigènes du CMV miment certains antigènes de classe 1 et les infections virales sont responsables d'une stimulation immunitaire.

- La pathologie et son statut avant la greffe.

Les mécanismes de la GVHD restent incomplètement compris. Ils font intervenir l'activation des lymphocytes T (LT) matures du greffon qui reconnaissent sur les tissus de l'hôte, une différence des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité.

- La GVH aiguë survient généralement 2 à 5 semaines après l'allogreffe de CSH. Sa fréquence est de 10 à 80% avec un risque majeur dans les greffes où le donneur est non apparenté et non HLA identique.

Les 3 organes cibles sont la peau, le tube digestif et le foie (les 2 derniers étant des atteintes souvent retardées) :

- l'atteinte cutanée peut aller de l'érythème de localisation atypique au syndrome de Lyell.

- l'atteinte du tube digestif se manifeste par des diarrhées, douleurs abdominales et/ou par des nausées-vomissements.

- l'atteinte hépatique se manifeste par un ictère et une cholestase biologique.

L'atteinte de l'état général est variable, parfois sévère avec une fièvre élevée souvent associée.

La GVH aiguë et les traitements qu'elle impose retardent la reconstitution immunitaire et exposent le patient à un risque accru d'infections opportunistes.

Le diagnostic clinique doit le plus souvent être confirmé par un examen histologique qui montre une destruction sélective, par apoptose, des cellules épithéliales.

Une classification clinique en 4 grades, établie en fonction du degré de l'atteinte de chaque organe cible, permet d'apprécier la sévérité de la GVH :

- grades 1 et 2 : pronostic favorable.

- grades 3-4 : mortalité proche de 100%.

- La GVH chronique, quant à elle, survient au-delà de J100. Elle peut être ou non précédée d'une GVH aigüe. Elle concerne 30 à 60% des greffés vivants à J100 et 60 à 70% des survivants à long terme, particulièrement dans les allogreffes après conditionnement à intensité réduite.

Elle est la plus importante cause de morbidité et de mortalité dans le suivi à long terme des allogreffés. Elle représente la cause de décès pour 1/3 des survivants à long terme à cause de l'immunosuppression à long terme et des complications associées.

Elle a donc un impact fort sur la qualité de vie des patients. La symptomatologie de la GVH chronique évoque certaines maladies systémiques telles que la sclérodermie, le syndrome de Sjögren ou la cirrhose biliaire primitive. Les atteintes cutanéomuqueuses et hépatiques sont les plus fréquentes. La GVH chronique entraîne la persistance d'un déficit immunitaire combiné sévère responsable de la survenue d'infections tardives potentiellement mortelles.

1.4 COMPLICATIONS À LONG TERME ET QUALITÉ DE VIE

Un certain nombre de complications (indépendamment de la GVH chronique et des complications infectieuses tardives) liées au conditionnement, plus ou moins au traitement immunosuppresseur post greffe (dont corticoïdes) existent : la cataracte, les troubles de la croissance, les insuffisances hormonales diverses avec une stérilité fréquente, les nécroses osseuses aseptiques, l'hypothyroïdie définitive (liée à l'irradiation corporelle totale).

La complication la plus redoutable est la survenue d'un deuxième cancer, avec un risque chez un patient en vie plus de 10 ans après la greffe multiplié par 8 par rapport à celui de la population générale. (14)

La reconstitution immunitaire après allogreffe de CSH est un phénomène long et complexe. On considère qu'il faut attendre 1 ou 2 ans sans complications spécifiques pour considérer la fonction immunitaire comme étant quasi normale.

L'allogreffe de CSH garde toujours, même à long terme, un risque infectieux supérieur à celui de la population générale.

La mortalité à long terme des allogreffés est liée à 3 principales causes :

- la rechute de la maladie initiale
- les infections opportunistes
- et la maladie chronique greffon contre l'hôte.

La qualité de vie après allogreffe a été appréciée différemment selon les études. Elle apparaît satisfaisante à 4 ans, pour la plupart des patients, dans une grande série publiée. (15)

2. CONTROVERSE DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION DES ALLOGREFFÉS DE CSH

Le devenir des patients qui développent une pathologie hématologique grave s'est considérablement amélioré au cours de ces 2 dernières décennies mais beaucoup moins chez les allogreffés de CSH. (5)

L'allogreffe de CSH est une thérapeutique très efficace pour les hémopathies malignes permettant une augmentation du taux de guérison définitive ou une survie à long terme sans maladie des hémopathies à haut risque. (5)(16)

Cependant, elle est souvent associée à une morbidité et mortalité importantes, surtout lorsqu'une hospitalisation en réanimation pour défaillance d'organe est nécessaire.

(5)(17)

15 à 25% des allogreffés de CSH nécessitent une hospitalisation en réanimation. (1)

Un traitement prolongé en réanimation de ces patients en défaillance multi-viscérale semble être une prise en charge inappropriée compte tenu de la faible survie de ces patients. (5)(18)(19)

Des études antérieures ont tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques afin de guider la décision d'admission ou non en réanimation, de la poursuite ou non des thérapeutiques en réanimation, comme par exemple la nécessité d'une ventilation mécanique pour insuffisance respiratoire aiguë (IRA), le recours aux amines vasopressives pour un état de choc ou encore le recours à l'épuration extra rénale (EER) pour une défaillance rénale. (5)(20)(21)

Par ailleurs, une étude a démontré qu'un patient allogreffé admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë, dont l'étiologie connue serait traitable ou réversible, nécessitant le recours à une ventilation mécanique, aurait un meilleur pronostic. (5)(22)(23)

Compte tenu du pronostic sombre de ces patients allogreffés de CSH admis en réanimation, se pose la question de l'admission ou non en réanimation de ces patients : les réanimateurs restent réticents quant à leur hospitalisation compte tenu de la durée d'hospitalisation de ceux-ci, du coût qu'elle engendre pour un devenir pauvre souvent constaté, décision difficile à accepter par les hématologues en raison d'un investissement médical et affectif lourd préalable pour ces patients souvent jeunes.

(17)(6)(1)

La capacité d'identifier les principaux facteurs pronostiques concernant le devenir de ces patients pourrait aider les cliniciens à identifier les patients qui seraient les plus susceptibles d'avoir un bon pronostic et donc de bénéficier des thérapeutiques maximales pendant leur hospitalisation en réanimation. Cela permettrait le développement d'algorithme décisionnel concernant l'admission ou non en réanimation et des modèles de thérapeutiques en réanimation. (4)

Donc malgré les progrès thérapeutiques réalisés sur les chimiothérapies, les conditionnements, les sources cellulaires, la prévention et le traitement de la GVH et des infections, le pronostic de certains allogreffés de CSH admis en réanimation reste médiocre.

L'autre problème est que la littérature sur la prise en charge en réanimation des allogreffés de CSH, est biaisée par la plupart des publications mélangeant souvent, dans leur analyse, les patients allogreffés et autogreffés (4), au pronostic bien différent. (24)(25)

L'autogreffe consiste en une réinjection au patient de ses propres CSH saines après chimiothérapie et stimulation médullaire par des facteurs de croissance ; il s'agit donc d'une intensification thérapeutique utilisée pour un grand nombre d'hémopathies malignes et de néoplasies solides.

L'autogreffe s'intègre dans le cadre du traitement curatif et n'est pas une thérapeutique de sauvetage comme l'allogreffe de CSH. L'autogreffe ne fait pas intervenir la triade donneur-greffon-receveur et n'expose pas au risque de rejet de greffe, ni de réaction du greffon contre l'hôte. La mortalité liée au traitement par autogreffe est de 2 à 3% selon la littérature, tandis qu'elle est de 20 à 30% pour l'allogreffe.

L'hétérogénéité des patients inclus dans la littérature confère une difficulté supplémentaire au réanimateur pour apprécier le pronostic spécifique des allogreffés de CSH et de décider quelle thérapeutique mettre en œuvre.

3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs de ce travail sont :

- d'effectuer un bilan d'activité, d'évaluer le nombre de patients allogreffés pris en charge en réanimation médicale du CHU de NANCY, et d'étudier leurs caractéristiques démographiques, hématologiques, et leur prise en charge en réanimation en terme de défaillances d'organes et de thérapeutiques supplétives.
- d'étudier la prise en charge avant l'admission en réanimation (durée d'oxygénothérapie avant l'entrée en réanimation, délai entre l'admission à l'hôpital et le transfert en réanimation...) afin d'essayer de dégager des facteurs d'amélioration des pratiques sur la reconnaissance précoce des défaillances d'organes graves.
- d'étudier la survie à court, moyen et à long terme des patients allogreffés pris en charge en réanimation et de comparer la survie dans notre centre aux facteurs pronostiques déjà retrouvés dans la littérature (corticothérapie, infection fongique invasive, ventilation mécanique...).
- de comparer nos résultats à ceux de l'activité entre 1994 et 2006, réalisée dans ce même service de réanimation.(26)

PATIENTS ET MÉTHODE

1. LIEU D'ÉTUDE

Le lieu d'étude a été le service de réanimation médicale à BRABOIS, appartenant au CHU de NANCY.

L'unité dispose d'une capacité d'accueil de 13 lits d'hospitalisations adultes, le site de BRABOIS adulte ayant une capacité d'accueil totale de 945 lits.

Sur le même site, existe un service d'hématologie adulte, composé de 2 secteurs avec au total 33 lits d'hospitalisation, un service de transplantation médullaire adulte composé de 11 lits et un secteur protégé adulte de 12 lits.

2. DURÉE DE L'ÉTUDE

Du 1^{er} janvier 2006 au 04 octobre 2012, l'ensemble des dossiers des patients allogreffés de CSH admis sur le lieu d'étude ont été analysés rétrospectivement.

3. POPULATION DE L'ÉTUDE

- critères d'inclusion :

Tous les patients allogreffés de CSH âgés de plus de 18 ans admis en réanimation médicale sur la période d'étude ont été inclus. Chaque séjour en réanimation pour un

même patient a été analysé. Pour les patients ayant subi plusieurs allogreffes, seules les données de la première allogreffe ont été prises en compte.

- critères d'exclusion :

Les patients exclus ont été les suivants :

- . patients âgés de moins de 18 ans
- . patients autogreffés de CSH
- . patients ayant séjournés moins de 48 heures pour une surveillance simple (post opératoire ou post fibroscopie bronchique).

4. DONNÉES ETUDIÉES CONCERNANT LES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE

Les paramètres étudiés chez les patients ont été les données démographiques, les caractéristiques de la greffe, les données à l'admission en réanimation, les modalités de prise en charge en réanimation en insistant sur les supports des défaillances d'organe, la survie à court et long terme.

4.1 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Les données démographiques collectées ont été l'âge, le sexe, la taille, le poids, les comorbidités des patients inclus.

4.2 CARACTÉRISTIQUES DE LA GREFFE

Les paramètres étudiés de l'allogreffe ont été les suivants :

- l'indication de la greffe (maladie hématologique ou non, maligne ou non),
- le statut de la maladie (au moment de la première allogreffe),
- le délai entre le diagnostic de la pathologie initiale et la réalisation de la première allogreffe,
- la nature du conditionnement pré greffe : myéloablatif ou non myéloablatif,
- l'origine des CSH (MO, CSP, cordon placentaire),
- le type de donneur de CSH : donneur génoidentique (intrafamilial) ou phénoïdentique (non apparenté),
- la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur (HLA matching status),
- la présence d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) en cours : à l'admission en réanimation ; il a été relevé si les patients inclus présentaient une GVH active aigue ou chronique, ainsi que sa localisation,
- la présence d'une corticothérapie générale supérieure à 0.5mg/kg/j à l'admission en réanimation : la corticothérapie constitue le pilier du traitement de la GVH ; c'est un facteur pronostique retrouvé dans d'autres études. Le seuil de 0.5 mg/kg/j a été choisi selon les données de la littérature (4). L'association à des immunosuppresseurs a également été relevée.

4.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

- la provenance du patient avant l'admission en réanimation,
- la durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation,
- la nécessité de mise ou non sous oxygénothérapie avant l'admission en réanimation,
- la nécessité de mise ou non sous vasopresseur avant l'admission en réanimation,
- la réalisation ou non d'un LBA ainsi que son délai avant l'admission en réanimation,
- le motif d'admission en réanimation,
- le nombre total et type de défaillances d'organes à l'admission en réanimation : la définition des défaillances d'organes est basée sur les données précédentes de la littérature : (24)(20)

. défaillance circulatoire définie par une hypotension artérielle systolique < 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre tensionnel de base) ou moyenne < 65 mmHg (ou tension artérielle diastolique < 40 mmHg) associée à une hyper lactatémie > 2 mmol/L,

. défaillance respiratoire définie par une $PAO_2 < 60$ mmHg ou $SPO_2 < 90\%$ en air ambiant (à fortiori sous oxygénothérapie) ou rapport $PAO_2/FIO_2 < 300$,

. défaillance neurologique : encéphalopathie ou syndrome confusionnel se traduisant par la présence d'un Glasgow < 14 ,

. défaillance rénale définie par une oligurie < 0.5 ml/kg, persistante pendant 3 heures malgré remplissage vasculaire, ou créatininémie > 177 micromol/L (20mg/L), ou élévation de la créatininémie $> 50\%$ du chiffre de base,

. défaillance hépatique définie par une hyper bilirubinémie conjuguée > 34 micromol/L (20 mg/L).

- le délai écoulé entre le jour de réalisation de la première allogreffe et le jour d'admission en réanimation.
- la notion d'aplasie ou de thrombopénie à l'entrée en réanimation.
- la présence ou suspicion d'une infection (bactérienne, fongique ou virale) à l'admission en réanimation (documentation microbiologique, traitement probabiliste institué).
- le score IGS 2 reflétant la gravité initiale dans les 24 premières heures après l'admission en réanimation.

4.4 CARACTÉRISTIQUES PENDANT LE SÉJOUR EN RÉANIMATION

Pendant le séjour en réanimation, il a été relevé les différentes thérapeutiques spécifiques de réanimation instituées pour faire face aux défaillances d'organes (« organ failure support »).

- la nécessité d'avoir recours à une ventilation non invasive (durée totale).
- la nécessité d'avoir recours à une ventilation mécanique (délai entre l'admission en réanimation et l'intubation orotrachéale, durée totale).
- la nécessité d'avoir recours à une épuration extrarénale (hémodiltration ou hémodiafiltration continue, l'hémodialyse intermittente).
- la nécessité d'avoir recours à l'usage de catécholamines à visée vasopressive ou inotrope positive.
- la durée de séjour en réanimation.

- le score de SOFA, score de gravité évaluant les fonctions respiratoire (PAO₂/FIO₂), cardiovasculaire (PA, utilisation de vasopresseurs), neurologique (score de Glasgow), rénale (créatinine, diurèse), hépatique (bilirubine) et hématologique (plaquettes) à J0 puis à J3 et J7.

4.5 DEVENIR APRÈS LA SORTIE DE RÉANIMATION

La survie des patients allogreffés a été relevée :

- en réanimation
- à J28
- à l'hôpital
- à 6 mois, 1an, à la date de clôture de l'étude soit le 1^{er} novembre 2012

La date et la cause de décès ont été relevées.

4.6 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel graph pad prism version 5.0 , par le Docteur Pierre Perez (Praticien hospitalier, service de réanimation médicale Brabois au CHU de Nancy). Le risque alpha a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

1. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES GÉNÉRALES ET PARAMÈTRES PRÉCÉDANT L'ADMISSION EN RÉANIMATION

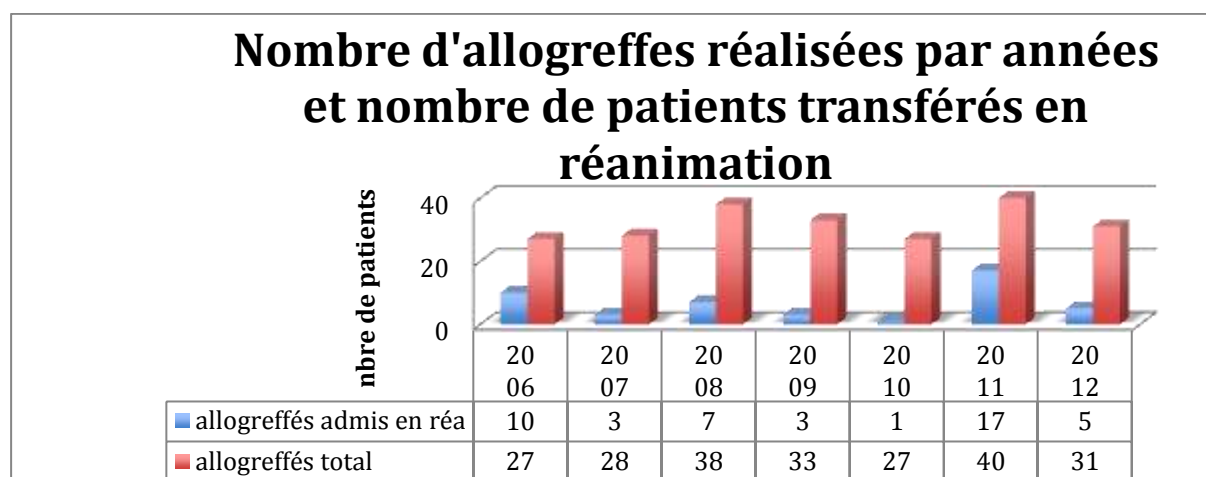
1.1 POPULATION TOTALE ÉTUDIÉE

Du 1^{er} janvier 2006 au 4 octobre 2012, la réanimation médicale de BRABOIS (RMB), a accueilli, au total, 3341 séjours hospitaliers.

Parmi eux, 35 patients avaient nécessité une allogreffe de CSH, en traitement curatif de leur pathologie de fond ; au total, ces patients ont cumulé 46 séjours hospitaliers administratifs distincts (1,3 % de l'activité médical du service).

Le service de transplantation médullaire du CHU de Nancy a réalisé 224 allogreffes de CSH du 1^{er} janvier 2006 à début octobre 2012, pour des patients âgés de plus de 18 ans et 15,6 % d'entre eux ont été ultérieurement transférés en réanimation.

Le nombre de patients adultes allogreffés par année au CHU de Nancy ainsi que le nombre de patients transférés en réanimation médicale BRABOIS pendant cette même période sont représentés dans le graphique ci dessous :



Graphique 1 : Nombre de patients admis en RMB rapporté au nombre de patients allogreffés de CSH sur la durée d'étude.

À l'admission en réanimation, 3 patients avaient été allogreffés à plusieurs reprises : 2 patients ont été allogreffés à 3 reprises et 1 patient à 2 reprises.

1.2 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ALLOGRÉFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

1.2.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

Les patients inclus dans l'étude avaient un âge moyen de 43,9 +/- 10,5 ans pour un âge médian de 46,4 ans avec des valeurs extrêmes de 18,7 à 64,2 ans.

Le sexe ratio de la population était de 1,09(24 femmes /22 hommes).

L'IMC moyen à l'admission en réanimation était de 23,4 +/- 2,8 pour un IMC médian de 23,6 avec des valeurs extrêmes de 16,9 à 34,7. 5 patients étaient dénutris à l'admission en réanimation (IMC $\leq$ 18,5).

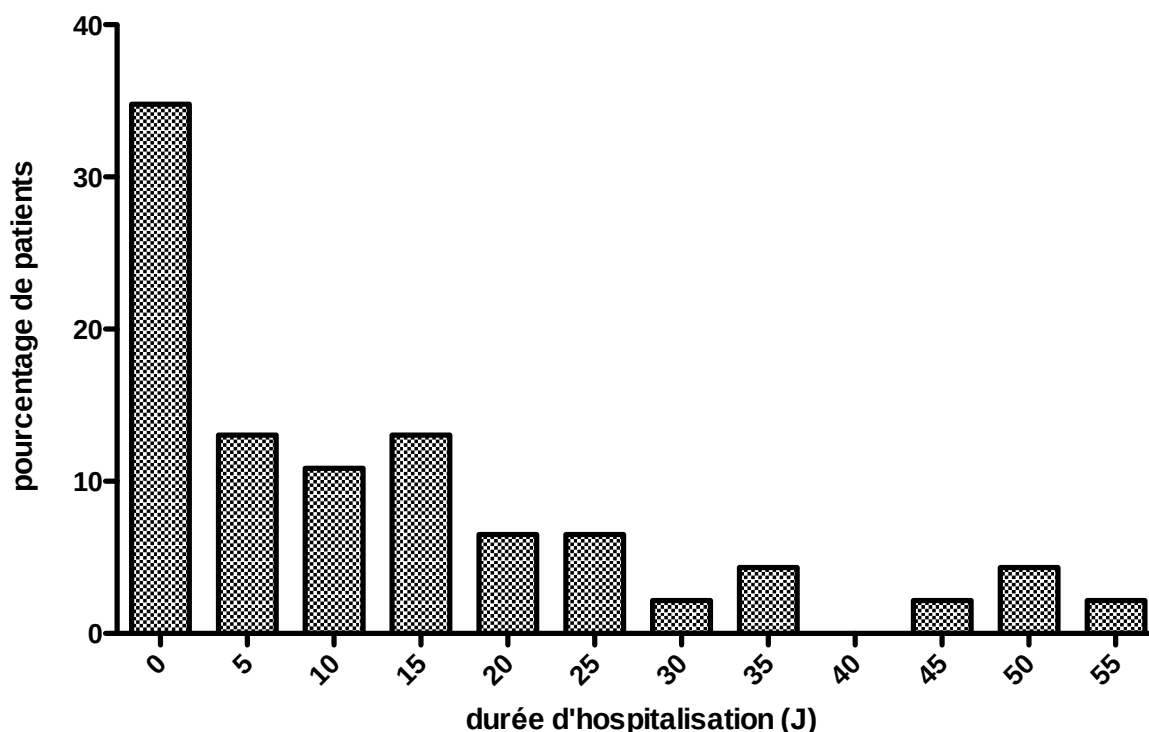
La différentielle de poids entre le jour de l'admission en réanimation, par rapport au jour de l'allogreffe était en moyenne de 1,69 +/- 5,3 kg pour une médiane de 0 avec des valeurs extrêmes de -14 à +13 kg.

7 patients soit 15 % des patients présentaient un tabagisme actif.

36 patients (soit 78,3% des patients inclus) provenaient du service d'hématologie, 4 patients (soit 8,7%) de l'hôpital de jour d'hématologie, 1 patient (soit 2,2%) provenait d'un service d'urgence, 2 patients (soit 4,3 %) d'un service de soins continus et enfin 3 patients (soit 6,5 %) d'un autre service de réanimation.

La durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation était en moyenne de 13,6 jours +/- 11,9 jours, pour une durée médiane de 9 jours avec des durées extrêmes de 0 à 53 jours.

La proportion de patients selon le nombre de jours d'hospitalisation avant l'admission en réanimation est représentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 2 : Pourcentage de patients selon la durée de séjour à l'hôpital avant l'admission en réanimation

17 malades étaient sous oxygène avant l'admission en réanimation (oxygénothérapie >3 L/min). La durée médiane de mise sous oxygénothérapie supérieure à 3L/min avant l'admission en réanimation était de 2 jours avec des durées extrêmes de 1 à 10 jours.

9 patients avaient une oxygénothérapie avec une $FI_{O_2} > 50\%$ avant l'admission en réanimation, la durée médiane était de 1 jour avec des extrêmes allant de 1 à 7 jours.

1.2.2 INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ALLOGREFFE DE CSH

L'indication d'allogreffe de CSH avait été posée pour 44 patients sur une maladie hématologique maligne (21 LAM, 7 LAL, 3 LLC, 2 LMC, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens); 1 patient a été greffé sur une maladie hématologique non maligne (aplasie médullaire idiopathique) et 1 patient sur une tumeur solide (sarcome d'EWING).

Concernant le statut de la maladie des Leucémies aiguës et des lymphomes : 21 patients ont été allogreffés en RC1, 8 en RC2, 2 en RC3 et 1 en RC5.

Les 3 LLC ont toutes été allogreffées en très bonne 2ème rémission partielle et les 2 LMC en phase accélérée avec une résistance au glivec.

Le délai entre le diagnostic de l'hémopathie et la date de l'allogreffe de CSH était en moyenne de 800 jours +/- 757,5 jours pour une durée médiane de 250 jours avec des durées extrêmes de 96 à 3752 jours.

Le conditionnement pré greffe était myéloablatif pour 17 patients (soit 37 % des patients) et non myéloablatif pour 29 patients (soit 63 % des patients).

Les CSH provenaient en 1^{er} lieu de CSP (45,6%), puis de MO (43,5%) et enfin de sang de cordon placentaire (10,9%).

Le donneur était génoidentique intrafamilial chez 39,1 % des patients et phénoïdentique non apparenté chez 60,9 % des patients.

L'identité HLA entre le greffon et le receveur était complète pour 73,9 % des patients et 26,1% des patients étaient greffés avec des CSH qui présentaient une différence de compatibilité HLA sur au moins un locus.

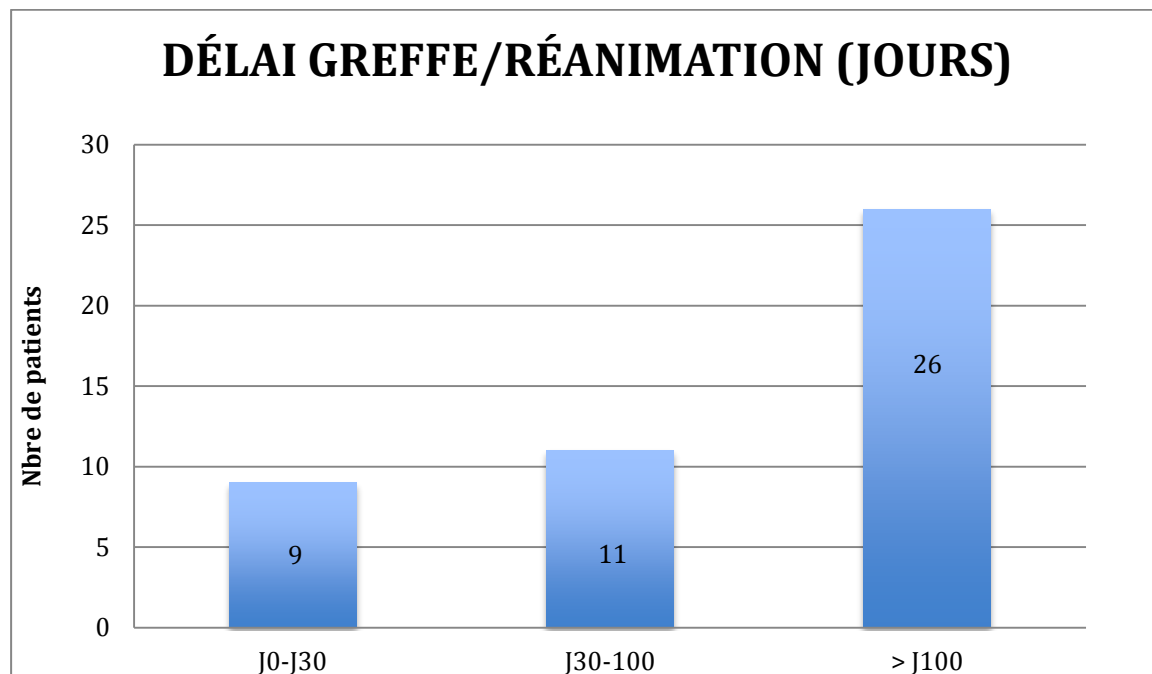
À l'admission en réanimation, 28 patients (soit 60,8% des patients) présentaient une GVH symptomatique (9 GVH aigüe et 19 GVH chronique) et 29 patients (soit 63%) recevaient une corticothérapie supérieure à 0.5mg/kg/j (dont 5 patients qui avaient une CTC prophylactique > 0.5mg/kg/j sans GVH documentée).

23 patients (soit 50 %) présentaient une localisation digestive de cette GVH, 16 patients (soit 34,8 %) avaient une localisation cutanée et 5 patients (soit 10,8 %), une localisation hépatique.

31 patients avaient au moins un immunosuppresseur associé à la corticothérapie dans le cadre de la GVH.

Les patients ont été transférés en réanimation en moyenne 533,3 jours +/- 668,7 jours après la greffe (JO étant le jour de la transplantation) pour une durée médiane de 158 jours avec des durées extrêmes entre 0 et 5675 jours.

La distribution des patients inclus en fonction du délai d'admission en réanimation par rapport au jour de l'allogreffe est représentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 3 : Délai d'admission en réanimation par rapport au jour de l'allogreffe de
CSH

Les tableaux suivants (tableaux 1 et 2) récapitulent les données démographiques et caractéristiques de l'allogreffe de CSH :

	N
Nombre total de patients	46
Age moyen	43,9 ± 10,5 ans
Sexe ratio (F/H)	1,09 (24/22)
IMC moyen	23,4 ± 2,8
Différentielle de poids moyenne (réanimation/allogreffe)	-1,69 ± 5,3
Tabagisme actif	7
Provenance	
Secteur hématologie	36
HDJ hématologie	4
SAU	1
USC	2
autre réa	3
Durée moyenne d'hospitalisation	13,6 ± 11,9 j
Nombre de patients avec O₂ > 3L/MIN avant l'entrée en réanimation	17
Durée médiane d' O₂ > 3L/MIN	2j
Nombre de patients avec FIO₂ > 50% avant l'entrée en réanimation	9
Durée médiane d'O₂> 50%	1j

Tableau 1 : Récapitulatif des données démographiques générales

	N
Indication de l'allogreffe	
hémopathie maligne	44
hémopathie non maligne	1
tumeur solide	1
Statut de la maladie (pour les leucémies aigues et lymphomes)	21 RC1 11 RC2 à RC5
Délai moyen diagnostic/allogreffe	800 ± 757 j
Conditionnement pré greffe	
Myéloablatif	17
Non myéloablatif	29
Origine des CSH du greffon	
CSP	21
MO	20
cordons placentaires	5
Type de greffe	
génoidentique	18
phénoidentique	28
Compatibilité HLA	
patients avec compatibilité complète	34
patients avec un mismatch HLA	12
GVH à l'entrée en réanimation	
GVH aigüe	9
GVH chronique	19
CTC > 0,5 MG/KG/J	29
Localisation de la GVH	
digestive	23
cutanée	16
hépatique	5
Patients ayant >1 Immunosuppresseur associés à la CTC	31

Tableau 2 : Caractéristiques de l'allogreffe de CSH

1.2.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

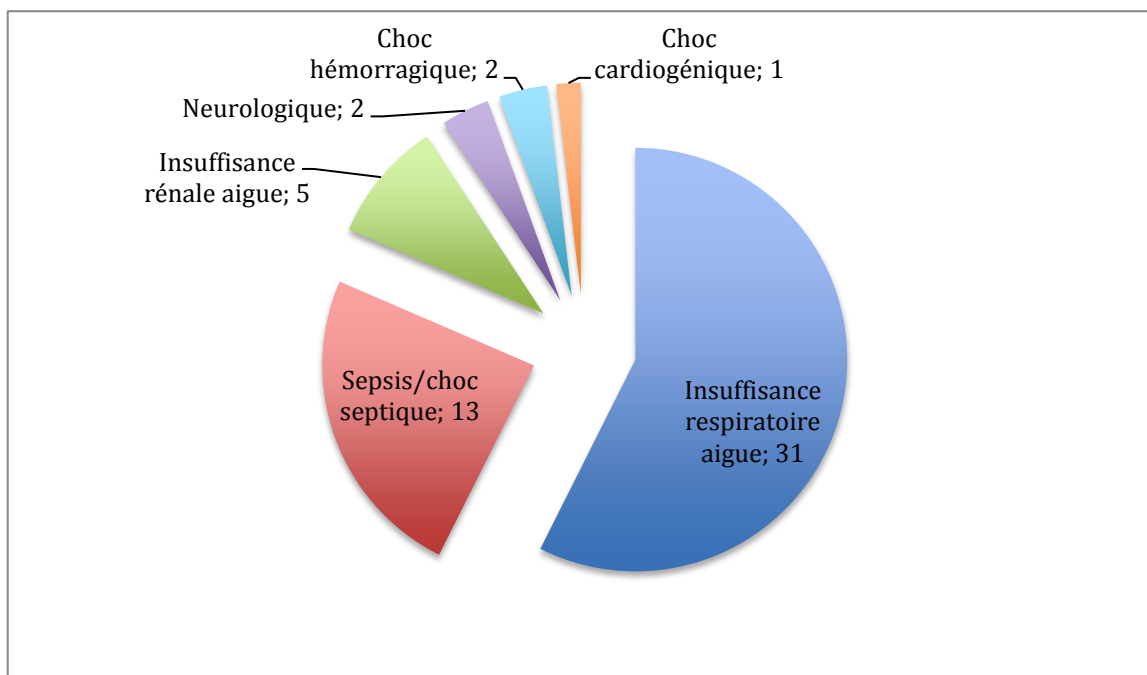
1.2.3.1 MOTIFS D'ADMISSION EN RÉANIMATION

- L'insuffisance respiratoire aigue (31 patients) et le sepsis (2 patients en sepsis sévère et 11 patients en choc septique) ont été les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

Viennent ensuite l'insuffisance rénale aigue (5 patients), la défaillance neurologique (1 patient pour état de mal épileptique et 1 patient pour polyradiculonévrite), le choc hémorragique (2 patients) et le choc cardiogénique (1 patient).

Certains patients associant plusieurs motifs à l'admission en réanimation.

La répartition des patients inclus en fonction de leur motif d'admission en réanimation est résumée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 4 : Motifs d'admission en réanimation

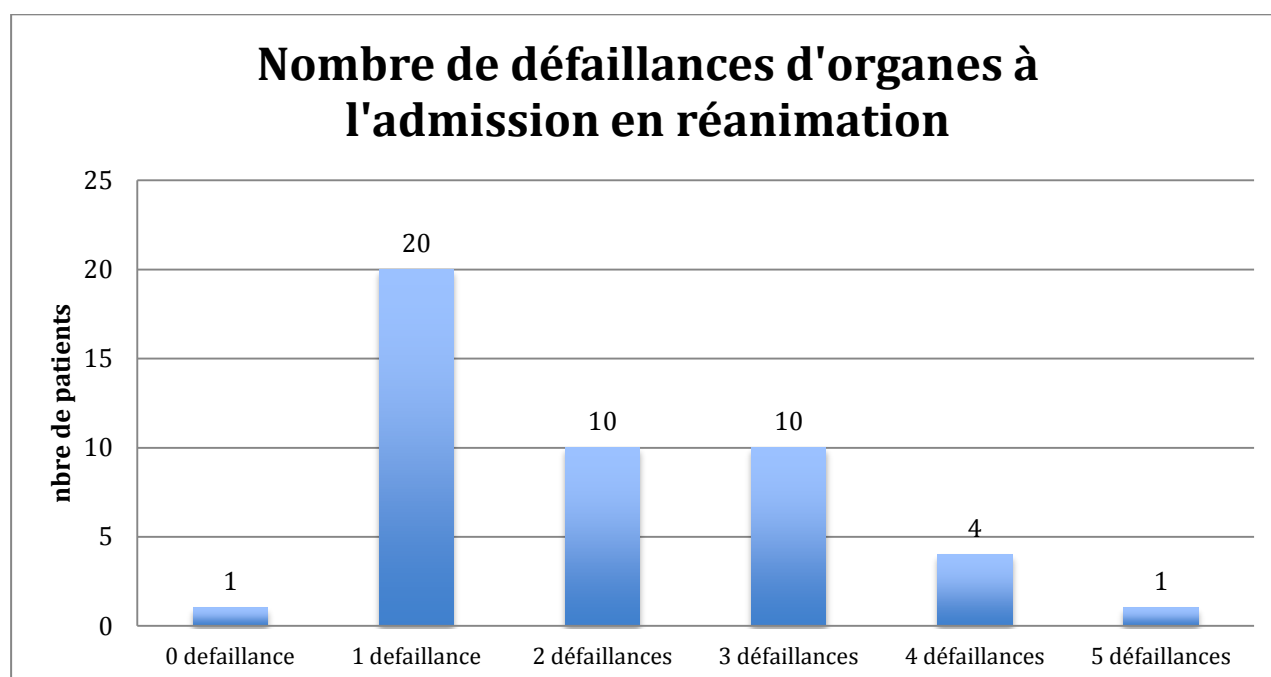
1.2.3.2 GRAVITÉ À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

Les patients allogreffés admis en réanimation avaient un score IGS 2 moyen de 49,4 +/- 16,6 points pour un score IGS 2 médian de 43 points avec des valeurs extrêmes de 19 à 113 points.

Le score de SOFA à l'admission en réanimation était en moyenne de 8,17 +/- 3,12 pour une médiane de 7 avec des valeurs extrêmes de 2 à 18.

25 des patients inclus (soit 54,3% des patients) présentaient au moins 2 défaillances d'organes à l'admission en réanimation.

Le nombre de défaillances d'organes par patient à l'admission en réanimation est détaillé dans le graphique ci-dessous :



Graphique 5 : Nombre de défaillances d'organes à l'admission en réanimation

À l'admission en réanimation, 19 patients (soit 41,3 %) étaient en aplasie et 10 de ces patients sont sortis d'aplasie durant l'hospitalisation en réanimation.

28 patients (61% des patients) avaient moins de 50 000 plaquettes/mm³ à l'admission en réanimation.

1.2.3.3 PRÉSENCE D'UNE INFECTION À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

À l'admission en réanimation, les infections virales et bactériennes étaient les plus fréquentes.

- Les infections bactériennes :

13 patients (soit 28,3% des patients inclus) présentaient une infection bactérienne documentée (8 BGN, 5 CGP) et 9 de ces patients bénéficiaient d'un traitement antibiotique curatif (pour les 4 autres patients, le résultat des prélèvements bactériologiques réalisés avant l'admission en réanimation était connu, à postériori, pendant l'hospitalisation en réanimation).

La durée moyenne de l'antibiothérapie curative mise avant l'admission en réanimation était de 11,1 jours +/- 7,5 jours pour une durée médiane de 9 jours avec des durées extrêmes de 1 à 31 jours.

- Les infections virales :

14 patients (soit 30,4% des patients inclus) présentaient une infection virale documentée (3 gripes H1N1, 7 CMV, 2 adénoviroses, 1 VRS et 1 HHV6) et tous bénéficiaient d'un traitement antiviral curatif à l'admission en réanimation.

- Les infections fongiques :

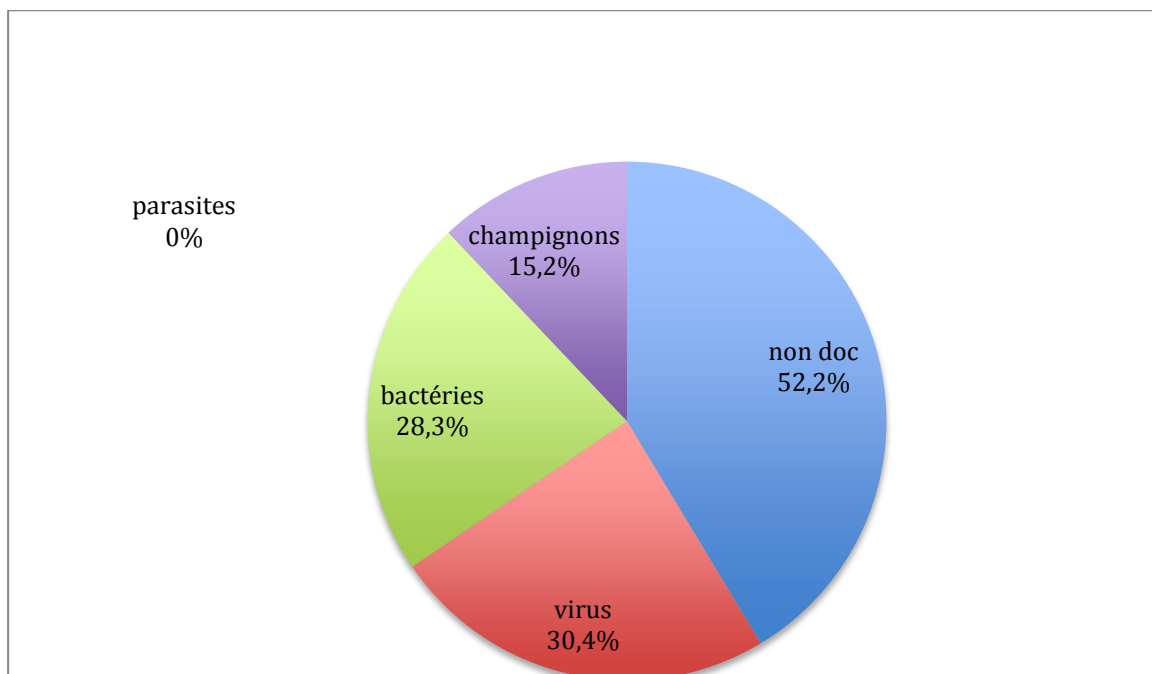
7 patients (soit 15,2% des patients inclus) présentaient une infection fongique documentée (5 aspergilloses invasives et 2 candidoses invasives) et tous, bénéficiaient d'un traitement antifongique curatif.

- Les infections parasitaires :

Aucune infection parasitaire n'était documentée à l'admission en réanimation.

Et 24 patients n'avaient aucune documentation microbiologique.

Le graphique suivant résume les différents agents infectieux retrouvés à l'admission en réanimation :



Graphique 6 : Agents infectieux retrouvés à l'admission en réanimation

- Le LBA :

18 malades ont eu un LBA :

- 4 avant l'admission en réanimation,
- 10 le jour de l'admission en réanimation, et
- 4 lors du séjour en réanimation.

Les 4 LBA réalisés avant l'admission en réanimation étaient tous revenus positifs et retrouvaient 4 bactéries (1 staphylocoque, 1 sténotrophomonas maltophilia, 1 fusobactérium et 1 pyocyanique), 2 virus (2 grippes H1N1) et 1 champignon (1 aspergillose). Tous étaient traités de façon efficace.

En réanimation, 14 LBA avaient été réalisés. 2 étaient revenus négatifs. Les 12 prélèvements revenus positifs retrouvaient 6 bactéries (3 staphylocoques, 2 pyocyanique et un Escherichia Coli), 2 virus (1 CMV et un rhinovirus), 7 champignons (4 aspergilloses, 1 mucor et 2 candidas) et 1 parasite (1 toxoplasmose).

- L'antibiothérapie à l'entrée en réanimation :

30 patients bénéficiaient d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, sans documentation bactériologique, à l'entrée en réanimation :

. 27 patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste à visée anti-pyocyanique, seule ou associée,

. 1 patient a reçu une simple antibiothérapie probabiliste par quinolones,

. 1 patient a reçu une antibiothérapie probabiliste par quinolones associée à un macrolide.

7 patients n'ont reçu aucune antibiothérapie à l'entrée en réanimation.

Le tableau ci-dessous récapitule le détail de l'antibiothérapie probabiliste reçue par les patients avant l'admission en réanimation :

Antibiothérapie	N
Anti-pyocyanique seul	2
Anti-pyocyanique+ anti-staphylocoque :	14
Anti-pyocyanique+ quinolone	4
Anti-pyocyanique+ anti-staphylocoque+ quinolone	3
Anti-pyocyanique+ anti-staphylocoque+ quinolone+ aminoside	1
Anti-pyocyanique+ anti-staphylocoque+ aminoside	2
Quinolone+ sulfamide	1
Anti-pyocyanique+ aminoside+ sulfamide+ macrolide	1
Quinolone seule	1
Non renseignée	1

Tableau 3 : Antibiothérapie probabiliste reçue à l'admission en réanimation

2. CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 9,1 jours $\pm$ 6,8 jours avec une durée médiane de séjour de 6 jours avec des durées extrêmes de 0,2 à 63 jours.

La durée moyenne de séjour à l'hôpital était de 41,2 jours $\pm$ 24 jours pour une durée médiane de 35 jours avec des durées extrêmes de 1 à 136 jours.

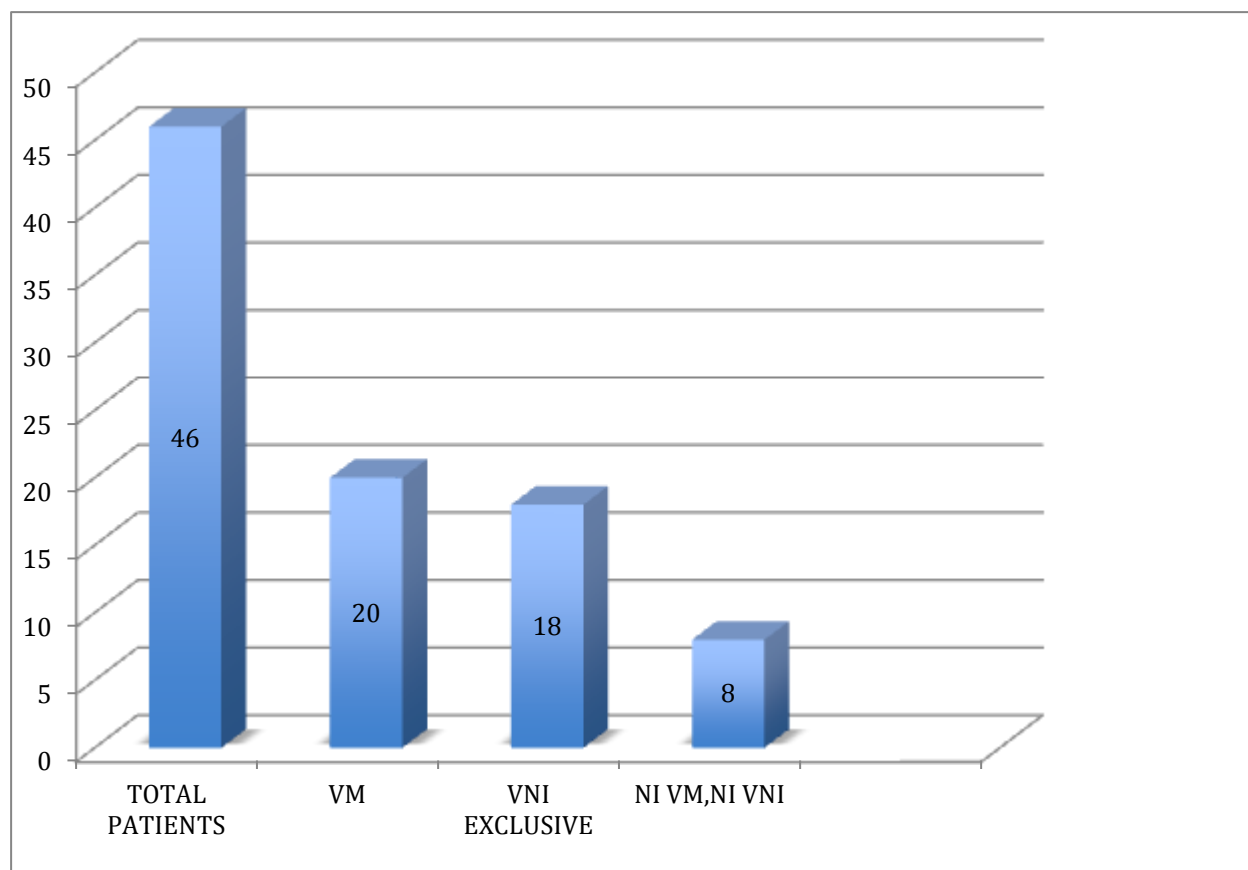
2.1 PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE EN RÉANIMATION

La ventilation mécanique était requise pour 20 patients (soit 43,5 % des patients inclus) avec une durée moyenne de ventilation mécanique de 12,2 jours $\pm$ 10,3 jours pour une durée médiane de 6,5 jours avec des durées extrêmes de 2 à 66 jours.

L'IOT était réalisée dans les 6 heures après l'admission en réanimation chez 13 patients (soit 65 % des patients ventilés mécaniquement). 10 patients (soit 50 % des ventilés) ont été intubés après un échec de VNI (n=28).

18 patients ont bénéficié d'une VNI exclusive efficace avec une durée moyenne de VNI de 2 $\pm$ 2,2 jours pour une durée médiane de 1 jour avec des durées extrêmes de 0,1 à 12 jours.

La prise en charge respiratoire de l'ensemble des patients, en réanimation, est définie dans le graphique ci-dessous :



Graphique 7: Prise en charge respiratoire de l'ensemble des patients inclus

Pendant le séjour en réanimation, 15 patients ont présenté un SDRA, 7 patients ont été mis sous NO, 3 patients ont bénéficié de séances de DV et 1 patient a bénéficié d'une ECMO veino-veineuse.

2.2 PRISE EN CHARGE HÉMODYNAMIQUE EN RÉANIMATION

3 patients avaient reçu de la dopamine avant l'admission en réanimation.

En réanimation, un support par catécholamines était reçu par 22 patients (soit 47,8 % des patients).

19 patients ont reçu de la noradrénaline, avec une durée moyenne de $4 \pm 3,4$ jours pour une durée médiane de 2 jours avec des durées extrêmes de 0,3 à 30 jours. La posologie moyenne était de 2 ± 2 µg/kg/min pour une posologie médiane de 0,5 µg/kg/min avec des posologies extrêmes de 0,2 à 6,3 µg/kg/min.

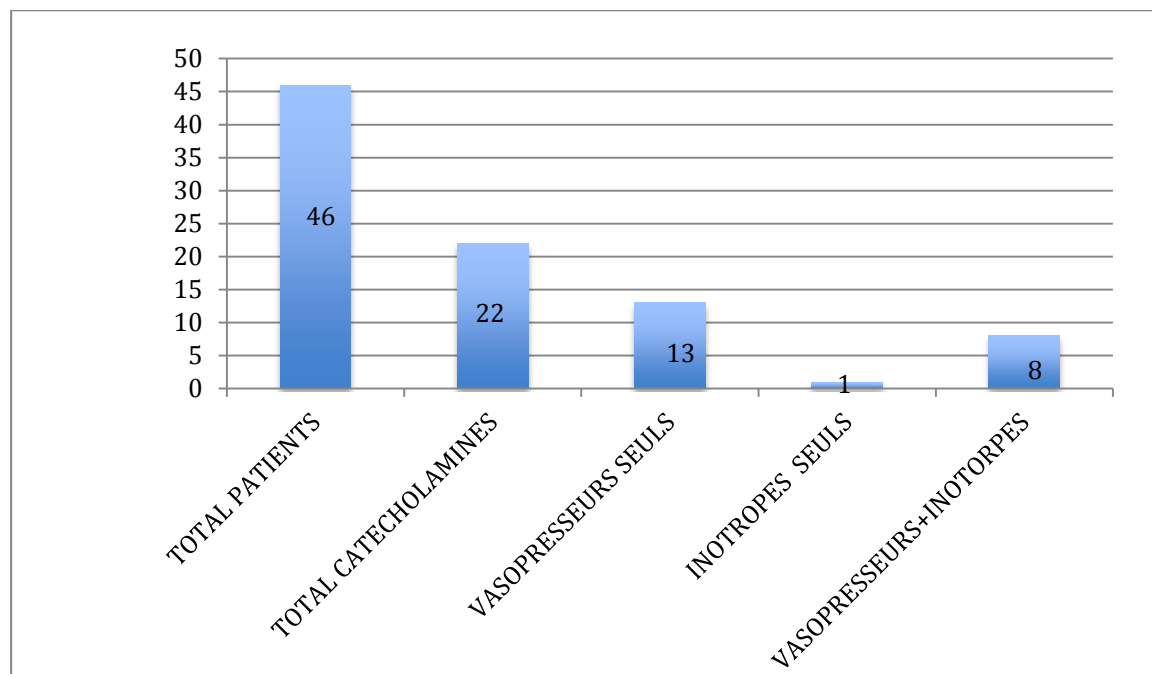
4 patients ont reçu de l'adrénaline, avec une durée moyenne de $1,2 \pm 0,9$ jours pour une durée médiane de 0,7 jour avec des durées extrêmes de 0,4 à 3 jours. La posologie moyenne était de $0,9 \pm 0,8$ µg/kg/min pour une posologie médiane de 0,5 avec des posologies extrêmes de 0,1 à 2,5 µg/kg/min.

7 patients ont reçu de la dobutamine, avec une durée moyenne de $4,1 \pm 1,1$ jours pour une durée médiane de 4 jours avec des durées extrêmes de 3 à 7 jours. La posologie moyenne était de $8,6 \pm 0$ µg/kg/min pour une posologie médiane de 8,6 avec des posologies extrêmes de 3,7 à 9 µg/kg/min.

1 seul patient a été mis sous corotrope, pour une durée de 2 jours, à la posologie de 0,7 µg/kg/min.

6 patients ont reçu, à la fois, de la dobutamine et de la noradrénaline.

La prise en charge hémodynamique de l'ensemble des patients, en réanimation, est définie dans le graphique ci-dessous :



Graphique 8 : Prise en charge hémodynamique de l'ensemble des patients inclus

2.3 PRISE EN CHARGE RÉNALE EN RÉANIMATION

Une EER était nécessaire pour 15 patients (soit 32,6 % des patients).

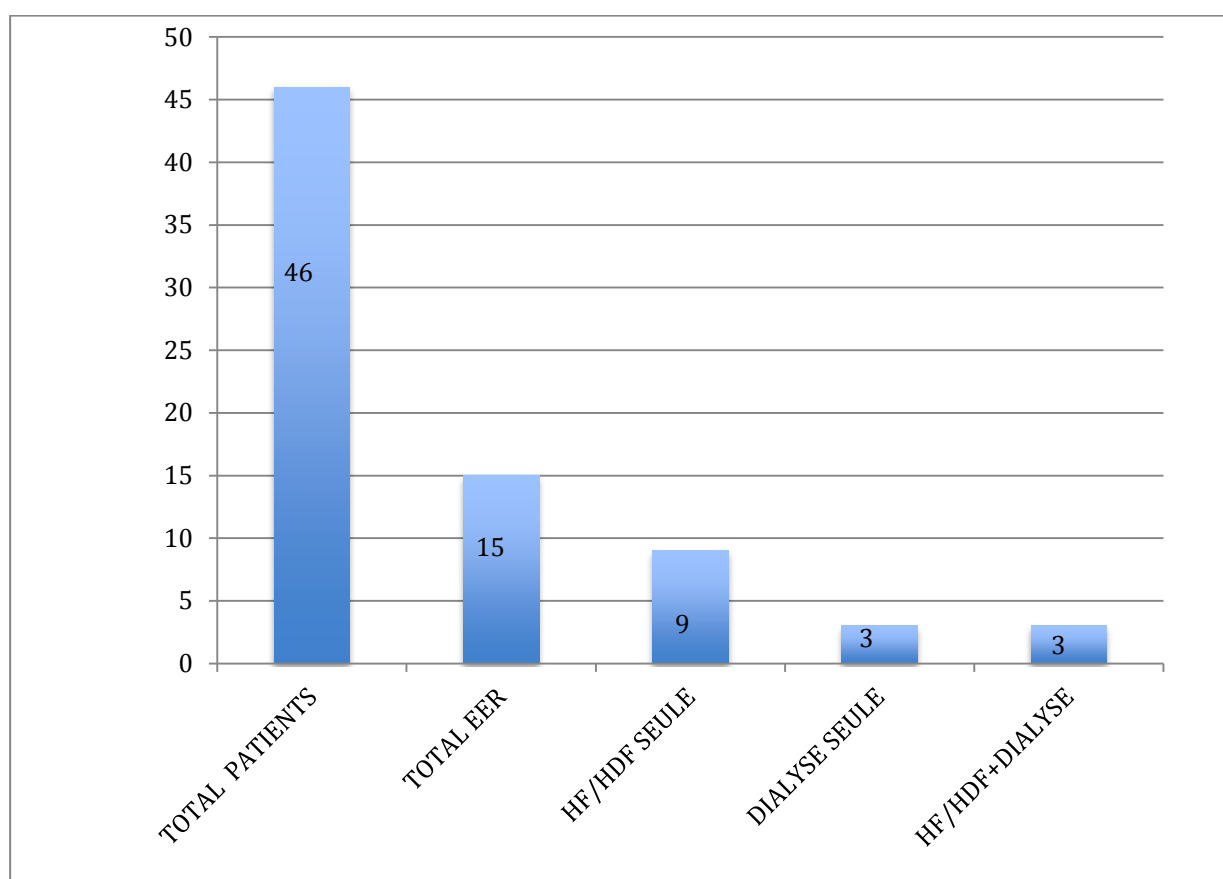
12 patients ont bénéficié d'une EER par hémofiltration (HF) continue ou par hémodiafiltration (HDF) continue avec une durée moyenne de 4,6+/- 2,7 jours pour une durée médiane de 4 jours avec des durées extrêmes de 0,3 à 11 jours.

6 patients ont bénéficié d'une HDI avec un nombre de séances moyen de 3,5+/- 2,6 et un nombre de séances médian de 2 avec des valeurs extrêmes de 1 à 9 séances.

Le délai moyen de mise en route de l'EER par rapport à l'admission en réanimation était de 2,4 +/- 2,4 jours pour un délai médian de 1 jour avec des délais extrêmes de 0 à 12 jours.

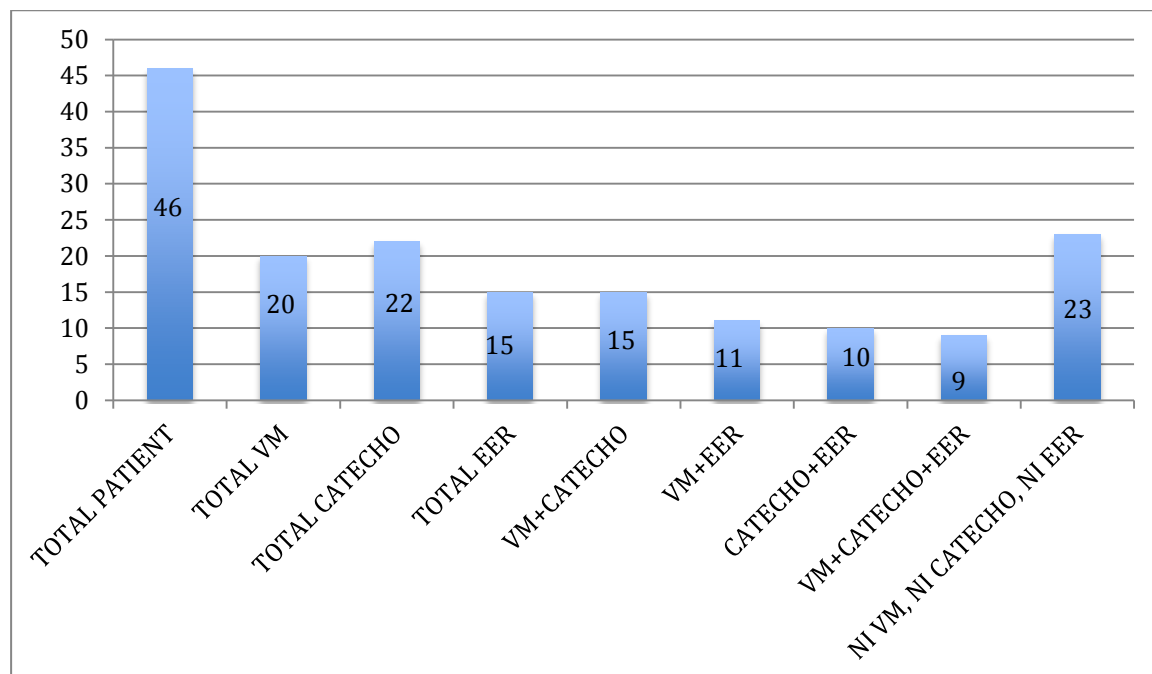
3 patients ont bénéficié à la fois, d'une hémofiltration continue associée à une HDI.

La prise en charge rénale de l'ensemble des patients, en réanimation, est définie dans le graphique ci-dessous :



Graphique 9 : Prise en charge rénale de l'ensemble des patients inclus

Le graphique suivant résume l'association des thérapies de suppléance utilisées chez certains patients en réanimation :



Graphique 10 : Thérapeutiques supplétives utilisées chez l'ensemble des patients inclus

2.4 PRISE EN CHARGE TRANSFUSIONNELLE EN RÉANIMATION

41 patients ont bénéficié d'une transfusion sanguine en réanimation.

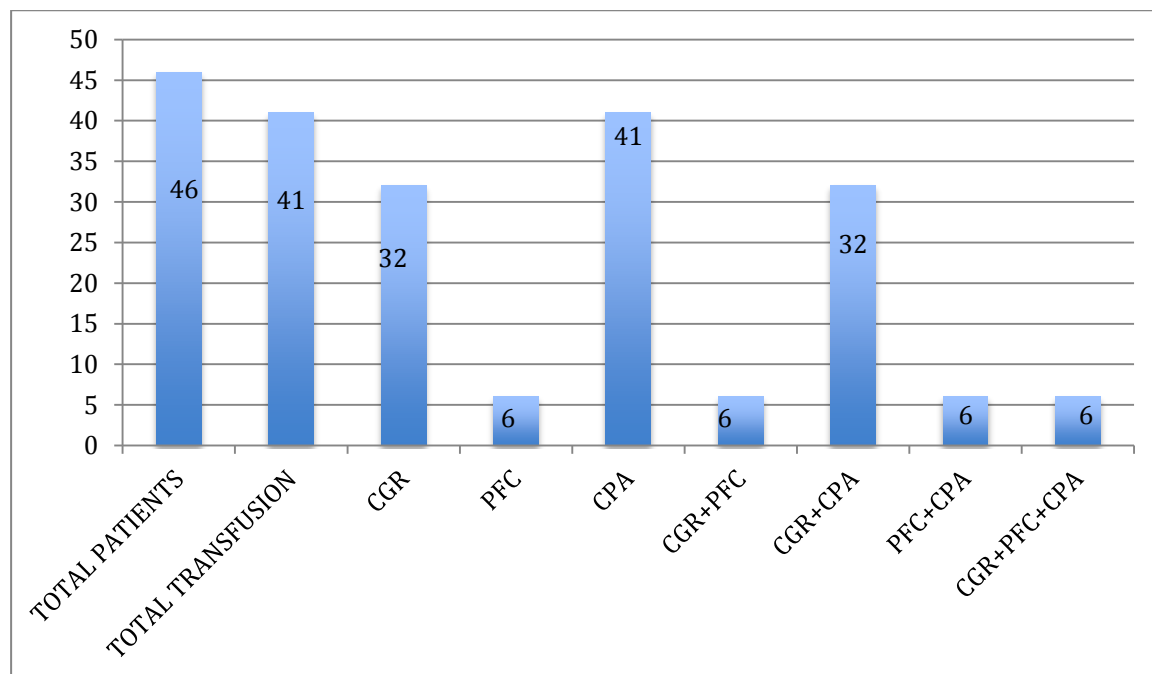
Le nombre de CGR moyen transfusé en réanimation était de $6,3 \pm 5,8$, pour un nombre médian de 3 CGR avec des extrêmes de 1 à 69 CGR transfusés.

Le nombre de PFC moyen transfusé en réanimation était de $12,5 \pm 9,2$, pour un nombre médian de 11 PFC avec des extrêmes de 3 à 26 PFC transfusés.

Le nombre de CPA moyen transfusé en réanimation était de $4,2 \pm 2,8$, pour un nombre médian de 3 CPA avec des extrêmes de 1 à 17 CPA transfusés.

Tous les patients transfusés ont reçu des CPA. Et tous les patients transfusés en PFC ont également reçu des CGR et des CPA.

Le graphique suivant détaille la prise en charge transfusionnelle des patients en réanimation :



Graphique 11 : Prise en charge transfusionnelle des patients en réanimation

1 seul patient a bénéficié de séances d'échanges plasmatiques (3 séances) en réanimation, pour un syndrome de micro angiopathie thrombotique.

2.5 SCORE DE GRAVITÉ EN RÉANIMATION

Le score de SOFA à l'admission en réanimation (J0) était en moyenne de $8,17 \pm 3,12$ pour une médiane de 7 avec des valeurs extrêmes de 2 à 18.

Le score de SOFA à J3 était en moyenne de $8,1 \pm 3,5$ pour un score SOFA médian de 7,5 avec des valeurs extrêmes de 1 à 20.

Le delta SOFA J0-J3 moyen était de $-0,08 \pm 3,07$ pour un score de delta SOFA médian de -1 avec des valeurs extrêmes de -8 à 12.

Le score de SOFA à J7 était en moyenne de $8,57 \pm 3,3$ pour un score SOFA médian de 7 avec des valeurs extrêmes de 2 à 16.

3. SURVIE DES ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

3.1.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE GLOBALE EN RÉANIMATION, HOSPITALIÈRE ET À LONG TERME

3.1.1.1 SURVIE EN RÉANIMATION

À l'issue de leur prise en charge en réanimation, 31 patients (soit 67,4% des patients inclus) étaient sortis vivants de réanimation et avaient pu être pris en charge, par la suite, en secteur conventionnel d'hématologie.

Les causes de décès en réanimation étaient un SDMV pour 10 patients, un SDRA chez 3 patients, un choc septique réfractaire chez un patient et 1 patient était décédé d'un choc hémorragique réfractaire.

9 indications de LATA avaient été posées.

3.1.1.2 SURVIE HOSPITALIÈRE

18 patients (soit 39,1% des patients inclus) étaient sortis vivants de l'hôpital.

3.1.1.3 SURVIE À LONG TERME

10 patients (soit 21,7% des patients inclus) restaient vivants à 6 mois et 7 patients (soit 15,2% des patients inclus) à 1 an.

À la date de clôture de l'étude, soit le 01/11/2012, 3 patients restaient vivants (2 patients étant sortis respectivement, 13 et 14 mois auparavant de réanimation et le troisième patient étant sorti de réanimation 6 mois auparavant).

Au jour de la sortie de réanimation, la durée de survie moyenne était de 138,2 jours +/- 123,1 jours pour une durée médiane de 74 jours avec des durées extrêmes de 5 à 528 jours.

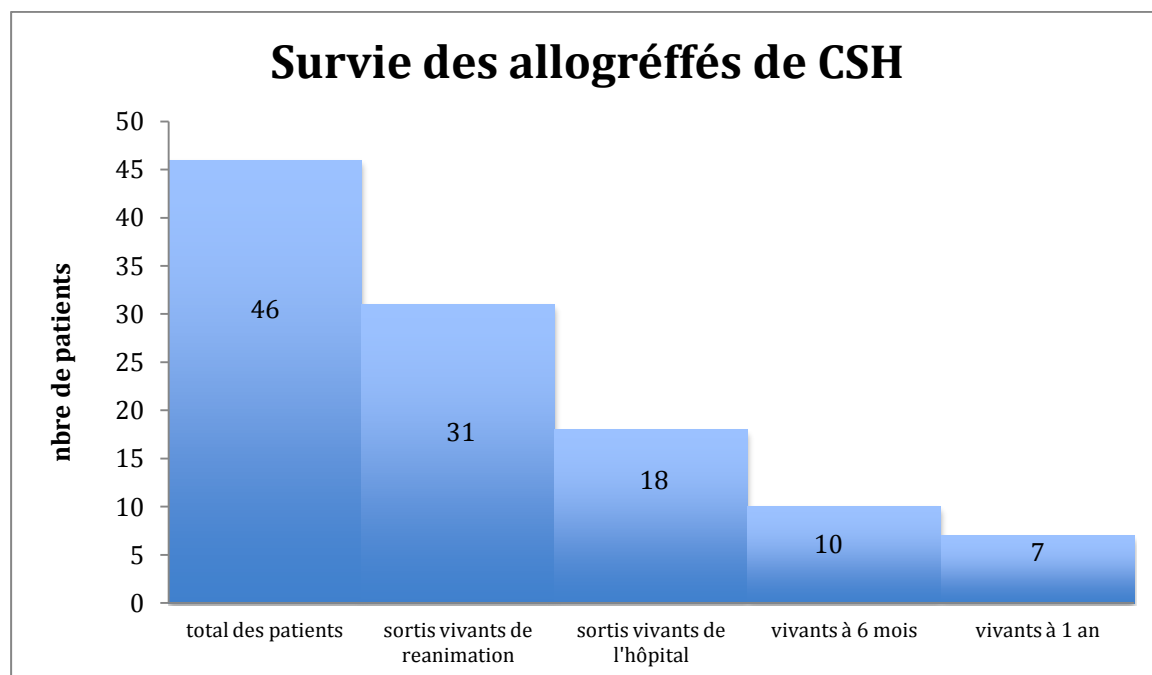
La durée moyenne de survie après la sortie de l'hôpital était de 214,4 jours +/- 180,3 jours pour une durée médiane de 104 jours avec des durées extrêmes de 13 à 505 jours.

La durée de survie post allogreffe était en moyenne de 616 +/- 662,6 jours avec une durée médiane de 252 jours pour des durées extrêmes de 28 à 5808 jours (193 mois).

La durée de survie post diagnostic était en moyenne de 1351 jours +/- 1078 jours pour une durée médiane de 707 jours avec des durées extrêmes de 183 jours à 6017 jours (200 mois).

La durée de vie moyenne de ces patients allogreffés de CSH était de 43,5 ans +/- 10,5 ans pour une durée médiane de 45,1 ans avec des durées extrêmes de 18,7 à 64,2 ans.

La survie des allogreffés, en réanimation, à l'hôpital et à long terme est décrite dans le graphique ci-dessous :



Graphique 12 : Survie des allogreffés de CSH inclus dans l'étude

3.1.2 COMPARAISON DES SURVIES EN RÉANIMATION

Les tableaux ci-dessous comparent les caractéristiques des patients sortis vivants de réanimation à celles des patients décédés en réanimation :

	VIVANTS	DÉCÉDÉS
EFFECTIF	31	15
AGE MOYEN	44,5 ± 10,3	42,6 ± 10,8
SEXE RATIO (F/H)	1,58 (19/12)	0,5 (5/10)
IMC MOYEN	23,2 ± 3,4	23,7 ± 1,7
TABAGISME ACTIF	6	1
PROVENANCE		
secteur hémato	24	12
HDJ hémato	4	1
autre réa	2	1
USCMB	1	1
DURÉE MOYENNE HOSPIT	13,1 j ± 10,7	14,7 j ± 14,4
Nombre patients O2>3L/MIN	8	9
DURÉE moyenne O2>3L/MIN	3,1+/- 2,6 j	2,4+/-1,3 j
Nombre patients O2>50%	4	5
DURÉE moyenne O2>50%	2,5+/-2,2 j	3+/-2 j

Tableau 4 : Paramètres généraux avant l'admission en réanimation

	VIVANTS	DÉCEDÉS
INDICATION DE LA GREFFE		
LAM	15	6
LAL	5	2
LLC	2	1
LMC	2	
LMNH	1	1
Hodgkin		2
autre	6	3
STATUT MAL (LA, lymphome)		
RC1	17	4
RC2	3	5
RC3		2
RC5	1	
DÉLAI DIAGNOSTIC/GREFFE	720 ± 695j	965 ± 875j
CONDITIONNEMENT		
myéloablatif	13	4
non myéloablatif	18	11
ORIGINE CSH		
CSP	15	6
MO	13	7
sang placentaire	3	2
TYPE DE GREFFE		
génoidentique	13	5
phénoidentique	18	10
COMPATIBILITÉ HLA		
HLA identique	25	9
HLA non identique	6	6

Tableau 5 : Caractéristiques de la greffe

	VIVANTS	DÉCÉDÉS
GVH active		
Aigüe	6	3
Chronique	13	6
CTC > 0.5mg/kg/j	20	9
Nombre de patients sous immunosuppresseurs	22	9
IGS2 MOYEN (POINTS)	48,7 ± 16,3	50,9 ± 16,9
SOFA MOYEN À J0	7,5 ± 2,9	9,6 ± 3,4
DÉLAI MOYEN GREFFE/RÉA	585 ± 759j	425 ± 484j
MOTIF ADMISSION		
IRA	19	12
Sepsis	2	
Choc septique	7	4
Insuf. rénale aigue	5	4
Choc hémorragique	2	
Choc cardiogénique	1	
Défaillance neuro	2	
DÉFAILLANCES D'ORGANES	1,8 ± 0,9	2,3 ± 1
AGENTS INFECTIEUX		
infections fongiques	4	3
infections bactériennes	8	5
infections virales	6	8

Tableau 6 : Caractéristiques au moment de l'admission en réanimation

	VIVANTS	DÉCÉDÉS
VENTILATION MÉCANIQUE	9	11
DURÉE MOYENNE DE VM	7,7 ± 4,4j	15,9 ± 14,2j
CATÉCHOLAMINES	12	10
EER	8	7
SDRA	3	12
DURÉE DE SÉJOUR EN RÉANIMATION	6,75 ± 4,3j	14 ± 12,5j

Tableau 7 : Modalités de prise en charge en réanimation

3.1.3 COMPARAISON DES SURVIES À L'HÔPITAL

Les tableaux ci-dessous comparent les caractéristiques des patients sortis vivants de l'hôpital à celles des patients décédés à l'hôpital :

	VIVANTS	DÉCEDÉS
EFFECTIF	18	28
AGE MOYEN	46+/-14	42+/-11
SEXE RATIO (F/H)	1 (9/9)	1,1 (15/13)
IMC MOYEN	22+/-4	24+/-3
TABAGISME ACTIF	4	3
PROVENANCE		
secteur hémato	13	23
HDJ hémato	2	2
autre réa	2	1
USCMB	1	1
SAU	0	1
DURÉE MOYENNE HOSPITALISATION	41+/-25j	42 +/-33j
Nombre de patients sous O2>3L/MIN avant réa	4	13
DURÉE moyenne O2>3L/MIN	3+/-2j	3+/-3j
Nombre de patients sous O2 O2>50% avant réa	1	8
DURÉE moyenne O2>50%	1+/-0j	3+/-3j

Tableau 8 : Paramètres généraux avant l'admission en réanimation

	VIVANTS	DÉCÉDÉS
INDICATION DE LA GREFFE		
LAM	10	11
LAL	2	5
LLC	2	1
LMC	1	1
LMNH	0	2
Hodgkin	0	2
autre	3	6
STATUT MAL (LA, lymphome)		
RC1	10	14
RC2	3	6
Autre	5	8
DÉLAI DIAGNOSTIC/GREFFE	823+/- 1042j	785+/-926j
CONDITIONNEMENT		
myéloablatif	5	12
non myéloablatif	13	16
ORIGINE CSH		
CSP	9	12
MO	7	13
sang placentaire	2	3
TYPE DE GREFFE		
génoidentique	10	8
phénoidentique	8	20
COMPATIBILITÉ HLA		
HLA identique	15	19
HLA non identique	3	9

Tableau 9 : Caractéristiques de la greffe

	VIVANTS	DÉCÉDÉS
GVH active	10	18
Aigüe	2	7
Chronique	8	11
CTC > 0.5mg/kg/j	10	19
Nombre de patients sous immunosuppresseurs	13	18
IGS2 MOYEN (POINTS)	45+/-20	52+/-23
SOFA MOYEN À J0	8+/-4	9+/-4
DÉLAI MOYEN GREFFE/RÉA	835+/- 1759j	339 +/-681j
MOTIF ADMISSION		
IRA	16	20
Sepsis sévère	2	0
Choc septique	4	7
Insuf. rénale aigue	2	3
Choc hémorragique	0	2
Choc cardiogénique	1	0
Défaillance neuro	1	1
Nombre moyen de	2+/-1	2+/-1
DÉFAILLANCES D'ORGANES		
AGENTS INFECTIEUX		
infections fungiques	4	13
infections bactériennes	7	16
infections virales	4	11

Tableau 10 : Caractéristiques au moment de l'admission en réanimation

	VIVANTS	DÉCEDÉS
VENTILATION MÉCANIQUE	4	16
DURÉE MOYENNE DE VM	11+/-8j	13+/-17j
CATÉCHOLAMINES	6	16
EER	4	11
SDRA	2	13
DURÉE moyenne DE SÉJOUR EN RÉANIMATION	8+/-7j	10+/-14j

Tableau 11: Modalités de prise en charge en réanimation

3.1.4 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DU NOMBRE DE DÉFAILLANCES D'ORGANES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

2 patients admis en réanimation avec 4 ou 5 défaillances d'organes (n=5) sont sortis vivants de réanimation et 1 seul est sorti vivant de l'hôpital avec une durée de survie de 444 jours après sa sortie de l'hôpital (le patient ayant 5 défaillances d'organe étant un arrêt cardiorespiratoire sur tamponnade).

6 patients admis en réanimation avec 3 défaillances d'organes (n= 10) sont sortis vivants de réanimation et 2 patients sont sortis vivants de l'hôpital avec une durée de survie de 97 et 468 jours après la sortie de l'hôpital.

Les survies en réanimation, hospitalière ainsi que la médiane de survie après l'entrée en réanimation, en fonction du nombre de défaillances d'organes à l'entrée en réanimation, sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

DEFAILLANCES A L'ADMISSION	NBRE DE PATIENTS	SURVIE EN RÉANIMATION	SURVIE HOSPITALIÈRE	MÉDIANE DE SURVIE
0	1	1 (100%)	0 (0%)	54 j
1	20	15 (75%)	10 (50%)	28 j (4-53)
2	10	7 (70%)	5 (50%)	76 j (1-25)
3	10	6 (60%)	2 (20%)	32,5 j (4-49)
4	4	1 (25%)	0 (0%)	7 j (1-22)
5	1	1 (100%)	1 (100%)	485 j

Tableau 12 : Médianes de survie en fonction du nombre de défaillances d'organes à l'admission en réanimation

3.1.5 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DES MOYENS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS EN RÉANIMATION

3.1.5.1 SURVIE DES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE

Le taux de survie en réanimation de ces patients allogreffés de CSH sous ventilation mécanique (n=20) était de 45 % avec un taux de survie hospitalière de 20 %, de 15 % à 6 mois et de 10% à 1 an.

Sur les 2 patients qui restaient vivants à 1 an (soit 10%), un patient restait vivant à la date de clôture de notre étude (6 jours de ventilation mécanique et 425 jours de recul après sortie en réanimation). L'autre patient était décédé (3 jours de ventilation mécanique et avec une durée de survie, après sortie de réanimation, de 473 jours).

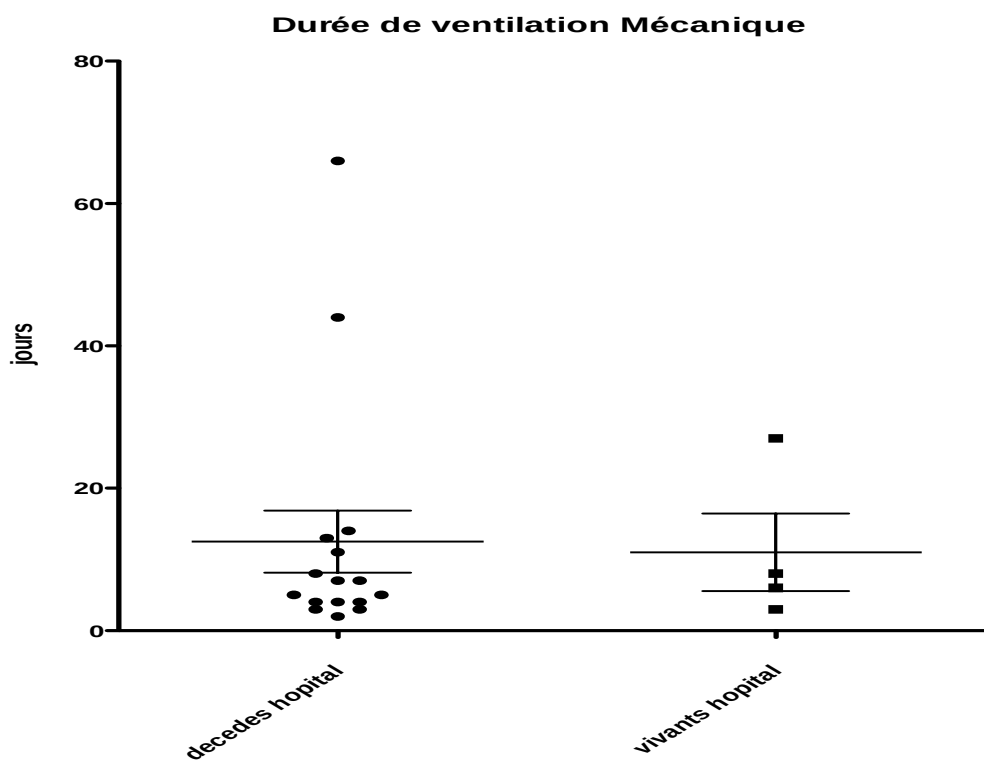
Le tableau ci-dessous compare les survies en réanimation, à l'hôpital, à 6 mois et à 1 an des patients ventilés à celles des patients non ventilés mécaniquement :

	PATIENTS NON VENTILÉS (N= 26)	PATIENTS VENTILÉS (N= 20)	TOTAL PATIENTS (N=46)
SURVIVANTS EN RÉANIMATION	22 (84,6%)	9 (45%)	31 (67,4%)
SURVIVANTS À L'HÔPITAL	14 (53,8%)	4 (20%)	18 (39,1%)
VIVANTS À 6 MOIS	7 (26,9%)	3 (15%)	10 (21,7%)
VIVANTS À 1 AN	5 (19,2%)	2 (10%)	7 (15,2%)

Tableau 13 : Survie en fonction de la nécessité d'une ventilation mécanique

1 patient ventilé plus de 20 jours en réanimation était sorti vivant de l'hôpital.

La survie hospitalière en fonction de la durée de la ventilation mécanique est représentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 13 : Survie hospitalière selon durée de ventilation mécanique

20% des SDRA (n=15) étaient sortis vivants de réanimation, 13,3% restaient vivants à la sortie de l'hôpital et 13,3% des SDRA restaient vivants à 6 mois ainsi qu'à la date de clôture de notre étude, sachant que ces 2 patients (soit 13,3% des SDRA), sortis de réanimation 13 et 7 mois avant cette date de clôture, n'avaient pas été ventilés mécaniquement mais avaient reçu respectivement, 6 et 7 jours de VNI.

Tous les SDRA qui ont reçu de la ventilation mécanique en réanimation, sont décédés en réanimation (n=9).

3.1.5.2 SURVIE DES PATIENTS SOUS CATÉCHOLAMINES

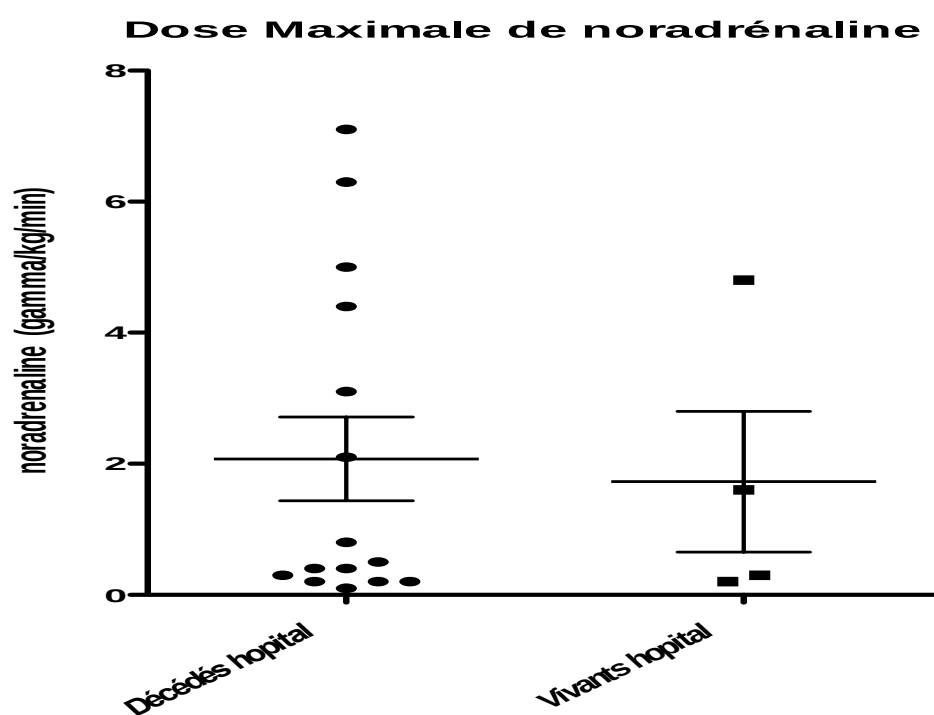
Le taux de survie en réanimation de ces patients sous catécholamines (n=22) était de 54,5 % avec un taux de survie hospitalière de 27,3 %, de 9 % à 6 mois et de 4,5% à 1 an.

Le seul patient qui restait vivant à 1 an (soit 4,5% des patients) était décédé à la date de clôture de notre étude avec une durée de survie, après sortie de réanimation de 473 jours.

3 patients recevaient de la dopamine avant leur admission en service de réanimation, 1 seul de ces patients était sorti vivant de l'hôpital.

1 patient avait reçu plus de 4 gamma/kg/min de noradrénaline en réanimation et était sorti vivant de l'hôpital.

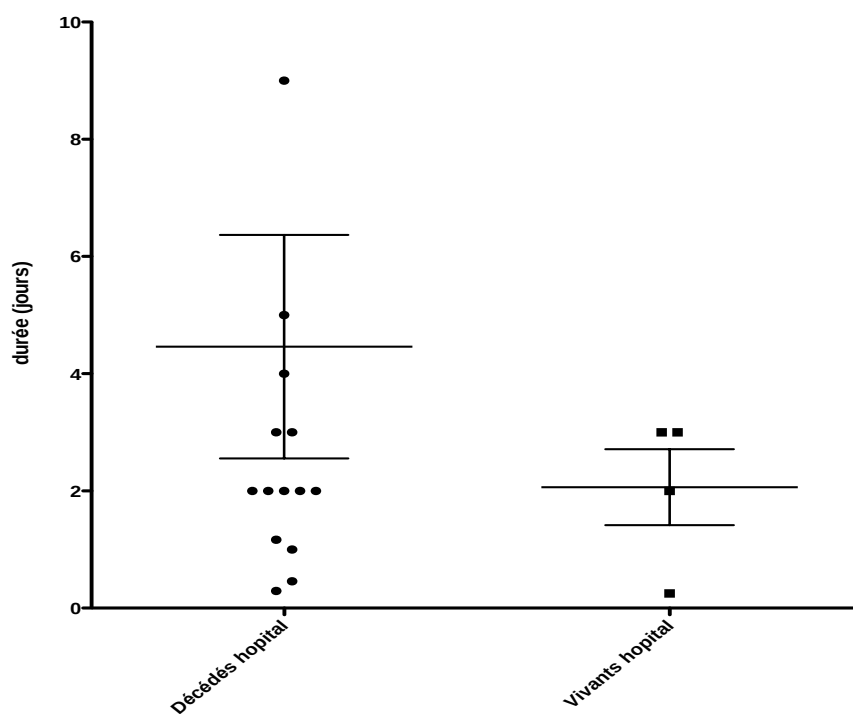
La survie hospitalière en fonction de la dose de noradrénaline maximale reçue en réanimation est représentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 14 : Survie hospitalière selon dose de noradrénaline

2 patients avaient reçu de la noradrénaline pendant plus de 3 jours en réanimation et sont sortis vivants de l'hôpital.

La survie hospitalière en fonction de la durée de support par noradrénaline est représentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 15 : Survie hospitalière selon durée de support par noradrénaline

3.1.5.3 SURVIE DES PATIENTS SOUS ÉPURATION EXTRA RÉNALE

Le taux de survie en réanimation de ces patients ayant nécessité une EER (n=15) était de 53,3 % avec un taux de survie hospitalière de 26,6 %, de 26,6 % à 6 mois et de 20%(soit 3 patients) à 1 an.

1 seul patient restait vivant à la date de clôture de notre étude et les 2 autres patients avaient des durées de survie, après sortie de réanimation, de 482 et de 528 jours.

Pendant le séjour en réanimation ,9 patients ont nécessité à la fois, d'une ventilation mécanique, d'un recours aux catécholamines et à l'EER :

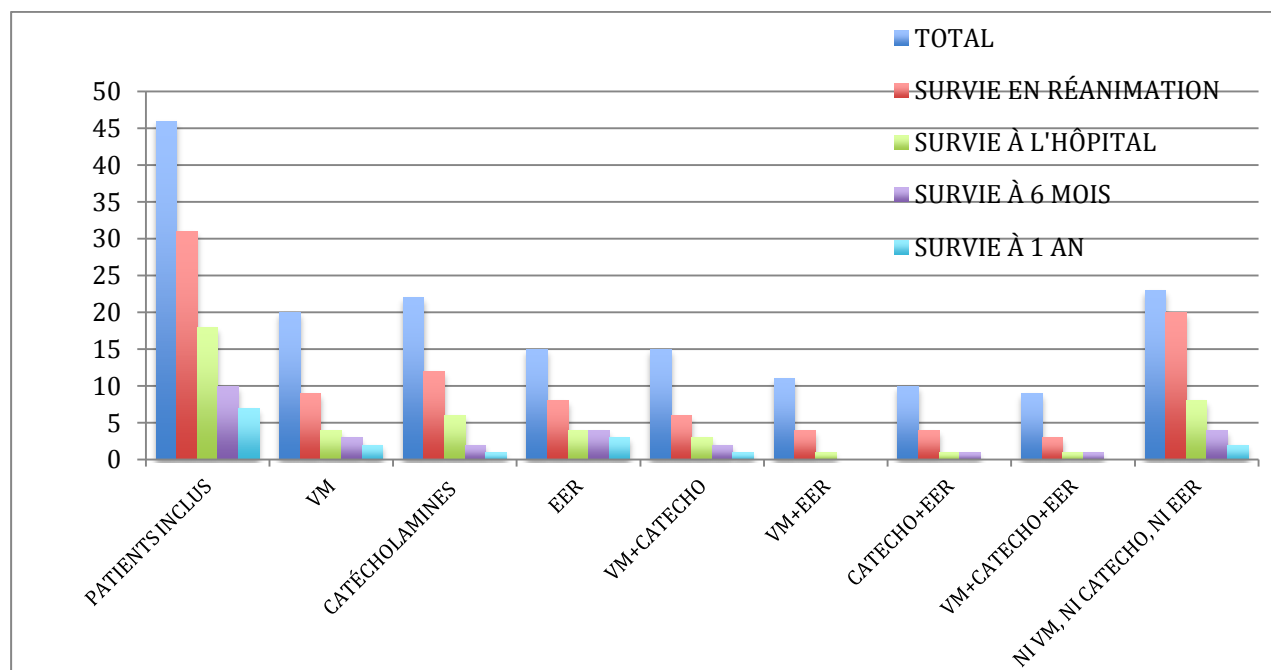
3 patients (soit 33,3% des patients) étaient sortis vivants de réanimation et 1 seul patient (soit 11,1% des patients) était sorti vivant de l'hôpital avec une durée de survie de 238 jours après la sortie de réanimation.

3.1.5.4 SURVIE DES PATIENTS SANS SUPPORTS D'ORGANES INVASIFS

23 patients n'avaient reçu ni ventilation mécanique, ni catécholamines, ni épuration extra rénale :

20 patients (soit 87% des patients) étaient sortis vivants de réanimation, 8 patients (soit 35%) étaient sortis vivants de l'hôpital, 4 patients (17%) étaient vivants à 6 mois et 2 patients (9%) à un an. Un seul patient (4%) restait vivant à la date de clôture de notre étude.

La survie des patients en fonction des moyens thérapeutiques utilisés en réanimation est résumée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 16 : Survie des allogreffés de CSH en fonction des thérapeutiques supplétives utilisées en réanimation

3.1.6 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE EN FONCTION DU MOTIF D'ADMISSION EN RÉANIMATION

3.1.6.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE

- Survie des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë (IRA) :

31 patients avaient été admis en insuffisance respiratoire aigue (IRA). Le taux de survie en réanimation des patients admis pour IRA était de 63,3 %, de 35,5 % à l'hôpital, de 25,8% à 6 mois et de 16,1% à 1 an.

La durée de survie médiane, après sortie de réanimation, était de 482 jours, avec des durées extrêmes de 435 à 528 jours.

- Survie des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë, ventilés mécaniquement :

Le taux de survie en réanimation des patients admis pour IRA, ayant nécessité un recours à la ventilation mécanique (n=14) était de 42,8 % avec un taux de survie hospitalière de 7,1 %, de 7,1% à 6 mois. Aucun patient n'était vivant à 1 an.

- Survie des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë ventilés mécaniquement et présentant une défaillance hémodynamique sous catécholamines :

Parmi les 9 patients admis initialement pour IRA, ayant nécessité une IOT, qui ont développé au cours de leur séjour en réanimation une défaillance hémodynamique

nécessitant le recours aux catécholamines, 3 patients sortaient vivants de réanimation, 1 seul patient sortait vivant de l'hôpital et était vivant à 6 mois mais aucun patient n'était vivant à 1 an.

- Survie des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë ventilés mécaniquement et présentant une défaillance rénale sous épuration extra rénale (EER) :

Parmi les 7 patients admis initialement pour IRA, ayant nécessité une IOT, qui ont développé, au cours de leur séjour en réanimation une défaillance rénale nécessitant le recours à l'EER, 3 patients sortaient vivants de réanimation, 1 seul patient sortait vivant de l'hôpital et était vivant à 6 mois mais aucun patient n'était vivant à 1 an.

- Survie des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë ventilés mécaniquement, présentant une défaillance hémodynamique sous catécholamines et une défaillance rénale sous épuration extra rénale :

Parmi les 6 patients admis initialement pour IRA ayant nécessité, au cours de leur séjour en réanimation, à la fois d'une ventilation mécanique, de catécholamines et de l'EER, 2 patients sortaient vivants de réanimation, 1 seul patient sortait vivant de l'hôpital et était vivant à 6 mois mais aucun patient n'était vivant à 1 an.

3.1.6.2 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE DES PATIENTS ADMIS EN RÉANIMATION POUR CHOC SEPTIQUE

- Survie des patients admis en réanimation pour choc septique :

Le taux de survie en réanimation des patients allogreffés de CSH admis pour choc septique (n=11) était de 63,6 %, de 36,4% à l'hôpital et aucun patient n'était vivant à 6 mois.

- Survie des patients admis en réanimation pour choc septique sans ventilation mécanique :

Parmi ces patients admis pour choc septique sans ventilation mécanique (n=6) ,5 patients étaient sortis vivants de réanimation, 3 patients étaient sortis vivants de l'hôpital et aucun patient n'était vivant à 6mois.

- Survie des patients admis en réanimation pour choc septique sous ventilation mécanique :

Parmi ces patients admis pour choc septique, ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique (n=5), 2 patients étaient sortis vivants de réanimation et 1 seul patient sortait vivant de l'hôpital. Aucun patient n'était vivant à 6 mois.

- Survie des patients admis en réanimation pour choc septique bénéficiant d'une épuration extra rénale :

Aucun des patients admis pour choc septique, ayant nécessité un recours aux catécholamines et à l'EER (n= 3), n'était sorti vivant de réanimation.

- Survie des patients admis en réanimation pour choc septique bénéficiant à la fois d'une ventilation mécanique et d'une épuration extra rénale :

Aucun des patients admis pour choc septique ayant nécessité à la fois, d'une ventilation mécanique et d'une EER (n=3), n'était sorti vivant de réanimation.

2 patients ont été admis en réanimation pour sepsis sévère : tous étaient sortis vivants de réanimation et de l'hôpital. À 6 mois, un patient restait vivant et à 1 an, aucun patient n'était vivant.

3.1.7 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAUSES DE MORTALITÉS HOSPITALIÈRE ET À LONG TERME DES ALLOGREFFÉS DE CSH SORTIS DE RÉANIMATION

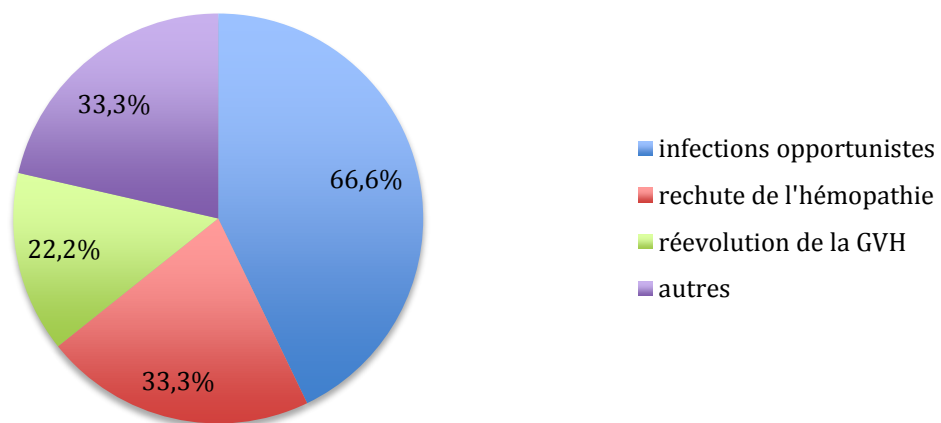
3.1.7.1 CAUSES DE MORTALITÉ HOSPITALIÈRE

42% des patients sortis vivants de réanimation étaient décédés pendant leur séjour hospitalier (n= 13).

Les causes de décès, représentées dans le graphique ci- dessous (graphique 17), étaient principalement les infections opportunistes, la présence d'une GVH réévolutive et la rechute de l'hémopathie initiale.

Les autres causes de décès hospitaliers, plus rares, étaient la maladie veino-occlusive et la leuco-encéphalopathie multifactorielle probablement d'origine toxique.

CAUSES DE MORTALITÉ HOSPITALIÈRE

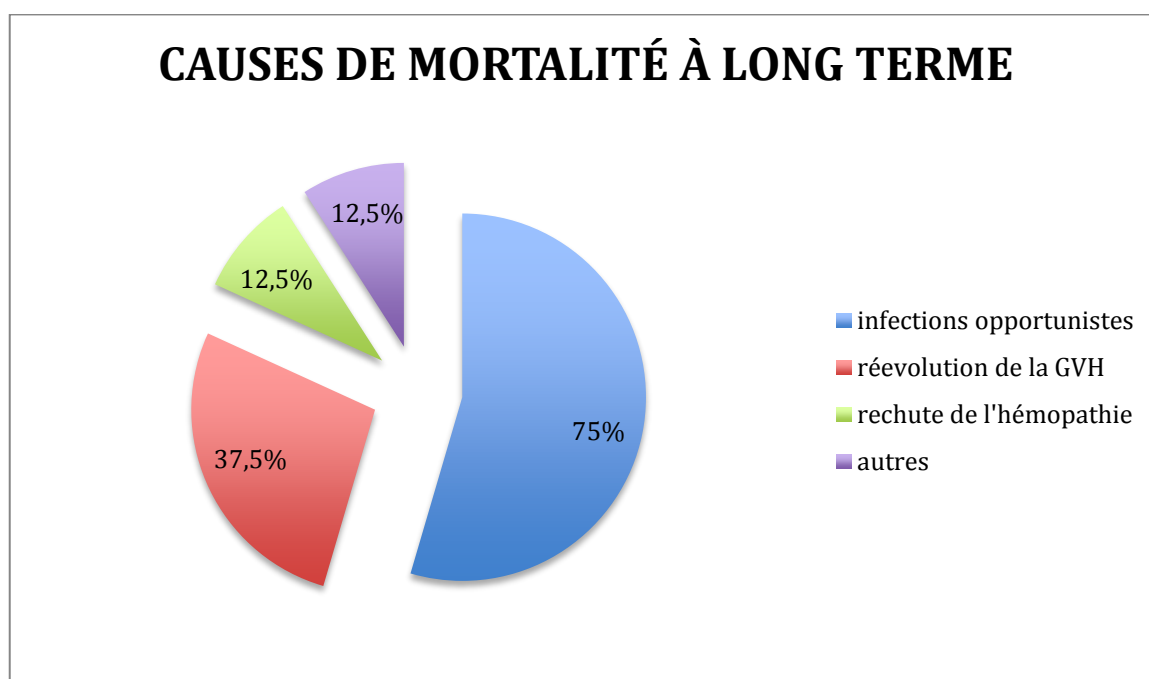


Graphique 17 : Causes de mortalité hospitalière, après sortie de réanimation

3.1.7.2 CAUSES DE MORTALITÉ À LONG TERME

Parmi les patients sortis vivants de réanimation, 32% étaient décédés à 6 mois et 22% à 1 an.

Les principales causes sont schématisées dans le graphique ci- dessous :



Graphique 18 : Causes de mortalité à long terme

1 patient était décédé d'une pneumopathie d'origine toxique.

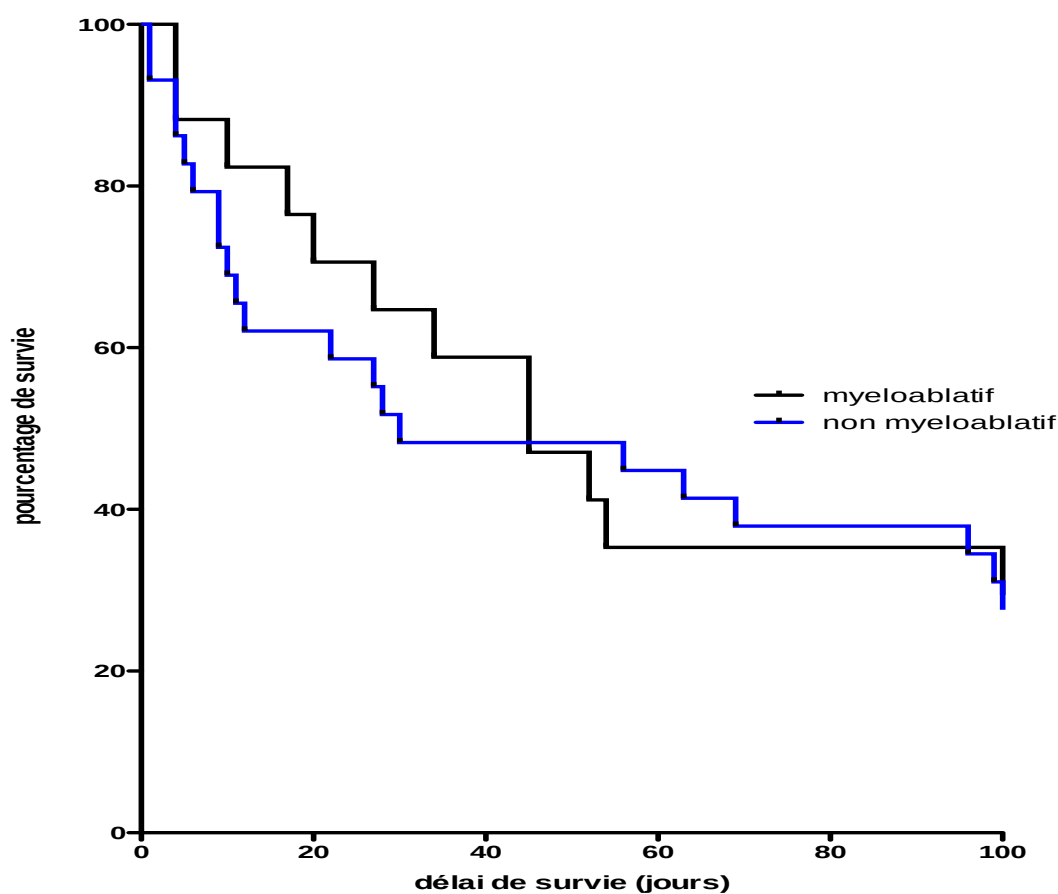
3.2 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

3.2.1 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DE GREFFE

3.2.1.1 SURVIE EN FONCTION DU CONDITIONNEMENT

Les durées médianes de survie étaient de 45 jours pour le conditionnement myéloablatif et de 30 jours pour le conditionnement non myéloablatif.

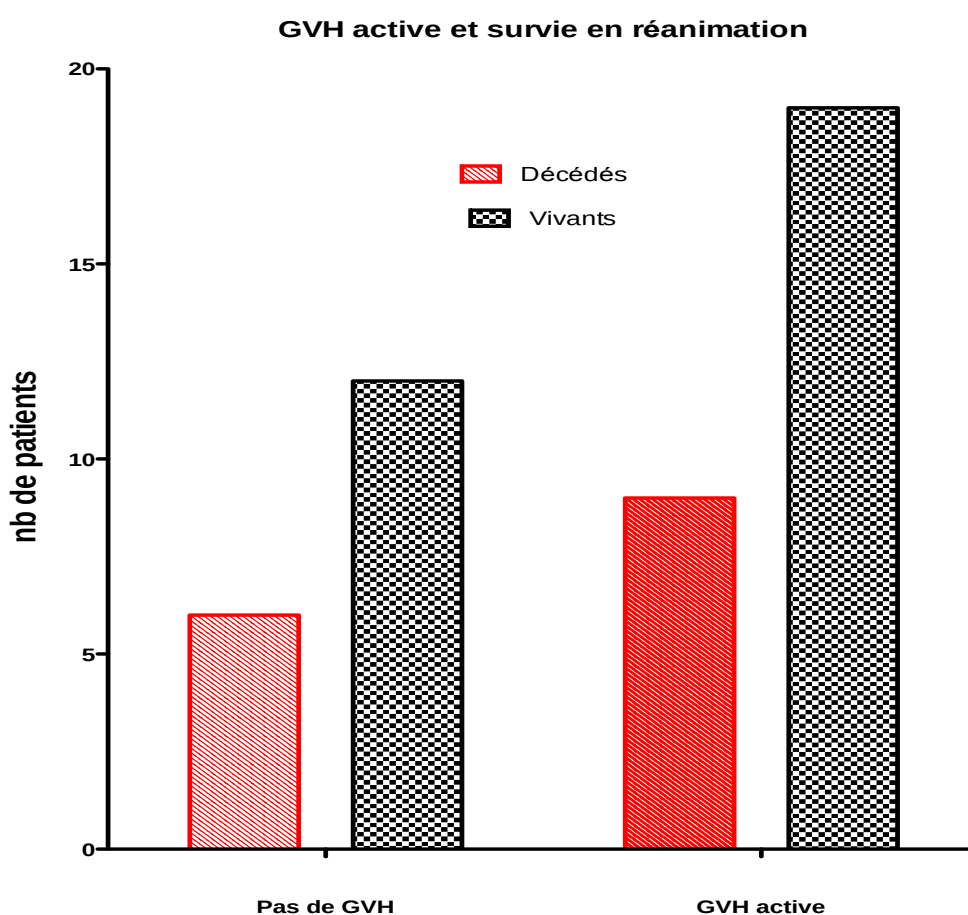
Selon l'analyse statistique par le log Rank test, la différence de survie selon le type de conditionnement n'était pas significative ($p=0,9$).



Graphique 19 : Survie en fonction du conditionnement

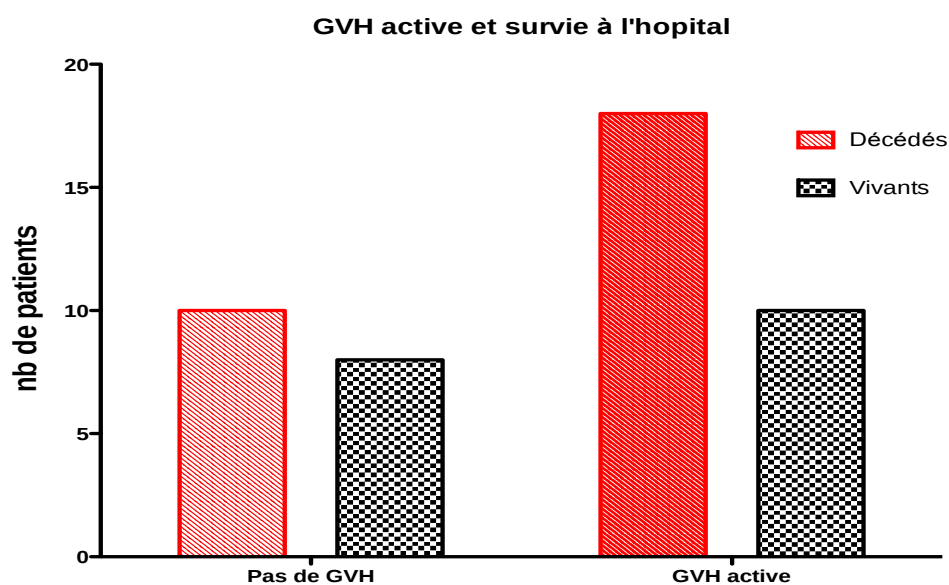
3.2.1.2 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE GVH ACTIVE

Selon l'analyse statistique par le test de Fisher, il n'y avait pas de différence significative de survie en réanimation, selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation ($p=1$).



Graphique 20 : Survie en réanimation selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation

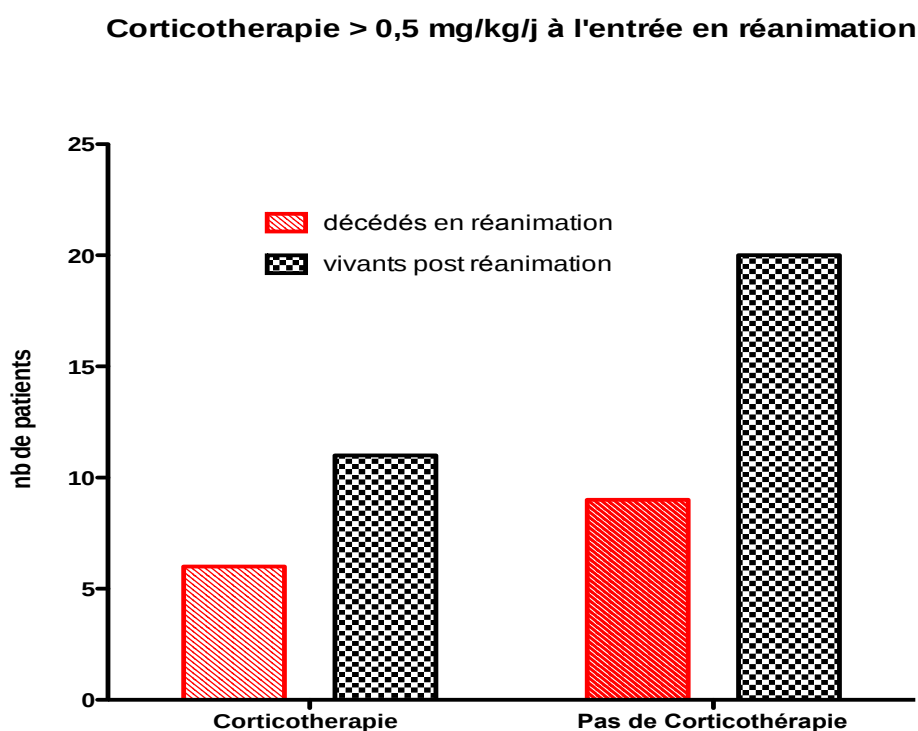
Quant à la survie hospitalière, il n'y avait également pas de différence significative selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation ($p=0,75$).



Graphique 21 : Survie hospitalière selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation

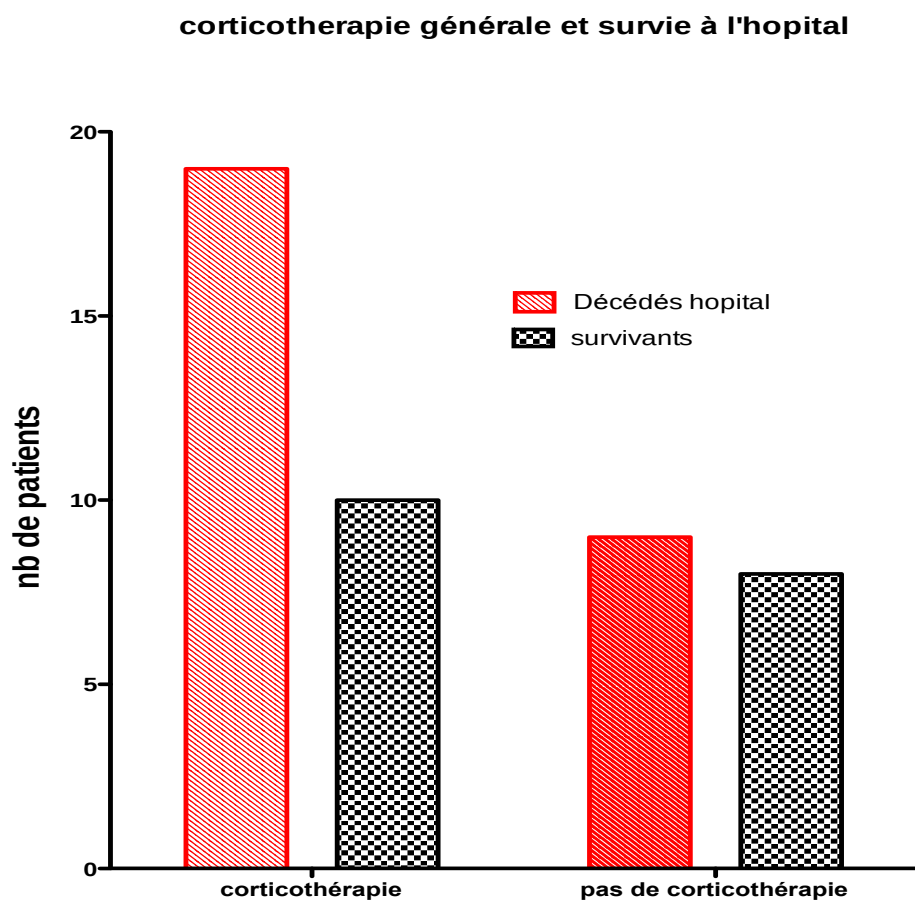
3.2.1.3 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

Selon l'analyse statistique par le test de Fisher, il n'y avait pas de différence significative de survie en réanimation, selon la présence ou non d'une corticothérapie générale > 0,5mg/kg/j à l'entrée en réanimation (p=1).



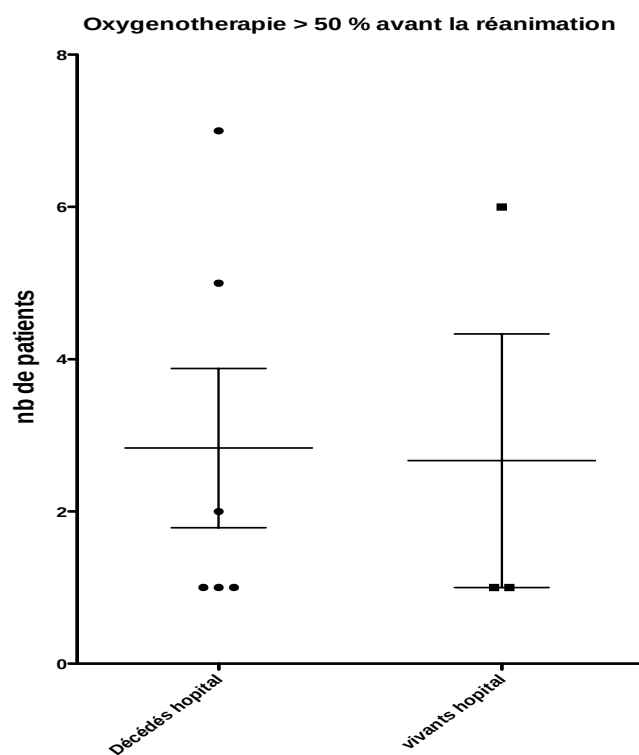
Graphique 22 : Survie en réanimation selon la présence ou non d'une corticothérapie à l'entrée en réanimation

Quant à la survie hospitalière, il n'y avait pas de différence significative selon la présence ou non d'une corticothérapie générale $> 0,5\text{mg/kg/j}$ à l'entrée en réanimation ($p=0,5$).



Graphique 23 : Survie à l'hôpital selon la présence ou non d'une corticothérapie à l'entrée en réanimation

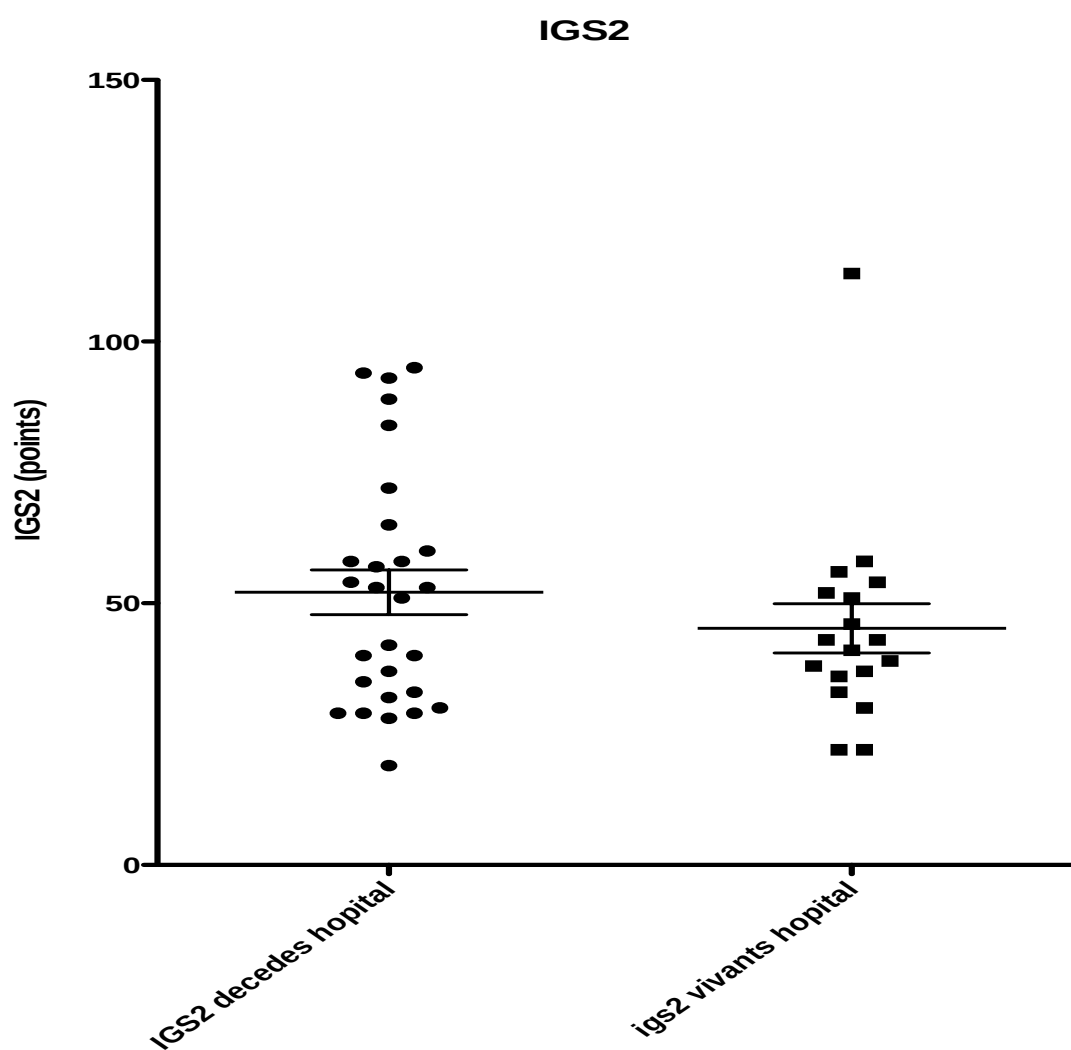
Et un patient ayant bénéficié d'une oxygénothérapie > 50% pendant plus de 6 jours avant l'admission en réanimation était sorti vivant de l'hôpital.



Graphique 25 : Survie hospitalière selon durée d'oxygénothérapie > 50% avant l'admission en réanimation

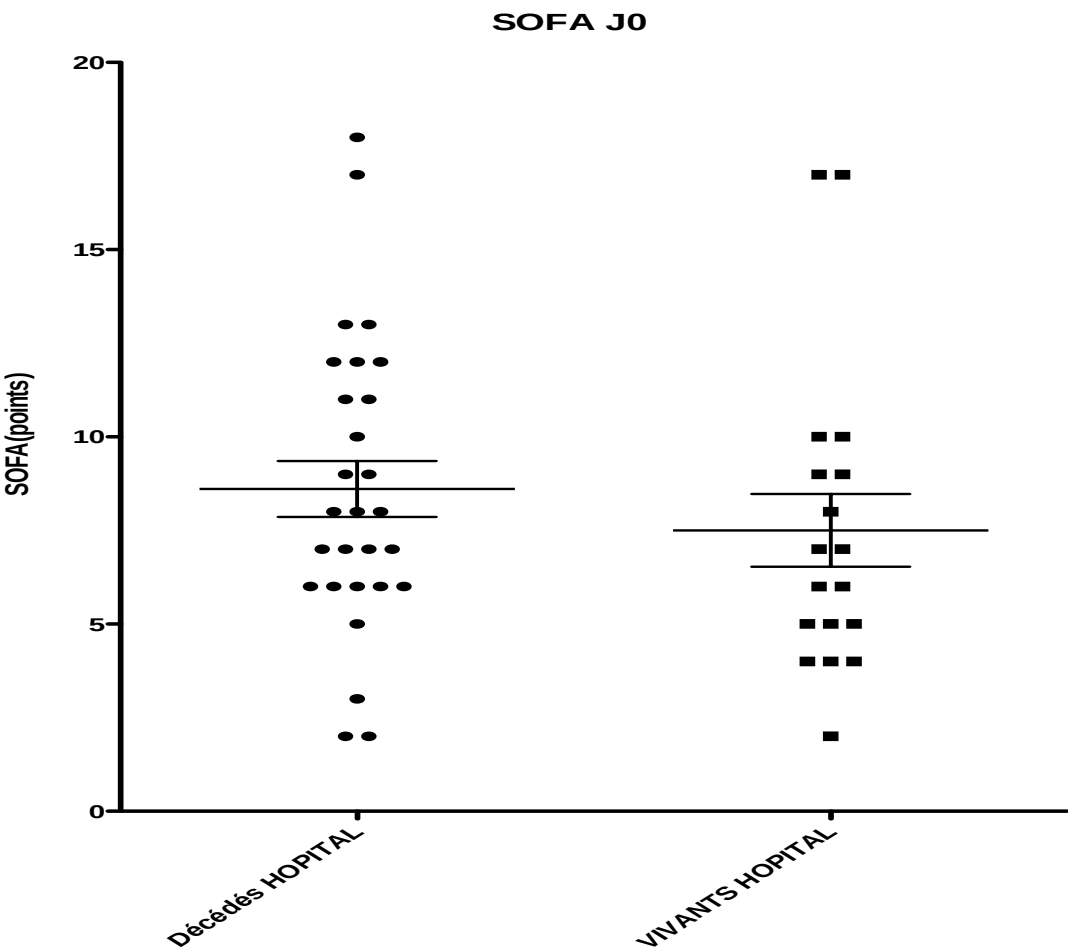
3.2.2.2 SURVIE EN FONCTION DES SCORES DE GRAVITÉ EN RÉANIMATION

Selon l'analyse statistique par le t test, il n'y avait pas de différence significative de survie à l'hôpital, selon le score IGS 2 ($p=0,29$).



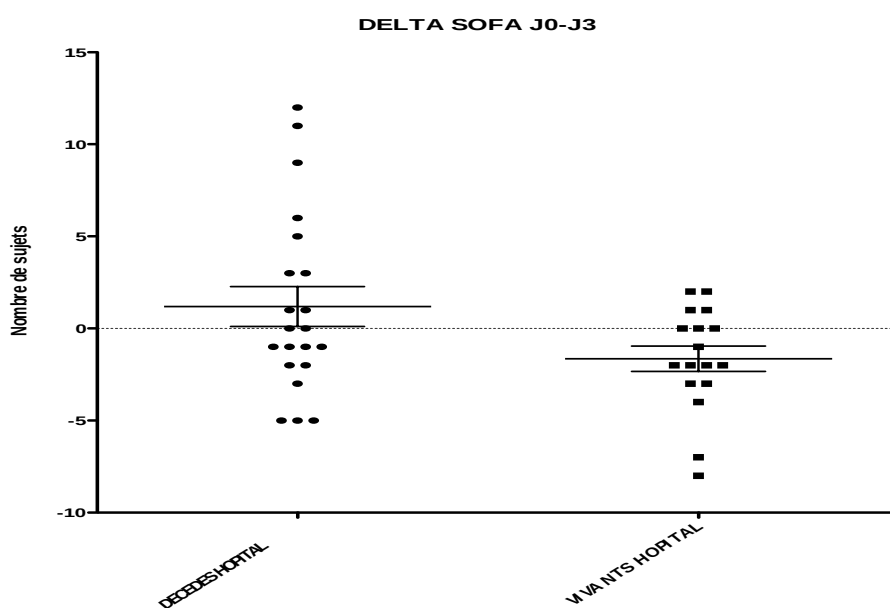
Graphique 26 : Survie hospitalière selon le score IGS 2

Selon l'analyse statistique par le t test, il n'y avait pas de différence significative de survie à l'hôpital, selon le score de SOFA à J0 ($p=0,36$).

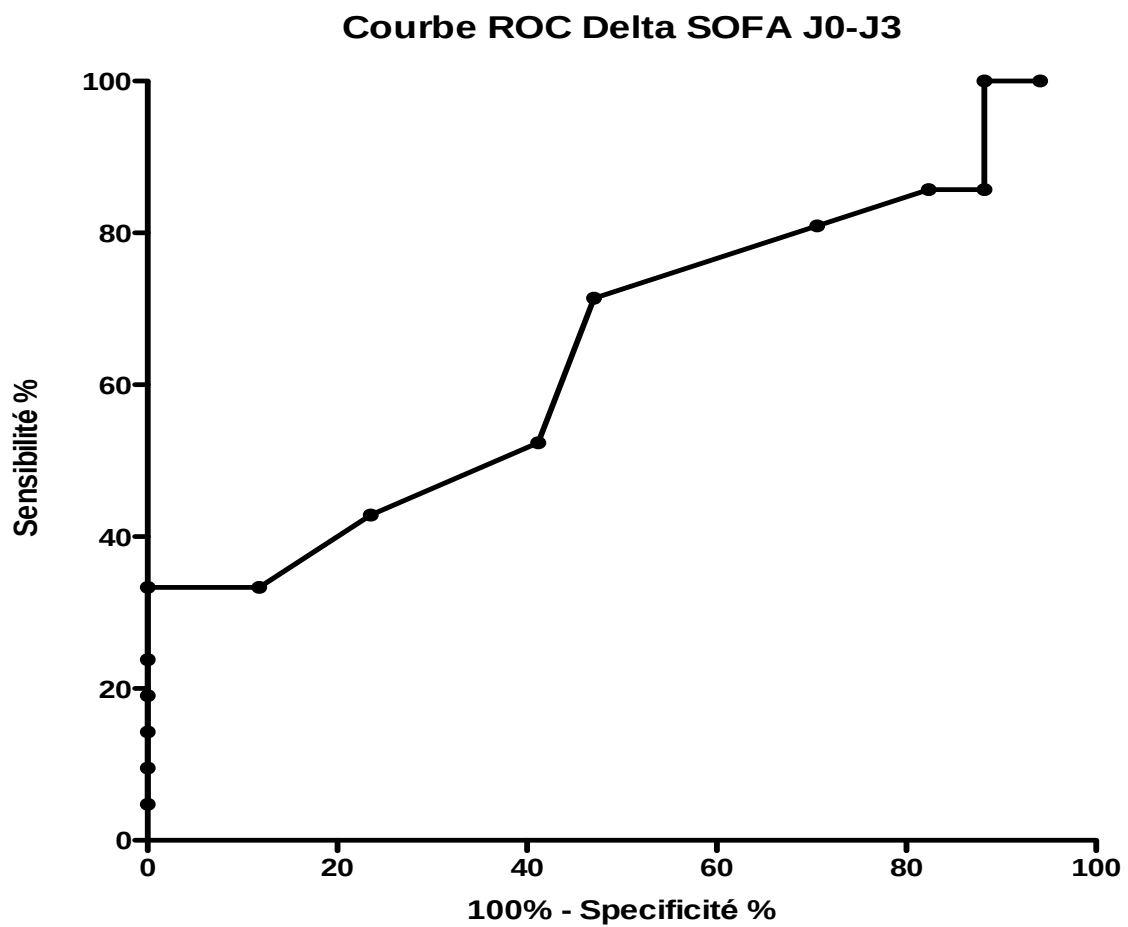


Graphique 27 : Survie hospitalière selon le score SOFA à J0

La courbe ROC du delta SOFA J0-J3 avait une aire sous la courbe de 0,65 (intervalle de confiance à 95% : (0,47 - 0,82)). Néanmoins un seuil de delta SOFA J0-J3 ≥ 3 points permettait de prédire une mortalité hospitalière de 100% (sensibilité 33% et spécificité 100%).



Graphique 28 : Survie hospitalière selon le delta SOFA J0-J3



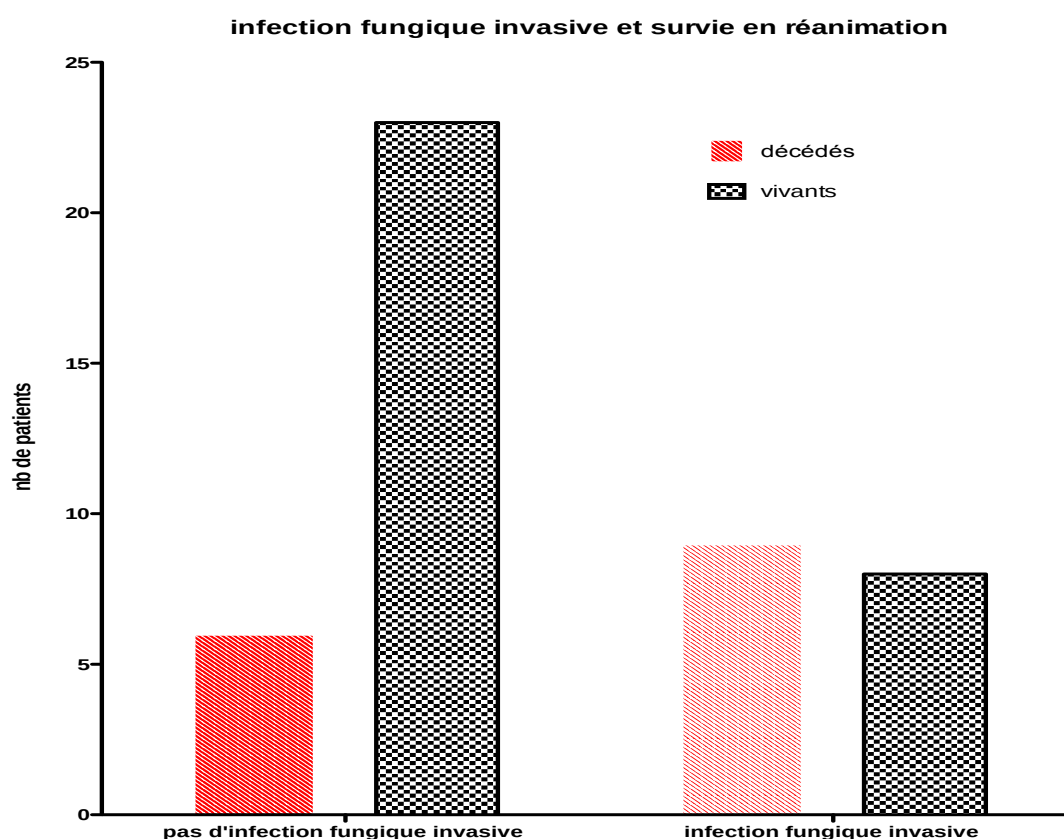
Graphique 29: Courbe ROC du delta SOFA J0-J3 prédictif de la mortalité hospitalière

3.2.2.3 SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE INFECTION FUNGIQUE INVASIVE

17 patients présentaient une infection fongique invasive documentée dans le service d'hématologie et/ou en réanimation.

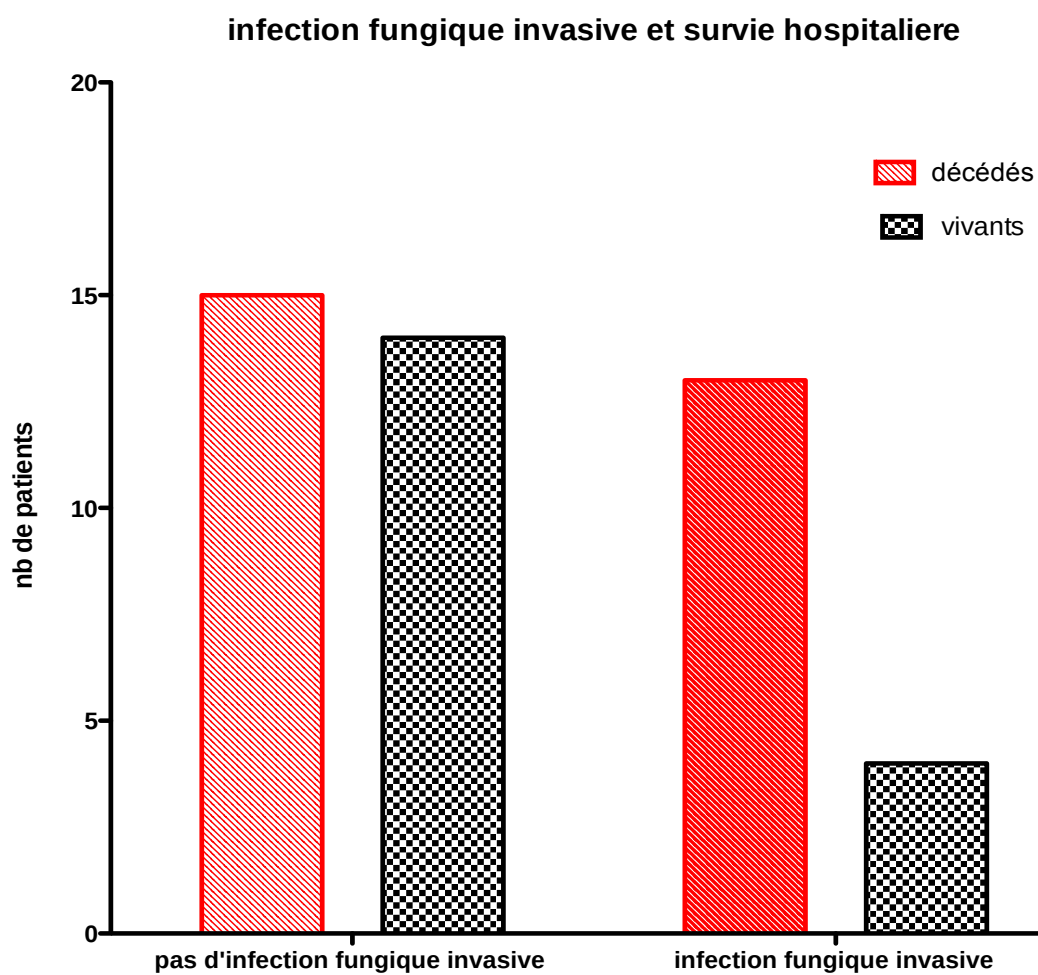
9 patients étaient décédés en réanimation. Au total, 13 patients inclus étaient décédés à l'hôpital d'une infection fongique invasive.

Selon l'analyse statistique par le test de Fisher, la survie en réanimation des patients qui présentaient une infection fongique était significativement différente de celle des patients qui n'en avaient pas ($p=0,04$).



Graphique 30 : Survie en réanimation selon la présence ou non d'une infection fongique invasive

Quant à la survie hospitalière, il n'y avait pas de différence significative ($p=0,1$).



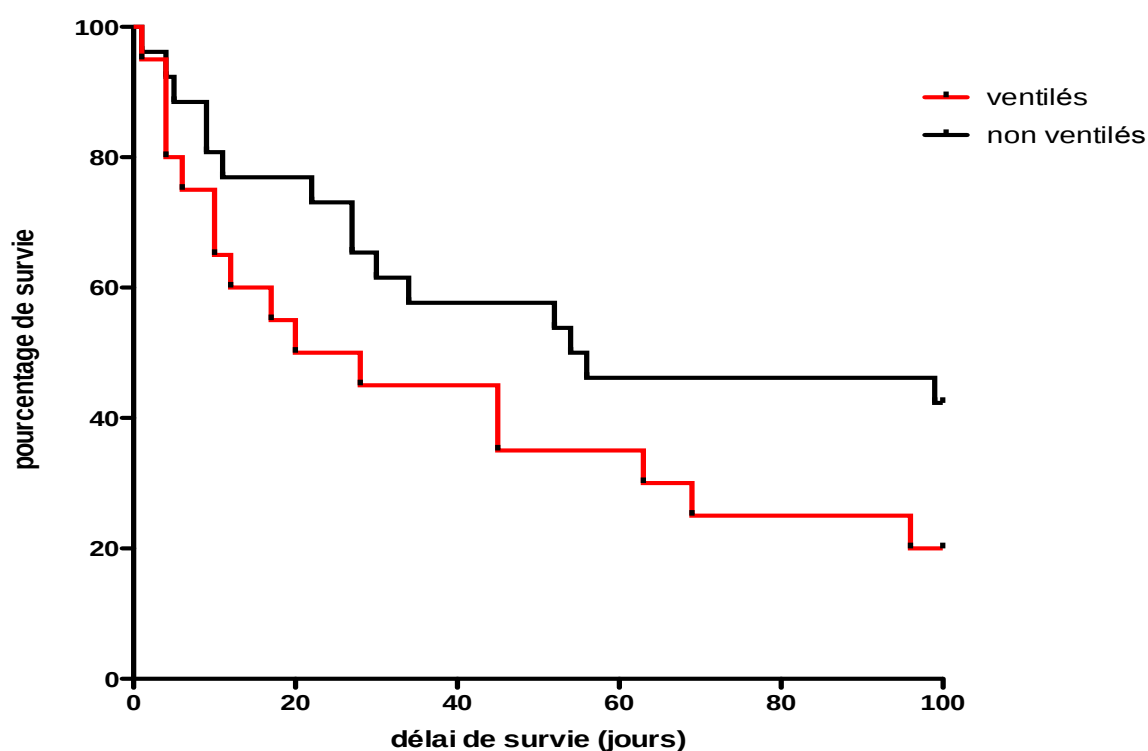
Graphique 31 : Survie hospitalière selon la présence ou non d'une infection fongique
invasive

3.2.3 ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION

3.2.3.1 SURVIE EN FONCTION DE LA VENTILATION MÉCANIQUE

Les médianes de survie étaient de 24 jours pour les patients ventilés et de 55 jours pour les patients non ventilés mécaniquement.

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les patients ventilés et les patients non ventilés mécaniquement ($p=0,1$).



Graphique 32 : Survie selon la nécessité d'une ventilation mécanique en réanimation

4. COMPARAISON DES RÉSULTATS :

Nous allons comparer, dans les différents tableaux ci-dessous, les résultats de notre étude, à ceux d'une étude précédente réalisée dans le même centre hospitalier sur la période du 1^{er} janvier 1994 au 1^{er} janvier 2006. (26)

Pour rappel, le travail du Dr Perez reprenait les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions que notre travail.

Une analyse univariée et multivariée de la survie par modèle de Cox avait été réalisée et retrouvait les principaux résultats suivants :

Paramètre étudié	Odd ratio	Intervalle de confiance à 95% de l'odd ratio	p value
IGS2	1,03	[1,02-1,04]	0,03
Nombre de défaillances d'organes à l'admission en réanimation	1,41	[1,40-1,42]	0,02
Infection fongique à l'admission	2,25	[1,90-2,60]	0,02
Ventilation mécanique	2,19	[1,84-2,54]	0,02
SDRA	5,71	[5,34-6,08]	< 0,001
Catécholamines	4,09	[3,73-4,48]	< 0,001
Epuration extra rénale	3,30	[2,95-3,65]	< 0,001

Tableau 14: Facteurs pronostiques de mortalité hospitalière en analyse univariée des allogreffés de CSH admis en réanimation sur la période 1994-2006
(selon un modèle de Cox)

Paramètre étudié	Odd ratio	Intervalle de confiance à 95% de l'odd ratio	p value
Catécholamines	2,63	[2,22-3,04]	0,01
SDRA	3,02	[2,59-3,45]	0,01

Tableau 15: Facteurs pronostiques de mortalité hospitalière en analyse multivariée des allogreffés de CSH admis en réanimation sur la période 1994-2006
(selon un modèle de Cox)

4.1 COMPARAISON DES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES GÉNÉRALES, DES CARACTÉRISTIQUES DE L'ALLOGREFFE DE CSH AVANT L'ADMISSION EN RÉANIMATION ET DES CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

Le tableau suivant (tableau 16) compare les données démographiques générales, les caractéristiques de l'allogreffe avant l'admission en réanimation ainsi que les caractéristiques à l'admission en réanimation, entre les 2 périodes.

À noter que les motifs d'admission en réanimation et que les infections retrouvées à l'admission en réanimation ont été cumulés pour la période 2006-2012 et non pour la période 1994-2006.

	PÉRIODE 1994- 2006	PÉRIODE 2006- 2012
NOMBRE DE PATIENTS	55	46
ÂGE MOYEN	34,9 ± 13,8	43,9 ± 10,5
INDICATION GREFFE		
hémopathie maligne	96,4%	95,6%
hémopathie non maligne	3,6%	2,2%
tumeur solide		2,2%
DÉLAI DIAGNOSTIC/GREFFE	24,6 ± 26,7 mois	26,3 ± 24,9 mois
CONDITIONNEMENT PRÉ GREFFE		
myéloablatif	56,4%	37%
non myéloablatif	46,6%	63%
ORIGINE CSH		
MO	65,4%	43,5%
CSP	25,4%	45,6%
sang cordon	9,1%	10,9%

TYPE DE GREFFE		
génoidentique	60%	39,1%
phénoidentique	40%	60,9%
HLA MISMATCHS (différence sur au moins un locus)	23,6%	26,1%
GVH ACTIVE À L'ENTRÉE EN RÉANIMATION	60%	60,8%
CTC > 0,5 MG/KG/J À L'ENTRÉE	58,2%	63%
DÉLAI MOYEN GREFFE/RÉANIMATION	176 ± 196j	533 ± 669j
MOTIF D'ADMISSION EN RÉANIMATION		
IRA	42%	67,4%
Sepsis/choc septique	31%	28,3%
défaillance neurologique	13%	4,3%
I.rénale aigue	5%	10,9%
Saignement	4%	4,3%
Choc cardiogénique		2,2%
autre	5%	
IGS 2 MOYEN	47± 18,1	49,4± 16,6
INFECTION À L'ADMISSION		
non documentés	29%	52,5%
champignons	32%	15,2%
bactéries	24%	28,3%
virus	11%	30,4%
parasites	4%	

Tableau 16 : Comparaison des données démographiques, des caractéristiques de l'allogreffe avant l'admission en réanimation et des caractéristiques à l'admission en réanimation entre les 2 périodes

4.2 COMPARAISON DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION

Le tableau suivant (tableau 17) compare la prise en charge réalisée en réanimation entre les 2 périodes :

	PÉRIODE 1994-2006	PÉRIODE 2006-2012
DURÉE MOYENNE DE SÉJOUR EN RÉANIMATION	11,3 ± 9,3j	9,1 ± 6,8j
PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE		
VM	70,9%	43,5%
VNI exclusive	5,4%	39,1%
ni VM, ni VNI	23,6%	17,4%
DURÉE MOYENNE DE VM	7,5 ± 8,8j	12,2 ± 10,3j
NOMBRE DE SDRA	16	16
UTILISATION DE CATÉCHOLAMINES	54,5%	47,8%
PRISE EN CHARGE RÉNALE PAR EER	60%	26%

Tableau 17 : Comparaison des prises en charges en réanimation entre les 2 périodes

4.3 COMPARAISON DES SURVIES

Le tableau ci-dessous (tableau 18) compare la survie de ces patients allogreffés de CSH entre les 2 périodes :

	PÉRIODE 1994-2006	PÉRIODE 2006-2012
SURVIE EN RÉANIMATION	50,9%	67,4%
SURVIE HOSPITALIÈRE	23,6%	39,1%
SURVIE À 6 MOIS	20%	21,7%
SURVIE À 1 AN	18,1%	15,2%
SURVIE MOYENNE POST SORTIE DE RÉANIMATION	17,4 ± 25,9 mois	4,5 ± 4 mois
SURVIE POST ALLOGREFFE	454 ± 610j	616 ± 662j
SURVIE SELON NOMBRE DE DÉFAILLANCES D'ORGANES À L'ENTRÉE EN RÉANIMATION	≤ 1 défaillance :	≤ 1 défaillance :
	. 80% en réanimation	. 87,5% en réanimation
	. 62,5% à l'hôpital	. 25% à l'hôpital
	> 2 défaillances :	> 2 défaillances :
	. 47% en réanimation	. 63,75% en réanimation
	. 12,25% à l'hôpital	. 42,5% à l'hôpital
SURVIE DES PATIENTS SOUS VM	28,9% en réanimation	45% en réanimation
	18,4% à l'hôpital	20% à l'hôpital
	15,7% à 6 mois	15% à 6 mois
	13,1% à 1 an	10% à 1 an
SURVIE DES SDRA EN RÉANIMATION	0%	20%
SURVIE DES PATIENTS SOUS	25,4% en réanimation	54,5% en réanimation

CATÉCHOLAMINES	10% à l'hôpital	27,3% à l'hôpital
SURVIE DES PATIENTS SOUS VM+CATÉCHO+EER	7,3% en réanimation 3,6% à l'hôpital	33% en réanimation 11% à l'hôpital
SURVIE DES IRA	48% en réanimation 13% à l'hôpital	63,3% en réanimation 35,5% à l'hôpital
SURVIE DES IRA SOUS VM	30% en réanimation 12% à l'hôpital 6% à 6 mois	42,8% en réanimation 7,1% à l'hôpital 7,1% à 6 mois 0% à 1 an
SURVIE DES SEPSIS SÉVÈRE	100% en réanimation	100% en réanimation
SURVIE DES CHOCS SEPTIQUES	25% en réanimation 16,7% à l'hôpital 8,3% à 6 mois	63,6% en réanimation 36,4% à l'hôpital 0% à 6 mois

Tableau 18 : Comparaison des survies entre les 2 périodes

4.4 COMPARAISON DES CAUSES DE DÉCÈS HOSPITALIERS

Le tableau suivant (tableau 19) compare les causes de décès hospitaliers entre les 2 périodes.

À noter que les causes de mortalités hospitalières ont été cumulées pour la période 2006-2012.

	PÉRIODE 1994-2006	PÉRIODE 2006-2012
CAUSES DE DÉCÈS À L'HÔPITAL, APRÈS SORTIE DE RÉANIMATION	41% : rechute de l'hémopathie initiale 33% : infections opportunistes 13% : réévolution de la GVH 13% : autres	66,6% : infections opportunistes 33,3% : rechute de l'hémopathie initiale 22,2% : réévolution de la GVH 33,3% : autres

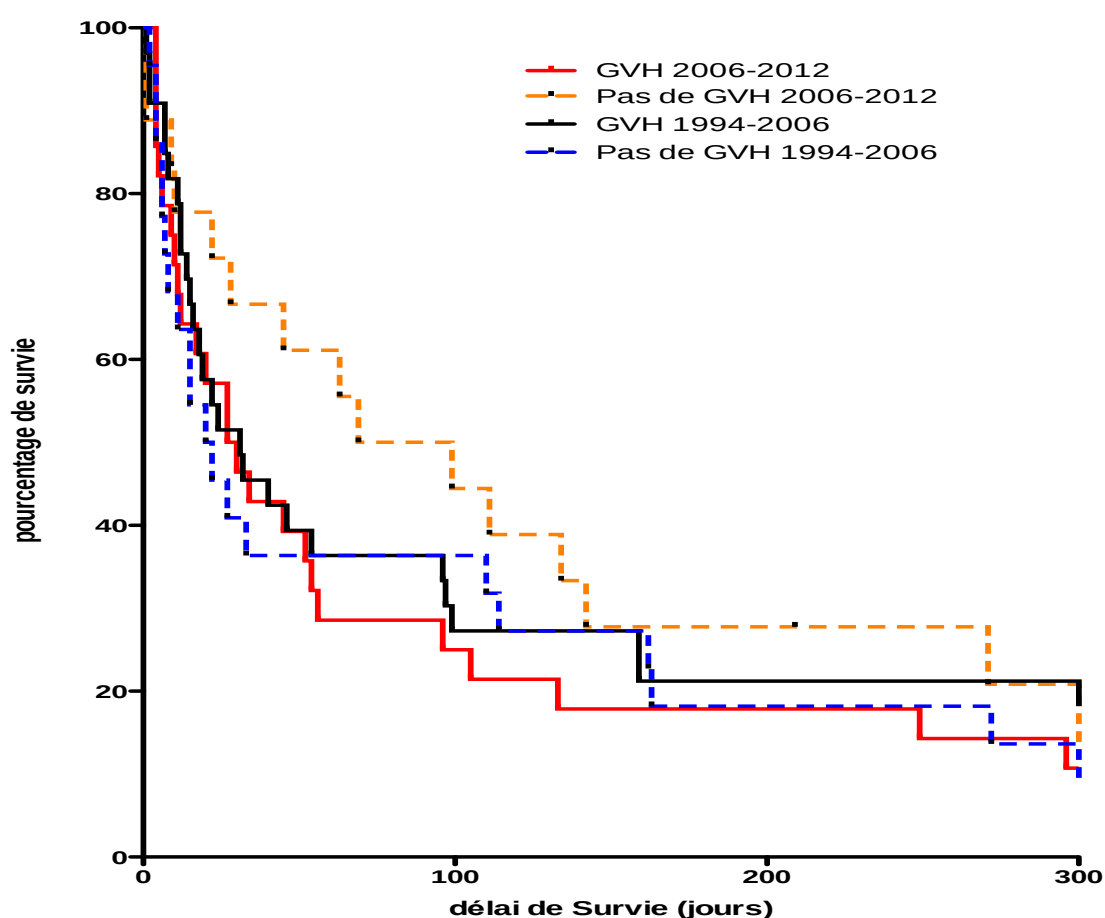
Tableau 19 : Comparaison des causes de décès hospitaliers entre les 2 périodes

4.5 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE

4.5.1 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DE GREFFE

4.5.1.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE GVH ACTIVE

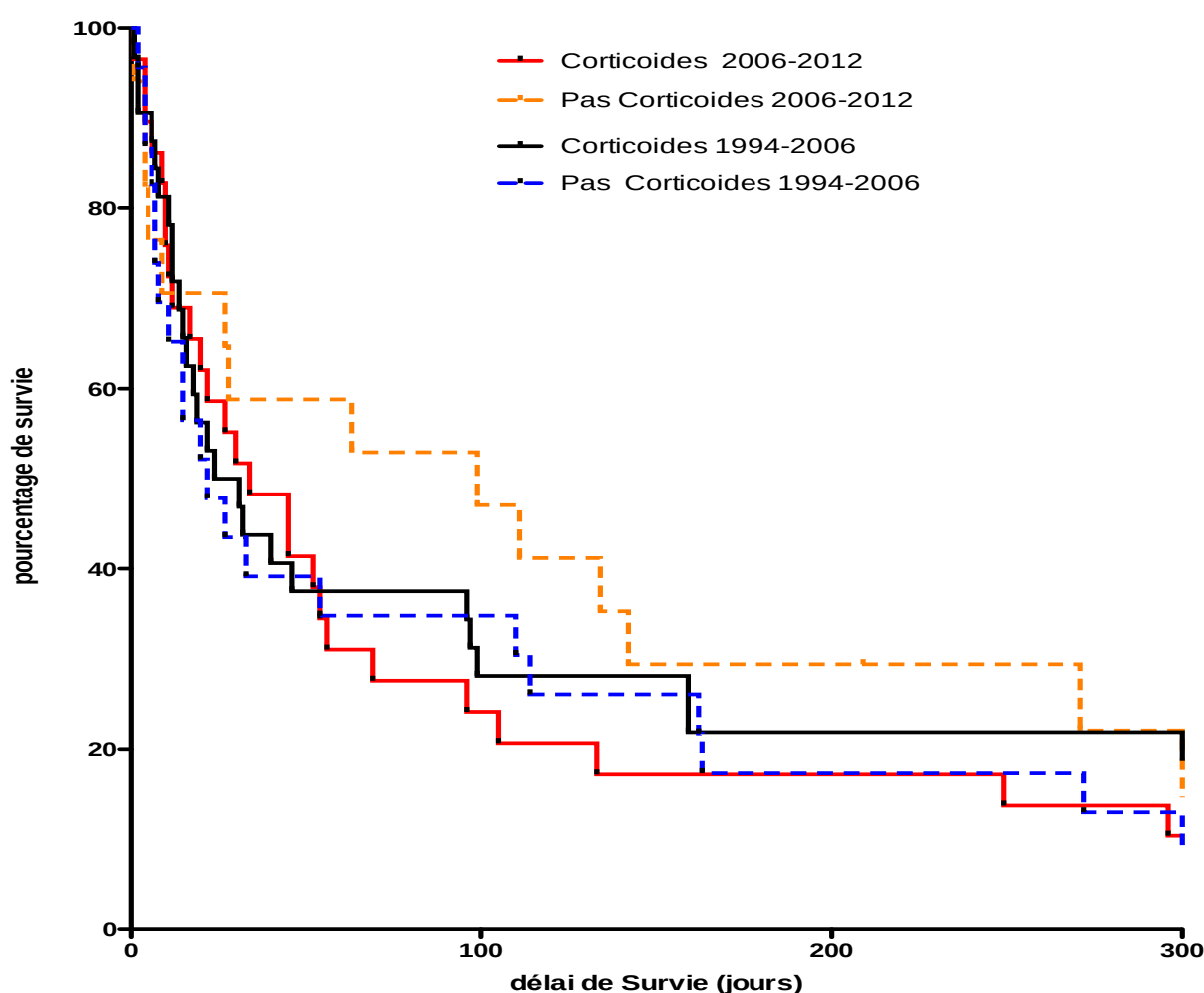
Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation ($p=0,67$).



Graphique 33 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, selon la présence ou non d'une GVH active à l'entrée en réanimation

4.5.1.2 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, selon la présence ou non d'une corticothérapie générale > 0,5 mg/kg/j à l'entrée en réanimation ($p=0,76$).

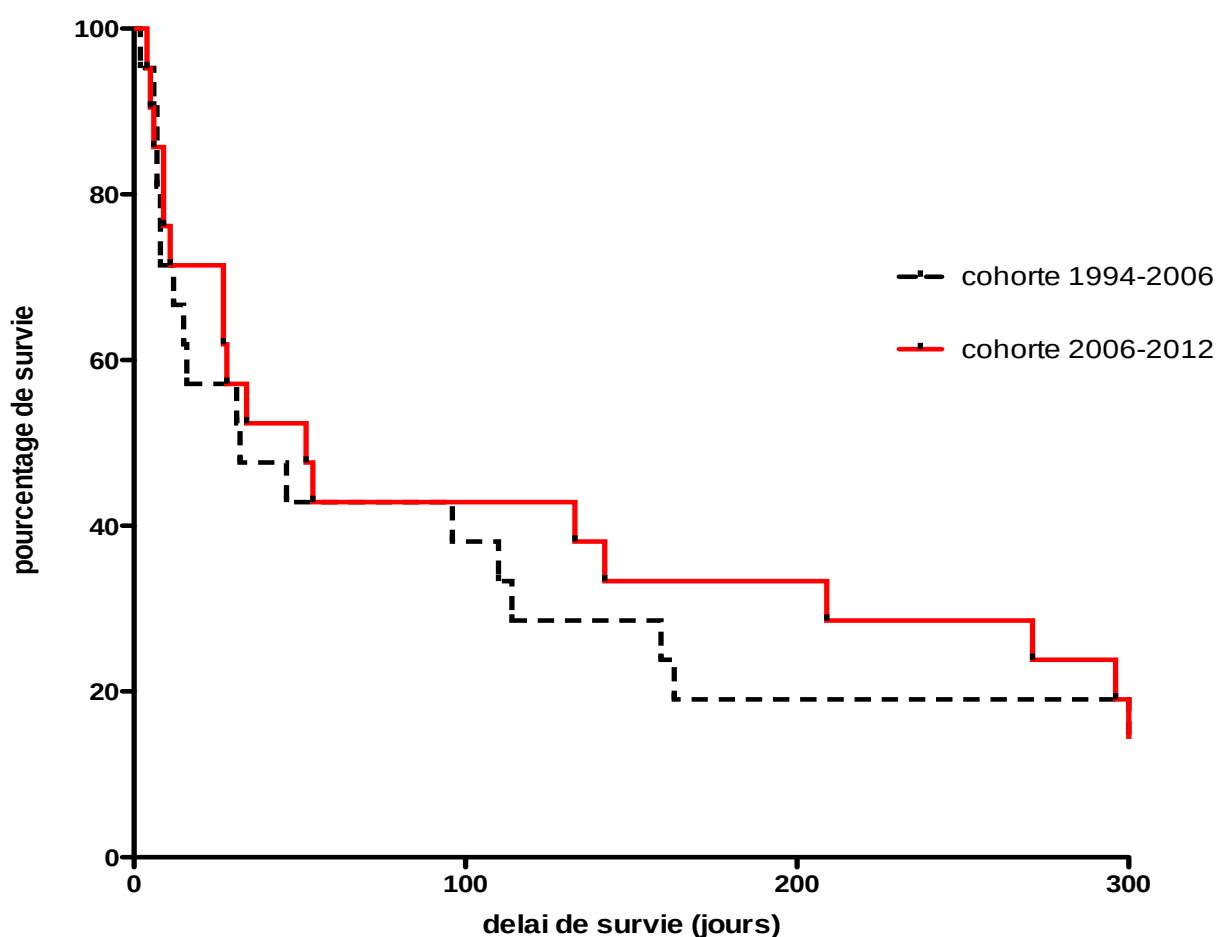


Graphique 34 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, selon la présence ou non d'une corticothérapie à l'entrée en réanimation

4.5.2 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION

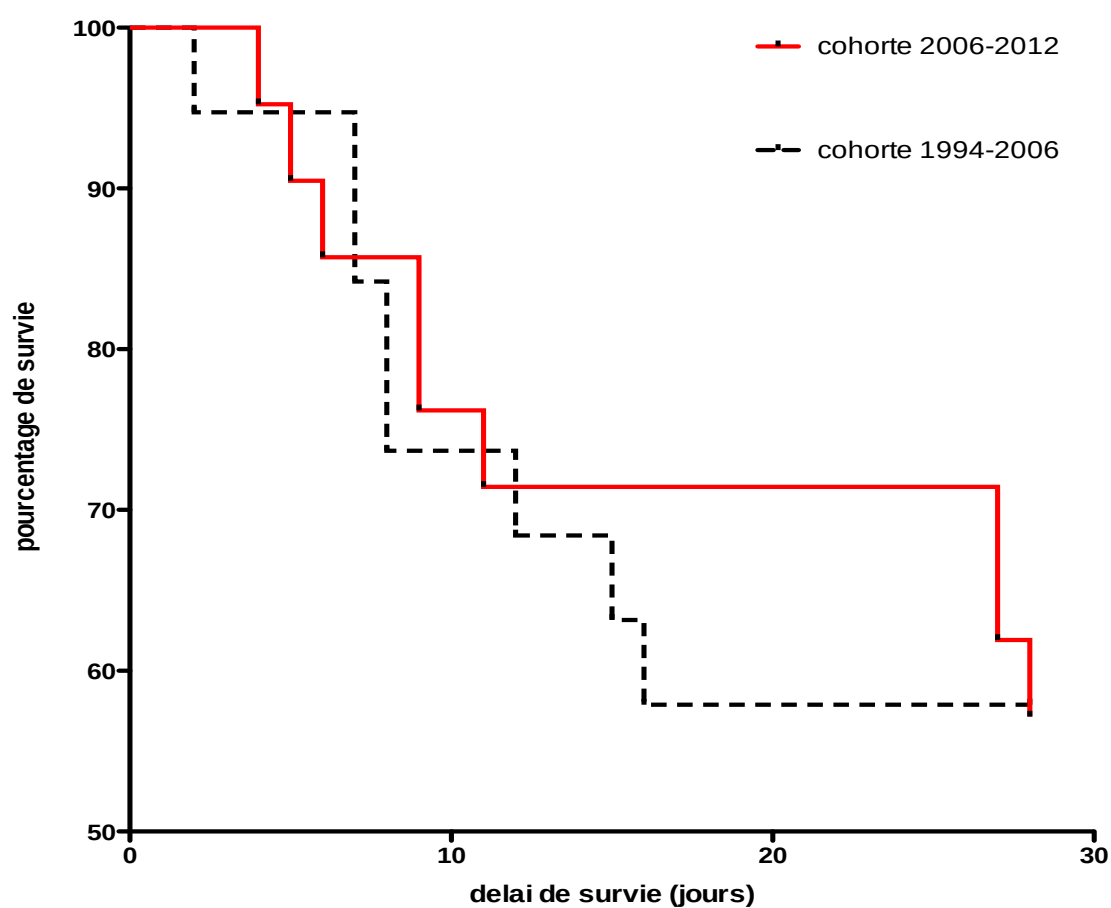
4.5.2.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA GRAVITÉ À L'ENTRÉE EN RÉANIMATION

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, concernant les patients admis en réanimation avec une défaillance d'organe ($p=0,64$).



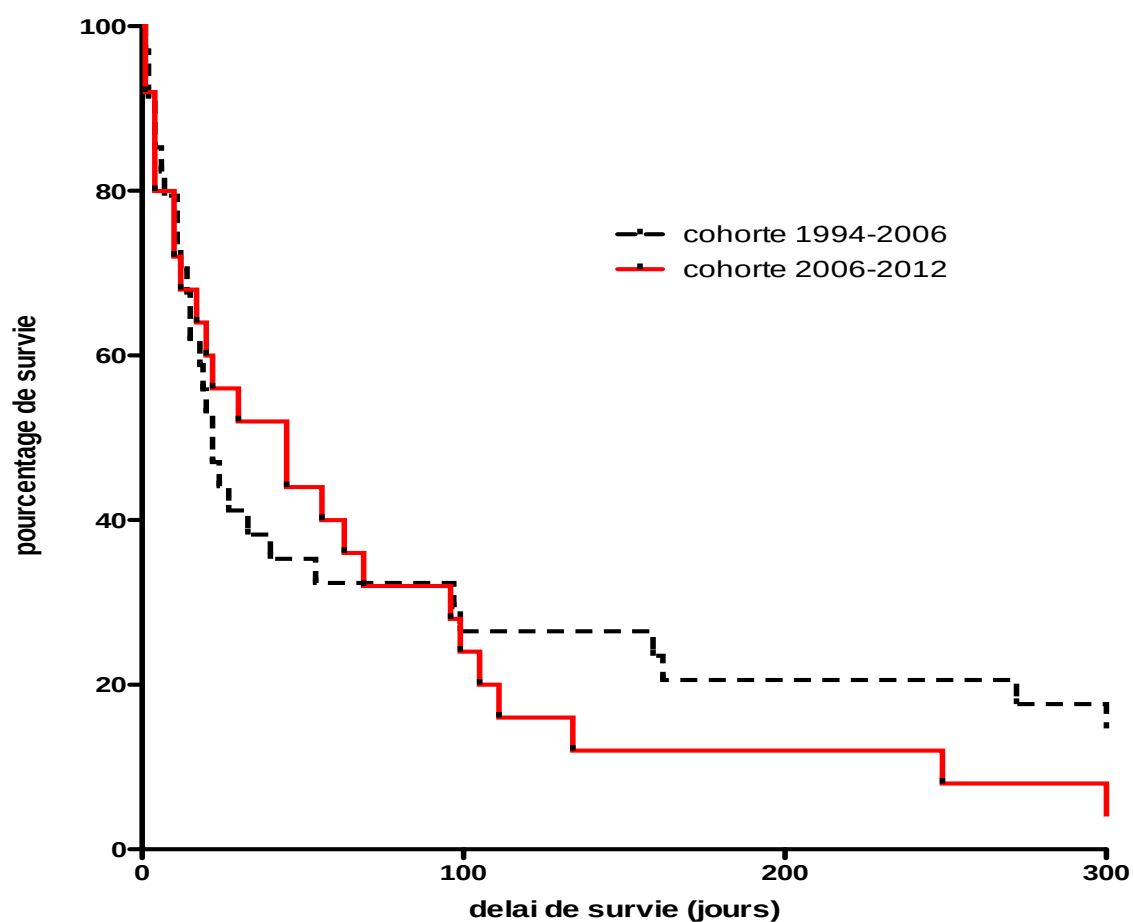
Graphique 35 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, chez les patients admis en réanimation avec une mono-défaillance d'organe

Quant à la survie censurée à J28, des patients admis en réanimation avec une défaillance d'organe, il n'y avait également pas de différence significative entre les 2 cohortes ($p=0,95$).



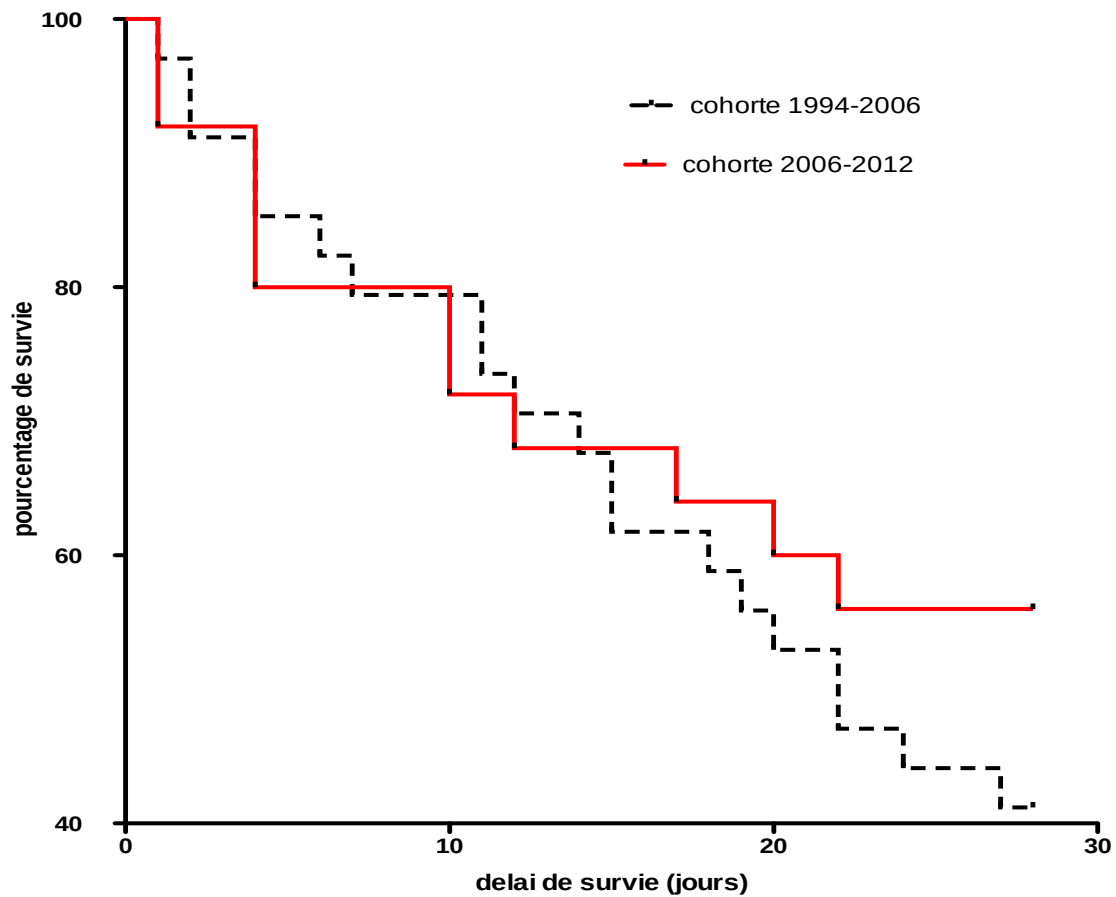
Graphique 36 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, censurées à J28, chez les patients admis en réanimation avec une mono-défaillance d'organe

Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, concernant les patients admis en réanimation avec au moins 2 défaillances d'organes ($p=0,49$).



Graphique 37 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, chez les patients admis en réanimation avec au moins 2 défaillances d'organes

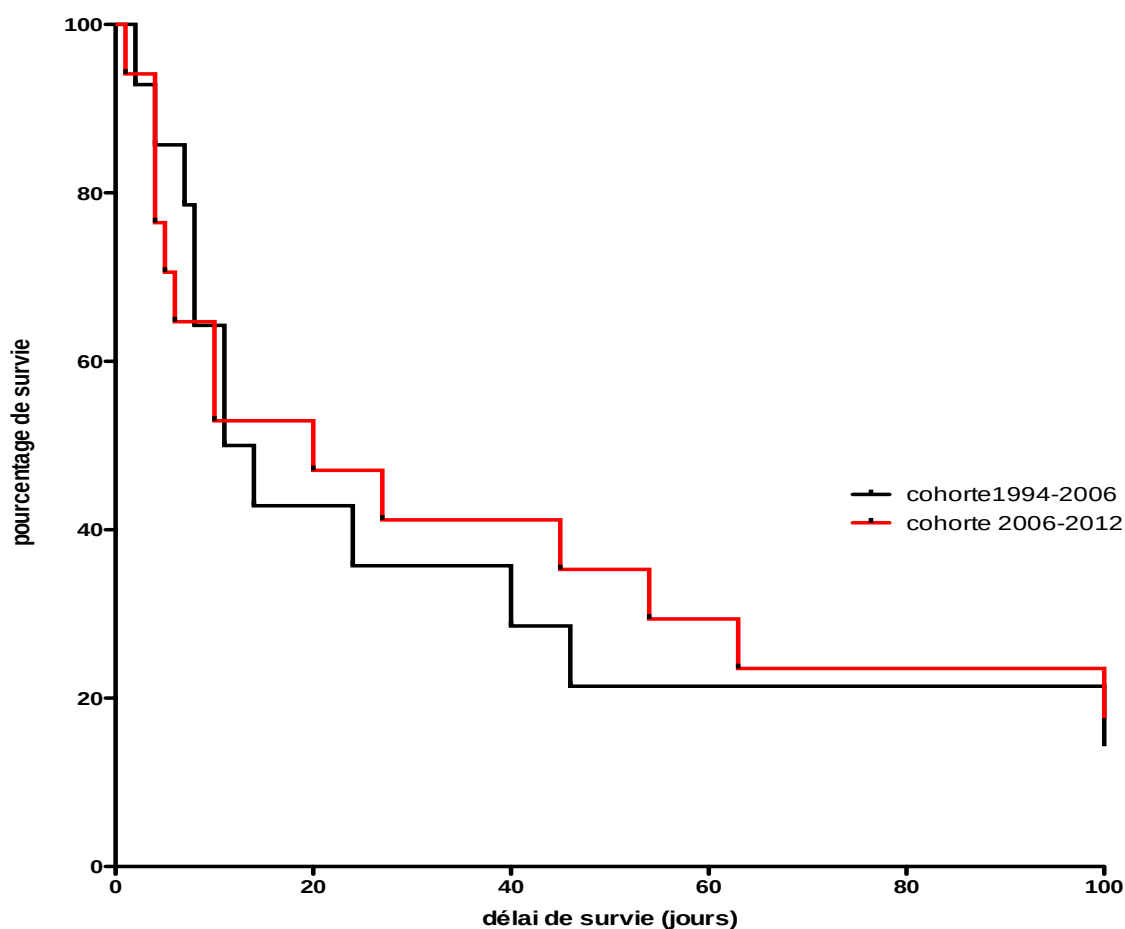
Quant à la survie censurée à J28 de ces patients admis en réanimation avec au moins 2 défaillances d'organes, il n'y avait également pas de différence significative ($p=0,38$).



Graphique 38 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, censurées à J28, chez les patients admis en réanimation avec au moins 2 défaillances d'organes

4.5.2.2 COMPARAISON DES SURVIE PAR PÉRIODE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE OU NON D'UNE INFECTION FUNGIQUE

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, selon la présence ou non d'une infection fongique invasive documentée en hématologie et/ou en réanimation ($p=0,9$).



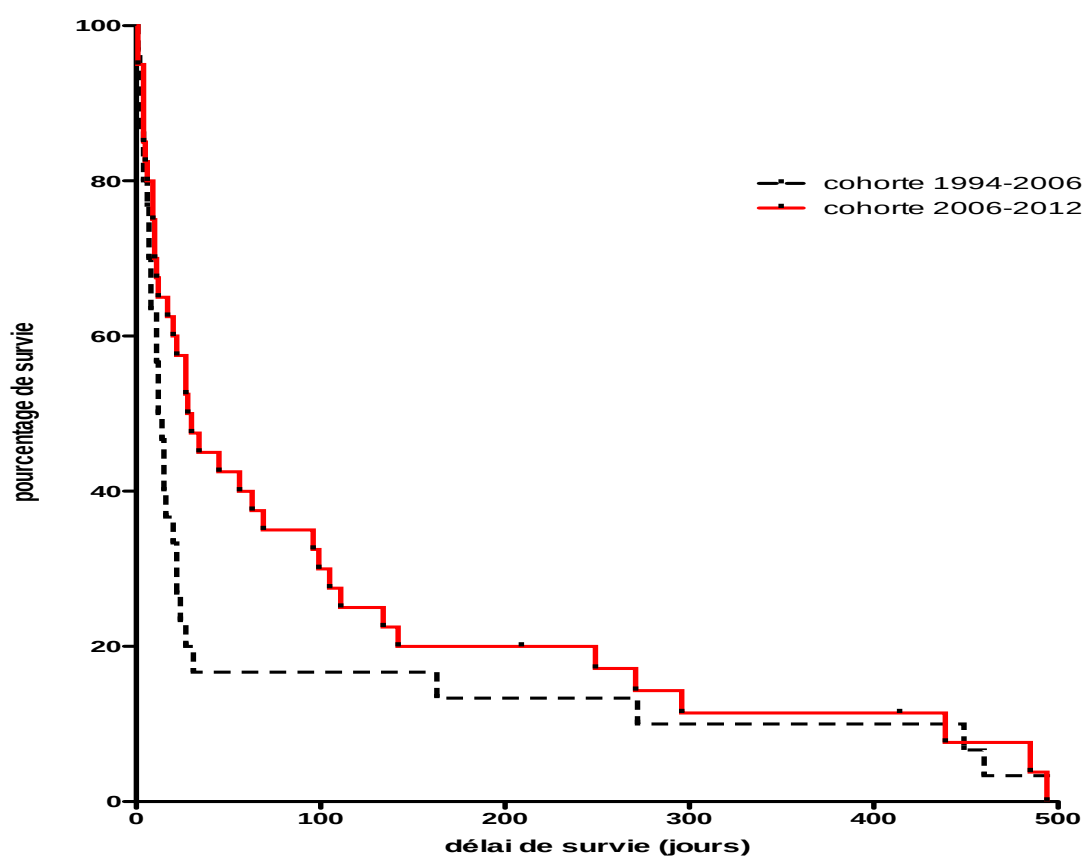
Graphique 39 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, selon la présence ou non d'une infection fongique invasive

4.5.3 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DU MOTIF D'ADMISSION EN RÉANIMATION

4.5.3.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS ADMIS POUR INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE

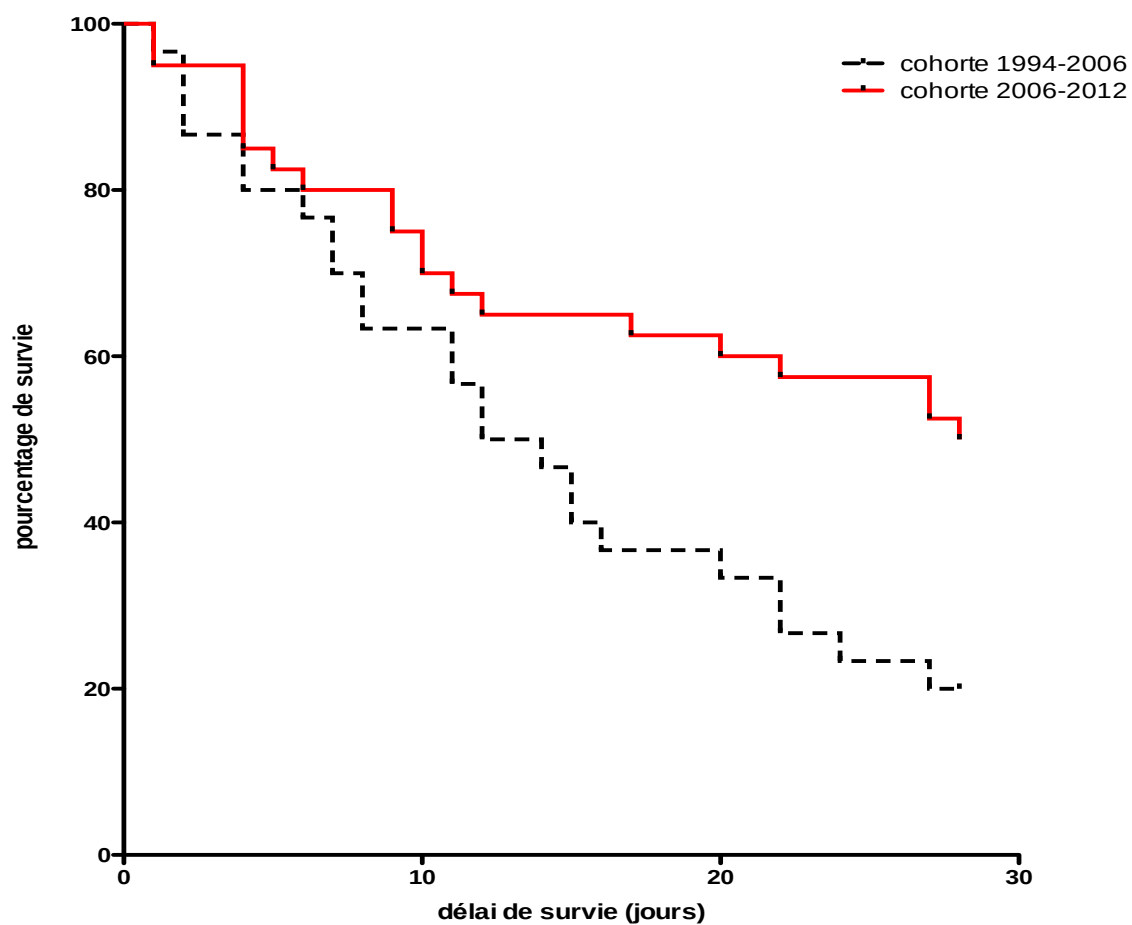
Les médianes de survie étaient de 13 jours pour la cohorte 1994-2006 et de 29 jours pour la cohorte 2006-2012.

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, concernant les patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aigue ($p=0,19$).



Graphique 40 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aigue

En censurant la survie à J28, il existait une différence significative entre les 2 cohortes concernant les patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aigue ($p=0,01$).

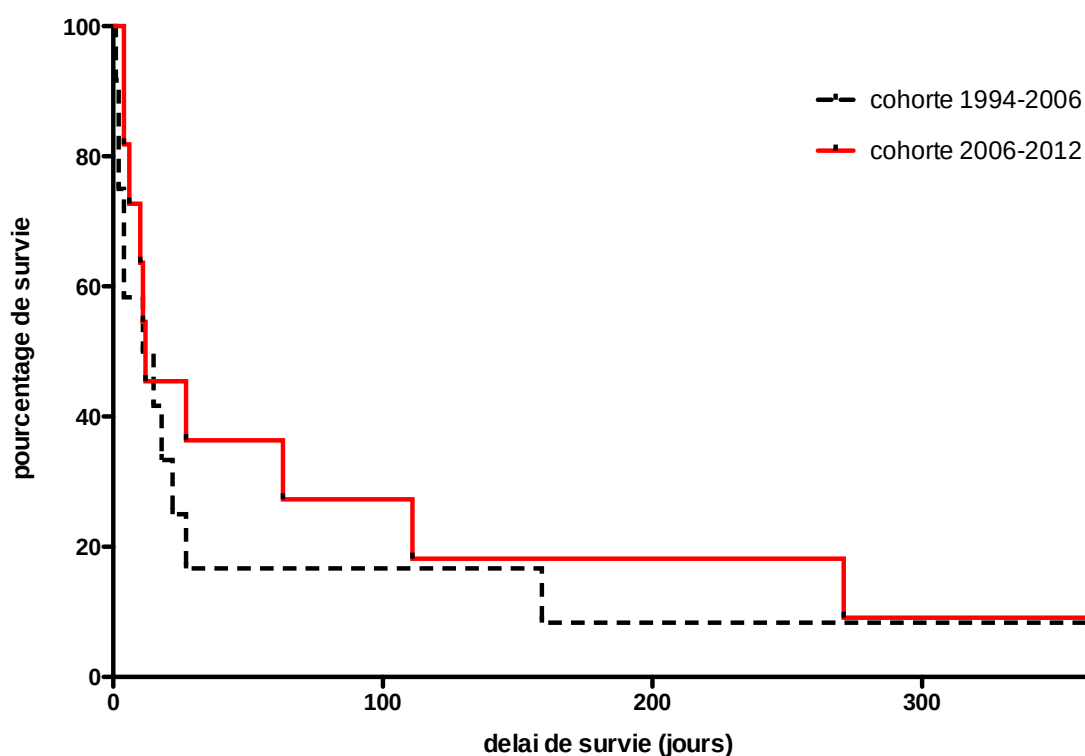


Graphique 41 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, censurées à J28, des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aigue

4.5.3.2 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS ADMIS POUR CHOC SEPTIQUE

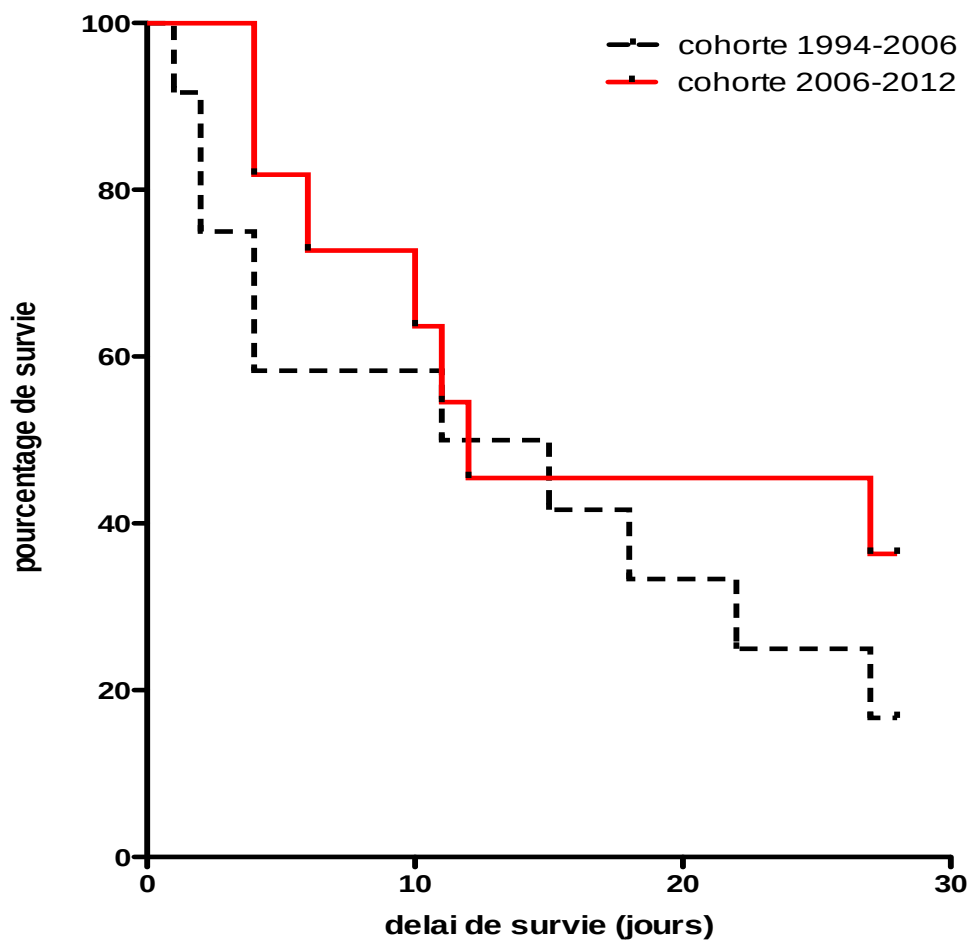
Les médianes de survie étaient de 13 jours pour la cohorte 1994-2006 et de 12 jours pour la cohorte 2006-2012.

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes, concernant les patients admis en réanimation pour choc septique ($p=0,66$).



Graphique 42 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, des patients admis en réanimation pour choc septique

En censurant la survie à J28, il n'existait pas de différence significative entre les 2 cohortes, concernant les patients admis en réanimation pour choc septique. ($p=0,30$).



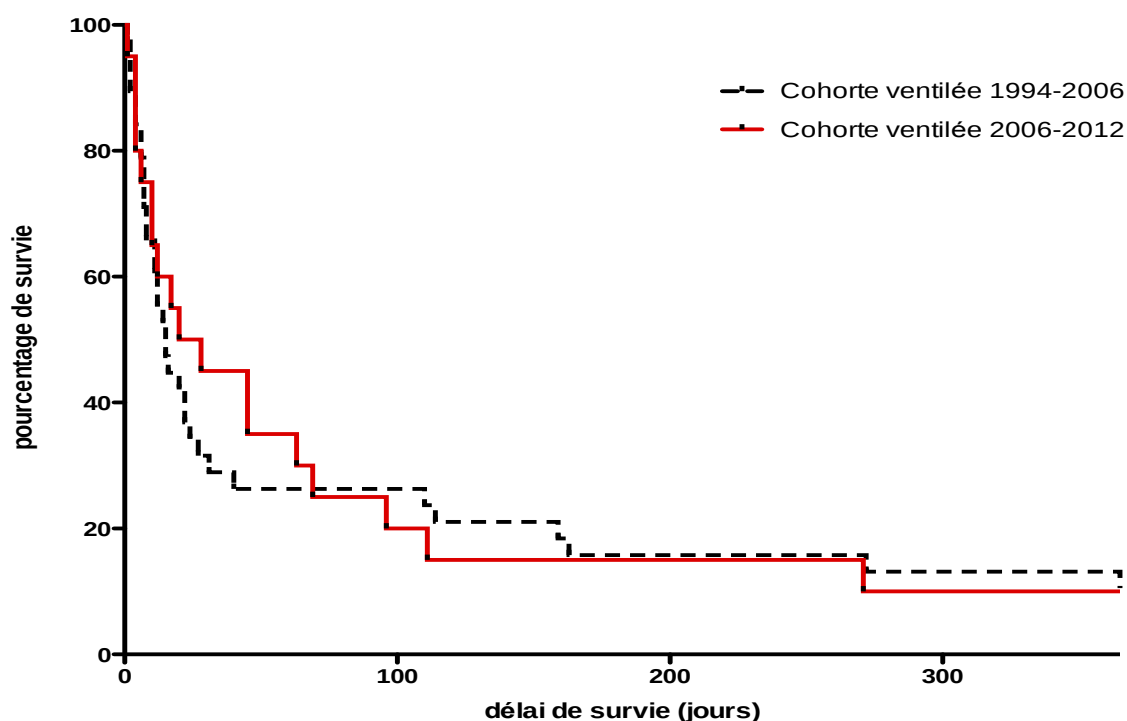
Graphique 43 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, censurées à J28, des patients admis en réanimation pour choc septique

4.5.4 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES PAR PÉRIODE EN FONCTION DES MOYENS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS EN RÉANIMATION

4.5.4.1 COMPARAISON DES SURVIES PAR PÉRIODE DES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE

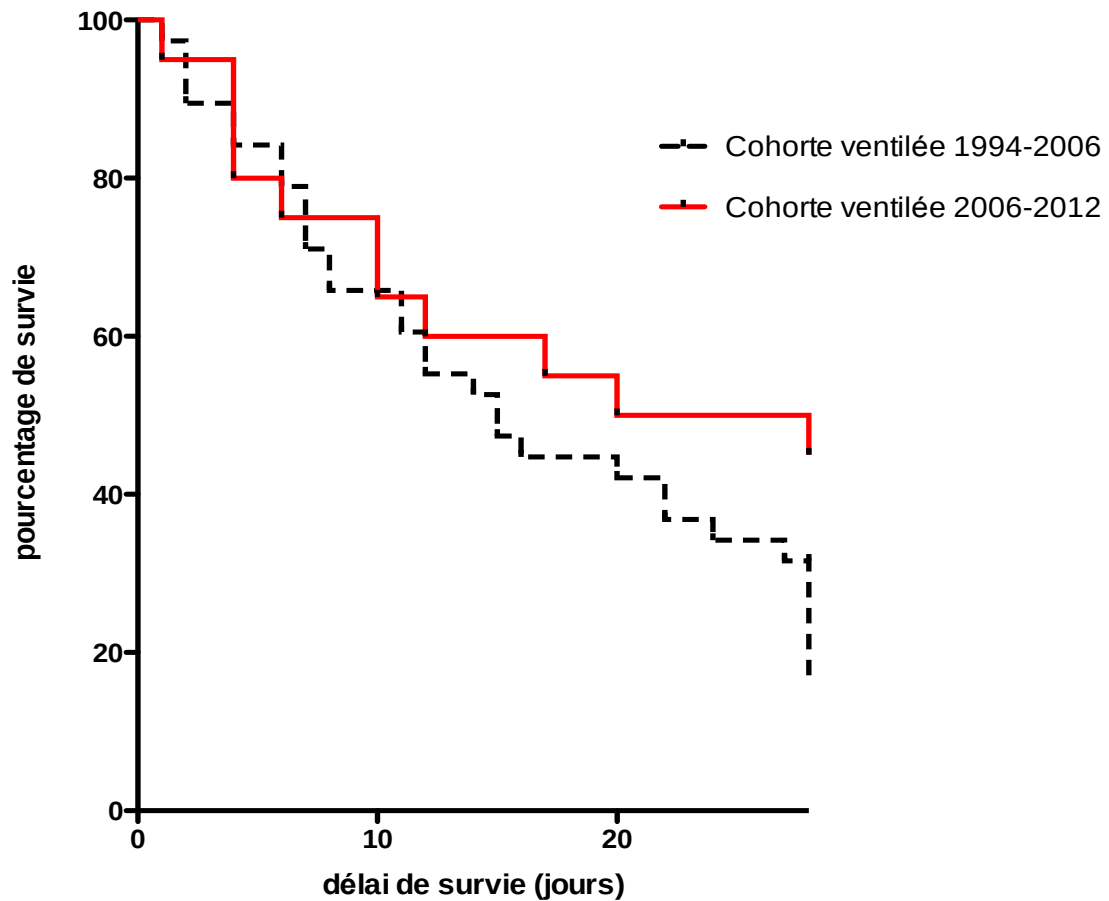
Les médianes de survie étaient de 15 jours pour la cohorte 1994-2006 et de 24 jours pour la cohorte 2006-2012.

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 cohortes chez les patients ventilés en réanimation ($p=0,98$).



Graphique 44 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, des patients ventilés mécaniquement en réanimation

Quant à la survie censurée à J28 de ces patients ventilés, il n'y avait également pas de différence de survie entre les 2 cohortes ($p=0,38$).

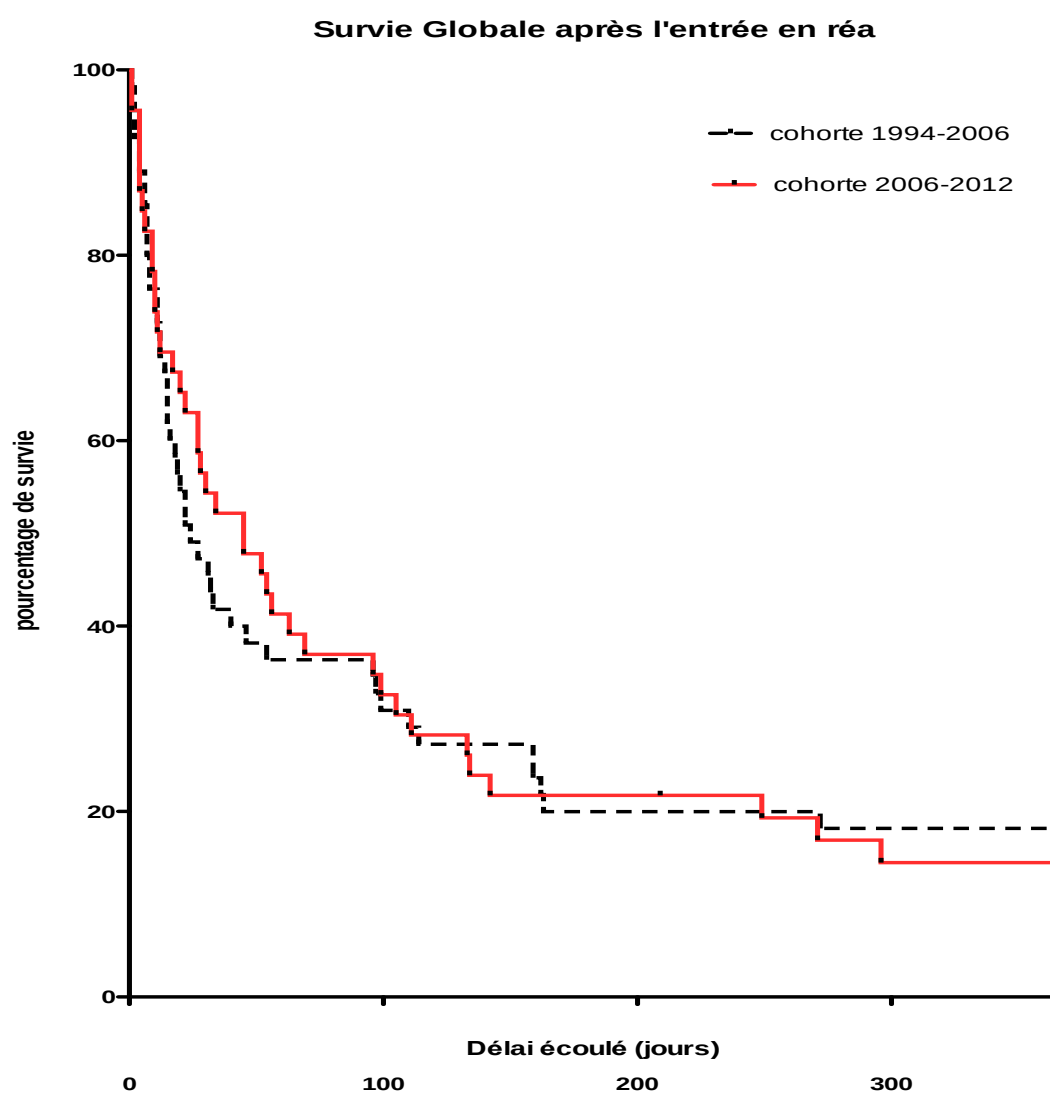


Graphique 45 : Comparaison des survies entre les 2 périodes, censurées à J28, des patients ventilés mécaniquement en réanimation

4.5.5 COMPARAISON STATISTIQUE DES SURVIES GLOBALES PAR PÉRIODE

Les médianes de survie étaient de 24 jours pour la cohorte 1994-2006 et de 45 jours pour la cohorte 2006-2012.

Selon l'analyse statistique par le log Rank test, il n'y avait pas de différence significative de survie globale après l'entrée en réanimation entre les 2 cohortes ($p=0,62$).



Graphique 46 : Comparaison des survies globales entre les 2 périodes

DISCUSSION

Nous allons dans un premier temps, comparer les résultats de notre travail aux données de la littérature, puis proposer et discuter des pistes d'amélioration de la prise en charge de ces patients allogreffés en réanimation et enfin, d'énoncer les différentes limites de ce travail.

1. ANALYSE DES RÉSULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

1.1 PROPORTION DES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

Selon la littérature, 10 à 40% des greffés de CSH nécessitent une hospitalisation en réanimation pour la prise en charge de leurs défaillances d'organes (5)(27)(26), avec dans certaines études, essentiellement avant 2006, un biais de la littérature avec un mélange des populations allogreffées et autogreffées. (2)(6)(27)

En éliminant ce biais de sélection, selon la littérature, 15 à 25% des allogreffés de CSH sont admis en réanimation. (1)

Dans notre travail, 15,6% des patients allogreffés âgés de plus de 18 ans, ont été transférés en réanimation. Nos résultats restent assez proches des données de la littérature. (1)

Cependant, cette proportion reste moindre dans notre travail par rapport à celui de Pierre Perez où celle-ci est de 25%. (26)

1.2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET PARAMÈTRES DE GREFFE DES PATIENTS INCLUS

Dans notre étude, 35 patients avaient été allogreffés et avaient cumulé 46 séjours hospitaliers.

Les patients inclus dans notre étude avaient un âge médian de 46 ans. Celui-ci était de 36 ans dans le travail de Pierre Perez (26), de 41 ans dans celui de Pene (4) et de 42 ans dans celui de Kew (2).

Comme dans l'étude de Soubani (6), mais contrairement à la plupart des autres séries de la littérature (26)(4)(5)(3), la proportion de femmes l'emportait sur celle des hommes dans notre étude.

Comme dans la plupart des études, l'allogreffe était essentiellement indiquée dans le cadre d'une hémopathie maligne. (27)(3)

Comme dans l'étude de Depuydt (5), mais contrairement à certaines études plus anciennes (26)(4), les allogreffes étaient réalisées en premier lieu à partir de CSP dans notre étude, venant ensuite la MO puis le sang de cordon. Ceci montre donc bien cette tendance à l'augmentation des allogreffes à partir de CSP, ce qui est probablement lié à ses avantages concernant la reconstitution immunitaire et hématologique plus rapides.

Contrairement aux données de la littérature (26)(4)(3), les conditionnements étaient majoritairement non myéloablatifs, ceci étant probablement lié à l'âge plus élevé des patients allogreffés dans notre étude.

Et contrairement aux données de la littérature (26)(4), les donneurs étaient majoritairement phénoïdétiques, extra familiaux dans notre travail.

Dans notre étude, comme dans celle de Pierre Perez (26), la compatibilité HLA entre le greffon et le receveur était complète dans la plupart des cas.

Les malades présentant une GVH active et sous corticoïdes supérieurs à 0,5 mg/kg/j étaient plus représentés dans notre étude (60%). Dans la littérature (4)(6), ceux-ci représentaient 40 à 50% des allogreffés admis en réanimation.

Le délai médian entre l'entrée à l'hôpital et le transfert en réanimation de notre étude (9 jours) était proche de celui retrouvé dans le travail de Soubani (6) où il était de 8 jours.

Près de la moitié des patients étaient admis en réanimation dans les 100 jours suivant la greffe, dont 20% dans la période de prise de greffe. L'étude de Pierre Perez (26) montrait que 25% des allogreffés étaient transférés en réanimation dans les 30 jours suivant la greffe alors que le travail de Pene (4) en retrouvait 33%.

Les patients de notre étude étaient transférés en réanimation, plus tardivement après la greffe (délai médian de 158 jours), en comparaison avec les travaux de Pierre Perez (26) où le délai médian était de 124 jours, de Depuydt (5) où il était de 49 jours, de Soubani (6) où il était de 35 jours, et de Gilli (3) où celui-ci était de 69 jours.

Les patients de notre étude étaient greffés plus précocément par rapport au diagnostic (délai médian 250 jours), que ceux de la littérature, ce délai étant de 578 jours dans le travail de Pierre Perez (26) et de 365 jours dans celui de Pene. (4)

1.3 CARACTÉRISTIQUES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION DES ALLOGREFFÉS DE CSH

Comme dans la plupart des études (26)(4)(2)(6)(3), les principaux motifs d'admission en réanimation de notre étude étaient l'insuffisance respiratoire aigue et le sepsis.

La gravité des patients à l'admission en réanimation (IGS 2 moyen 49,4 points et SOFA médian à 7) était comparable à celle du travail de Pierre Perez (26) où l'IGS 2 était de 47 points, mais inférieure à celle du travail de Gilli (3) où le score de SOFA médian était à 10. Le LOD SCORE, utilisé dans d'autres études ne nous permettait pas de comparer la gravité de leurs patients à ceux de notre travail.

Dans notre étude, les infections documentées à l'admission en réanimation étaient essentiellement virales, puis bactériennes et fongiques alors que dans le travail de Pierre Perez (26), celles-ci étaient essentiellement fongiques, puis bactériennes et virales.

1.4 CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION

La durée médiane de séjour en réanimation était plus longue dans notre travail (6 jours) que dans les études de Soubani (6), Scales (27) et Gilli (3) où elle était de 4 jours mais plus courte que dans le travail de Pierre Perez (26) où elle était de 8 jours.

La proportion de patients ventilés mécaniquement (43,5%) était inférieure à celle des données de la littérature : 73% dans l'étude de Depuydt (5), 71% dans l'étude de Pierre Perez (26), 60% dans l'étude de Soubani (6), 58% dans l'étude de Pene (4), 51% dans l'étude de Scales (27) et 48% dans l'étude de Gilli. (3)

La durée médiane de ventilation mécanique (6,5 jours) était par contre plus longue que dans ces études : 4 jours dans le travail de Pierre Perez (26), 6 jours dans le travail de Soubani (6), 5 jours dans le travail de Pene. (4)

Dans notre travail, la proportion de patients ventilés mécaniquement (43,5%) était inférieure à celle du travail de Pierre Perez (26) où elle était de 71% mais la proportion de patients sous VNI (39%) était supérieure à celles des études de Pierre Perez (26) où elle était de 5,4% et de Gilli (3) où elle était de 28%. Ceci pourrait être l'explication de cette meilleure survie en réanimation retrouvée dans notre travail. La proportion de patients étant restés en ventilation spontanée, sans ventilation mécanique ni ventilation non invasive était de 17,4% dans notre travail, de 23,6% dans le travail de Pierre Perez (26) et de 23% dans celui de Gilli. (3)

La nécessité d'un support hémodynamique par catécholamines était comparable dans notre étude (47,8%) à celle de l'étude Française de Pene (4) où celle ci était de 47,5% mais inférieure à celle des études de Pierre Pérez (26), de Kew (2) et de Gilli (3) où elles étaient respectivement de 54,5%, 54% et 58%.

La nécessité de recours à une épuration extra rénale était inférieure dans notre étude (36,2%) à celle de l'étude de Pierre Perez (26) où 60% nécessitaient une hémodiafiltration continue, mais en revanche supérieure aux autres études de la littérature, comme celles de Pene (4), de Depuydt (5), de Soubani (6), et de Scales (27) où respectivement, 28%, 27%, 13% et 7% des patients nécessitaient un recours à une EER. Dans les 2 dernières études (6)(27), la technique d'EER utilisée était uniquement l'hémodialyse intermittente.

1.5 SURVIE DES ALLOGREFFÉS DE CSH ADMIS EN RÉANIMATION

La survie globale en réanimation, des allogreffés de CSH, était supérieure dans notre étude (67,4%) à celle des données de la littérature, où elle était de 51% dans le travail de Pierre Perez (26), de 48,3% dans celui de Pene (4), de 39% dans celui de Depuydt (5) et de 44% dans le travail de Gilli (3). Ceci est probablement lié au fait qu'il y ait eu moins de patients ventilés mécaniquement dans notre travail. Le taux de survie à l'hôpital était également supérieur dans notre travail (39%). Celui-ci était de 23,6% dans le travail de Pierre Perez (26), de 32,5% dans l'étude de Pene (4) et de 25% dans celle de Depuydt (5).

Malgré le fait que les scores de gravité soient peu différents dans nos 2 travaux, il existe une meilleure survie à court terme dans notre travail par rapport à celui de Pierre Perez (26). Outre le recours plus fréquent à la VNI, ceci est probablement en rapport avec une meilleure sélection des patients (patients non proposés par les onco-hématologues ou patients refusés en réanimation par les réanimateurs).

En revanche, les survies à 6 mois et à 1 an rejoignaient celles des données de la littérature avec une survie de 21,7% à 6 mois dans notre étude, de 20% dans le travail de Pierre Perez (26), de 27,2% dans celui de Pene (4), et de 20% dans celui de Depuydt (5). Elles étaient de 15,2% à 1 an dans notre travail, de 18,1% dans celui de Pierre Perez (26), de 21% dans le travail de Pene (4) et de 16% dans le travail de Gilli. (3)

La survie médiane après la sortie de réanimation était plus courte dans notre travail (74 jours). Elle était de 121 jours dans le travail de Pierre Perez (26), mais il n'existait pas de différence significative en analyse de Kaplan Meier concernant la survie globale après l'entrée en réanimation, des patients de notre étude comparée à celle de l'étude de Pierre Perez (26).

La survie médiane après allogreffe était comparable dans notre travail (252 jours) à celle du travail de Pierre Perez (26) où elle était de 243 jours.

Dans la littérature sur la survie des patients allogreffés admis en réanimation (4)(6), ainsi que dans notre travail et dans celui de Pierre Perez (26), le conditionnement n'apparaît pas comme étant un facteur de mauvais pronostique, probablement par manque de puissance statistique.

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative de survie en réanimation ni à l'hôpital, concernant les patients admis en réanimation avec ou sans GVH active, avec ou sans corticothérapie $>0,5 \text{ mg/kg/j}$ comme dans le travail précédent de Pierre Perez (26). Cependant, dans la littérature (4)(27), la GVH et son traitement par corticoïdes sont connus pour être des facteurs pronostiques en réanimation (4)(27), et la GVH comme facteur responsable de la majorité des décès à long terme lorsque ceux-ci ne sont pas liés à la rechute de la maladie initiale. (4)

Dans notre travail et dans celui de Pierre Perez (26), la GVH et le traitement par corticoïdes n'apparaissent pas comme étant des facteurs de mauvais pronostic, probablement par manque de puissance statistique.

Dans notre travail, le score IGS 2 ainsi que le score de SOFA à l'admission en réanimation n'intervenaient pas sur la survie hospitalière de façon significative.

Dans le travail de Gilli (3), un score de SOFA > 8 à l'admission apparaissait également comme étant un facteur de mauvais pronostic.

En revanche, un delta SOFA ≥ 3 observé entre le premier et le troisième jour après l'entrée en réanimation ressortait comme étant prédictif d'une mortalité hospitalière à 100%, cependant avec une sensibilité de 30% et une spécificité de 100%.

Les scores de gravité séquentiels, comme le delta SOFA, semblent être une possibilité intéressante de prédiction rapide du pronostic. En effet, plusieurs études sont déjà publiées dans différentes populations (malades avec cancers solides en réanimation, cirrhotiques, malades avec une maladie hématologique en réanimation) et ces différents

travaux montrent une bonne prédiction de la mortalité en cas de non amélioration très rapide dans les premiers jours de l'état du patient. (28)(29)(30)

La présence de plus de 2 défaillances d'organes à l'admission en réanimation était retrouvé comme étant un facteur de mauvais pronostic dans de nombreuses publications. (31)

Les survies après sortie de réanimation et après sortie de l'hôpital, selon le nombre de défaillances d'organes à l'admission, étaient relativement meilleures dans notre étude, en comparaison avec celle du travail de Pierre Perez (26) mais n'apparaissaient pas statistiquement significative en analyse de courbe de survie selon Kaplan Meier.

Dans notre travail, la survie des patients présentant une infection fongique documentée était significativement inférieure en réanimation mais il n'y avait pas de différence significative concernant la survie hospitalière. Dans le travail de Pierre Perez (26), aucun patient admis en réanimation pour IRA dans le cadre d'une aspergillose invasive n'était sorti vivant de réanimation. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre nos 2 cohortes, concernant ces patients porteurs d'une infection fongique documentée.

La survie en réanimation des patients sous ventilation mécanique était supérieure dans notre étude (45%) par rapport aux données de la littérature où elle était de 29% dans l'étude de Pierre Perez (26) et de 18% dans celle de Pene (4). Elle était de 20% à l'hôpital dans notre étude, de 18,4% dans celle de Pierre Perez (26), de 15,6% dans celle de Pene (4) et de 16% dans celle de Depuydt (5). Elle était de 15% à 6 mois dans notre

travail, de 17,7% dans celui de Pierre Perez (26), de 14% dans celui de Pene (4) et de 12% dans celui de Depuydt (5) et de 10% à 1 an dans notre étude, de 13,1% dans celle de Pierre Perez (26), de 10,6% dans celle de Pene (4) et de 13% dans celle de Scales (27). Cette différence de survie censurée à J28 ou à long terme, n'apparaissait pas comme étant statistiquement significative lorsque l'on comparait la survie des patients sous ventilation mécanique de notre étude à celle de l'étude de Pierre Perez (26).

Dans notre travail, il n'y avait pas de différence significative concernant la survie des patients ventilés par rapport aux patients non ventilés, ceci est probablement lié au manque de puissance statistique de notre travail. La ventilation mécanique reste un facteur de mauvais pronostic mis en évidence dans la plupart des publications (4)(20)(17)(5) et est reconnu comme étant le principal déterminant de la survie à court terme. (4)

La survie en réanimation des patients sous catécholamines était supérieure dans notre travail (54,5%) en comparaison avec le travail de Pierre Perez (26) où elle était de 25,4%. Elle était de 27,3% à l'hôpital dans notre travail, de 10% dans celui de Pierre Perez (26) et de 39% dans celui de Depuydt. (5)

La survie des patients sous EER était plus longue dans notre étude (53,3% en réanimation, 26,6% à l'hôpital, 26,6% à 6 mois et 20% à 1 an) comparée à celle des données de la littérature où elle est de 18% à l'hôpital et de 9% à 6 mois dans le travail de Depuydt (5) et de 6% à 1 an dans le travail de Scales. (27)

La survie des patients à la fois sous ventilation mécanique, sous catécholamines et sous EER, était supérieure dans notre travail (33% en réanimation et 11% à l'hôpital). Elle était de 7,3% en réanimation et de 3,6% à l'hôpital dans le travail de Pierre Perez. (26)

Les survies des IRA en réanimation et à l'hôpital étaient supérieures dans notre étude (63,3% et 35,5%) à celles de l'étude de Pierre Perez (26) où elles étaient de 48% et 13%. La différence de survie à long terme entre les 2 cohortes, n'apparaissait pas comme étant significative mais la survie censurée à J28 de ces patients admis en réanimation pour IRA était significativement meilleure dans notre cohorte, ceci étant probablement lié à un recours plus important à la VNI en réanimation dans notre cohorte.

La survie en réanimation des IRA sous ventilation mécanique était supérieure dans notre travail (42,8%) comparée à celle du travail de Pierre Perez (26) où elle était de 30%. Elle était de 7% à l'hôpital et à 6 mois dans notre travail contre 12% et 6% dans celui de Pierre Perez. (26)

La survie des sepsis sévère en réanimation (100%) était comparable à celle de l'étude de Pierre Perez (26) où elle était également de 100%.

Les survies des chocs septiques en réanimation et à l'hôpital étaient supérieures dans notre travail (63,6% et 36,4%) comparées à celles du travail de Pierre Perez (26) où elles étaient de 25% et 16,7% mais la différence de survie de ces patients, entre les 2 cohortes n'apparaissait pas comme étant significative. Aucun choc septique n'était vivant à 6 mois dans notre étude alors que 8,3% des patients restaient vivants à 6 mois dans le travail de Pierre Perez. (26)

2. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE : POUR QUELS PATIENTS ALLOGREFFÉS LA RÉANIMATION EST-ELLE BÉNÉFIQUE ?

Depuis 1998, le pronostic des allogreffés de CSH admis en réanimation s'est amélioré, même si celui-ci reste péjoratif. (3)(17)(1)

Le retour à domicile est aujourd'hui possible pour 15 à 20% des allogreffés ventilés (26)(1)(5), alors que ce pourcentage avoisinait les 5% dans les années 90. (20)

Cette amélioration est probablement liée à l'amélioration des techniques de greffes (utilisation de CSP, de conditionnement non myéloablatif), à la prévention et au traitement des infections avec un développement des agents anti infectieux, à la prévention et au traitement de la GVH et de la MVO ; ainsi qu'à une meilleure sélection des patients, grâce à la collaboration entre les onco-hématologues et les réanimateurs et à la prise en charge précoce des défaillances d'organes entraînant un moindre recours aux techniques invasives (comme par exemple, une prise en charge précoce de l'IRA par VNI, entraînant un moindre recours à la ventilation mécanique). (3)(1)(4)

Comme nous l'avons dit précédemment, le pronostic des allogreffés admis en réanimation reste péjoratif mais certains patients, même s'ils restent minoritaires, sortent de réanimation, de l'hôpital et ont une durée de survie à long terme plus ou moins longue.

La question est donc, pour quels patients cette prise en charge en réanimation est-elle bénéfique ?

- D'après de nombreux travaux, le délai écoulé entre le jour de la greffe et le jour de l'admission en réanimation joue un rôle important ; un délai inférieur à 30 jours serait un facteur de bon pronostic. (4)(5)(1)
- Pour les patients allogreffés admis en réanimation pendant cette période de reconstitution hématologique, un traitement maximal est justifié.
- Pour les patients allogreffés admis après J30, la conduite à tenir est plus complexe car les patients sont souvent sous corticoïdes et immunosuppresseurs et donc immunodéprimés. Elle dépend donc de la présence ou non, d'une GVH active.

.En cas de GVH active, l'admission en réanimation doit se discuter au cas par cas, car le pronostic à court et moyen terme de ces patients reste mauvais.

.En l'absence de GVH active, il est proposé une « réanimation d'attente » ou une réanimation intensive, illimitée est réalisée pendant 3 à 4 jours, le temps d'évaluer le pronostic de ce patient. (4)(20)

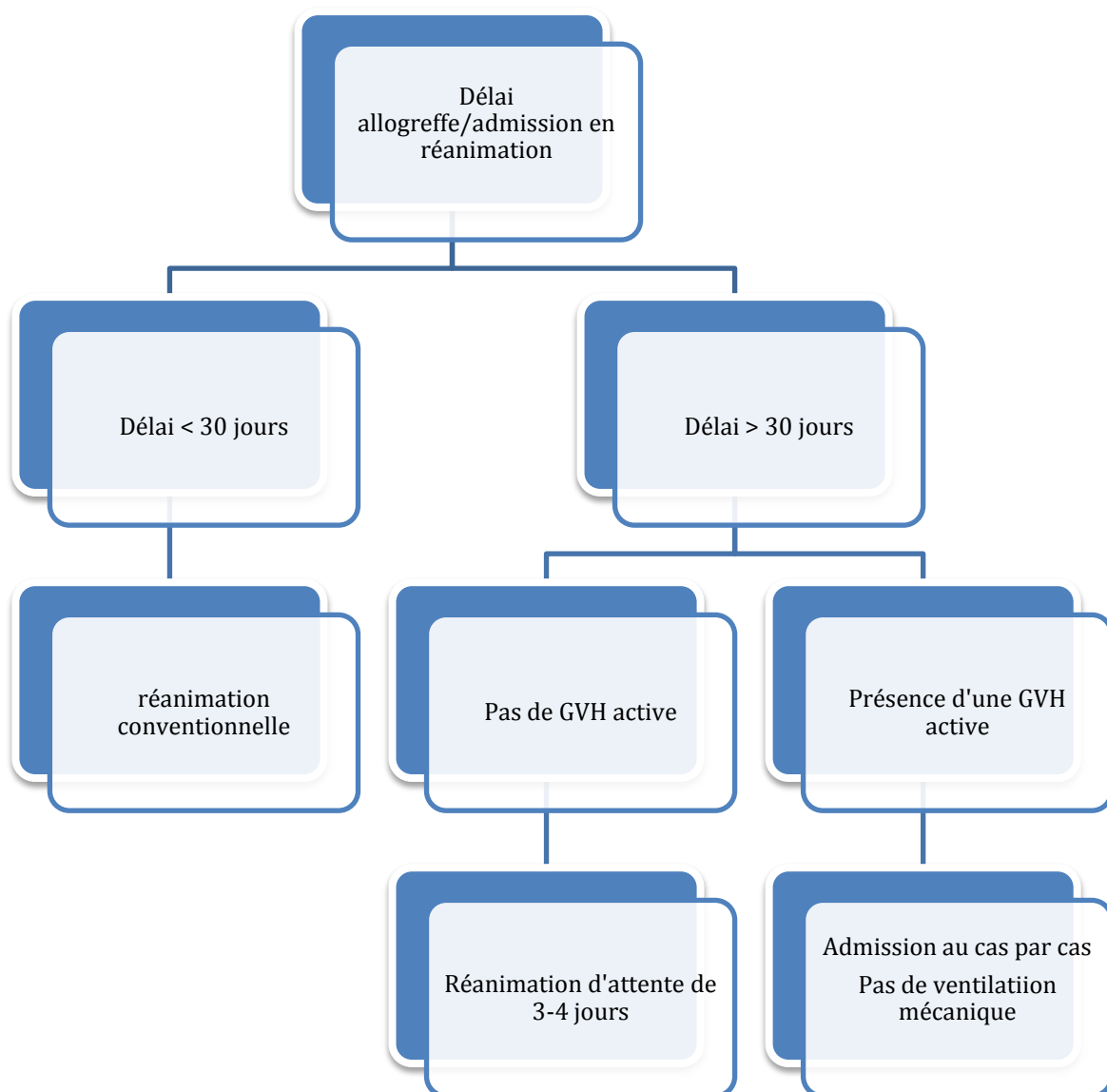


Schéma 3 : Algorithme de prise en charge des allogreffés de CSH en réanimation selon la littérature

Dans notre cohorte par rapport à ce qu'il est préconisé dans la littérature, il faut relever que :

- 9 patients étaient admis dans la période J0-J30 (20 % de la cohorte). 37 patients étaient admis après J30 (80% de la cohorte).

- 9 patients étaient admis après J30, sans GVH active : la littérature préconise une réanimation d'essai de 3-4 jours pour ces patients.

Dans notre étude, leur durée médiane de séjour en réanimation était de 10 jours (1-63), la mortalité en réanimation était de 55% et de 77% à l'hôpital.

6 patients avaient eu une ventilation mécanique de durée médiane de 6,5 jours (2-66).

- 28 patients étaient admis après J30 avec une GVH active : la littérature préconise l'admission au cas par cas et déconseille la ventilation mécanique invasive.

Dans notre cohorte 11 patients avaient été ventilés mécaniquement pour une durée médiane de 6 jours (3-44).

3. PISTES DE RÉFLEXION POUR L'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES ALLOGREFFÉS EN RÉANIMATION

Les mesures proposées dans la littérature afin d'améliorer la prise en charge de ces patients en réanimation sont :

3.1 TRANSFERT PRÉCOCE EN RÉANIMATION

L'admission précoce en réanimation des patients d'onco-hématologie améliore leur pronostic global. Le retard à la prise en charge en réanimation induit une surmortalité (1) ; cependant, cette attitude n'a jamais été validée spécifiquement pour l'allogreffé de CSH.

Hayani (32) a publié récemment dans le journal BMT, un article montrant le rôle d'une équipe mobile prenant en charge précocement des patients allogreffés pour défaillances d'organes débutantes, avant leur admission en réanimation. Il décrit que ce type d'intervention diminue l'intensité des défaillances d'organes à l'arrivée en réanimation mais qu'aucune association avec une amélioration de la survie n'a été mise en évidence, compte tenu du faible effectif de cette étude.

Nous savons que la prise en charge précoce d'un sepsis sévère est de meilleur pronostic que celle d'un choc septique et que la prise en charge précoce d'une IRA chez l'allogreffé par VNI, limitant le recours à la ventilation mécanique améliore la survie. (17)(22), d'où

l'importance de la collaboration étroite entre onco-hématologues et réanimateurs pour améliorer cette prise en charge précoce de l'allogreffé.

Dans notre travail nous avons relevé la nécessité de mise sous oxygène et sous vasopresseur (dopamine) avant le transfert en réanimation de ces patients allogreffés de CSH. Il n'y a pas assez de patients pour effectuer une analyse statistique. Néanmoins, il s'agit probablement d'un facteur important à étudier. En effet, Gruson (33) avait montré qu'une oxygénothérapie $> 3 \text{ L/MIN}$ afin d'obtenir une $\text{SPO}_2 > 92\%$ était prédictif d'un transfert en réanimation (avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 96%) chez les malades d'hématologie présentant une insuffisance respiratoire aigue.

Une des limites au transfert précoce en réanimation des patients allogreffés pourrait être la disponibilité et le nombre de lit de réanimation

3.2 INFORMATION DU PATIENT ET DE LA FAMILLE SUR LA RÉANIMATION AVANT LA GREFFE

Avant l'allogreffe de CSH, une information claire doit être apportée au patient, ainsi qu'à sa famille, concernant les risques liés au traitement dont un éventuel transfert en réanimation pour prise en charge d'une défaillance d'organe. Ce sujet étant très rarement abordé, notamment en France, d'après certains auteurs. (17)

Ce sujet devrait être systématiquement abordé avec les patients et les familles lors des entretiens pré-greffe, afin de connaître leur souhait, si la situation venait à se présenter.
(19)

Klingemann, auteur anglo-saxon, suggère la rédaction de véritables directives anticipées en cas de complications graves, mettant en jeu le pronostic vital à court terme et pour lesquelles, le patient serait dans l'impossibilité de donner son avis concernant les soins invasifs.

Ainsi, en cas de mise en évidence de facteurs de mauvais pronostic et d'un refus de soins invasifs énoncé antérieurement par le patient, une prise en charge invasive en réanimation pourrait être évitée au profit d'une prise en charge palliative.

En effet, comme le fait remarquer Polomeni (34), l'allogreffe de CSH est une thérapeutique difficile avec beaucoup d'implications émotionnelles pour le médecin hématologue ainsi que pour l'équipe infirmière, et que probablement, tout un travail de réflexion serait nécessaire afin d'améliorer les pratiques sur l'information du malade et sur la gestion des complications à long terme de l'allogreffe.

3.3 RÉALISATION DE LA GREFFE EN RÉANIMATION

La réalisation d'allogreffe en milieu de soins intensifs est une perspective discutée dans la littérature (17). L'expérience dans ce domaine est très limitée.

Cependant, cette attitude pourrait être proposée aux patients les plus fragiles, afin de diminuer les risques de morbidité et de mortalité mais il est difficile de sélectionner de façon objective ces patients.

En plus de s'interroger sur la faisabilité de cette proposition, on pourrait également s'interroger sur l'efficacité de celle-ci. En effet, la plupart des allogreffés arrivent en réanimation après la période de prise de greffe, en GVH active, et il semble peu probable que l'allogreffe réalisée en réanimation ait des effets protecteurs à long terme sur la survie d'une GVH compliquée.

Sur le plan de la faisabilité, l'allogreffe est une technique de pointe nécessitant un personnel spécialisé. La réalisation d'allogreffe en réanimation nécessiterait des infrastructures (flux laminaire, locaux particuliers...) et du personnel hautement spécialisé. Ceci ne semble pas concevable en dehors de certains centres nationaux extrêmement spécialisés en réanimation onco-hématologique.

4. LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude présente quelques limitations que nous devons prendre en compte.

Premièrement, il s'agit d'un travail rétrospectif avec une perte d'information inévitable qui en résulte. De plus, ce travail est mono-centrique, avec des pratiques probablement différentes dans les autres centres.

Par ailleurs, il existe probablement un biais de sélection lié au refus d'admission en réanimation de certains patients allogreffés et de certains patients non proposés par les onco-hématologues.

Depuis fin 2010, il s'est ouvert plusieurs structures de soins continus sur le centre d'étude, dont 9 lits de soins continus sur la réanimation de l'étude. Cela a modifié les pratiques (admission précoce de malades peu défaillants ou limitation de certains patients hospitalisés en soins continus donc non transférés en réanimation). L'ouverture des structures de soins continus a donc modifié la survie en réanimation d'où la présence d'un biais de prise en charge entre les patients inclus avant et après 2010.

Notre travail a simplement inclus les patients allogreffés admis en réanimation mais n'a pas comparé leur devenir à celui des allogreffés non transférés en réanimation, ni à celui des patients cancéreux admis en réanimation pendant cette même période afin d'apprécier le pronostic spécifique des allogreffés.

Le faible nombre de patients inclus (46 patients) engendre un manque de puissance statistique et limite la portée de cette étude.

CONCLUSION

La survie des patients allogreffés de CSH est meilleure dans notre travail à court terme mais rejoint celle du travail précédent ainsi que celle des données de la littérature à long terme.

Ainsi, le pronostic à long terme de ces patients reste sombre, essentiellement pour les patients admis en réanimation pour choc septique et pour insuffisance respiratoire aigue nécessitant une ventilation mécanique (principaux motifs d'admission en réanimation).

Ces caractéristiques ne ressortent pourtant pas comme étant significatives sur les durées de survie, selon les analyses statistiques. Ceci est probablement lié au manque de puissance statistique lié au petit effectif de notre travail.

Seuls les patients ayant une infection fongique documentée et s'aggravant pendant leur séjour en réanimation ($\Delta \text{SOFA J0-J3} \geq 3$ points) présentent une différence de survie à court terme significative.

La collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs ainsi que le transfert précoce en réanimation sont probablement les clés et les pistes à suivre pour l'amélioration à court terme et l'amélioration de la prise en charge de la GVH est probablement la piste à suivre pour améliorer la survie à long terme.

ANNEXES

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)												≤ 40						40-59				60 70 75 69 74 79				> 80
FC (b · min ⁻¹)			40													120-159		> 160								
PAS (mmHg)		> 70					70 99					100 120		> 200												
T (°C)												< 39			> 39											
PaO ₂ /FIO ₂			< 100	100-99			> 200																			
SI VA/CPAP																										
Diurèse L · j ⁻¹		< 0,5							0,5-0,99			≥ 1														
Urée mmol · L ⁻¹												< 10 0,6					10-29,9 0,6-1,79				> 30 > 1,8					
g · L ⁻¹																										
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol · L ⁻¹										< 3	3,0-4,9				> 5											
Natrémie mmol · L ⁻¹								< 125				125-144		≥ 145												
HCO ₃ mmol · L ⁻¹							< 15			15-19		≥ 20														
Bilirubine mmol · L ⁻¹												< 68,4 < 40				68,4-102					> 102 > 60					
mg · L ⁻¹																										
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15														
Maladies chroniques																										
Type d'admission												Chirurgie programmée				Médical		Chirurgie urgente								
Total																										

Annexe 1 : Score de gravité IGS2 (35)

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiratory^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

Annexe 2 : Score de gravité SOFA (36)

BIBLIOGRAPHIE

1. Pène F. pathologies de l'allogreffé de moelle. congrès SRLF, Paris; 2012.
2. Kew AK, Couban S, Patrick W, Thompson K, White D. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* mars 2006;12(3):301–305.
3. Gilli K, Remberger M, Hjelmqvist H, Ringden O, Mattsson J. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* avr 2010;45(4):682–688.
4. Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 févr 2006;24(4):643–649.
5. Depuydt P, Kerre T, Noens L, Nollet J, Offner F, Decruyenaere J, et al. Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: a single-centre experience. *Bone Marrow Transplant.* sept 2011;46(9):1186–1191.
6. Soubani AO. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit. Care Med.* sept 2006;34(9 Suppl):S251–267.
7. Ferry C, Socie G. [Bone marrow transplantation for leukemia: long term outcome]. *Bull. Cancer (Paris).* juill 2003;90(7):601–606.
8. Michallet M. [Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations]. *Transfus. Clin. Biol. J. Société Française Transfus. Sang.* avr 2011;18(2):235–245.
9. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients

with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20 déc 2006;24(36):5695–5702.

10. Vanderson Rocha. Unrelated Cord Blood Transplantation: Comparison After Single Unit Cord Blood Intrabone Injection and Double Unit Cord Blood Transplantation In Patients with Hematological Malignant Disorders. A Eurocord-EBMT Analysis.

11. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood.* 15 août 2005;106(4):1495–1500.

12. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moëlle. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* févr 2000;18(3):537–546.

13. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 14 oct 2010;116(15):2839–2846.

14. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 27 mars 1997;336(13):897–904.

15. Bush NE, Donaldson GW, Haberman MH, Dacanay R, Sullivan KM. Conditional and unconditional estimation of multidimensional quality of life after hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal follow-up of 415 patients. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2000;6(5A):576–591.

16. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1 nov 1990;76(9):1867–1871.
17. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, Youngner SJ, Lazarus HM. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant*. janv 2006;37(2):119–133.
18. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant*. nov 1993;12(5):501–507.
19. Klingemann HG. Mechanical ventilation for bone marrow transplant patients: when does it become futile? *Crit. Care Med*. mars 2000;28(3):899–900.
20. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann. Intern. Med*. 15 oct 1996;125(8):625–633.
21. Bach PB, Schrag D, Nierman DM, Horak D, White P Jr, Young JW, et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1 déc 2001;98(12):3234–3240.
22. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. nov 2004;83(6):360–370.
23. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit. Care Med*. janv 2008;36(1):100–107.

24. Khassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest*. janv 2002;121(1):185–188.
25. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit. Care Med*. juin 2003;31(6):1715–1721.
26. Perez P. Pronostic des allogreffés adultes de cellules souches hématopoiétiques admis en réanimation. [Nancy]; 2007.
27. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Sibbald WJ, Redelmeier DA. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis. *Crit. Care Lond. Engl*. 2008;12(3):R77.
28. De Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, Lambert J, Mokart D, Kouatchet A, et al. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock* Augusta Ga. mars 2013;39(3):250–254.
29. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama J. Am. Med. Assoc*. 10 oct 2001;286(14):1754–1758.
30. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr. Opin. Crit. Care*. avr 2013;19(2):154–160.
31. Torrecilla C, Cortés JL, Chamorro C, Rubio JJ, Galdos P, Dominguez de Villota E. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Med*. 1988;14(4):393–398.
32. Hayani O, Al-Beihany A, Zarychanski R, Chou A, Kharaba A, Baxter A, et al. Impact of critical care outreach on hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Bone Marrow Transplant*. août 2011;46(8):1138–1144.

33. Gruson D, Vargas F, Hilbert G, Bui N, Maillot T, Mayet T, et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Med.* mai 2004;30(5):965–971.
34. Polomeni A, Rio B. « S'il ne s'agissait que d'en mourir... » Enjeux éthiques de l'indication d'allogreffe. *Éthique Santé.* mars 2013;10(1):3–8.
35. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 22 déc 1993;270(24):2957–2963.
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707–710.

VU

NANCY, le **30 mai 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **30 mai 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur A. GERARD

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6465

NANCY, le **10 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Introduction: Le pronostic des allogreffés de cellules souches hématopoïétiques admis en réanimation reste sombre malgré les progrès thérapeutiques. Ainsi, une question se pose : faut-il admettre ces patients en réanimation?. Nous avons effectué un bilan d'activité de la réanimation des allogreffés dans notre centre et étudié leur survie.

Matériel et méthode: Étude rétrospective, mono-centrique, des allogreffés adultes de cellules souches hématopoïétiques admis en réanimation médicale entre janvier 2006 et octobre 2012.

Résultats: 46 patients ont été inclus. Les principaux motifs d'admission étaient l'insuffisance respiratoire aigue et le choc septique. 43% des patients ont été ventilés mécaniquement, 48% ont reçu des catécholamines et 33% une épuration extra rénale. La survie était de 67% en réanimation, 39% à l'hôpital, 22% à 6 mois et 15% à 1 an.

Seuls la présence d'une infection fongique documentée et un delta SOFA J0-J3 $\geq$ 3 points ressortaient comme étant significatifs sur la survie. La survie à court terme était meilleure par rapport à la période 1994-2006, mais les survies à long terme étaient comparables.

Conclusion : La survie des allogreffés admis en réanimation est meilleure à court terme, mais reste très pauvre au long cours. La précocité de la prise en charge en réanimation ainsi que la recherche thérapeutique sur la réaction du greffon contre l'hôte semblent être les deux éléments majeurs d'amélioration du pronostic.

TITRE EN ANGLAIS:

Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to an intensive care unit.

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE- ANNÉE 2013

Mots clés: allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pronostic, réanimation

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex