



**HAL**  
open science

# Impact de l'arrêt de la Ciclosporine chez les patients allogreffes de cellules souches hématopoïétiques admis en réanimation

Pierre-Henri Legal

## ► To cite this version:

Pierre-Henri Legal. Impact de l'arrêt de la Ciclosporine chez les patients allogreffes de cellules souches hématopoïétiques admis en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03184031

**HAL Id: dumas-03184031**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03184031>**

Submitted on 29 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Impact de l'arrêt de la Ciclosporine chez les patients allogreffes de cellules  
souches hématopoïétiques admis en réanimation.**

## **T H E S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 19 Mars 2021**

**Par Monsieur Pierre-Henri LEGAL**

**Né le 8 avril 1990 à Lyon 02eme (69)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur VELLY Lionel**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MOKART Djamel**

**Directeur**

**Madame le Docteur FURST Sabine**

**Assesseur**



**Impact de l'arrêt de la Ciclosporine chez les patients allogreffes de cellules  
souches hématopoïétiques admis en réanimation.**

# **T H E S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 19 Mars 2021**

**Par Monsieur Pierre-Henri LEGAL**

**Né le 8 avril 1990 à Lyon 02eme (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur VELLY Lionel**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MOKART Djamel**

**Directeur**

**Madame le Docteur FURST Sabine**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

	CHAUVEL Patrick	LAFFARGUE Pierre
	CHOUX Maurice	LAUGIER René
	CIANFARANI François	LE TREUT Yves
	CLAVERIE Jean-Michel	LEVY Samuel
	CLEMENT Robert	LOUCHET Edmond
	COMBALBERT André	LOUIS René
	CONTE-DEVOLX Bernard	LUCIANI Jean-Marie
	CORRIOL Jacques	MAGALON Guy
	COULANGE Christian	MAGNAN Jacques
	CURVALE Georges	MALLAN- MANCINI Josette
	DALMAS Henri	MALMEJAC Claude
	DE MICO Philippe	MARANINCHI Dominique
	DELPERO Jean-Robert	MARTIN Claude
	DESSEIN Alain	MATTEI Jean François
	DELARQUE Alain	MERCIER Claude
	DEVIN Robert	METGE Paul
MM	MICHOTÉY Georges	VANUXEM Paul
	MIRANDA François	VERVLOET Daniel
	MONFORT Gérard	VIALETTES Bernard
	MONGES André	WEILLER Pierre-Jean
	MONGIN Maurice	
	MUNDLER Olivier	
	NAZARIAN Serge	
	NICOLI René	
	NOIRCLERC Michel	
	OLMER Michel	
	OREHEK Jean	
	PAPY Jean-Jacques	
	PAULIN Raymond	
	PELOUX Yves	
	PENAUD Antony	
	PENE Pierre	
	PIANA Lucien	
	PICAUD Robert	
	PIGNOL Fernand	
	POGGI Louis	
	POITOUT Dominique	
	PONCET Michel	
	POUGET Jean	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	RIDINGS Bernard	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

<b>2015</b>		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016
<b>2016</b>		
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019
<b>2017</b>		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018
<b>2018</b>		
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
<b>2019</b>		
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVÉRIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b> MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b> MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b> MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b> MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b> MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b> M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b> MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b> MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b> M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b> MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b> MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b> M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b> MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b> M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b> MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b> MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b> MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b> MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b> MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b> MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b> MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b> MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b> MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b> MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b> MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b> M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
<b>2004</b> M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b> M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b> M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b> M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel <i>Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier <i>Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSMARATOS Michel

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUY'S Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHÉ Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
*VIEHWEGER Heide Elke détachement*  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUTVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

#### MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

#### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

<b>ANATOMIE 4201</b>	<b>ANTHROPOLOGIE 20</b>
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) POUGET Benoît (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MACAGNO Nicolas (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) <i>SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité</i></p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) <i>RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre</i></p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)</p> <p>LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section ) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) ROMANET Pauline (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
<b>ANGLAIS 11</b>	<b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b>
<p><i>BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021</i> FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
<b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b>	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
<b>BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301</b>	<b>CARDIOLOGIE 5102</b>
<p>GUEDJ Eric (PU-PH)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH)</p>

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

#### **CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

#### **BIostatistiques, Informatique Médicale ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### **CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

#### **CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

#### **ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

#### **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5203**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703****MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGÉON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER

Je vous remercie de l'honneur que vous m'accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse. Les trois semestres passés dans votre service ont été extrêmement enrichissants. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Lionel VELLY

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je te remercie pour les nombreuses connaissances acquises au cours de ces différents semestres passés au sein du service de réanimation polyvalente de la Timone.

Monsieur le Professeur Norbert VEY

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

Madame le Docteur Sabine FURST

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury. Votre expertise en hématologie dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont remarquables. Les différents entretiens que vous avez eu la gentillesse de m'accorder ont été très précieux dans la rédaction de ce travail.

Monsieur le Docteur Djamel MOKART

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et du temps que tu m'as accordé pour sa réalisation. Ton aide a été indispensable afin de me conseiller et de me guider tout au long de cette année.

## Remerciements à ma Famille

A mes parents

Merci pour votre éducation et tout l'amour que vous m'avez donné. Ils m'ont permis aujourd'hui de réaliser mes rêves. Je suis conscient des valeurs que vous m'avez transmises et je ne les oublierai pas. Je vous aime et je serai toujours là pour vous.

A mon frère

Bien plus qu'un frère tu auras été un véritable guide à travers toutes ces années. J'espère que notre complicité restera intacte, nos appels toujours plus longs, et nos souvenirs encore plus nombreux.

A Cécile et Manu

Merci pour tous ces moments passés ensemble. J'espère qu'ils seront encore plus nombreux à l'avenir.

A mes neveux et nièces, auxquels je pense très souvent et avec lesquels j'aimerais passer plus de temps.

A Jeanne,

Tu t'es imposée au fil de ces dernières années comme une évidence. Nos moments de complicités mais aussi l'aide et le soutien que je trouve chez toi ont été essentiels. Merci de partager ta vie avec moi.

## Remerciements à mes amis

A Nicolas, Léo, Jean-Yves, François et Amélie, les souvenirs avec vous aux 4 coins du globe sont tellement nombreux. Votre humour et tous les moments partagés avec vous ont été de véritables soupapes de décompression pendant toutes ces années d'études. Vous n'imaginez pas l'importance que vous avez eu. Cette thèse est aussi un peu la vôtre. J'espère que notre complicité, nos voyages et nos projets seront toujours plus nombreux.

A Amélie (encore elle) et Emilie, rencontrées un peu plus tard mais avec lesquelles les souvenirs sont aussi nombreux. Merci pour les moments partagés avec vous et de prendre soin de mes meilleurs amis au quotidien. Je sais que la tâche n'est pas toujours facile tellement ils peuvent être pénibles.

A Thomas, avec qui les nombreuses heures passées au CHA ont été moins difficiles. Merci pour tous ces moments qui ont rendu cette préparation au concours plus simple et plus joyeuse.

A Diane, Camille, Mathilde, Clémence, Etienne mais aussi tous les autres copains de notre promotion. Nous avons partagé nos premiers pas d'interne mais surtout nos premières soirées à l'internat et en cours de DES. Elles resteront gravées dans ma mémoire. Merci pour tous ces moments passés avec vous.

A tous mes amis rencontrés pendant l'internat, je ne pourrais pas tous vous citer mais ces années là sont pour moi les plus belles grâce à vous.

A mes co-internes actuels, si ce semestre n'est pas le plus facile au vu du contexte actuel, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse durant nos longues semaines ensemble et ces délicieuses gardes passées aux cotés de nos patients.

A tous les anciens chefs, aides-soignants, ASH, infirmiers que j'ai eu la chance de rencontrer, merci pour la patience dont vous avez fait preuve au cours de ces 5 années d'apprentissage. Je garde en tête énormément de bons moments passés ensemble.

A Caroline Dumont, merci pour ce semestre passé en corse. Ta bienveillance et ta générosité m'auront marqué lors de ces moments passés ensemble à l'hôpital et en dehors. J'espère pouvoir bientôt te recevoir sur le continent.

## Table des matières

<b>1. Introduction</b>	<b>35</b>
<b>2. Matériels et méthodes</b>	<b>36</b>
2.1. Patients	36
2.2. Procédures d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques	37
2.3. Collection des données	37
2.4. Analyse statistique :	38
<b>3. Résultats</b>	<b>39</b>
3.1. Flowchart :	39
3.2. Caractéristiques des patients en analyse univariée.	40
3.2.1. Caractéristiques hématologiques.	40
3.2.2. Caractéristiques des patients en réanimation.	41
3.3. Critères de jugement principal :	42
3.4. Critère de jugement secondaire.	43
3.4.1. Étude de la survie cumulée à 6 mois en fonction de l'arrêt de la CSA.	43
3.4.2. Étude de la survie cumulée à 6 mois en fonction du développement d'une GVH.	43
<b>4. Discussion</b>	<b>43</b>
<b>5. Conclusion</b>	<b>47</b>
<b>6. Bibliographie</b>	<b>48</b>
<b>7. Annexes</b>	<b>51</b>
<b>8. Listes des Abréviations</b>	<b>60</b>

# 1. Introduction

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est une thérapeutique essentielle dans la prise en charge de nombreuses pathologies hématologiques telles que les leucémies aiguës (LA), les lymphomes hodgkiniens (LH) et non-hodgkiniens (LNH), les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques et plus rarement les myélomes, les aplasies médullaires et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

La morbi-mortalité de cette technique est importante avec le développement d'infections opportunistes, la rechute, la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et les défaillances d'organes pouvant aller jusqu'au décès [1].

La GVH est l'une des complications les plus fréquentes et les plus graves. [2] Elle est la conséquence de la reconnaissance des antigènes du receveur par les lymphocytes T du donneur. Ces derniers vont attaquer les cellules épithéliales de l'hôte suite à des réactions inflammatoires.

Les manifestations cliniques sont essentiellement cutanées avec des lésions érythémateuses pouvant aller jusqu'à la nécrose ; digestives avec des diarrhées, vomissements et ulcérations du tube digestif ; hépatiques avec des perturbations du bilan hépatique suite à des nécroses des canaux biliaires.

Près de la moitié des patients allogreffés vont développer une GVH qui est associée à une surmortalité importante chez ces patients greffés. [3]

La survie estimée est de 25% pour une GVH de grade III et de 5% pour un grade IV à 5 ans [4].

D'autre part, la destruction des cellules tumorales par les lymphocytes T du receveur appelée « graft-versus-leukemia » (GVL) est un effet recherché et bénéfique pour le patient. Ainsi, l'objectif recherché est l'absence de GVH avec un effet GVL le plus important possible.

Afin de limiter l'incidence de la GVH, de nombreux immunosuppresseurs ont été développés.

Les inhibiteurs de la calcineurine tels que la Ciclosporine et le Tacrolimus sont les principaux utilisés en prophylaxie de la GVH, en combinaison avec le Methotrexate pour les greffes à

conditionnement myéloablatif (MAC) ou en combinaison avec le Mycophenolatémofetil (MMF) pour les greffes à conditionnement non-myéloablatif ou réduit (RIC) [5].

La Ciclosporine A (CSA) en se fixant sur un récepteur lymphocytaire forme un complexe qui inhibe la Calcineurine. La CSA inhibe ainsi les fonctions lymphocytaires T cytotoxiques et supprime la production de cytokines [6].

Malheureusement, la CSA présente aussi de nombreux effets secondaires. Les toxicités neurologiques, rénales, digestives, hépatiques, vasculaires, dermatologiques et hydro-électrolytiques ont déjà été démontrées dans de nombreuses études [5].

L'admission en réanimation de patients avec une ou plusieurs défaillances d'organes dans les suites d'une GCSH amène souvent le médecin réanimateur à suspendre l'administration de CSA du fait de sa toxicité.

Les conséquences ultérieures sur le développement de GVH et la mortalité ne sont pourtant pas connues.

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer l'impact de l'arrêt de la CSA chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, admis en réanimation, sur l'incidence de la GVH. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de cet arrêt sur la mortalité mais également l'existence d'autres facteurs influençant le développement de GVH.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Patients

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 mars 2020 au sein de l'institut Paoli Calmettes de Marseille, centre de lutte contre le cancer. Nous avons analysé les données de tous les patients adultes admis en réanimation dans les suites d'une GCSH. Ces patients étaient suivis pour la prise en charge de différentes pathologies telles que les myélomes, les aplasies médullaires, les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), les leucémies aigües myéloïdes (LAM) ou lymphoïdes (LAL), les lymphomes hodkiniens (LH) et non-hodkiniens (LNH) et les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs.

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant développé une GVH avant l'admission en réanimation ou avant l'arrêt de la CSA. Les patients admis plus de 6 mois après la date de la GCSH ou décédés le jour de leur admission en réanimation étaient également exclus.

## 2.2. Procédures d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Les patients étaient greffés selon les connaissances et recommandations internationales de l'époque.

Le statut de la maladie au moment de la GCSH variait de maladie stable, en rémission complète ou partielle, à réfractaire selon les patients.

La source du greffon provenait de la moelle osseuse du donneur, de cellules souches périphériques ou de sang du cordon.

Différents types de donneurs étaient utilisés : géno-identique, phéno-identique ou haplo-identique.

Tous les patients étaient hospitalisés dans des chambres individuelles stériles.

Enfin, plusieurs types de régimes de conditionnements étaient utilisés : myéloablatif, non-myéloablatif, séquentiel ou d'intensité réduite (RIC).

## 2.3. Collection des données

Les données étaient récupérées à partir des dossiers informatisés des patients et des logiciels « Hôpital manager » et « Meta Vision ».

De ces deux registres étaient récupérés les caractéristiques générales des patients (âge, sexe, IMC, motif d'admission), les différentes dates (greffe, admission et sortie de la réanimation, décès, ...), les prescriptions médicamenteuses et les chimiothérapies administrées, les résultats biologiques, l'évolution au cours de l'hospitalisation avec les défaillances d'organes et les diverses complications présentées par le patient.

De ces informations ont pu être récupérés des scores de gravité tels que le SOFA, IGS II et le score de Charlson.

Le diagnostic de GVH aigüe était clinique et/ou histologique en fonction de l'organe atteint.

Le stade de sévérité clinique était évalué pour chaque organe selon une échelle publiée par Gluksberg et al en 1974 actualisée en 1994, allant de 1 pour les symptômes légers à 4 pour les manifestations plus graves touchant la peau, le foie, le tube digestif. (Tableau 1)

A partir du stade, est ensuite défini un grade de sévérité selon l'atteinte des différents organes. La GVH aiguë est ainsi divisée en 4 grades de sévérité clinique. (Tableau 2)

La GVH chronique était recherchée et définie comme la persistance de signes cliniques de GVH 100 jours après la GCSH. Le type de molécules utilisées en prophylaxies de la GVH et leur arrêt éventuel sont également précisés.

Les critères d'admission, les principales défaillances d'organes, les complications infectieuses et hématologiques ont également été récupérées ainsi que la date de décès de chaque patient ou la date des dernières nouvelles.

#### 2.4. Analyse statistique :

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médiane avec leur intervalle interquantile. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de fréquence et de pourcentage correspondant. Le critère de jugement principal était la survenue d'une GVH aiguë après l'admission en réanimation. La période de suivi a été censurée à 3 mois après l'admission en réanimation.

La probabilité de développer une GVH a été estimée sur la base de courbes d'incidence cumulée, en considérant la mort précoce et la rechute comme des risques concurrents [7] conformément aux directives statistiques du European Group for Blood and Marrow Transplantation [8].

Des analyses univariées de l'incidence cumulée de GVH (stade  $\geq 1$ ) ont été réalisées en utilisant la méthode de Gray [9].

Les facteurs d'importance et les facteurs statistiquement proches de la significativité ( $P < 0,1$ ) dans les analyses univariées ainsi que les facteurs pertinents dans la littérature ont été soumis à une analyse multivariée à l'aide de modèles à risques proportionnels Fine-Gray [10].

Les résultats ont été exprimés sous forme de Hazard Ratio (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% [IC]. Des courbes d'incidence cumulative ont également été utilisées pour illustrer la récurrence du cancer et des comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test de Gray. La survie globale (SG) était le critère de jugement secondaire et était représentée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier de survie cumulative. Les différences entre les différents groupes ont été évaluées à l'aide du test du log-rank.

Le modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé pour évaluer l'effet de la GVH, l'effet de l'arrêt de la CSA et l'effet d'autres variables confondantes sur la SG. Les résultats ont été exprimés sous forme de rapports de risque (HR) et d'intervalles de confiance à 95% [IC]. Pour la survie globale, la période de suivi a été censurée 6 mois après l'admission en réanimation. Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs p inférieures à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel statistique R, version 3.4.3 (disponible en ligne sur <https://www.rproject.org/>).

### 3. Résultats

#### 3.1. Flowchart :

Cents vingt-trois patients admis en réanimation à l'institut Paoli-Calmettes (centre anticancéreux, Marseille, France) dans les suites d'une GCSH entre le 01/01/10 et le 31/03/2020 ont été inclus dans cette étude rétrospective et monocentrique.

Vingt-deux patients ont été exclus au total du fait de l'absence de compte rendu informatique complet, du développement de GVH avant l'admission en réanimation ou avant l'arrêt de la CSA pour le groupe « arrêt CSA en réanimation », ou lorsque les patients étaient admis plus de 6 mois après la date de la GCSH ou décédés le jour même de leur admission en réanimation.

Au total, 101 patients ont été inclus dans cette étude. (Figure 1)

Tous ces patients ont été admis en réanimation dans les trois mois suivant une GCSH et recevaient une prophylaxie anti GVH par CSA à leur admission.

La CSA a été arrêtée chez 52 patients, contre 49 chez qui elle était poursuivie.

### 3.2. Caractéristiques des patients en analyse univariée.

#### 3.2.1. Caractéristiques hématologiques.

Les résultats de l'analyse univariée sur les données hématologiques retrouvent un certain nombre de critères ayant un lien statistique sur le développement de GVH. (Tableau 3) Parmi eux, le sexe masculin est un facteur protecteur (HR 0.48, IC 95% [0.25 ; 0.89],  $p=0.02$ ).

La moelle osseuse, comme source cellulaire (HR 0.01, IC 95% [0.01 ; 0.01],  $p=0.01$ ), le conditionnement séquentiel (HR 0.01, IC 95% [0.01 ; 0.01],  $p=0.01$ ) et l'aplasie médullaire (HR 0.01, IC 95% [0.01 ; 0.01],  $p=0.01$ ), ressortent comme des facteurs également protecteurs.

A l'inverse, la LLC augmente significativement le risque de développer une GVH (HR 2.89, IC 95% [1.16 ; 7.21],  $p=0.02$ ).

A travers ces résultats, l'âge n'a pas d'influence sur le développement de GVH (HR 1.00, IC 95% [0.97 ; 1.03],  $p=0.68$ ).

Aucun lien n'est également retrouvé selon les différents types de greffes : géno-identiques (HR 1.31 IC95% [0.56 ; 3.09],  $p=0.53$ ) ; haplo-identiques (HR 0.67 IC95% [0.35 ; 1.29],  $p=0.23$ ) et phéno-identiques (HR 1.44 IC95% [0.64 ; 3.21],  $p=0.38$ ).

Les principaux types de conditionnements utilisés : myéloablatifs (HR 1.52 IC95% [0.68 ; 3.44],  $p=0.31$ ) ; non-myéloablatifs (HR 1.36 IC95% [0.74 ; 2.53],  $p=0.32$ ) et RIC (HR 0.66 IC95% [0.34 ; 1.28],  $p=0.22$ ) n'ont pas d'impact sur le développement de GVH.

Enfin, 51% des patients ayant développé une GVH étaient de grade 1 ou 2. L'atteinte digestive et hépatique était prédominante pour les grades 4 (80%) à l'inverse des grades 1 et 2 où l'atteinte cutanée était majoritaire (59% pour le grade 2). (Tableau 4)

### 3.2.2. Caractéristiques des patients en réanimation.

Les résultats de l'analyse univariée sur les données de réanimation retrouvent un certain nombre de critères ayant un lien statistique sur le développement de GVH. (Tableau 5)

La ventilation mécanique (HR 0.49 IC95%[0.25 ; 0.96],  $p=0.04$ ), l'antibiothérapie (HR 0.01 IC95%[0.01 ; 0.01],  $p=0.01$ ) ainsi que le sepsis (HR 0.50 IC95%[0.27 ; 0.95],  $p=0.03$ ) comme défaillance à l'admission en réanimation sont des facteurs associés à une diminution du nombre de GVH.

A l'inverse, le sepsis viral (HR 2.15 IC95%[1.11 ; 4.16],  $p=0.02$ ) et la prophylaxie fongique en réanimation (HR 2.39 IC95%[1.26 ; 4.53],  $p=0.01$ ) sont tous les deux significativement associés à une augmentation du nombre de GVH.

Il n'est pas retrouvé de lien statistique significatif pour les scores de gravité, tels que le score SOFA global (HR 0.93 IC95%[0.84 ; 1.02],  $p=0.16$ ), IGS des 24h (HR 0.98 IC95%[0.96 ; 1.00],  $p=0.12$ ) ou le score Charlson (HR 1.09 IC95%[0.90 ; 1.33],  $p=0.36$ ). Le sepsis fongique (HR 1.23 IC95%[0.64 ; 2.39],  $p=0.53$ ) et bactérien (HR 1.22 IC95%[0.60 ; 2.48],  $p=0.58$ ) n'ont pas de lien statistique avec le développement de GVH.

L'épuration extra-rénale (EER) apparaît comme un facteur protecteur proche de la significativité (HR 0.53 IC95%[0.26 ; 1.07],  $p=0.08$ ).

Enfin, les deux principaux motifs d'arrêt de la CSA en réanimation étaient l'insuffisance rénale dans 72% des cas et les troubles neurologiques dans 11% des cas. (Tableau 6)

### 3.3. Critères de jugement principal :

#### 3.3.1. Analyse univariée.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'arrêt de la CSA avait pour conséquence une augmentation de l'incidence de la GVH.

Après analyse univariée, il n'est pas retrouvé de différence significative sur le développement de GVH si la CSA est arrêtée en réanimation. (HR 1.33, IC 95% [0.71 ; 2.46],  $p=0.37$ ). (Tableau 1)

Lorsque ces mêmes résultats sont exprimés par une courbe d'incidence cumulée, on observe une tendance non significative à l'augmentation de l'incidence de la GVH après arrêt de la CSA. (Figure 2)

#### 3.3.2. Analyse multivariée.

Après analyse multivariée, l'arrêt de la CSA en réanimation (HR 2.04, IC 95% [1.02 ; 4.089],  $p=0.04$ ) et la prophylaxie fongique (HR 2.62, IC 95% [1.35 ; 5.07],  $p=0.004$ ) apparaissent comme des facteurs de risques indépendants sur le développement de GVH aigüe.

A l'inverse, l'épuration extra-rénale est un facteur indépendant associé à une diminution du risque de GVH (HR 0.43, IC 95% [0.19 ; 0.92],  $p=0.032$ ). (Tableau 7)

Après ajustement de la courbe de l'incidence cumulée de GVH en fonction de l'arrêt de la CSA sur les autres critères significatifs de l'analyse multivariée comme l'EER et la prophylaxie fongique, on remarque que le développement de GVH est significativement plus important chez les patients où la CSA est arrêtée. (Figure 3)

### 3.4. Critère de jugement secondaire.

#### 3.4.1. Étude de la survie cumulée à 6 mois en fonction de l'arrêt de la CSA.

Les patients pour lesquels la CSA est arrêtée en réanimation présentent une survie cumulée à 6 mois significativement moins élevée ( $p=0.008$ ). (Figure 4)

Lorsque l'on ajuste cette même courbe sur des critères comme l'utilisation d'amines, l'épuration extra-rénale, l'intubation ou le score IGS, la différence de survie cumulée n'est plus significative (HR 1.35, IC 95% [0.76 ; 2.42],  $p=0.30$ ). (Figure 5)

#### 3.4.2. Étude de la survie cumulée à 6 mois en fonction du développement d'une GVH.

Lorsque l'on étudie la survie cumulée à 6 mois, on observe que les patients ayant présenté une GVH ont une survie significativement meilleure que ceux n'ayant jamais présenté cette complication ( $p=0.0218$ ). (Figure 6)

Cette significativité persiste après ajustement sur des critères comme l'utilisation d'amines, l'épuration extra-rénale ou le score IGS II (HR 0.536, IC 95% [0.30 ; 0.93],  $p=0.028$ ). (Figure 7)

## 4. Discussion

Cette étude a montré que l'arrêt de la CSA en réanimation chez les patients avec une ou plusieurs défaillances d'organes est associé de manière indépendante à la survenue ultérieure de GVH aigue.

Aucune étude à notre connaissance n'avait étudié l'impact de l'arrêt de la CSA chez des patients indemnes de GVH lors de leur admission en réanimation.

Néanmoins, de nombreuses études ont démontré l'effet de la CSA dans la prévention de la GVH [2, 11, 12].

Dans cette étude, un certain nombre de défaillances à l'admission en réanimation ont montré un impact sur l'incidence de la GVH.

La ventilation mécanique, le recours à une antibiothérapie et le sepsis au moment de l'admission sont associés à une diminution de la GVH en analyse univariée. Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés lors de l'analyse multivariée. L'hypothèse évoquée est qu'il s'agit probablement de biais liés au fait que le recours à la ventilation mécanique, l'antibiothérapie et le sepsis sont des facteurs de très mauvais pronostic sur la mortalité pour les patients allogreffés admis en réanimation [13, 14]. Ces patients, plus graves, sont probablement décédés avant de pouvoir développer une GVH.

Ainsi, lorsque l'on compare les patients où la CSA est arrêtée et ceux où elle est poursuivie, il n'est pas retrouvé de différence de survie lorsque cette courbe est ajustée sur ces critères de gravité tels que l'épuration extra-rénale, le recours à la ventilation mécanique ou le score IGS entre les patients.

Cette étude montre une meilleure survie chez les patients ayant développé une GVH. La littérature actuelle présente la GVH comme un facteur de mauvais pronostic sur la mortalité chez les patients admis en réanimation [3, 13–17].

Nous évoquons plusieurs hypothèses pour expliquer ce résultat.

Premièrement notre étude ne concerne pas les mêmes patients puisque que lors de leur admission en réanimation, ils n'ont pas de GVH.

En effet, 79 % des patients ayant développé une GVH l'ont développée en dehors du séjour de réanimation. La durée moyenne de survenue de GVH après arrêt de la CSA était en moyenne de 17 jours après la sortie de réanimation.

Le développement de GVH était donc à distance des défaillances d'organes.

Deuxièmement, ces études prenaient en compte uniquement les GVH de grade II à IV et non les formes peu sévères contrairement à notre étude.

L'étude de Pichereau et al. de 2020, montre que la GVH augmente la mortalité mais uniquement pour les formes non contrôlées. Pour les formes contrôlées ou sans indication de traitement, il était retrouvé une survie similaire à ceux n'ayant pas développé de GVH [18].

Or, 51% des patients ayant développé une GVH étaient de grade 1 ou 2 dans notre étude.

Troisièmement, les patients admis en réanimation après une GCSH sont particulièrement immunodéprimés par la maladie initiale, le conditionnement pour la GCSH et l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Un certain nombre d'études dans le cas de la greffe rénale ont cherché à démontrer le bénéfice d'un arrêt précoce de la CSA sur la mortalité [19–21]. Ce bénéfice était attribué à une diminution de la toxicité rénale et des autres effets secondaires de la CSA mais également à une composante immunologique [22].

De plus, le sepsis et les autres agressions auxquelles sont soumis ces patients aggravent encore plus le déficit d'immunité par l'effet d'immunosuppression post agressive [23, 24]. L'ensemble des éléments cités participent à une diminution de l'immunité des patients de réanimation. L'arrêt d'un immunosuppresseur tel que la CSA a pu avoir un effet bénéfique dans cette étude sur la mortalité en n'aggravant pas l'immunodépression des patients de réanimation.

Quatrièmement, une explication supplémentaire est la réaction du greffon contre la tumeur (GVL). Lors de la GCSH, des lymphocytes T du donneur vont avoir un rôle bénéfique en éliminant les cellules cancéreuses résiduelles.

Largement décrit dans la littérature depuis plusieurs décennies, cet effet joue un rôle important dans la diminution des rechutes et la diminution de la mortalité [25–27].

Ainsi, l'immunosuppression « idéale » est la résultante d'un équilibre entre une immunosuppression suffisamment importante pour limiter l'incidence de la GVH tout en ayant un effet GVL.

Les agents immunosuppresseurs utilisés pour la prophylaxie de la GVH peuvent également diminuer les effets bénéfiques de la GVL [28, 29].

Ainsi, l'arrêt de la CSA peut avoir comme conséquence une augmentation de l'effet GVL et ainsi un meilleur contrôle de la maladie [30].

Dans cette étude, les patients ayant développé une GVH ont peut-être développé un effet GVL plus important, ce qui a pu améliorer la survie.

Cinquièmement, les patients qui développent une GVH sont peut-être moins graves car admis pour des effets secondaires de la CSA. A l'inverse, les patients les plus graves sont décédés avant de développer une GVH.

L'analyse multivariée de cette étude retrouve l'épuration extra-rénale comme un facteur protecteur indépendant sur le développement de GVH. On sait depuis de nombreuses années que la CSA n'est pas épurée par les techniques actuelles [31].

Il est probable que l'utilisation de l'EER a permis de s'affranchir de l'arrêt de la CSA. Cela a pu avoir un impact protecteur sur le développement de GVH. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

La prophylaxie fongique ressort comme un facteur de risque de GVH en analyse multivariée. On sait que les azolés peuvent agir sur le métabolisme de la CSA en inhibant le cytochrome CYP3A et entraîner une diminution de la clairance de la CSA [32, 33].

Cette situation est à l'origine d'adaptation de posologies de la CSA à la baisse par les praticiens. Les conséquences peuvent être un éventuel sous-dosage et donc favoriser le développement de GVH.

Cette étude retrouve également que l'infection virale est associée à une augmentation de l'incidence de GVH. L'infection à cytomégalovirus (CMV) est proche de la significativité statistique en faveur de ce même résultat. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui retrouve l'infection à CMV comme un facteur de risque de GVH [12, 15].

Notre étude a mis en évidence que l'arrêt de la CSA en réanimation était associé à une augmentation de l'incidence de GVH mais que cela ne semblait pas avoir d'impact sur la mortalité. Les patients ayant développé une GVH avaient même une meilleure survie à 6 mois.

Ainsi, peut-être ne faut-il pas considérer la GVH uniquement comme un critère de gravité mais la prendre en compte en fonction de ses grades de sévérité et du moment où celle-ci se développe.

Bien sûr, il est nécessaire de confirmer ces résultats par la réalisation d'études supplémentaires afin d'étudier les conséquences de la GVH en fonction de ses grades de sévérité et de l'arrêt de la CSA.

En effet, notre étude présente plusieurs limitations. Il ne s'agit pas d'une étude randomisée contrôlée et prospective, ce qui limite la force de notre conclusion. De plus, l'effectif réduit de notre population pose également un problème de puissance.

## 5. Conclusion

Nous avons montré que l'arrêt de la CSA, en réanimation est associé de manière indépendante à la survenue ultérieure de GVH aigue. Dans ce contexte l'arrêt de la CSA n'est pas associé à une surmortalité à 6 mois. L'épuration extra-rénale apparaît comme un facteur protecteur indépendant sur le développement de GVH. Enfin, la prophylaxie fongique ressort comme un facteur de risque de GVH.

Il apparait que la désescalade transitoire du traitement immunosuppresseur des patients allogréffés admis en réanimation est une question fréquente pour laquelle la littérature récente n'apporte pas de réponse. Notre travail donne des arguments en faveur de sa faisabilité.

De futures études prospectives, multicentriques et avec des effectifs plus importants seraient nécessaires pour confirmer ces résultats afin d'optimiser la prise en charge de ces patients allogréffés admis en réanimation.

## 6. Bibliographie

1. Lengliné E, Chevret S, Moreau A-S, Pène F, Blot F, Bourhis J-H, et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* juin 2015;50(6):840-5.
2. Stocker N, Duléry R, Battipaglia G, Brissot E, Médiavilla C, Sestili S, et al. Impact of cyclosporine A concentration on acute graft-vs-host disease incidence after haploidentical hematopoietic cell transplantation. :8.
3. 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. *JCO.* 1 févr 2006;24(4):643-9.
4. 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):1495-500.
5. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC. *Pathologie Biologie.* août 2014;62(4):197-203.
6. Megarbane B, Kontar L. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Réanimation.* août 2006;15(4):303-9.
7. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. 1999;12.
8. On behalf of the EBMT Statistical Committee, Iacobelli S. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mars 2013;48(S1):S1-37.
9. Gray RJ. A Class of  $\mathcal{K}$ -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics.* sept 1988;16(3):1141-54.
10. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association.* juin 1999;94(446):496-509.
11. Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 14 juill 1988;319(2):65-70.

12. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2010;16(1):28-34.
13. Saillard C, Blaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant.* août 2016;51(8):1050-61.
14. Saillard C, Darmon M, Bisbal M, Sannini A, Chow-Chine L, Faucher M, et al. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant.* oct 2018;53(10):1233-41.
15. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* déc 2017;10(4):233-8.
16. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 25 nov 2010;363(22):2091-101.
17. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* janv 2014;49(1):62-5.
18. Pichereau C, Lengliné E, Valade S, Michonneau D, Ghrenassia E, Lemiale V, et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant.* oct 2020;55(10):1966-74.
19. Gallagher M, Jardine M, Perkovic V, Cass A, McDonald S, Petrie J, et al. Cyclosporine Withdrawal Improves Long-Term Graft Survival in Renal Transplantation. *Transplantation.* 27 juin 2009;87(12):1877-83.
20. Tabibzadeh N, Glowacki F, Frimat M, Elsermans V, Provôt F, Lionet A, et al. Long-term outcome after early cyclosporine withdrawal in kidney transplantation: ten years after. *Clin Transplant.* nov 2016;30(11):1480-7.
21. Pagonas N, Yusefi K, Seibert FS, Bauer F, Markakis K, Sasko B, et al. Effects of late cyclosporine withdrawal on renal graft function and survival. *J Nephrol.* avr 2019;32(2):315-21.
22. Barbari AG, Stephan AG, Masri MA. Calcineurin inhibitor-free protocols: risks and benefits. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* mars 2007;18(1):1-23.

23. Munford RS, Pugin J. Normal Responses to Injury Prevent Systemic Inflammation and Can Be Immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2001;163(2):316-21.
24. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. févr 2018;14(2):121-37.
25. Mavroudis D, Barrett J. The graft-versus-leukemia effect. *Curr Opin Hematol*. nov 1996;3(6):423-9.
26. Imamura M, Hashino S, Tanaka J. Graft-versus-Leukemia Effect and Its Clinical Implications. *Leukemia & Lymphoma*. janv 1996;23(5-6):477-92.
27. Nordlander A, Mattsson J, Ringdén O, Leblanc K, Gustafsson B, Ljungman P, et al. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. mars 2004;10(3):195-203.
28. Duncan N, Craddock C. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. août 2006;38(3):169-74.
29. Chang Y-J, Zhao X-Y, Huang X-J. Strategies for Enhancing and Preserving Anti-leukemia Effects Without Aggravating Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 21 déc 2018;9:3041.
30. Boatsman EE, Fu CH, Song SX, Moore TB. Graft-Versus-Leukemia Effect on Infant Lymphoblastic Leukemia Relapsed After Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. mars 2010;32(2):e57-60.
31. Munar MY, Doyle IC, Meyer MM. Cyclosporine and vancomycin disposition during continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother*. avr 1995;29(4):374-7.
32. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. août 2005;45(8):954-60.
33. Atiq F, Hameli E, Broers AEC, Doorduijn JK, Van Gelder T, Andrews LM, et al. Converting cyclosporine A from intravenous to oral administration in hematopoietic stem cell transplant recipients and the role of azole antifungals. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2018;74(6):767-73.

## 7. Annexes

**Tableau 1.** Stade de sévérité clinique de la GVH.

Stade	Peau	Foie	Tube digestif
0	Pas d'atteinte cutanée	Bilirubine <2mg/dl	Pas de diarrhée
1	Exanthème maculo-papuleux <25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dl	Diarrhée <1000 ml/j
2	Exanthème maculo-papuleux de 25% à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3.1-6mg/dl	Diarrhée entre 1000 ml/j et 1500 ml/j
3	Exanthème maculo-papuleux >50% de la surface corporelle	Bilirubine 6.1-15mg/dl	Diarrhée > 1500 ml/j
4	Erythrodermie +/- bulles	Bilirubine >15mg/dl	Diarrhée >1500 ml/j + douleurs abdominales +/- iléus

**Tableau 2.** Grade de sévérité clinique.

Grade	Peau	Foie	Tube Digestif
0	0	0	0
1	1 ou 2	0	0
2	3	ou 1	ou 1
3	-	2 ou 3	2 ou 4
4	4	4	-

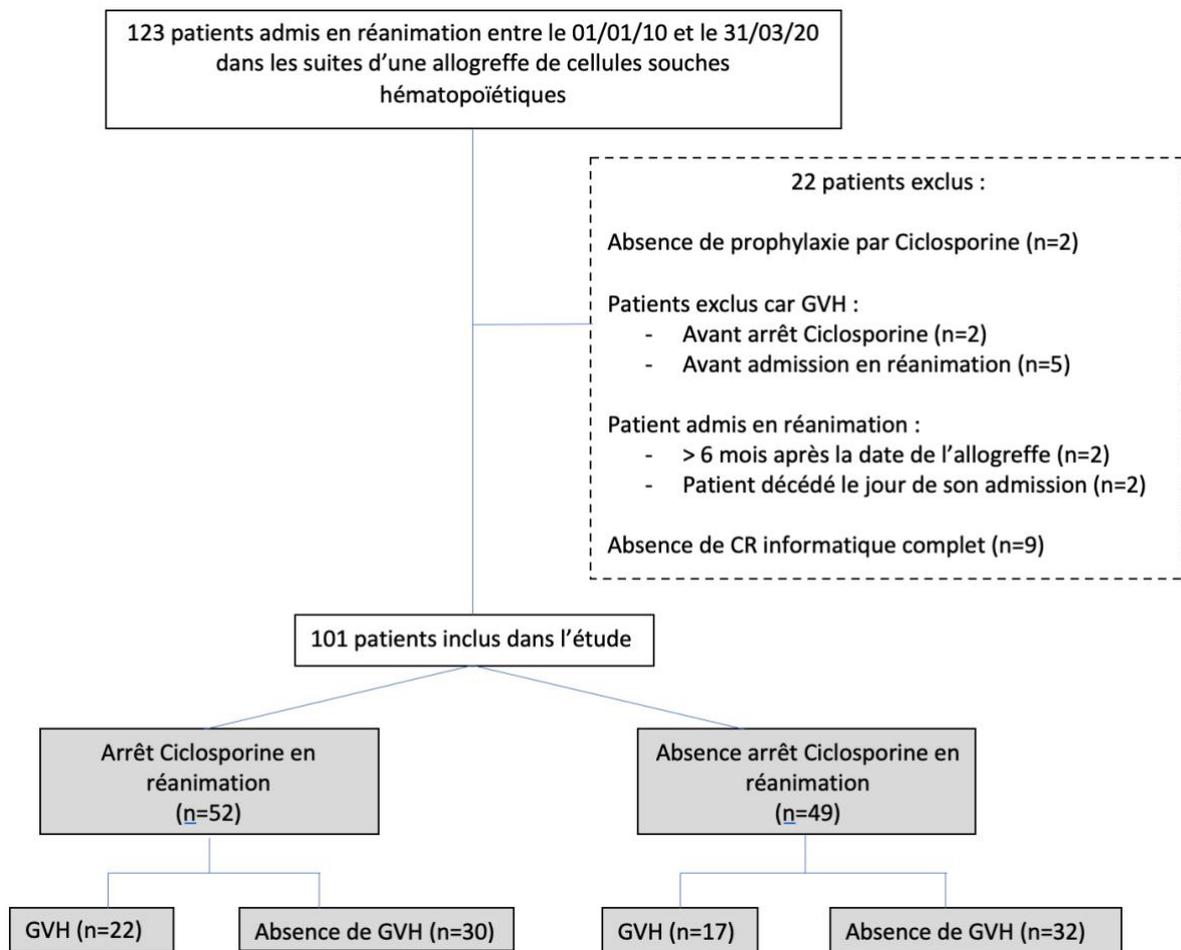


Figure 1. Flow chart.

**Tableau 3.** Caractéristiques hématologiques des patients en analyse univariée.

	No GVH	GVH	Hazard Ratio	P
<b>Caractéristiques des patients</b>				
Age	61.00 [54.50 - 70.00]	67.00 [58.00 - 70.00]	1.00 [0.97 ; 1.03]	0,68
Sexe masculin, n (%)	42 (67.7)	18 (46.2)	0.48 [0.25 ; 0.89]	0.02
IMC	23.50 [20.90 - 25.90]	21.50 [19.40 - 25.70]	0.94 [0.86 ; 1.04]	0.28
<b>Hémopathies</b>				
LAM, n (%)	21 (33.9)	13 (33.3)	1.03 [0.53 ; 2.01]	0.93
LAL, n (%)	2 (3.2)	2 (5.1)	1.65 [0.34 ; 8.08]	0.54
LNH, n (%)	4 (6.5)	5 (12.8)	1.77 [0.69 ; 4.5]	0.23
Sd Myélodysplasique, n (%)	22 (35.5)	10 (25.6)	0.63 [0.32 ; 1.26]	0.20
Sd Myéloprolifératif, n (%)	3 (4.8)	2 (5.1)	0.94 [0.26 ; 3.42]	0.93
Myélome, n (%)	2 (3.2)	2 (5.1)	1.39 [0.35 ; 5.53]	0.64
Aplasie médullaire, n (%)	5 (8.1)	0 (0.0)	0.01 [0.01 ; 0.01]	0.01
LLC, n (%)	1 (1.6)	4 (10.3)	2.89 [1.16 ; 7.21]	0.02
<b>Types de donneurs</b>				
Geno identiques, n (%)	9 (14.5)	7 (17.9)	1.31 [0.56 ; 3.09]	0.53
Haplo identiques, n (%)	43 (69.4)	24 (61.5)	0.67 [0.35 ; 1.29]	0.23
Pheno identiques, n (%)	10 (16.1)	8 (20.5)	1.44 [0.64 ; 3.21]	0.38
<b>Sources cellulaires</b>				
Moelle osseuse, n (%)	7 (11.3)	0 (0.0)	0.01 [0.01 ; 0.01]	0.01
Cellules souches périphériques, n (%)	54 (87.1)	38 (97.4)	3.96 [0.49 ; 31.7]	0.20
Sang du cordon, n (%)	1 (1.6)	1 (2.6)	1.85 [0.15 ; 23.18]	0.63
<b>Type de conditionnement</b>				
Myeloablatif, n (%)	7 (11.3)	7 (17.9)	1.52 [0.68 ; 3.44]	0.31
Non myeloablatif, n (%)	21 (33.9)	18 (46.2)	1.36 [0.74 ; 2.53]	0.32
Séquentiel, n (%)	4 (6.5)	0 (0.0)	0.01 [0.01 ; 0.01]	0.01
RIC, n (%)	31 (50.0)	14 (35.9)	0.66 [0.34 ; 1.28]	0.22
<b>Ciclosporine en réa</b>				
Arrêt Ciclosporine, n (%)	30 (48.4)	22 (56.4)	1.33 [0.71 ; 2.46]	0.37
Delai arrêt Ciclosporine, n (interquartile)	0.00 [0.00 - 0.00]	0.00 [0.00 - 3.25]		
<b>GVH</b>				
Grade 1, n (%)		5 (12.8)		
Grade 2, n (%)		15 (38.5)		
Grade 3, n (%)		9 (23.1)		
Grade 4, n (%)		10 (25.6)		

Résultats exprimés en médiane (IQR25%-IQR75%) ou nombre (pourcentage). IMC, indice de masse corporelle ; LAM, leucémie aiguë myéloïde ; LAL, leucémie aiguë lymphoïde ; LNH, lymphome non hodgkinien ; LLC, leucémie lymphoïde chronique ; RIC, conditionnement d'intensité réduite ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte.

**Tableau 4.** Répartitions des organes atteints en fonction des grades de GVH aigüe.

<b>GVH</b>	<b>Cutané</b>	<b>Digestif</b>	<b>Hépatique</b>	<b>Digestif + hépatique</b>
<b>Grade 1, n (%)</b>	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Grade 2, n (%)</b>	13 (59%)	6 (27%)	3 (14%)	9 (41%)
<b>Grade 3, n (%)</b>	5 (36%)	5 (36%)	4 (27%)	9 (64%)
<b>Grade 4, n (%)</b>	3 (20%)	10 (67%)	2 (13%)	12 (80%)

*Résultats exprimés en nombre (pourcentage). GVH, réaction du greffon contre l'hôte.*

**Tableau 5.** Caractéristiques des patients en réanimation en analyse univariée.

	No GVH	GVH	Hazard Ratio	P
<b>Délai greffe-admission réa, médiane (IQR)</b>				
<b>Délai greffe-admission réa de &lt;30 jours, n (%)</b>				
<b>Scores</b>				
Charlson	3.00 [2.00 - 4.00]	3.00 [2.00 - 4.00]	1.09 [0.90 ; 1.33]	0.36
SOFA global	8.00 [6.00 - 10.00]	7.00 [5.00 - 9.00]	0.93 [0.84 ; 1.02]	0.16
IGS 24H	52.50 [46.25 - 65.75]	52.00 [44.50 - 59.00]	0.98 [0.96 ; 1.00]	0.12
<b>Défaillances à admissions</b>				
Total défaillances	3.00 [2.00 - 3.75]	2.00 [1.00 - 3.00]	0.83 [0.64 ; 1.07]	0.17
Hémodynamique, n (%)	28 (45.2)	21 (53.8)	1.26 [0.67 ; 2.35]	0.46
Respiratoire, n (%)	40 (64.5)	20 (51.3)	0.66 [0.35 ; 1.22]	0.19
Rénale, n (%)	25 (40.3)	15 (38.5)	0.94 [0.49 ; 1.80]	0.87
Sepsis, n (%)	45 (72.6)	21 (53.8)	0.50 [0.27 ; 0.95]	0.03
Neurologique, n (%)	9 (14.5)	6 (15.4)	1.17 [0.46 ; 2.99]	0.74
Digestif, n (%)	12 (19.4)	4 (10.3)	0.55 [0.20 ; 1.52]	0.26
<b>Supports</b>				
Amine vasopressive, n (%)	36 (58.1)	17 (43.6)	0.60 [0.32 ; 1.12]	0.11
Optiflow, n (%)	19 (30.6)	8 (20.5)	0.67 [0.31 ; 1.45]	0.31
VNI, n (%)	22 (35.5)	19 (48.7)	1.06 [0.94 ; 1.19]	0.36
VM, n (%)	32 (51.6)	12 (30.8)	0.49 [0.25 ; 0.96]	0.04
EER, n (%)	33 (53.2)	11 (28.2)	0.53 [0.26 ; 1.07]	0.08
Antibiothérapie, n (%)	61 (98.4)	39 (100.0)	0.01 [0.01 ; 0.01]	0.01
<b>Sepsis</b>				
Sepsis total, n (%)	60 (96.8)	38 (97.4)	1.33 [0.22 ; 8.05]	0.76
Sepsis bactérien, n (%)	39 (62.9)	28 (71.8)	1.22 [0.60 ; 2.48]	0.58
Sepsis viral, n (%)	29 (46.8)	27 (69.2)	2.15 [1.11 ; 4.16]	0.02
CMV, n (%)	17 (27.4)	18 (46.2)	1.18 [0.98 ; 3.39]	0.06
HHV6, n (%)	12 (19.4)	10 (25.6)	1.33 [0.65 ; 2.73]	0.43
EBV, n (%)	3 (4.8)	2 (5.1)	1.12 [0.25 ; 4.95]	0.88
HSV, n (%)	2 (3.2)	0 (0.0)	0.01 [0.01 ; 0.01]	0.01
Sepsis fongiques, n (%)	17 (27.4)	13 (33.3)	1.23 [0.64 ; 2.39]	0.53
Prophylaxie fongique en réa, n (%)	20 (32.3)	24 (61.5)	2.39 [1.26 ; 4.53]	0.01

Résultats exprimés en médiane (IQR25%-IQR75%) ou nombre (pourcentage). SOFA, score Sequential Organ Failure Assessment; IGS, indice de gravité simplifié; VNI, ventilation non invasive; VM, ventilation mécanique; EER, épuration extra rénale.

**Tableau 6.** Causes d'arrêt de la Ciclosporine en réanimation.

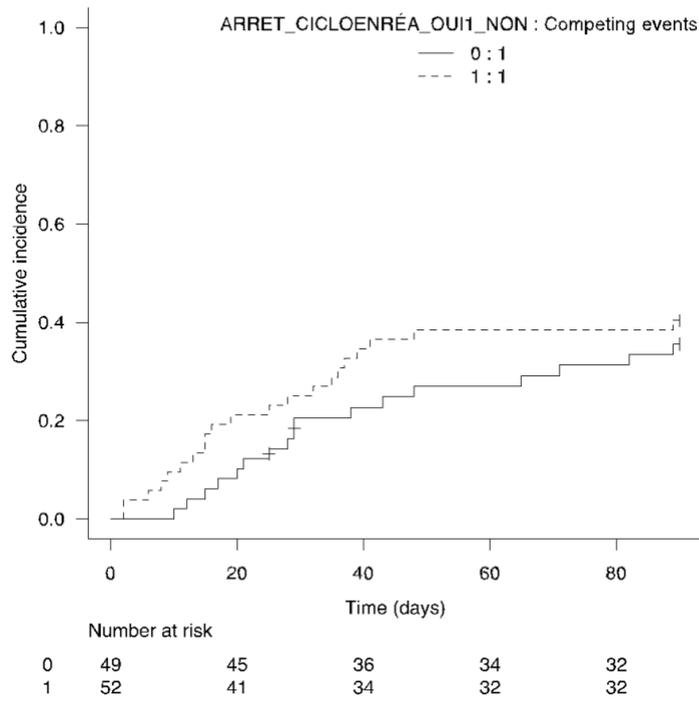
Causes d'arrêt	N	%
Rénales	39	72
Neurologiques	6	11
Digestives	0	0
Vasculaires	1	2
indéterminé	8	15

Résultat exprimé en nombre et en pourcentage.

**Tableau 7.** Analyse multivariée.

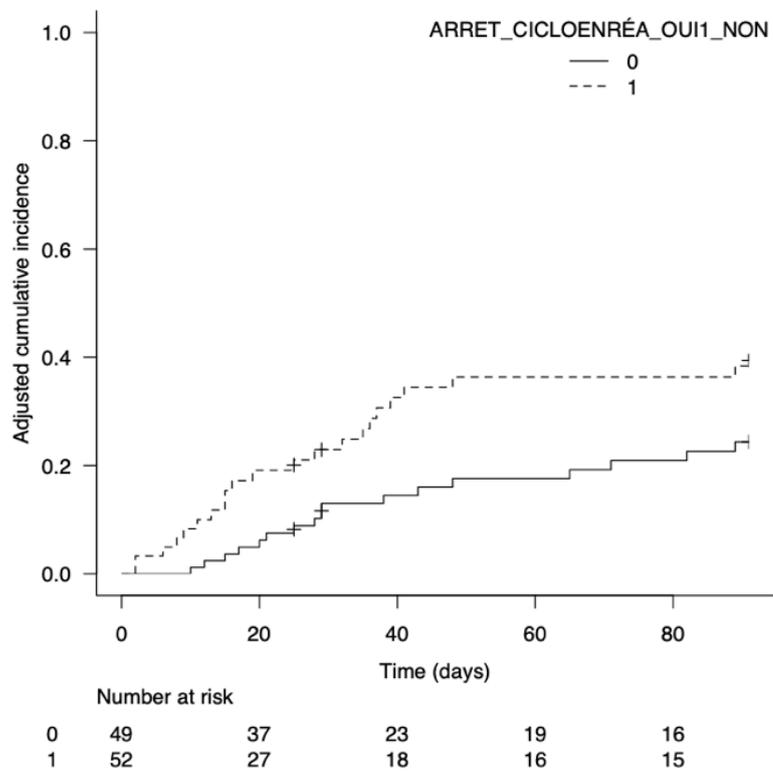
	HZ	IC 95%	P
Arrêt Ciclosporine en réa	2.04	[1.02 - 4.089]	0,044
EER	0.4286	[0.19 - 0.92]	0,032
Prophylaxie fongique en réa	2.62	[1.35 - 5.07]	0,004

*HZ, Hazard ratio; IC, intervalle de confiance; EER, épuration extra rénale*



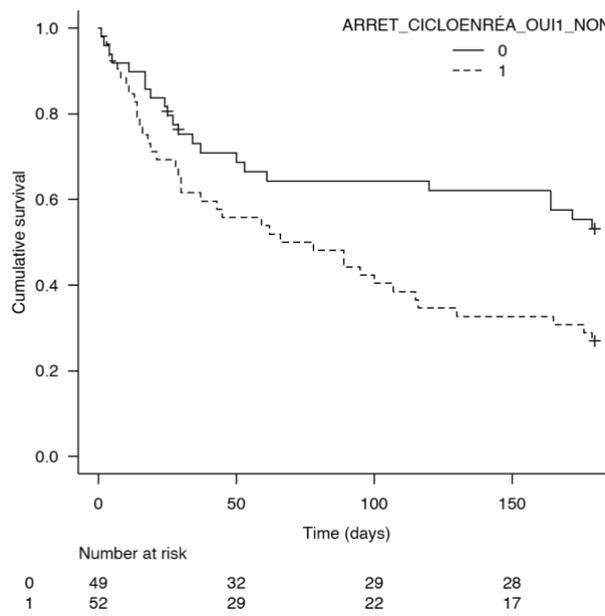
p=0.37

Figure 2. Courbe d'incidence cumulée de GVH en fonction de l'arrêt de la Ciclosporine en réanimation.



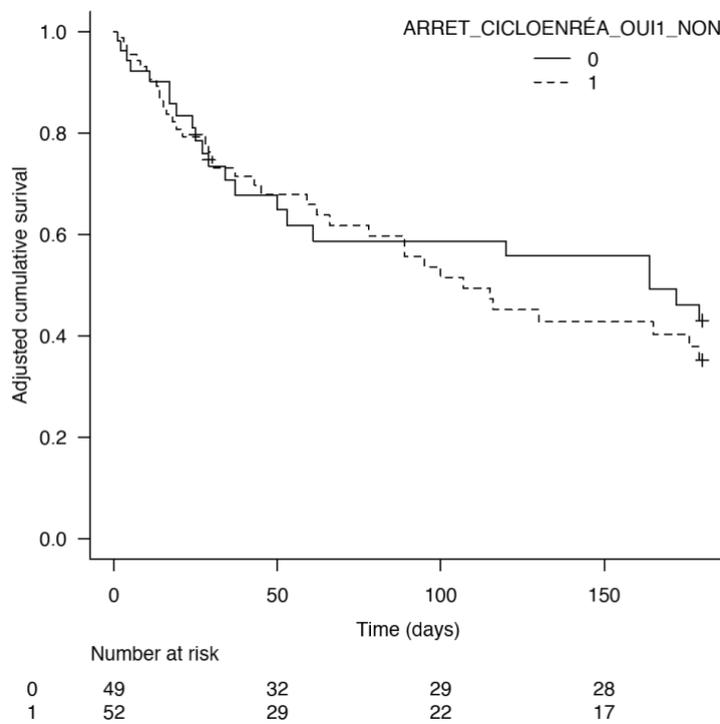
p=0.04

Figure 3. Incidence cumulée de GVH ajustée en fonction de l'arrêt de la Ciclosporine en réanimation



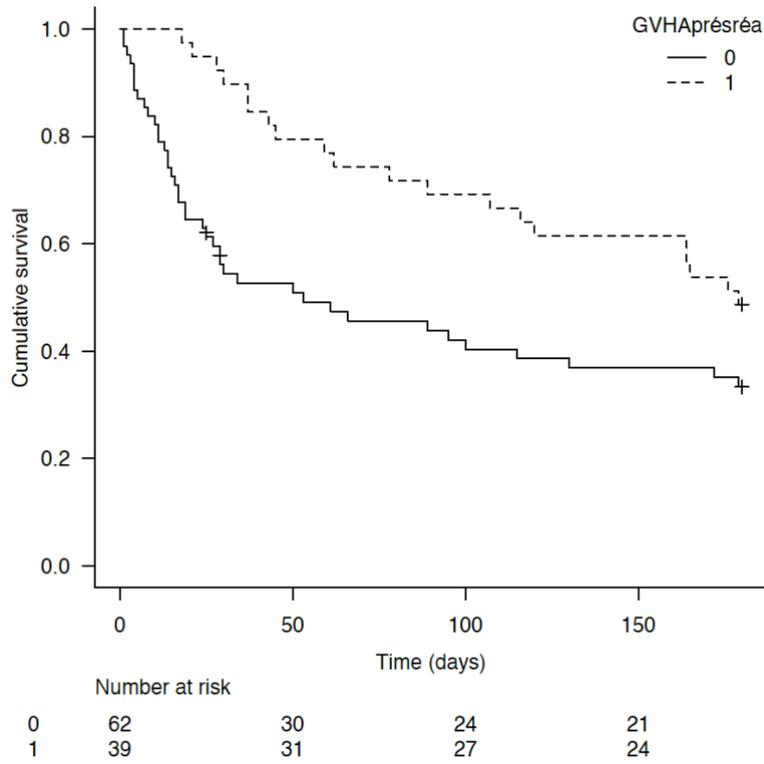
p=0.008

Figure 4. Courbe de survie à 6 mois en fonction de l'arrêt de la Ciclosporine.



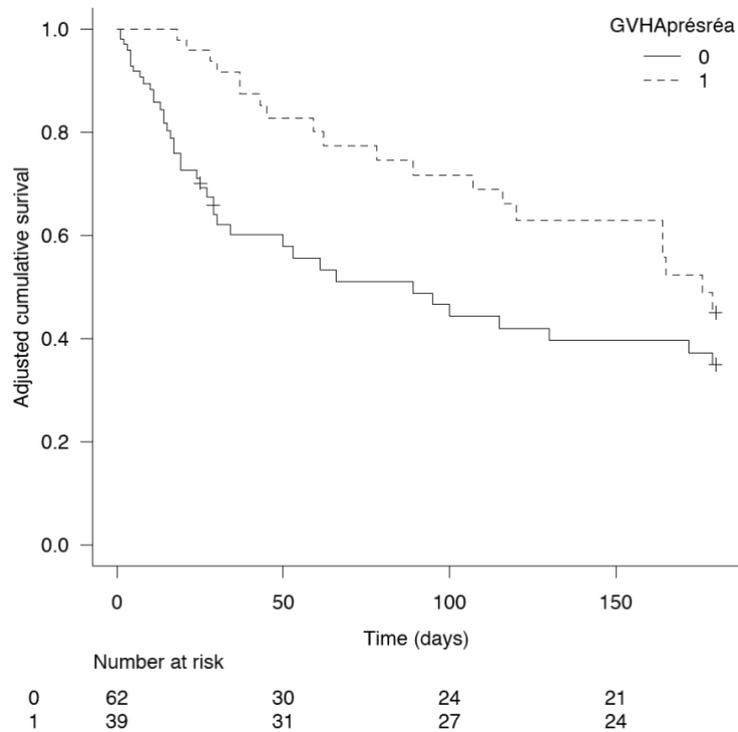
p=0.30

Figure 5. Courbe de survie à 6 mois ajustée en fonction de l'arrêt de la Ciclosporine.



p=0.0218

Figure 6. Courbe de survie à 6 mois cumulée en fonction du développement de GVH.



P=0.028

Figure 7. Courbe de survie à 6 mois ajustée en fonction du développement de GVH.

## 8. Listes des Abréviations

CSA	Ciclosporine
CMV	Cytomégalovirus
EER	Épuration extra rénale
GCSH	Grefe de cellule souche hématopoïétique
GVH	Réaction du greffon contre l'hôte
GVL	Réaction du greffon contre la leucémie
HR	Hazard Ratio
IGS	Indice de gravité simplifié
IMC	Indice de masse corporelle
LA	Leucémie aigüe
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MAC	Conditionnement myéloablatif
MMF	Mycophenolatemofil
RIC	Conditionnement d'intensité réduite
SG	Survie globale
SOFA	Sequentiel Organ Failure Assesment

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

