



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de risque de survenue et évolution clinique des
pneumopathies interstitielles diffuses après allogreffe de
cellules souches hématopoïétiques**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2025
à 18h au pôle Formation

par François Canguilhem

JURY

Président :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Monsieur le Docteur Clément FOURNIER

Monsieur le Docteur Victor VALENTIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abbreviations

ARS	Agence Régionale de Santé
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BO	Bronchiolite Oblitérante
BPC	Biopsie Pulmonaire Chirurgicale
BTB	Biopsie TransBronchique
CMV	CytoMégaloVirus
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSI	Corticostéroïdes Inhalés
CVF	Capacité Vitale Forcée
DLCO	Capacité de Diffusion du monoxyde de carbone
EBMT	<i>European Blood and Marrow Transplantation</i>
EBUS	<i>EndoBronchial UltraSound</i>
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
GVHD	<i>Graft-Versus-Host Disease</i>
GVHD	<i>Graft-Versus-Host Disease</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LONIPCs	<i>Late-Onset Non-Infectious Pulmonary Complications</i>
NRM	<i>Non-Relapse Mortality</i>
TVO	Trouble Ventilatoire Obstructif
TVR	Trouble Ventilatoire Restrictif
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PBSC	<i>Peripheral Blood Stem Cells</i>
PIC	Pneumopathie Interstitielle Commune
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PINS	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PO	Pneumonie Organisée
PPFE	Fibro-Elastose Pleuro-parenchymateuse
VEMS	Volume Expiratoire Maximal Seconde

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Abbréviations.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	7
1 Introduction générale.....	7
2 Lien entre donneur et receveur	8
3 Conditionnement	8
3.1 Chimiothérapies.....	9
3.2 Irradiation corporelle totale	9
4 Réaction du greffon contre l'hôte.....	10
5 Bronchiolite oblitérante	11
6 Pneumopathies interstitielles diffuses.....	12
6.1 Patterns radiologiques.....	13
6.1.1 Pneumonie organisée (PO).....	13
6.1.2 Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse (PPFE)	14
6.1.3 Idiopathic Pneumonia Syndrome	14
6.2 Facteurs de risque.....	15
6.3 Évolution clinique.....	16
7 Rationnel de l'étude et objectifs.....	16
Matériel et méthodes	17
1 Design de l'étude.....	17
2 Patients	18
3 Données recueillies	18
3.1 Informations sur la pathologie hématologique sous-jacente :	18
3.2 Informations concernant la greffe de CSH.....	19
3.3 Données pneumologiques.....	19
3.4 Explorations fonctionnelles respiratoires	20
3.5 Imageries thoraciques	21
4 Analyse statistique.....	21
5 Cadre réglementaire et protection des données.....	22
Résultats.....	23

1	Diagramme de flux	23
2	Description des patients à l'inclusion.....	24
3	Facteurs de risque de survenue de PID	25
4	Présentation clinique	26
4.1	Explorations fonctionnelles respiratoires	26
4.1.1	Capacité Pulmonaire Totale.....	27
4.1.2	Capacité Vitale Forcée.....	27
4.1.3	Volume Expiratoire Maximal Seconde	28
4.1.4	Diffusion du Monoxyde de Carbone	28
4.2	Lavage broncho-alvéolaire	29
4.3	Diagnostic histologique.....	29
4.4	Diagnostic retenu.....	30
5	Présentation radiologique	30
6	Traitements	33
6.1	Corticothérapie	33
6.2	Immunosuppresseurs	33
7	Évolution.....	34
7.1	Mortalité des patients atteints de PID tardive	34
7.2	Impact de la survenue d'une PID tardive sur la mortalité	35
7.3	Morbidité.....	35
7.4	Évolution en fonction de la formule du LBA.....	35
7.5	Évolution en fonction de la présentation radiologique	36
7.6	Évolution en fonction du caractère aigu ou non de la PID tardive	37
	Discussion	39
1	Incidence	39
2	Facteurs de risque de survenue de PID	39
3	Présentation clinique et paraclinique	43
3.1	Explorations fonctionnelles respiratoires	43
3.2	Lavage broncho-alvéolaire	44
3.3	Scanner thoracique	45
3.4	Histologie.....	46
4	Evolution.....	47
4.1	Survie	47
4.2	Traitements	50
5	Limites et forces de l'étude.....	51

Conclusion.....	52
Liste des tableaux.....	53
Liste des figures	54
Références	55

Introduction

1 Introduction générale

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement curatif de multiples pathologies hématologiques, en particulier d'hémopathies malignes, qui consiste à remplacer les cellules souches de la moelle osseuse du patient par celles d'un donneur [1].

Le patient reçoit un conditionnement par chimiothérapie, qui a une action cytotoxique anti-tumorale et une action de cytoréduction des cellules hématopoïétiques afin de permettre leur remplacement par celles du donneur.

Le greffon exerce une action immunologique antitumorale appelée *Graft-versus-Cancer* : les cellules immunitaires issues du greffon exercent une action anti-tumorale favorisée par la compatibilité imparfaite entre donneur et receveur [2].

Une complication très fréquente de l'allogreffe de CSH est la maladie du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-Host Disease*, GVH) : les cellules du greffon pouvant exercer une action immunologique dirigée contre les tissus du receveur. La GVH peut ainsi potentiellement atteindre tous les organes [2].

De nombreuses complications respiratoires peuvent survenir suite à l'allogreffe de CSH. Les complications précoces sont dominées par les infections, favorisées par l'immunodépression induite par le conditionnement et par le délai de reconstitution de l'immunité. Les complications respiratoires tardives sont infectieuses et non-infectieuses.

Les complications respiratoires tardives non-infectieuses (LONIPCs, *Late-Onset Non-infectious Pulmonary Complications*) sont représentées principalement par le

syndrome de bronchiolite oblitérante et les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) [3–5].

2 Lien entre donneur et receveur

La compatibilité HLA entre donneur et receveur est essentielle, car l'incompatibilité est un facteur de risque majeur de développer une réaction de GVH. La greffe peut être intra-familiale : elle est alors géno-identique lorsque donneur et receveur sont de la même fratrie (la probabilité pour un patient et un membre de sa fratrie d'être géno-identiques est de $\frac{1}{4}$), ou plus rarement syngénique lorsque donneur et receveur sont deux jumeaux monozygotes. La greffe en l'absence de donneur familial est appelée phéno-identique, la compatibilité peut être complète (10/10) ou présenter des mismatches mineurs (compatibilité 9/10). La compatibilité ABO n'est pas nécessaire car les hématies du donneur remplaceront celles du receveur, et les anticorps du receveur ne seront plus synthétisés.

3 Conditionnement

Le conditionnement de l'allogreffe est un élément indispensable qui a deux objectifs : réduire l'inoculum tumoral et être suffisamment immunosuppresseur pour prévenir le rejet du greffon par l'hôte. De nombreux schémas de conditionnement existent, ils reposent sur une association de chimiothérapies, pouvant être associées à une irradiation corporelle totale.

Des conditionnements dits d'intensité réduite ou non-myéloablatifs ont été développés pour les patients les plus fragiles. Leur toxicité et leur effet antitumoral initial sont moindres ; la réponse au traitement repose alors sur l'action du greffon contre le cancer.

3.1 Chimiothérapies

Les chimiothérapies les plus utilisées sont des agents alkylants tels que le cyclophosphamide, le melphalan, ou plus souvent le busulfan et la fludarabine [6]. Ces traitements ont une toxicité pulmonaire, décrite en particulier pour le busulfan. Le busulfan est responsable de pneumopathies interstitielles diffuses aiguës et chroniques, via un mécanisme mal connu d'œdème lésionnel et d'activation de la cascade de l'inflammation et de la fibrose [7].

3.2 Irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale (ICT) exerce un effet antitumoral important, et les fortes doses sont associées à une plus faible récurrence des hémopathies malignes. Cependant, les fortes doses sont associées à d'importantes toxicités, en particulier digestives et pulmonaires [8] : les conditionnements basés sur l'ICT à forte dose sont donc peu utilisés. L'ICT est plus fréquemment utilisée à faible dose en association à la chimiothérapie.

La toxicité pulmonaire de la radiothérapie est bien décrite dans la littérature et plusieurs facteurs de risque sont clairement identifiés. Par exemple, la dose d'irradiation, le tabagisme, l'association à des chimiothérapies pneumotoxiques, un antécédent d'irradiation thoracique préalable, ou une PID préexistante sont associés à un risque augmenté de pneumonie radique [9,10].

La présentation radiologique de la pneumopathie post-radique comporte des lésions de condensation, de rétraction parenchymateuse, des lésions élémentaires de fibrose (réticulations et bronchiolectasies), et plus rarement de pneumonie organisée [11,12].

4 Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication fréquente (30 à 70% des patients) et sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [13]. Elle est responsable d'une morbidité et mortalité importante ainsi que d'une altération de la qualité de vie des patients [14,15]. Il s'agit d'un syndrome qui mime une atteinte auto-immune d'un ou plusieurs organes. Les organes les plus souvent atteints sont la peau et les muqueuses, le tube digestif, le foie, et le poumon [16]. La physiopathologie de la GVHD implique en particulier l'immunité cellulaire via les lymphocytes T, puis, secondairement, une atteinte fibrosante.

Les facteurs de risque de GVHD, toutes atteintes d'organes confondues, comprennent notamment : l'âge du donneur, l'âge du receveur, l'origine périphérique du greffon, un antécédent de GVH aiguë, une compatibilité HLA imparfaite entre donneur et receveur, un sexe différent entre donneur et receveur, l'injection post-greffe de lymphocytes du donneur [17,18].

La prévention de la GVHD repose sur l'immunosuppression, le plus fréquemment par la ciclosporine, parfois associée au méthotrexate. En cas de contre-indication à la ciclosporine, d'autres immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés [19].

Le traitement de la GVHD repose sur l'immunosuppression, avec en première intention les glucocorticoïdes. Les traitements de deuxième ligne comprennent des immunomodulateurs tels que les inhibiteurs de JAK, la photophérèse, mais aussi des traitements inhibiteurs de la lignée B tels que les anticorps anti-CD20 ou l'ibrutinib [20].

5 Bronchiolite oblitérante

Le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) est la seule manifestation respiratoire de GVHD consensuellement reconnue.

La physiopathologie de cette atteinte n'est pas compl tement connue. La reconnaissance d'antigènes pulmonaires de l'hôte par des lymphocytes T du donneur mène à une atteinte des cellules pulmonaires endothéliales par des lymphocytes T cytotoxiques et à une production d'auto-anticorps dirigés contre ces antigènes [21]. Il en résulte une inflammation des bronchioles terminales, associée à une prolifération fibroblastique et des dépôts de fibrine [22].

Historiquement, la mise en évidence d'une bronchiolite oblitérante histologique sur une biopsie pulmonaire était le seul moyen d'obtenir un diagnostic de BOS. En raison du caractère invasif de la biopsie pulmonaire, le diagnostic peut être posé cliniquement selon les critères NIH 2014, qui reposent principalement sur les explorations fonctionnelles respiratoires [13].

Les 4 critères suivants doivent être réunis :

1. **Rapport VEMS/CVF < 0.7 ou inférieur au 5^e percentile de la valeur prédite.**
2. **VEMS < 75% de la valeur prédite avec une baisse de $\geq 10\%$ en deux ans, sans réversibilité après inhalation de B2-agoniste.**
3. **Absence d'infection respiratoire, confirmée par des examens complémentaires guidés sur la symptomatologie : radiographie de thorax, scanner thoracique, prélèvements microbiologiques.**
4. **Présence d'un de ces deux critères :**
 - a. **Mise en évidence de trappage au scanner thoracique en expiration, ou épaississement des petites voies aériennes, ou bronchiectasies en scanner thoracique à haute résolution, ou**
 - b. **Mise en évidence de trappage en EFR : VR > 120% de la valeur prédite, ou rapport VR/CPT > 5^e percentile de la valeur prédite.**

Tableau 1 : critères diagnostiques NIH 2014 de syndrome de bronchiolite oblitérante

Si un diagnostic de GVHD concernant un autre organe a déjà été confirmé, seuls les trois premiers critères sont nécessaires au diagnostic de syndrome de BO. Cependant, si le syndrome de BO est la seule manifestation de GVHD chez un patient, les quatre critères sont nécessaires.

La prévalence de la BO chez les patients allogreffés de CSH est de l'ordre de 2 à 10%, et est plus élevée (14%) chez les patients présentant une GVHD extra-respiratoire [23,24]. Elle survient le plus souvent dans les 2 ans après la greffe.

Le pronostic de la BO est défavorable, avec une survie à 2 ans d'environ 45%. Les traitements recommandés reposent sur des preuves scientifiques limitées ; ils comprennent les corticostéroïdes inhalés (CSI) possiblement associés à l'azithromycine et au montelukast, ainsi que les corticoïdes systémiques en cure courte [2,24]. De nouvelles pistes thérapeutiques sont à l'étude, en particulier la ciclosporine liposomale inhalée, les inhibiteurs de janus-kinase, et des traitements antifibrosants [25].

La fréquence et la sévérité de cette complication motive son dépistage systématique par une surveillance régulière de la spirométrie, d'autant plus que le déclin initial de la fonction respiratoire peut être asymptomatique [2].

6 Pneumopathies interstitielles diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses sont un groupe de pathologies hétérogènes définies par une atteinte du secteur interstitiel secondaire à un infiltrat de fibrine ou de cellules. Elles se traduisent par des opacités diffuses et bilatérales en imagerie thoracique. La présentation clinique est aspécifique : les signes fonctionnels sont la toux et la dyspnée, une hypoxémie à l'effort voire au repos.

L'atteinte interstitielle se traduit le plus souvent au niveau fonctionnel par une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et par un trouble ventilatoire restrictif.

Le scanner thoracique est indispensable au diagnostic. Les PID peuvent être regroupées par leur présentation tomодensitométrique (*pattern* radiologique) [26].

Les lésions de PID sont peu spécifiques et sont le plus souvent d'origine infectieuse ou secondaire à une insuffisance cardiaque gauche via un œdème pulmonaire de surcharge. En l'absence d'insuffisance cardiaque et une fois toute infection respiratoire éliminée, les PID posent un problème diagnostique et thérapeutique.

Dans le contexte d'allogreffe de CSH, on distingue les PID précoces et tardives. On parle de PID de survenue tardive lorsqu'elles surviennent au-delà de 100 jours après l'allogreffe. Les PID précoces sont généralement en lien avec des infections respiratoires favorisées par l'aplasie initiale. Les PID tardives peuvent être de cause infectieuse, cardiaque ou médicamenteuse, mais plusieurs données de la littérature suggèrent qu'elles pourraient également représenter une autre forme de GVHD [27,28].

6.1 Patterns radiologiques

La plupart des patterns de PID habituellement décrits peuvent survenir dans les suites d'une allogreffe de CSH. Une étude récente concernant 79 patients atteints de PID retrouvait un pattern de pneumonie organisée dans 37% des cas, et un pattern inclassable dans 50% des cas [27].

6.1.1 Pneumonie organisée (PO)

La pneumonie organisée (PO) correspond histologiquement à un comblement des alvéoles par une prolifération inflammatoire et fibrosante réversible [29]. Ce pattern est

souvent secondaire à une cause spécifique (infection, radiothérapie, toxicité médicamenteuse). Le scanner thoracique retrouve des lésions en verre dépoli et des condensations, typiquement migratrices.

Le pattern de pneumonie organisée est décrit dans les suites de l'allogreffe de CSH depuis les années 1990 [5]. Dans ce contexte particulier, plusieurs données suggèrent un mécanisme immunologique de type GVHD : la PO est fortement associée à de la GVHD respiratoire et extra-respiratoire, et le risque de développer une PO semble diminué après déplétion lymphocytaire T [30].

6.1.2 Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse (PPFE)

La fibro-élastose pleuro-parenchymateuse est un pattern rare de PID caractérisé par une atteinte fibreuse progressive de la plèvre et du parenchyme sous-pleural prédominant aux lobes supérieurs [31]. Cette pathologie peut être idiopathique ou secondaire à une autre pathologie ou à un traitement.

Des cas de PPFE faisant suite à une allogreffe de CSH sont décrits dans la littérature [32,33]. Dans ce cadre, la PPFE est fréquemment associée à une BO [34], ce qui suggère une étiologie commune de type GVHD.

6.1.3 Idiopathic Pneumonia Syndrome

L'IPS correspond à une pneumopathie interstitielle diffuse aiguë survenant précocement (délai médian de survenue : 19 jours post-greffe) après la greffe et dont l'étiologie principale n'est pas une infection ni un œdème pulmonaire cardiogénique [35]. Il s'agit d'un diagnostic imprécis qui peut correspondre à plusieurs entités nosologiques distinctes, pouvant être liées à des réactions immunologiques ou médicamenteuses.

6.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de survenue de PID dans les suites d'une allogreffe de CSH ne sont pas connus.

Les patients recevant une allogreffe de CSH sont exposés à de multiples facteurs classiquement responsables de PID. Les patients atteints de pathologies lymphomateuses peuvent être exposés à la bléomycine, dont la toxicité pneumologique est fréquente et sévère [36]. Le conditionnement peut contenir des chimiothérapies pneumotoxiques, au premier rang desquelles le busulfan, responsable de PID. Certains protocoles de conditionnement reposent sur une irradiation corporelle totale, potentiellement responsable de pneumopathies radiques.

Plusieurs données de la littérature suggèrent que les PID de survenue tardive après allogreffe de CSH pourraient représenter une forme de GVHD parenchymateuse, au même titre que la BO est une forme de GVHD bronchiolaire [27]. En effet, jusqu'à 70% PID sont associées à de la GVHD extra-respiratoire [28].

Une étude rétrospective récente concernant 238 patients atteints de BO ou de PID retrouvait des caractéristiques communes à ces deux pathologies : un délai d'apparition médian après allogreffe similaire, l'origine périphérique des cellules souches, et un taux de GVHD extra-respiratoire élevé [27].

Il existe également des données d'anatomo-pathologie qui suggèrent une étiologie commune à la BO et aux PID : l'analyse de biopsies pulmonaires chirurgicales chez des patients atteints de LONIPCs retrouve une association de lésions interstitielles et de lésions bronchiolaires dans 41% des cas [37].

Dans ce cas, les facteurs de risque classiques de survenue de GVHD extra-respiratoire seraient également associés au risque de survenue de PID.

6.3 Évolution clinique

Il existe peu de données sur l'évolution clinique des PID post-allogreffe de CSH. Une cohorte rétrospective de 79 patients retrouve une survie de 81% à 3 ans, avec des décès de cause le plus souvent respiratoire [27]. Cette cohorte retrouvait également une association fréquente de BO et de PID.

7 Rationnel de l'étude et objectifs

Les données de la littérature concernant les PID tardives post-allogreffe de CSH sont limitées : leurs caractéristiques et leur évolution sont mal documentées.

A notre connaissance, il n'existe pas d'études comparant des patients atteints de PID tardives dans les suites d'une allogreffe aux autres patients ayant reçu une allogreffe de CSH. Ainsi, les facteurs de risque de survenue de ces PID tardives ne sont pas connus.

Plusieurs données suggèrent que ces PID tardives pourraient être une forme de GVH pulmonaire : à l'heure actuelle, la seule manifestation de GVH respiratoire reconnue est le syndrome de bronchiolite oblitérante.

L'objectif principal de notre étude est donc de mettre en évidence des facteurs de risque de survenue de PID identifiables en pré- et post-allogreffe de CSH.

Les objectifs secondaires de notre étude sont :

- La description clinique et radiologique de ces PID
- La description de leur survie
- La description de leur évolution clinique, fonctionnelle et radiologique
- La description des traitements reçus pour ces PID.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude non interventionnelle rétrospective, monocentrique, de type cas-témoins. La population d'étude était l'ensemble des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre 2000 et 2021. A partir de cette population, nous avons identifié tous les patients ayant présenté une PID tardive post-allogreffe de CSH.

Pour chacun des cas de PID, nous avons associé trois témoins appariés sur l'âge et sur la date de greffe. Les caractéristiques des cas et de leurs témoins appariés ont été comparées afin de mettre en évidence des éventuels facteurs de risque de survenue de PID.

Les patients recevant une allogreffe de CSH au CHU de Lille bénéficient d'un suivi pneumologique standardisé. Des évaluations pneumologiques systématiques sont réalisées avant la greffe, à 100 jours post-greffe, puis par des consultations espacées en fonction de l'évolution clinique : au minimum tous les 3 mois la 1^e année, puis tous les 6 mois la 2^e année, puis annuellement pendant 5 ans. Le bilan pré-greffe comporte systématiquement une tomodensitométrie thoracique, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec une pléthysmographie, spirométrie et mesure de la DLCO, un bilan biologique, et un examen clinique. Les bilans suivants comprennent au minimum une spirométrie et un examen clinique, les autres examens sont réalisés en fonction de l'évolution clinique.

2 Patients

La liste de tous les patients consécutifs ayant reçu une allogreffe de CSH entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2021 a été obtenue auprès du service d'hématologie à partir de la base de données ProMise (base de données européenne gérée par l'agence *European Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)). Les dossiers médicaux informatisés de ces patients ont été analysés afin de déterminer les cas de PID post-allogreffe de CSH. Les critères d'inclusion dans ce groupe des cas étaient : la réalisation effective d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un âge supérieur à 18 ans au moment de la greffe, l'apparition post-greffe de lésions radiologiques de PID tardive. Les patients étaient exclus du groupe des cas si une cause infectieuse ou cardiologique était responsable des lésions de PID.

Pour sélectionner les témoins, chaque cas a été apparié aléatoirement à 3 patients du même âge à 5 ans près, ayant reçu une allogreffe la même année, et n'appartenant pas déjà au groupe des cas. Nous avons apparié les patients sur l'année de l'allogreffe pour nous affranchir des biais liés à l'évolution dans le temps des protocoles de traitement en hématologie.

3 Données recueillies

Pour tous les sujets de l'étude, nous avons analysé le dossier médical informatisé et le dossier physique archivé afin de recueillir les informations suivantes :

3.1 Informations sur la pathologie hématologique sous-jacente :

- Diagnostic : Leucémie aiguë myéloïde (LAM), leucémie aiguë lymphoïde (LAL), lymphome, myélome, syndrome myélodysplasique (SMD), leucémie myéloïde chronique (LMC), autres.

- Statut de l'hémopathie au moment de la greffe (rémission ou maladie évolutive)
- Traitements reçus avant la greffe
- Antécédent de traitement par bléomycine
- Antécédent d'allogreffe de CSH préalable

3.2 Informations concernant la greffe de CSH

- Date de la greffe
- Âge au moment de la greffe
- Lien de parenté entre donneur et receveur
- Origine du greffon (sang périphérique, médullaire, sang de cordon)
- Sexe du donneur
- Statuts sérologiques CMV (cytomégalovirus) du donneur et du receveur
- Degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur
- Caractère myéloablatif ou non du conditionnement de greffe
- Conditionnement contenant du busulfan
- Conditionnement comprenant une irradiation corporelle totale
- Injections de lymphocytes du donneur (DLI) reçues après la greffe
- Diagnostic de GVH extra-respiratoire ou respiratoire après la greffe

3.3 Données pneumologiques

- Tabagisme
- Antécédent d'irradiation thoracique
- Présence de lésions de PID au bilan pré-greffe
- Diagnostic de PID
- Date du diagnostic de PID

- Mode d'apparition aigu ou progressif de la PID : L'apparition était considérée comme aiguë si la PID était diagnostiquée moins de 2 semaines après l'apparition d'une dégradation clinique ou fonctionnelle.
- Résultats du lavage broncho-alvéolaire au diagnostic de PID
- Résultats des biopsies pulmonaires au diagnostic de PID
- Traitements reçus pour la PID
- Récidive de PID à l'arrêt du traitement
- Hospitalisation en réanimation en lien avec la PID
- Apparition d'une insuffisance respiratoire chronique
- Décès en lien avec la PID
- Récupération fonctionnelle complète définie par un retour à la normale des valeurs de CVF, CPT, VEMS et DLCO
- Séquelles fonctionnelles définies par l'absence de retour à la normale des valeurs de CVF, CPT, VEMS et DLCO

3.4 Explorations fonctionnelles respiratoires

Les données suivantes ont été recueillies avant la greffe, au bilan post-greffe (J100), puis au moment du diagnostic de PID, et à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois, 18 mois, 22 mois, 28 mois, et 36 mois du diagnostic de PID :

- Volume expiratoire maximal seconde (VEMS)
- Capacité vitale forcée (CVF)
- Capacité pulmonaire totale (CPT)
- Diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO)
- Rapport VEMS/CVF

Les mesures ont été réalisées dans le service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires du CHU de Lille. Les données ont été recueillies en pourcentage de la valeur théorique selon les normes ERS/ATS de 2005.

3.5 Imageries thoraciques

- Scanner thoracique du bilan pré-greffe
- Scanner thoracique du diagnostic de PID
- Scanner thoracique réalisé 1 à 2 ans après le diagnostic de PID

Les imageries de chaque cas ont été obtenues sur le PACS du CHU de Lille.

Pour chaque patient et lorsqu'ils étaient disponibles, ces trois examens étaient analysés pour déterminer la lésion élémentaire prédominante parmi : les condensations parenchymateuses, le verre dépoli, les réticulations, et le rayon de miel.

4 Analyse statistique

Afin de limiter le recueil de données des patients n'ayant pas présenté de PID, les patients présentant une PID et ceux n'en présentant pas ont été appariés (ratio 1 : 3) en termes d'âge à +/- 5 ans et sur l'année exacte de la greffe. Cependant, le caractère apparié des données n'a pas été pris en compte dans les analyses statistiques.

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques est vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

L'incidence de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) a été estimée par la méthode de Kalbfleisch and Prentice en considérant le décès comme un événement concurrent, et représentée par une courbe d'incidence cumulée censurée à 10 ans.

Les facteurs de risque de survenue d'une PID ont été étudiés à l'aide du modèle de régression de Cox à fonction de risque instantané cause-spécifique. Les rapports de risque cause-spécifique (HRc) avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet. Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées à l'aide des résidus de Schoenfeld.

L'impact de la survenue d'une PID sur la survenue du décès a été évalué en utilisant le modèle de régression de Cox en traitant la survenue d'une PID comme une variable dépendante du temps. Les rapports de risque (hazards ratio) ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesures de tailles d'associations. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld.

Les tests statistiques sont effectués au niveau α bilatéral de 0.05. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, Etats-Unis), par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

5 Cadre réglementaire et protection des données

Le traitement des données a été déclaré auprès de l'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure. La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (DEC24-120 le 28/05/2024)

Résultats

1 Diagramme de flux

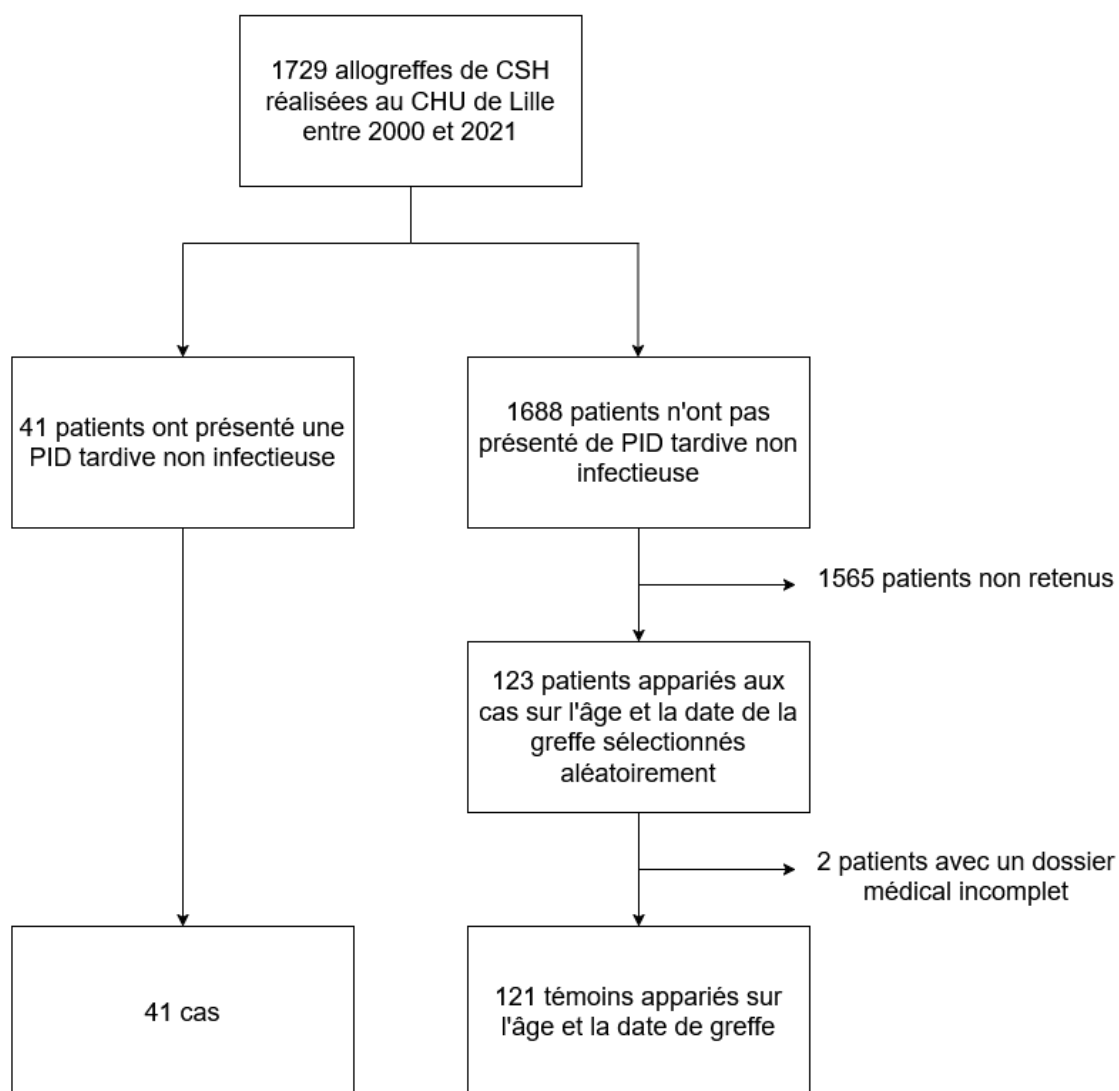


Figure 1 : Diagramme de flux

L'incidence des PID tardives non infectieuses dans la population étudiée était de 2,37%.

Le délai médian entre la date de greffe et la survenue de la PID était de 303 jours (écart interquartile : 180 - 508).

2 Description des patients à l'inclusion

Les caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients inclus sont détaillées dans les tableaux 2 et 3. Le tableau 2 regroupe les caractéristiques liées aux patients avant la greffe. Le tableau 3 détaille les caractéristiques liées à la greffe. Les patients étaient à 62 % de sexe masculin, avec une moyenne d'âge au moment de l'allogreffe de CSH de 50.5 ans ($\pm$ 13 ans). La pathologie hématologique la plus représentée était la leucémie aiguë (48.8%). Moins de 5% des patients présentaient déjà des lésions de PID radiologiques avant la greffe.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus

Caractéristique	PID (n=41)	Témoins (n=121)	Total (n=162)
Sexe masculin (%)	34 (82.9)	67 (55.4)	101 (62.3)
Âge au moment de la greffe, années	50.3 $\pm$ 13.4	50.5 $\pm$ 13.0	50.5 $\pm$ 13
Pathologie hématologique (%)			
- Leucémie aiguë myéloïde	13 (31.7)	43 (35.5)	56 (34.6)
- Leucémie aiguë lymphoïde	8 (19.5)	15 (12.4)	23 (14.2)
- Lymphome	4 (9.8)	14 (11.6)	18 (11.1)
- Myélome	1 (2.4)	4 (3.3)	5 (3.1)
- Syndrome myélodysplasique	6 (14.6)	21 (17.4)	27 (16.7)
- Leucémie myéloïde chronique	3 (7.3)	4 (3.3)	7 (4.3)
- Autre	6 (14.6)	20 (16.5)	26 (16)
Statut hématologique pré-greffe (%)			
- Réponse complète	22 (53.7)	70 (57.9)	92 (56.8)
- Progression	10 (24.4)	31 (25.6)	41 (25.3)
- Autre	9 (22.0)	20 (16.5)	29 (17.9)
Antécédent d'allogreffe de CSH (%)	3 (7.3)	2 (1.7)	5 (3.1)
Antécédent de traitement par bléomycine (%)	2 (4.9)	5 (4.1)	7 (4.3)
Antécédents pneumologiques			
Tabagisme (%)			
- Non-fumeur	16 (40.0)	46 (41.4)	62 (41.1)
- Sevré	17 (42.5)	57 (51.4)	74 (49)
- Actif	7 (17.5)	8 (7.2)	15 (9.9)
Paquets-année	13.1 $\pm$ 18.0	10.8 $\pm$ 17.6	11.5 $\pm$ 17.7
PID préexistante (%)	3 (7.3)	4 (3.4)	7 (4.4)
Antécédent d'irradiation thoracique (%)	5 (12.5)	9 (7.4)	14 (8.7)

Les valeurs $\pm$ représentent l'écart-type.

L'origine du greffon était principalement de sang périphérique, et médullaire, avec seulement 2.5% de greffons issus de sang placentaire. La majorité des patients avait reçu un conditionnement myéloablatif (56%) et à base de busulfan (57.8%). Environ 40% des patients avaient reçu une irradiation corporelle totale.

Tableau 3 : Caractéristiques liées à la greffe chez les patients inclus

Caractéristique	PID (n=41)	Témoins (n=121)	Total (n=162)
Donneur et receveur de même sexe (%)	10 (26.3)	67 (65.7)	77 (55)
Statut CMV (%)			
- Donneur positif, receveur négatif	5 (12.5)	12 (12.0)	17 (12.1)
- Autre	35 (87.5)	88 (88.0)	123 (87.9)
Origine du greffon (%)			
- Médullaire	22 (53.7)	51 (42.5)	73 (45.3)
- Sang périphérique	19 (46.3)	65 (54.2)	84 (52.2)
- Sang placentaire	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (2.5)
Donneur et receveur apparentés (%)	18 (43.9)	53 (43.8)	71(43.8)
Compatibilité HLA (%)			
- Géno-identité	3 (7.5)	37 (31.4)	40 (25.3)
- 10/10	31 (77.5)	65 (55.1)	96 (60.8)
- 9/10	5 (12.5)	7 (5.9)	12 (7.6)
- Autre	1 (2.5)	9 (7.6)	10 (6.3)
Conditionnement			
- Myéloablatif (%)	24 (60.0)	65 (54.6)	89 (56)
- Busulfan (%)	19 (47.5)	74 (61.2)	93 (57.8)
- Irradiation corporelle totale (%)	21 (51.2)	45 (37.2)	66 (40.7)
- Dose reçue, Gy	2.7 ± 4.1	2.4 ± 4.2	2.5 ± 4.2
Après la greffe			
- Injections de lymphocytes du donneur (%)	4 (9.8)	13 (10.9)	17 (10.6)
- GVH extra-respiratoire (%)	30 (73.2)	55 (47.4)	85 (54.1)
- Bronchiolite oblitérante (%)	4 (9.8)	9 (7.8)	13 (8.3)

Les valeurs ± représentent l'écart-type.

3 Facteurs de risque de survenue de PID

Les facteurs de risque de survenue d'une PID tardive sont détaillés dans le tableau 4.

L'absence de géno-identité (compatibilité HLA 10/10 ou 9/10) représentait le principal surrisque de survenue de PID. L'origine du greffon et le type de conditionnement n'étaient pas associés au risque de survenue de PID.

La présence d'une GVH extra-respiratoire était également associée à la survenue de PID.

Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue de PID

Caractéristique	PID (n=41)	Témoins (n=121)	Hazard ratio (IQR)
Sexe masculin (%)	34 (82.9)	67 (55.4)	2.94 (1.30-6.67)
Donneur et receveur apparentés (%)	18 (43.9)	53 (43.8)	0.96 (0.52-1.77)
Greffon issu de sang périphérique (%)	19 (46.3)	65 (54.2)	0.70 (0.38-1.29)
Donneur et receveur de sexe différent (%)	28 (73.7)	35 (34.3)	4.64 (2.24-9.59)
CMV D+ /R- (%)	5 (12.5)	12 (12.0)	0.96 (0.38-2.46)
Compatibilité HLA 10/10 (%)	31 (77.5)	65 (55.1)	5.32 (1.63-17.42)
Compatibilité HLA 9/10 (%)	5 (12.5)	7 (5.9)	7.89 (1.88-33.1)
Conditionnement myéloablatif (%)	24 (60.0)	65 (54.6)	1.19 (0.63-2.23)
Busulfan (%)	19 (47.5)	74 (61.2)	0.65 (0.35-1.21)
Irradiation corporelle totale (%)	21 (51.2)	45 (37.2)	1.57 (0.84-2.87)
Tabagisme actif (%)	7 (17.5)	8 (7.2)	1.71 (0.70-4.16)
Injections de lymphocytes du donneur (%)	4 (9.8)	13 (10.9)	0.81 (0.29-2.27)
Bronchiolite oblitérante (%)	4 (9.7)	14 (11.6)	1.04 (0.37-2.92)
GVH extra-respiratoire (%)	30 (73.2)	55 (47.4)	2.43 (1.21-4.85)

Les résultats statistiquement significatifs sont présentés en gras. Pour la compatibilité HLA, les hazard ratios sont exprimés par comparaison à la greffe géno-identique. Pour l'origine du greffon, le hazard ratio est exprimé par comparaison à une greffe d'origine médullaire.

NB : l'existence d'une GVH extra-respiratoire associée à la PID n'est pas à proprement parler un facteur de risque, car elle peut survenir après la PID. Il s'agit donc d'un facteur associé à la survenue d'une PID.

4 Présentation clinique

4.1 Explorations fonctionnelles respiratoires

Les résultats de spirométrie, pléthysmographie, et diffusion du CO réalisés avant la greffe, au bilan à 100 jours post-greffe, au diagnostic de PID, et au cours du suivi sont présentés dans les figures 2 à 5. Pour les témoins, seules les valeurs du bilan pré-greffe et du bilan à 100 jours post-greffe sont représentées. Les valeurs représentées sont la moyenne et l'écart-type.

NB : L'axe des abscisses des figures 2 à 5 n'est pas à l'échelle : l'intervalle entre le bilan à J100 post-greffe et le diagnostic de PID est variable selon chaque patient.

4.1.1 Capacité Pulmonaire Totale

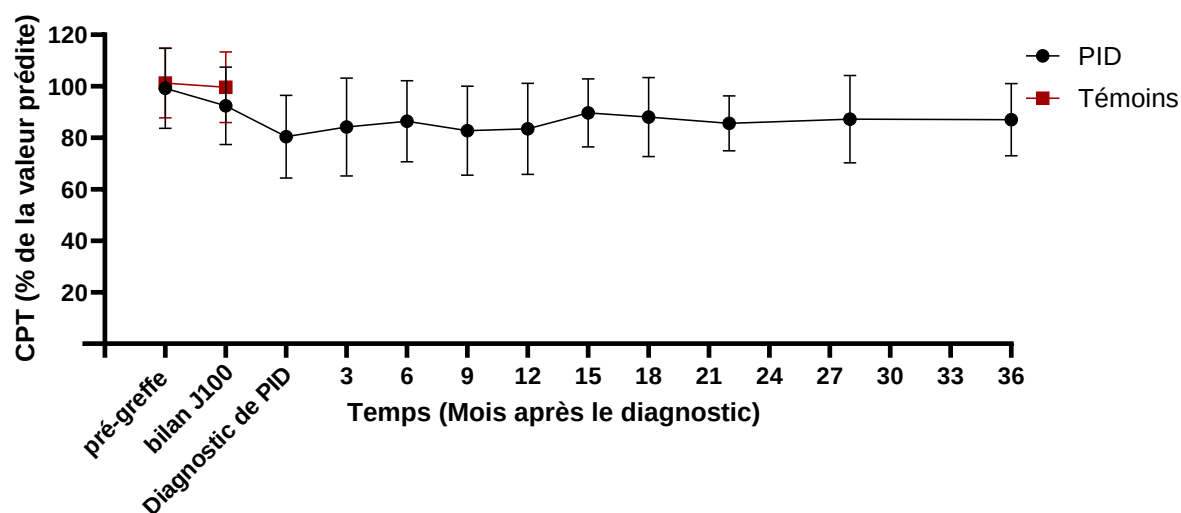


Figure 2 : Capacité pulmonaire totale

La capacité pulmonaire totale des patients du groupe PID est diminuée dès le bilan des J100 (92.4 ± 15.1 % de la valeur prédite) et diminue fortement au diagnostic (80.4 ± 16.1 % de la valeur prédite),

4.1.2 Capacité Vitale Forcée

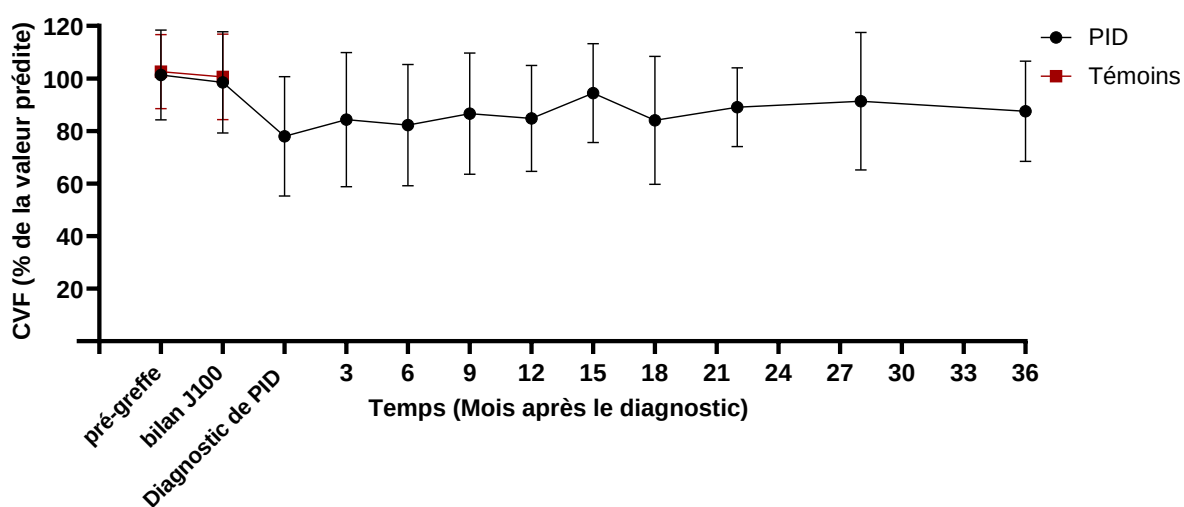


Figure 3 : Capacité vitale forcée

La capacité vitale forcée est stable au bilan des J100 (98.5 ± 19.3 % de la valeur prédite), et chute au diagnostic (78.0 ± 22.7 % de la valeur prédite).

4.1.3 Volume Expiratoire Maximal Seconde

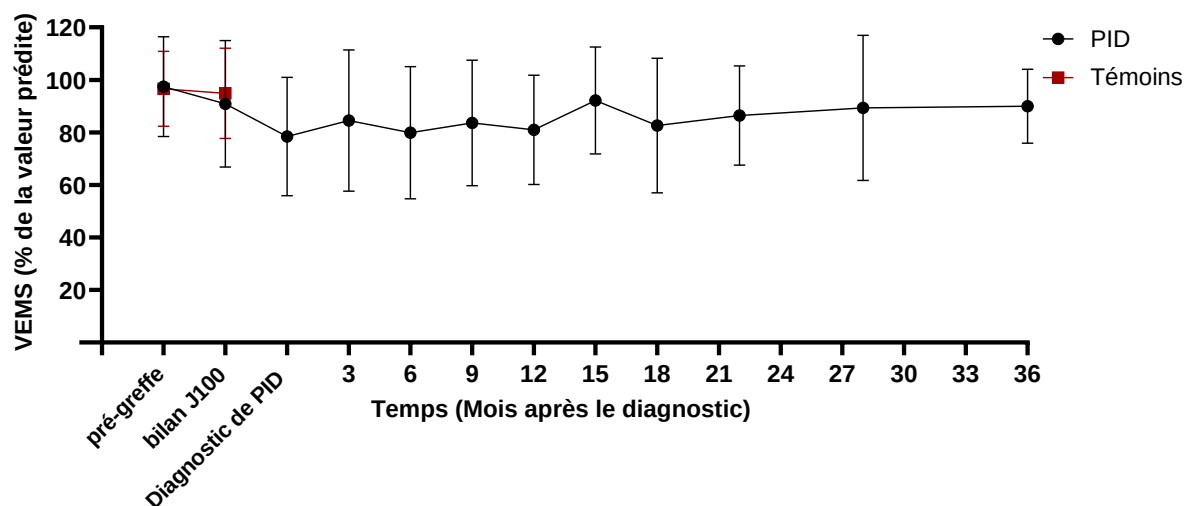


Figure 4 : Volume expiratoire maximal seconde

4.1.4 Diffusion du Monoxyde de Carbone

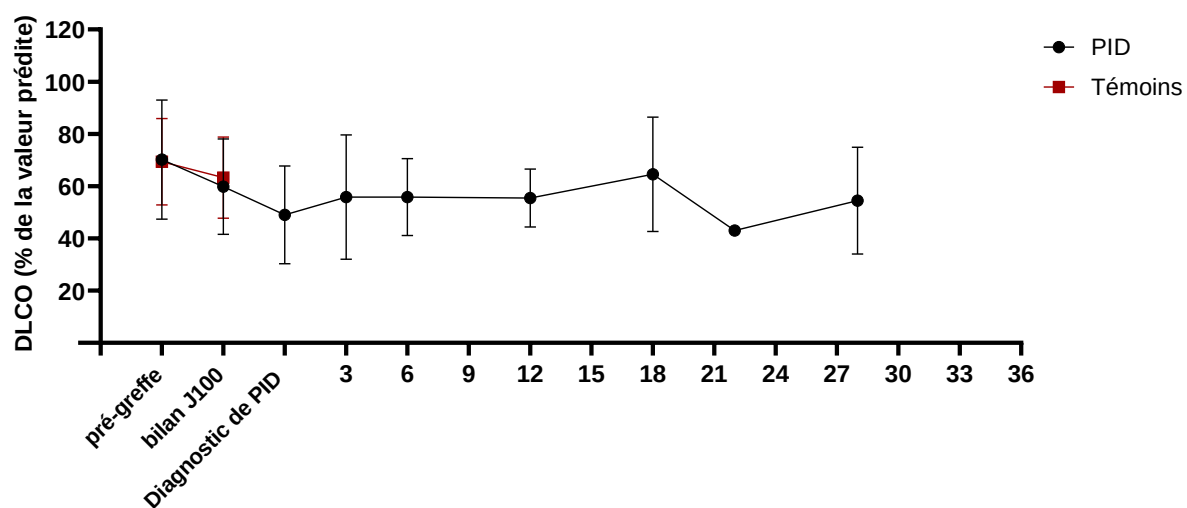


Figure 5 : Diffusion du monoxyde de carbone

4.2 Lavage broncho-alvéolaire

Une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) était réalisée dans 38 des 41 cas de PID tardive (93%). Les résultats cytologiques et anatomo-pathologiques sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats des lavages broncho-alvéolaires au diagnostic de PID

Analyse	Résultat
Cellularité (éléments/mm ³)	340.9 ± 290.6
Macrophages (%)	58.2 ± 18.9
Lymphocytes (%)	28.1 ± 19.5
Polynucléaires neutrophiles (%)	13.4 ± 14.2
Polynucléaires éosinophiles (%)	3.3 ± 4.9
Score de Golde	15.1 ± 41.1

Les valeurs ± représentent l'écart-type.

On retrouvait une alvéolite, définie par une cellularité > 150 éléments /mm³, dans 28 cas (74%). Cette alvéolite correspondait à une alvéolite lymphocytaire, définie par un taux de lymphocytes > 15%, dans 25 cas (66%). Les autres formules étaient moins représentées : macrophagique dans 8 cas (21%), neutrophilique dans 2 cas (5%). La formule du LBA retrouvait une alvéolite éosinophilique dans un seul cas.

Le LBA ne retrouvait que rarement des arguments pour une hémorragie intra-alvéolaire : l'aspect macroscopique était hémorragique dans seulement 3 cas, et le score de Golde n'était supérieur à 100 que dans un seul cas.

4.3 Diagnostic histologique

Des prélèvements biopsiques étaient réalisés dans 11 cas (27%). Les types de prélèvements réalisés, leurs résultats et leur impact sur le diagnostic final sont détaillés dans le tableau 6. L'analyse anatomo-pathologique permettait d'obtenir un diagnostic

dans 6 des 11 cas où une biopsie était réalisée. En particulier, le diagnostic de GVHD pulmonaire était documenté de cette manière dans 3 cas.

Tableau 6 : Résultats des prélèvements histologiques

Prélèvement	Résultat	Diagnostic évoqué
BTB	Pneumonie organisée	Indéterminé
BTB	Infiltration bronchique lymphocytaire T	GVH pulmonaire
BTB	Infiltration interstitielle lymphocytaire T	GVH pulmonaire
BTB	Non contributif	GVH pulmonaire
BTB	Domage alvéolaire diffus et fibrose interstitielle	GVH pulmonaire
BTB	Non contributif	GVH pulmonaire
BTB	Non contributif	GVH pulmonaire
BPC	Pneumopathie interstitielle fibrosante avec infiltrat inflammatoire lymphocytaire	GVH pulmonaire
EBUS	Inflammation granulomateuse	Sarcoïdose
Cryobiopsie	Pneumopathie interstitielle non spécifique	Syndrome des anti-synthétases
Cryobiopsie	Fibrose peu inflammatoire	GVH pulmonaire

4.4 Diagnostic retenu

Un diagnostic de pneumonie organisée était retenu dans 7 des 41 cas (17%) de PID tardive. Les autres diagnostics formels comportaient une sclérodermie systémique, une sarcoïdose, et un syndrome des anti-synthétases. Parmi les 31 autres cas dont le diagnostic restait indéterminé, un mécanisme de GVH pulmonaire était suspecté dans 15 cas (37%). Une étiologie médicamenteuse était suspectée dans 3 cas (7%).

5 Présentation radiologique

Les examens d'imagerie par scanner thoracique étaient disponibles chez 39 des 41 patients. Dans la majorité des cas, leur analyse ne permettait pas de définir un pattern radiologique précis. Cependant, chez 10 patients (26%), on retrouvait un pattern de

pneumonie organisée. Les lésions radiologiques élémentaires prédominantes sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Lésions élémentaires prédominantes en scanner

Lésion élémentaire prédominante	Fréquence
Verre dépoli	21 (54 %)
Condensations	15 (38 %)
Réticulations	3 (8 %)

Les résultats exprimés concernent 39 des 41 patients, car les examens d'imageries n'ont pas pu être obtenus pour deux patients.

Les lésions élémentaires prédominantes sont illustrées par les figures 6 à 8. Ces figures sont des coupes axiales de scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse, provenant de patients inclus dans notre étude.

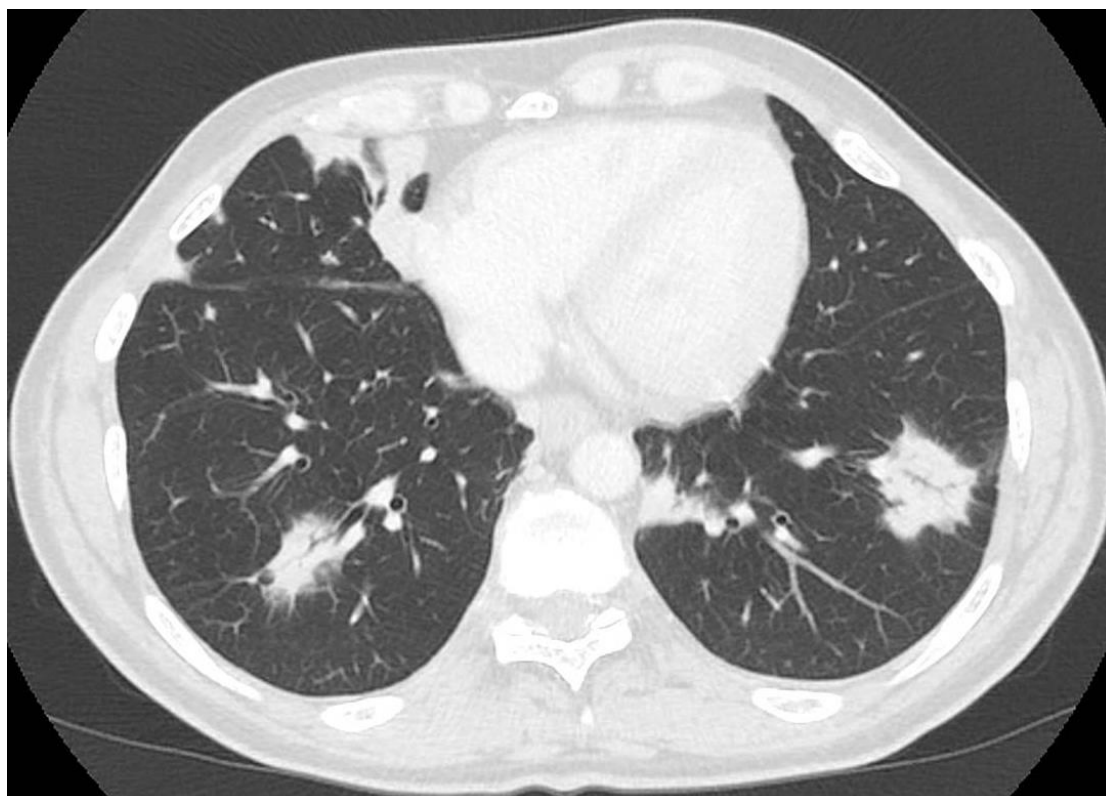


Figure 6 : Condensations parenchymateuses

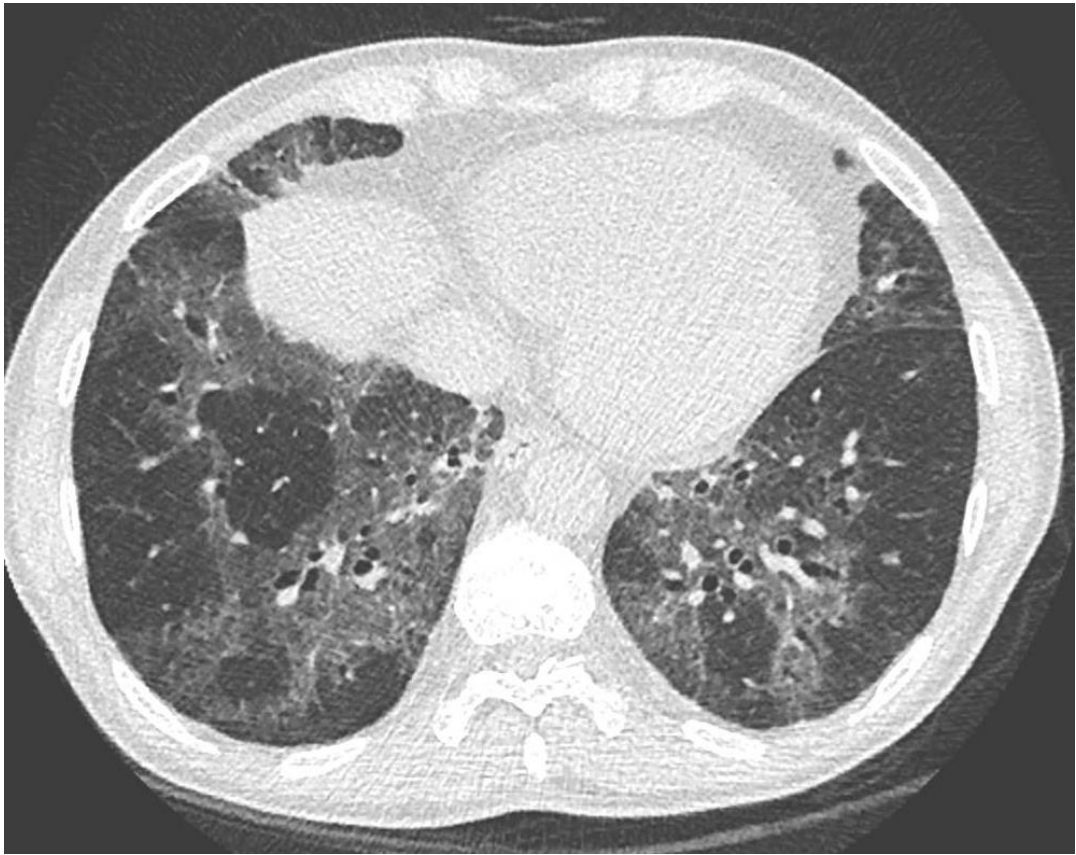


Figure 7 : Verre dépoli

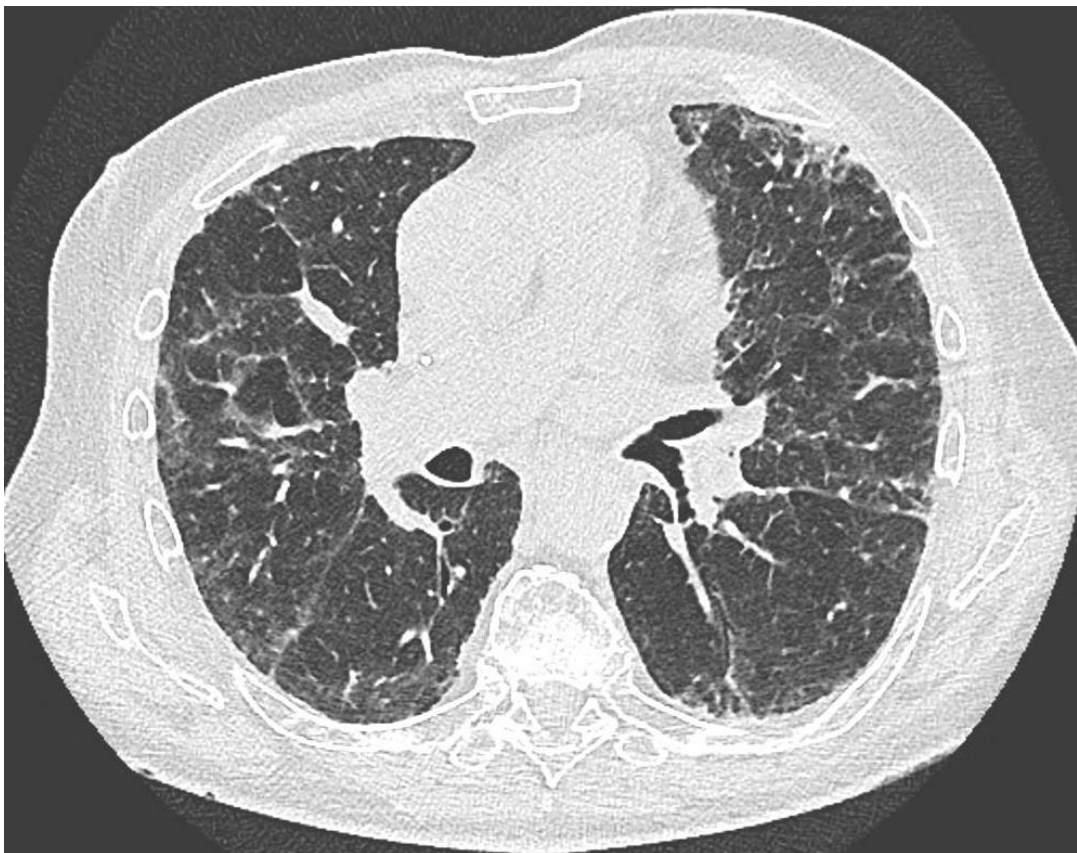


Figure 8 : Réticulations

6 Traitements

6.1 Corticothérapie

Parmi les patients atteints de PID tardive, 36 recevaient un traitement par corticothérapie (88%). La dose initiale médiane de corticoïdes utilisée était de 1.0 mg/kg/jour d'équivalent prednisone (IQR : 1.0 ; 1.0). Seuls 5 patients recevaient une dose initiale inférieure à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone.

A l'arrêt du traitement par corticothérapie, une récurrence des lésions de PID était observée chez 12 des 36 patients traités (33%).

Une corticothérapie initiale en bolus était réalisée chez 8 patients (19%). Ces 8 patients présentaient dès le diagnostic une altération fonctionnelle sévère (CPT < 60% chez 7 des 8 patients et/ou DLCO < 30%). La moitié de ces patients étaient hospitalisés en réanimation en raison de la PID et 5 d'entre eux évoluaient vers une insuffisance respiratoire chronique. 7 de ces 8 patients étaient également atteints d'une GVH extra-respiratoire.

6.2 Immunosuppresseurs

Certains immunosuppresseurs étaient utilisés dans l'indication du traitement de la PID tardive, dans une moindre mesure par comparaison à la corticothérapie. La ciclosporine était utilisée dans 3 cas (7%), le méthotrexate dans 2 cas (5%), le mycophénolate mofétil dans 5 cas (12%), l'azathioprine dans 3 cas (7.3%). Aucun des 41 patients atteints de PID tardive ne recevait de traitement lympho-déplétif par anti-CD20, ni de traitement par anti-TNF α .

7 Évolution

7.1 Mortalité des patients atteints de PID tardive

La figure 9 représente la survie des 41 patients atteints de PID tardive après leur diagnostic.

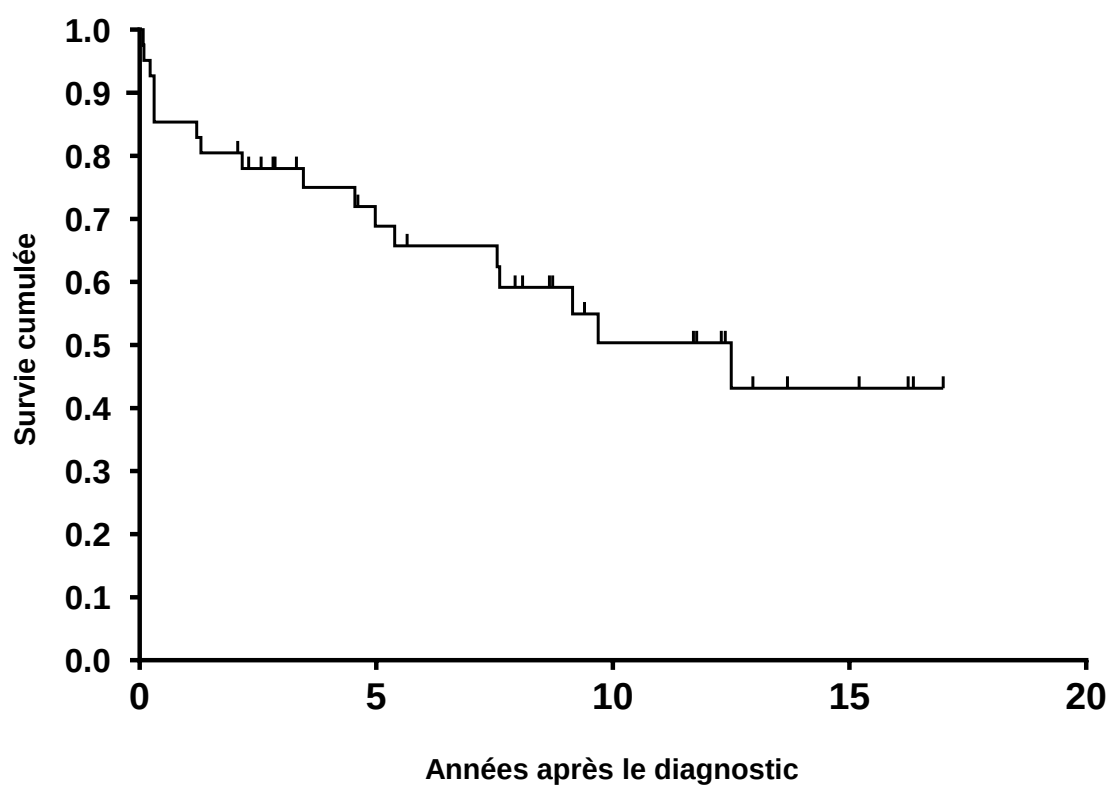


Figure 9 : Survie après le diagnostic de PID tardive

La survie médiane était estimée à 12,5 ans (IC95% : 7,56 – non atteint).

Le tableau 8 détaille les estimations de survie à différentes dates après le diagnostic de PID.

Tableau 8 : survie après le diagnostic de PID tardive

Date après le diagnostic	Survie (IC 95%)
1 an	85% (75% - 97%)
2 ans	80% (69% - 94%)
3 ans	78% (66% - 92%)
5 ans	69% (55% - 85%)

7.2 Impact de la survenue d'une PID tardive sur la mortalité

L'impact de la survenue d'une PID sur la probabilité de décès est non significatif : le surrisque est de 1.16 (IC95% : 0.66 - 2.06).

7.3 Morbidité

Parmi les 41 patients atteints de PID tardive, 11 (27%) étaient hospitalisés en secteur de réanimation au cours de leur évolution en raison d'une insuffisance respiratoire aiguë liée à la PID tardive.

11 patients atteints de PID tardive ont reçu un traitement par oxygénothérapie de longue durée, témoignant d'une évolution de la PID vers l'insuffisance respiratoire chronique sévère.

7.4 Évolution en fonction de la formule du LBA

La figure 10 représente la survie des patients atteints de PID tardive en fonction de la formule de leur LBA au diagnostic : lymphocytaire ou non lymphocytaire (macrophagique, neutrophilique, éosinophilique, panaché).

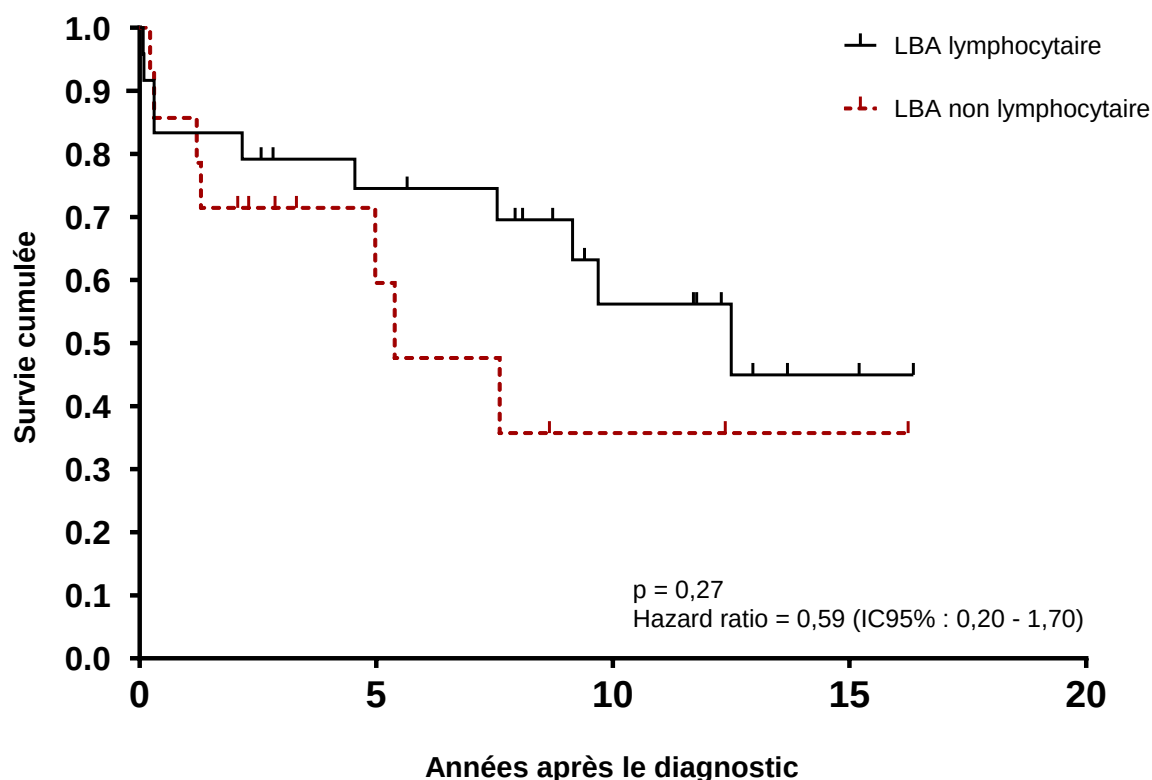


Figure 10 : Survie des PID tardives en fonction de la formule du LBA

Le tableau 9 représente les caractéristiques évolutives de ces deux catégories de patients.

Tableau 9 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon la formule du LBA

Caractéristique	LBA lymphocytaire (n=25)	LBA non lymphocytaire (n=14)
Corticothérapie	25 (100%)	12 (86%)
Récidive à l'arrêt du traitement	8 (32%)	3 (21%)
Décès en lien avec la PID	4 (16%)	2 (14%)
Séquelles fonctionnelles	11 (44%)	9 (64%)
Récupération fonctionnelle complète	10 (40%)	5 (36%)

7.5 Évolution en fonction de la présentation radiologique

La figure 11 représente la survie des patients atteints de PID tardive en fonction de leur présentation radiologique initiale : selon si la lésion élémentaire prédominante était la condensation parenchymateuse, ou une autre lésion.

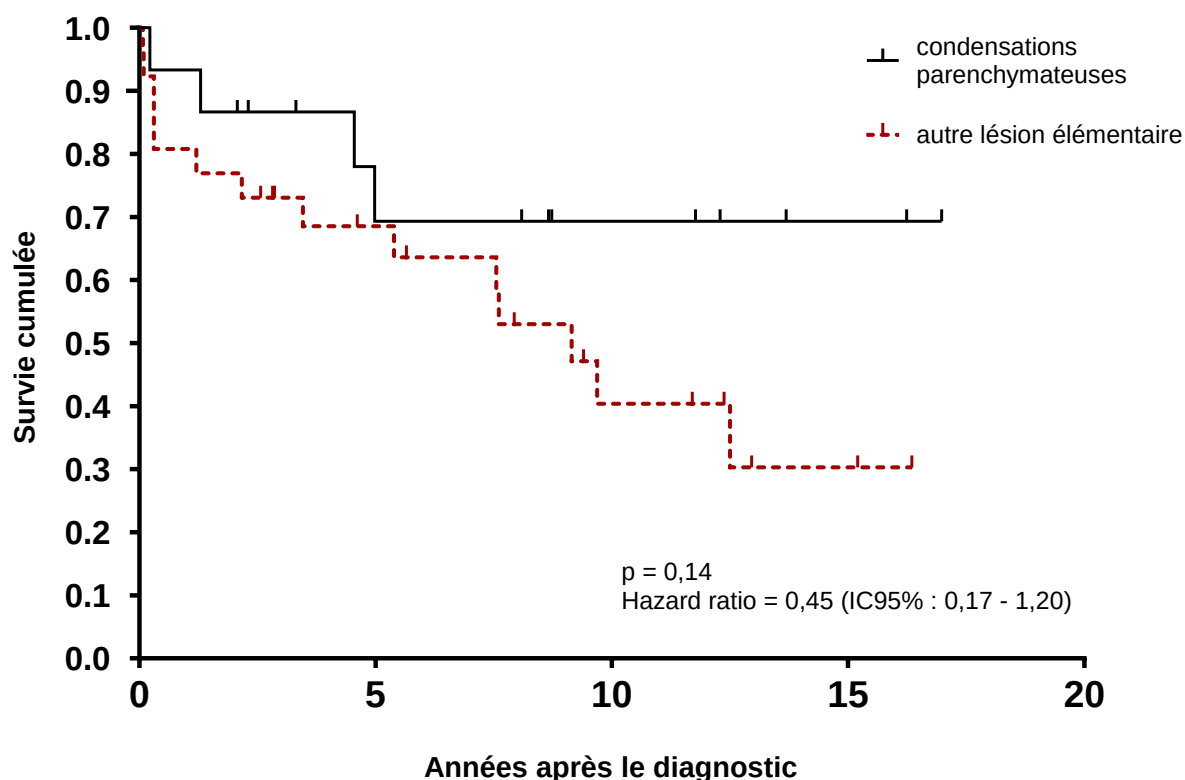


Figure 11 : Survie des PID tardives en fonction de la présentation radiologique

Le tableau 10 représente les caractéristiques évolutives de ces deux catégories de patients.

Tableau 10 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon leur présentation radiologique

Caractéristique	Condensations parenchymateuses prédominantes (n=15)	Autre lésion élémentaire prédominante (n=26)
Corticothérapie	14 (93%)	22 (85%)
Récidive à l'arrêt du traitement	4 (27%)	8 (31%)
Décès en lien avec la PID	1 (7%)	5 (19%)
Séquelles fonctionnelles	6 (40%)	13 (50%)
Récupération fonctionnelle complète	8 (53%)	8 (31%)

7.6 Évolution en fonction du caractère aigu ou non de la PID tardive

La figure 12 représente la survie des patients atteints de PID tardive en fonction du début aigu ou progressif de leur pathologie.

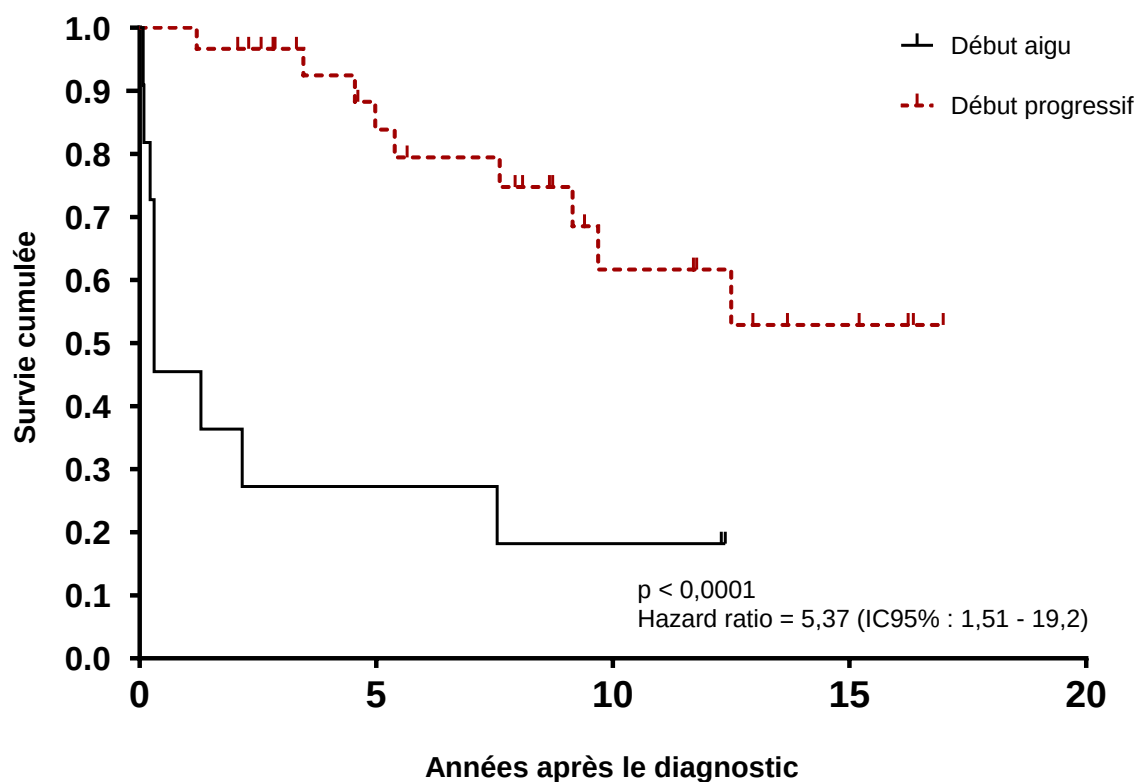


Figure 12 : Survie des PID tardives en fonction de leur mode de début

Le tableau 11 détaille les caractéristiques évolutives de ces deux catégories de patients.

NB : parmi les 11 patients dont la PID était de début aigu, 4 recevaient une corticothérapie initiale en bolus.

Tableau 11 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon leur caractère aigu ou progressif

Caractéristique	Début aigu (n=11)	Début progressif (n=30)
Corticothérapie	11 (100%)	25 (83%)
Récidive à l'arrêt du traitement	2 (18%)	10 (33%)
Décès en lien avec la PID	6 (54%)	0 (0%)
Séquelles fonctionnelles	3 (27%)	17 (57%)
Récupération fonctionnelle complète	2 (18%)	13 (43%)

Discussion

1 Incidence

Nous avons inclus 41 patients atteints de PID tardive non infectieuse sur l'ensemble des patients ayant reçu une allogreffe de CSH au CHU de Lille en 21 ans, soit sur 1729 greffes, ce qui correspond à une incidence de 2,37%. Cette faible incidence est comparable aux autres études rétrospectives existantes sur le sujet : l'étude de Schlemmer *et al.* [28] retrouvait une incidence de 2,4% ; celle de Fujii *et al.* retrouvait une incidence d'environ 3% [38].

Cette incidence est possiblement légèrement sous-estimée : certains patients de notre étude ont présenté plusieurs épisodes de PID. Pour des raisons de complexité méthodologique, nous avons alors décidé de conserver uniquement leur premier épisode dans notre analyse.

2 Facteurs de risque de survenue de PID

Notre objectif principal était d'identifier des facteurs de risque de survenue de PID tardives non infectieuses suite à une allogreffe de CSH, et ainsi d'obtenir des éléments d'orientation concernant leur étiologie. Nous avons suspecté qu'un mécanisme de GVH puisse être à l'origine de ces PID, ou bien qu'elles soient secondaires au conditionnement de la greffe.

Dans notre étude, l'incompatibilité entre donneur et receveur était significativement associée à la survenue d'une PID tardive non infectieuse. On retrouvait un surrisque de développer une PID de 5,32 pour une greffe phéno-identique par comparaison à une greffe géno-identique. De la même manière, une greffe avec un mismatch 9/10

augmentait ce risque jusqu'à 7,89. En cas de mismatch entre le sexe du donneur et du receveur, le risque relatif était également augmenté à 4,64. La présence d'une GVHD extra-respiratoire était également significativement associée au fait de développer une PID.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse qu'un mécanisme de réaction du greffon contre l'hôte est impliqué dans la physiopathologie de ces PID : en effet, la disparité HLA, la transplantation de donneur féminin à receveur masculin, et un antécédent de GVHD font partie des principaux facteurs de risque reconnus de GVHD dans la littérature [17].

Dans notre étude, on retrouvait un *effet dose* de l'incompatibilité HLA comme facteur de risque : le surrisque de développer une PID augmente de manière croissante avec l'importance du mismatch. Cet effet proportionnel tend à renforcer la validité de ce facteur de risque identifié.

Ces résultats sont concordants avec les études ayant déjà retrouvé une association entre la PID post-allogreffe et la GVHD : la cohorte de Archer *et al.* retrouvait un antécédent de GVHD chez 75% des cas de PID [27], contre 73% dans notre étude. Fujii *et al.* rapportent une prévalence de GVHD chronique de 57% parmi les PID tardives de leur étude [38]. Dans une série de 49 patients atteints de pneumonie organisée post-allogreffe de CSH, Freudemberger *et al.* trouvaient une prévalence de GVHD de 87% [39].

A l'inverse, les injections de lymphocytes du donneur (DLI) et l'origine périphérique des cellules souches transplantées sont des facteurs de risque classiques de GVHD qui n'étaient pas retrouvés dans notre étude. La cause la plus probable de ce résultat est un manque de puissance : seulement 10% des patients de chaque groupe avaient reçu des DLI. Cela peut également s'expliquer par le fait que les patients atteints de PID dans notre étude formaient un groupe très hétérogène : il est probable que seule

une partie des PID ait été de mécanisme immunologique de type GVHD. Cela a donc pu aboutir à un manque de puissance pour mettre en évidence un facteur de risque moins significatif.

Dans notre étude, les patients atteints de PID tardive non infectieuse ne présentaient pas plus de syndrome de bronchiolite oblitérante (BO) que les témoins. Pourtant, si on suppose que ces deux pathologies partagent une physiopathologie et des facteurs de risque communs, nous aurions dû retrouver plus de bronchiolites oblitérantes dans le groupe PID. Par exemple, Archer *et al.* retrouvaient 26% de BO dans leur série de PID, et l'étude histologique de Meignin *et al.* [37] retrouve une association constante de lésions de BO aux lésions de PID chez ces patients.

Cette absence de sur-représentation de BO peut s'expliquer par un manque de puissance lié au faible nombre de sujets dans notre étude. En effet, la BO est une complication rare de l'allogreffe de CSH, survenant chez 2 à 10 % des patients transplantés [23,40,41]. Par ailleurs, le diagnostic de BO repose principalement sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO), or les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) n'étaient pas systématiquement réalisées au diagnostic de PID en raison de leur sévérité clinique. Lorsque les EFR étaient réalisées, la présence d'un trouble ventilatoire restrictif (TVR) lié à la PID pouvait également masquer un TVO.

Bien que les schémas de conditionnement utilisés comprennent des traitements dont la toxicité pulmonaire est prouvée [6–8], aucun des facteurs liés au conditionnement n'était associé à la survenue d'une PID dans notre étude, qu'il s'agisse des traitements médicamenteux ou de l'irradiation corporelle totale. Cela peut s'expliquer par le fait que notre étude s'intéressait exclusivement aux PID survenant au moins 3 mois après la greffe ; le conditionnement étant administré de façon ponctuelle, les toxicités qu'il

engendre pourraient survenir uniquement de manière précoce. Il est probable que ces toxicités précoces s'intègrent dans des tableaux aigus tels que l'Idiopathic Pneumonia Syndrome (IPS).

Ce résultat est concordant avec celui d'Archer *et al.* [27] qui ne retrouvait pas d'impact du type de conditionnement sur la survenue d'une PID tardive, mais seulement un surrisque de PID chez les patients ayant un antécédent de radiothérapie thoracique (hors conditionnement). Dans notre étude, bien que nous n'ayons pas réalisé de test statistique, il semble que les patients du groupe PID aient proportionnellement plus d'antécédents de radiothérapie thoracique. Cette association entre irradiation thoracique antérieure et PID post-greffe pourrait s'expliquer par l'effet *radiation recall pneumonitis*. Cet effet, décrit en oncologie thoracique, consiste en l'apparition de lésion interstitielles dans les régions antérieurement irradiées (et donc sensibilisées) lors de l'administration de chimiothérapie anticancéreuse [42]. En ce qui concerne le conditionnement par irradiation corporelle totale (ICT), il n'était pas associé à un surrisque dans notre étude, ce qui rejoint les données de Sakaida *et al.* [43] et d'Archer *et al.* [27], qui ne trouvaient pas de lien avec la survenue de complications pulmonaires tardives. Il est probable que cette absence d'association s'explique par des doses délivrées au niveau du parenchyme trop faibles pour être responsables de PID post-radiques : elles varient typiquement de 2 à 12 Gy selon les schémas de conditionnement. Par comparaison, le paramètre le mieux étudié pour déterminer le risque de pneumopathie radique est le V20, qui dépend du volume de poumon recevant plus de 20 Gy [44,45].

3 Présentation clinique et paraclinique

3.1 Explorations fonctionnelles respiratoires

Dans notre étude, les patients du groupe PID présentaient une légère aggravation fonctionnelle préalable à leur diagnostic, dès le bilan des J100. Cette dégradation précoce s'observait sur les valeurs de capacité pulmonaire totale et de diffusion du CO, mais pas sur les valeurs de capacité vitale forcée. En effet, ces premiers paramètres sont plus sensibles que ces derniers pour dépister un syndrome restrictif débutant.

Indépendamment de tout diagnostic de maladie respiratoire, il est fréquent de constater une altération des EFR dans les suites d'une allogreffe de CSH : la période post-greffe précoce est marquée par de nombreuses complications, respiratoires ou non, pouvant amputer les volumes pulmonaires. Les hospitalisations en réanimation sont fréquentes et se compliquent de dénutrition, de sarcopénie, et de neuromyopathie [46]. Plus rarement, certains patients atteints de GVHD cutanée sclérodermiforme peuvent présenter une limitation de leur ampliation thoracique, qui se manifeste par un trouble ventilatoire restrictif.

Pour des raisons méthodologiques, nous n'avons pas réalisé de test comparant les valeurs fonctionnelles à J100 des patients du groupe PID et du groupe des témoins. Il semble cependant que la tendance à la dégradation fonctionnelle à J100 soit moindre chez les témoins. Cette dégradation n'est donc probablement pas uniquement expliquée par le retentissement d'éventuelles complications précoces de la greffe. Elle suggère au contraire un diagnostic de PID réalisé de manière tardive : en l'absence de symptomatologie invalidante, une dégradation fonctionnelle minime fait le plus souvent l'objet d'une surveillance et d'une réévaluation précoce. Nos données suggèrent qu'au moment du bilan des J100, une attention particulière devrait être

portée à toute dégradation fonctionnelle, afin de discuter plus précocement la réalisation d'un scanner thoracique pour ne pas négliger une pathologie interstitielle débutante.

De manière générale, il semble que les patients de notre étude présentaient une dégradation initiale rapide de leur fonction respiratoire, suivie d'une amélioration rapide concomitante de l'introduction d'une corticothérapie. L'évolution des paramètres fonctionnels était ensuite stable, témoignant de l'absence de dégradation progressive pour la majorité des patients. Cela rejoint les données tomodensitométriques de notre étude : nous avons retrouvé très peu de lésions fibrosantes irréversibles, mais au contraire des lésions de type condensations alvéolaires et verre dépoli, réversibles dans la plupart des étiologies.

3.2 Lavage broncho-alvéolaire

Une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) est réalisée chez la quasi-totalité des patients présentant une PID post-allogreffe. En effet, le LBA est indispensable pour éliminer une cause infectieuse chez ces patients. La majorité des patients de notre étude présentait une alvéolite lymphocytaire. Pour rappel, les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). La GVHD est caractérisée par plusieurs phases évolutives [17] : premièrement, une activation de l'immunité innée et du tissu endothélial qui aboutit à une activation importante des lymphocytes T [47]. Puis, une phase d'immunité adaptative se met en place via l'activation des lymphocytes B et T par les cellules présentatrices d'antigène. La suractivation des lymphocytes T est favorisée par l'agression thymique provoquée par le conditionnement [48]. La maladie évolue ensuite en une phase fibrosante favorisée par l'inflammation chronique.

La mise en évidence de lymphocytes dans le LBA est donc un argument en faveur d'une étiologie similaire en ce qui concerne ces PID tardives. Ces données concordent avec la série de cas de Schlemmer *et al.* [28] qui retrouvait une alvéolite lymphocytaire chez 67% des patients.

L'analyse des dossiers médicaux de notre série de patients révélait que la présence d'une alvéolite lymphocytaire faisait fréquemment évoquer un diagnostic de GVH pulmonaire. En raison de cette information et du mécanisme physiopathologique plausible, nous avons fait l'hypothèse que ces PID lymphocytaires dépendaient d'un mécanisme de GVH. Cependant, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence de survie entre le sous-groupe de PID lymphocytaires et le reste des patients, possiblement en raison d'un manque de puissance lié au faible effectif. Il est également possible que ces groupes de patients présentent effectivement des PID d'étiologies différentes, sans pour autant que leur sévérité diffère significativement. Il est également possible que des diagnostics alternatifs, sans lien avec un mécanisme de GVH, aient présenté une alvéolite lymphocytaire.

3.3 Scanner thoracique

Chez nos patients, les lésions radiologiques les plus fréquemment retrouvées étaient le verre dépoli et les condensations alvéolaires ; les réticulations étaient largement minoritaires. Cela rejoint les constatations de Schlemmer *et al.*, qui distinguent un pattern en verre dépoli et un pattern en condensations alvéolaires [28]. Bien que ce diagnostic n'ait pas été posé dans chacun des cas, la prédominance de condensations alvéolaires fait suspecter un diagnostic de pneumonie organisée (PO). En effet, les études s'intéressant aux PID non infectieuses post-allogreffe décrivent le plus souvent des patterns de PO [39,49,50]. Nous avons donc comparé ce sous-groupe de patients au reste de l'effectif afin de mettre en évidence une différence d'évolution.

Le faible effectif de notre étude n'a pas permis d'objectiver une telle différence, mais il semble que la majorité des patients du groupe condensations présentait une relative stabilité, avec l'absence de décès survenant au-delà de 5 ans d'évolution. A l'inverse, le groupe de patients dont le scanner ne retrouvait pas de condensations au premier plan présentait une mortalité continue tout au long du suivi.

Cette tendance est similaire à celle de Schlemmer *et al.* qui retrouvaient une meilleure survie des patients avec condensations alvéolaires (71% vs. 48% à 2 ans du diagnostic) par rapport au pattern en verre dépoli [28].

3.4 Histologie

Dans notre étude, des prélèvements histologiques étaient réalisés chez un quart des patients environ. Cette faible proportion peut s'expliquer par une évolution de la prise en charge plutôt que par des caractéristiques cliniques différentes entre les patients : parmi les 11 patients ayant subi des biopsies, la plupart étaient pris en charge avant 2010 ; à l'exception de deux d'entre eux, tous les prélèvements étaient réalisés avant 2014. Cela reflète l'évolution des pratiques diagnostiques chez les patients atteints de PID tardives, et de complications respiratoires tardives (incluant la BO) plus généralement.

On constate qu'avant 2014, des biopsies transbronchiques étaient souvent réalisées au cours de la fibroscopie bronchique, systématique dans ce contexte. Cela peut s'expliquer par le fait que jusqu'à la publication des recommandations NIH de 2014 concernant la prise en charge de la GVHD [13], une preuve histologique était indispensable au diagnostic de syndrome de bronchiolite oblitérante. Bien qu'il s'agisse d'une présentation clinique et fonctionnelle différente, il est probable que les cliniciens aient suspecté une cause immunologique commune de type GVH. Le

diagnostic de GVHD, même s'il ne pouvait jamais être prouvé dans ces cas de PID, était d'ailleurs fréquemment évoqué. Par la suite, presque aucune biopsie transbronchique n'était réalisée. Cela peut également s'expliquer par le fait que cet examen ne modifiait généralement pas la prise en charge de ces patients, alors même qu'il est invasif et présente un risque non négligeable d'hémorragie et de pneumothorax. Bien qu'il n'y ait rarement de certitude diagnostique, la quasi-totalité de ces patients reçoivent une corticothérapie une fois une étiologie infectieuse éliminée, indépendamment des résultats histologiques.

Chez les 11 patients ayant subi des biopsies, on retrouvait des arguments forts pour de la GVHD dans quatre cas, avec la mise en évidence d'infiltration lymphocytaire T interstitielle ou bronchique. Dans d'autres cas, l'histologie ne mettait en évidence que des lésions fibrosantes, sans pouvoir présumer de leur origine. En raison des caractéristiques cliniques des patients, un diagnostic de GVHD était alors tout de même fréquemment évoqué. Il est possible que ces différentes constatations histologiques reflètent les différentes phases de la GVHD : inflammation aiguë initiale médiée par les lymphocytes, puis évolution fibrosante.

4 Evolution

4.1 Survie

La survie à 2 ans du diagnostic des patients atteints de PID tardive non infectieuse était de 80% dans notre étude. Ce résultat est similaire aux données d'Archer *et al.* qui retrouvaient 80% de survie à 3 ans du diagnostic [27]. Cette survie est meilleure que celle de l'étude de Schlemmer *et al.* qui retrouvait 61% à 2 ans [28], et que celle de Fujii *et al.*, de 39% à 3 ans du diagnostic [38].

Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons. Notre étude est plus récente que celle de Schlemmer *et al.*, et inclut des patients ayant reçu des traitements hématologiques plus performants, tirant alors la survie vers le haut. La faible prévalence de bronchiolite oblitérante dans notre cohorte peut aussi expliquer cette survie, car c'est un facteur de mortalité important : la survie des patients atteints de syndrome de bronchiolite oblitérante dans la littérature est de l'ordre de 45% à 2 ans, et 13% à 5 ans [41,51]. La survie largement inférieure de l'étude de Fujii *et al.* peut s'expliquer par un biais de déclaration : sur les 440 PID détectées sur leur base de données, seuls 197 dossiers complétés ont pu être analysés. Il est probable que les patients dont la présentation était la moins sévère n'aient pas été inclus. Enfin, notre étude incluait toutes les PID tardives non infectieuses, y compris des pathologies parfois de bon pronostic, avec un traitement bien codifié, et sans lien apparent avec l'allogreffe de CSH (une sarcoïdose, une sclérodermie systémique, un syndrome des antisynthétases).

De manière générale, la survie relativement longue des patients atteints de PID tardive dans la littérature et dans notre étude peut s'expliquer par un biais du survivant. En effet, les PID tardives sont par définition diagnostiquées au moins trois mois après la réalisation de l'allogreffe. Dans notre étude, ce biais était pris en compte en ne comparant pas directement la survie des patients du groupe PID à celle du groupe des témoins. On évaluait plutôt l'impact de la survenue d'une PID sur la mortalité. Cet impact était non significatif dans notre étude. Cela peut s'expliquer par le fait que ces PID ont une réponse favorable au traitement, ou par le fait que la mortalité hématologique est prédominante chez ces patients.

A l'inverse, la morbidité de ces patients n'est pas négligeable, avec plus du quart d'entre eux nécessitant une hospitalisation en réanimation en lien avec la PID. Cette faible mortalité malgré des tableaux sévères pourrait être liée à une efficacité du

traitement administré, c'est-à-dire la corticothérapie, bien que le design de notre étude ne permette pas d'en juger.

Bien qu'il ne soit pas possible de conclure en raison du design de notre étude inadapté à cette analyse, il semble que les patients dont la PID survenait de manière aiguë présentaient une survie largement inférieure aux patients dont la PID débutait progressivement. On rappelle que la façon dont les patients étaient classifiés en début aigu ou progressif était indépendante de la sévérité clinique ou fonctionnelle initiale. Parmi les survivants, il semble que la morbidité était également plus importante avec de très fréquentes séquelles fonctionnelles comparativement aux autres patients. Ces PID de début aigu étaient globalement traitées par corticothérapie de la même manière que l'ensemble des autres patients. Cette différence d'évolution pourrait s'expliquer par un mécanisme physiopathologique différent, répondant moins bien à la corticothérapie. Il est aussi probable que la présentation aiguë conduise à un traitement administré paradoxalement plus tardivement : une PID aiguë survenant brutalement dans les suites d'une allogreffe de CSH va typiquement faire suspecter une infection en premier lieu. Le plus souvent, aucune corticothérapie n'est administrée avant qu'une infection ne soit éliminée par un LBA. A l'inverse, lors d'une présentation sur un mode progressif, l'évolution lente des lésions permet de réaliser les explorations nécessaires, puis d'introduire un traitement avant que celles-ci aient progressé de manière importante.

Dans notre étude, ces patients recevaient également proportionnellement plus de corticothérapie en bolus. Il n'existe aucune preuve d'efficacité supplémentaire pour la corticothérapie en bolus comparativement à la corticothérapie standard, cependant, la

toxicité supplémentaire de ce traitement n'est pas négligeable. Cela peut également contribuer à la surmortalité des PID tardives aiguës.

Des études s'intéressant spécifiquement à cette population sont nécessaires pour tirer des conclusions quant à leur profil évolutif particulier et déterminer la meilleure conduite à tenir pour les prendre en charge.

4.2 Traitements

La quasi-totalité des PID de notre étude recevaient un traitement par corticothérapie. On remarquait cependant une hétérogénéité globale des prises en charge, avec des doses variables de corticoïdes, sans lien évident avec la présentation clinique initiale, à l'exception d'une administration en bolus chez certains des cas les plus sévères. Il n'existe pas de standardisation concernant le diagnostic de ces complications tardives de l'allogreffe, et encore moins concernant leur traitement. Le rationnel du traitement par corticoïdes repose vraisemblablement sur la similitude de la plupart des cas avec la pneumonie organisée. En effet, bien que cela ne soit prouvée par aucune étude randomisée, la PO est classiquement très sensible à la corticothérapie [29,52,53]. Dans les autres études sur le sujet, la corticothérapie est également largement utilisée : chez 94% des patients de Fujii *et al.* [38], et 87% des patients d'Archer *et al.* [27].

Bien qu'une étude prospective randomisée soit indispensable pour le prouver, il semble que la corticothérapie présente une certaine efficacité dans le traitement de ces PID : en témoignent la relativement bonne survie de ces patients par comparaison à la bronchiolite oblitérante, et l'amélioration rapide de la fonction respiratoire après la dégradation initiale.

Dans notre étude, on constatait une récurrence de la PID à l'arrêt de la corticothérapie dans un tiers des cas. Ceci est comparable à l'étude d'Archer *et al.* dans laquelle une récurrence était constatée dans 27% des cas. La récurrence à l'arrêt de la corticothérapie est également une caractéristique typique de la pneumonie organisée cryptogénique [29,54].

5 Limites et forces de l'étude

Notre étude est rétrospective et monocentrique. Il n'est donc pas possible d'en tirer des conclusions définitives, et des études prospectives sur le sujet sont nécessaires pour conforter nos résultats. En raison de la faible incidence de cette pathologie, de telles études prospectives seraient difficilement réalisables de façon monocentrique. Malgré une inclusion de patients sur une période très prolongée, la faible incidence des PID tardives non infectieuses aboutit à un nombre limité de patients inclus, ce qui diminue la puissance et la fiabilité des analyses statistiques. En raison de cette longue période d'inclusion, notre série de patients est hétérogène et comprend des prises en charges différentes pour des tableaux cliniques similaires.

Nous avons analysé la totalité des dossiers des patients consécutifs ayant reçu une allogreffe de CSH dans notre centre sur une durée de 21 ans pour inclure les cas de PID tardives. Notre étude a permis de mettre en évidence des facteurs de risque et des facteurs associés à la survenue de PID tardives non infectieuses post-allogreffe de CSH. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude sur le sujet comparant ces patients à un groupe de témoins indemnes de PID.

Conclusion

L'incompatibilité entre donneur et receveur, la différence de sexe entre ceux-ci, et la présence d'une GVHD extra-respiratoire étaient significativement associés à un risque de développer une PID tardive non infectieuse après allogreffe de CSH. Cela conforte l'hypothèse qu'une partie des PID post-allogreffe de CSH est médiée par un mécanisme immunologique de type GVHD. Ces PID tardives, dont le traitement repose actuellement sur une corticothérapie empirique, ne sont pas associées à une surmortalité, mais sont responsables d'une morbidité non négligeable. C'est pourquoi des études supplémentaires, idéalement prospectives, sont nécessaires pour mieux connaître ces pathologies et améliorer leur prise en charge.

Liste des tableaux

Tableau 1 : critères diagnostiques NIH 2014 de syndrome de bronchiolite oblitérante	11
Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus	24
Tableau 3 : Caractéristiques liées à la greffe chez les patients inclus	25
Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue de PID	26
Tableau 5 : Résultats des lavages broncho-alvéolaires au diagnostic de PID	29
Tableau 6 : Résultats des prélèvements histologiques.....	30
Tableau 7 : Lésions élémentaires prédominantes en scanner.....	31
Tableau 8 : survie après le diagnostic de PID tardive.....	34
Tableau 9 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon la formule du LBA..	36
Tableau 10 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon leur présentation radiologique	37
Tableau 11 : Caractéristiques évolutives des PID tardives selon leur caractère aigu ou progressif	38

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	23
Figure 2 : Capacité pulmonaire totale	27
Figure 3 : Capacité vitale forcée	27
Figure 4 : Volume expiratoire maximal seconde.....	28
Figure 5 : Diffusion du monoxyde de carbone	28
Figure 6 : Condensations parenchymateuses	31
Figure 7 : Verre dépoli	32
Figure 8 : Réticulations.....	32
Figure 9 : Survie après le diagnostic de PID tardive	34
Figure 10 : Survie des PID tardives en fonction de la formule du LBA	36
Figure 11 : Survie des PID tardives en fonction de la présentation radiologique	37
Figure 12 : Survie des PID tardives en fonction de leur mode de début.....	38

Références

- [1] Giralt S, Bishop MR. Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Treat Res* 2009;144:1–21. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78580-6_1.
- [2] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7:e157–67. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X).
- [3] Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol* 2012;49:15–24. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.10.005>.
- [4] Bergeron A. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38:249–62. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.013>.
- [5] Bergeron A, Cheng G-S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38:607–21. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.003>.
- [6] Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124:344–53. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778>.
- [7] Matijasic N, Bonevski A, Tokic Pivac V, Pavic I. Busulfan-Induced Lung Injury in Pediatric Oncology Patients—Review of the Literature with an Illustrative Case. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2019;32:86–91. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.0990>.
- [8] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury. *Chest* 2019;156:150–62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>.
- [9] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol Stockh Swed* 2012;51:975–83. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.718093>.
- [10] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017;38:201–8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.004>.
- [11] Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2004;24:985–97; discussion 998. <https://doi.org/10.1148/rg.244035160>.

- [12] Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing Radiation Therapy-related Complications in the Chest. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2019;39:344–66. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180061>.
- [13] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>.
- [14] Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011;117:4651–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-319509>.
- [15] Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006;108:2867–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003954>.
- [16] Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease Biology, Prevention and Therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1609337>.
- [17] Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 2017;377:2565–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>.
- [18] Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109>.
- [19] Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2024;11:e147–59. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00342-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00342-3).
- [20] Malard F, Mohty M. Updates in chronic graft-versus-host disease management. *Am J Hematol* 2023;98:1637–44. <https://doi.org/10.1002/ajh.27040>.
- [21] Grønningsæter IS, Tsykunova G, Lilleeng K, Ahmed AB, Bruserud Ø, Reikvam H. Bronchiolitis obliterans syndrome in adults after allogeneic stem cell transplantation-pathophysiology, diagnostics and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:553–69. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279053>.
- [22] Meignin V, Thivolet-Bejui F, Kambouchner M, Hussenet C, Bondeelle L, Mitchell A, et al. Lung histopathology of non-infectious pulmonary complications after

- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2018;73:832–42. <https://doi.org/10.1111/his.13697>.
- [23] Au BKC, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis Obliterans Syndrome Epidemiology after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1072–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.11.018>.
 - [24] Glanville AR, Benden C, Bergeron A, Cheng G-S, Gottlieb J, Lease ED, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res* 2022;8:00185–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00185-2022>.
 - [25] Glanville AR, Benden C, Bergeron A, Cheng G-S, Gottlieb J, Lease ED, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res* 2022;8:00185–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00185-2022>.
 - [26] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>.
 - [27] Archer G, Berger I, Bondeelle L, de Margerie-Mellon C, Cassonnet S, de Latour RP, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant* 2023;58:87–93. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01859-4>.
 - [28] Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, De Bazelaire C, Peffault de Latour R, Meignin V, et al. Late-onset noninfectious interstitial lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med* 2014;108:1525–33. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.006>.
 - [29] King TE, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med* 2022;386:1058–69. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2116777>.
 - [30] Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trensche R, Peceny R, Koldehoff M, Schulte C, et al. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors. *Haematologica* 2007;92:558–61. <https://doi.org/10.3324/haematol.10710>.
 - [31] Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1351–9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-181CME>.
 - [32] Bondeelle L, Gras J, Michonneau D, Houdouin V, Hermet E, Blin N, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:982–6. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0636-8>.
 - [33] von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2011;24:1633–9. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.114>.

- [34] Higo H, Miyahara N, Taniguchi A, Maeda Y, Kiura K. Cause of pleuroparenchymal fibroelastosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Investig* 2019;57:321–4. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.04.003>.
- [35] Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:2777–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1597>.
- [36] Balikian JP, Jochelson MS, Bauer KA, Skarkin AT, Garnick MB, Canellos GP, et al. Pulmonary complications of chemotherapy regimens containing bleomycin. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:455–61. <https://doi.org/10.2214/ajr.139.3.455>.
- [37] Meignin V, Thivolet-Bejui F, Kambouchner M, Hussenet C, Bondeelle L, Mitchell A, et al. Lung histopathology of non-infectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2018;73:832–42. <https://doi.org/10.1111/his.13697>.
- [38] Fujii N, Onizuka M, Fukuda T, Ikegame K, Kawakita T, Nakamae H, et al. Clinical characteristics of late-onset interstitial pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2023;118:242–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03624-9>.
- [39] Freudenberg TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003;102:3822–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1813>.
- [40] Chien JW. Preventing and managing bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:127–35. <https://doi.org/10.1586/ers.10.79>.
- [41] Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009;302:306–14. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1018>.
- [42] Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2011;6:24. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-24>.
- [43] Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003;102:4236–42. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3289>.
- [44] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017;38:201–8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.004>.
- [45] Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-

- small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323–9. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00183-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00183-2).
- [46] Vanhorebeek I, Latronico N, Van Den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020;46:637–53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>.
 - [47] Zhao D, Young JS, Chen Y-H, Shen E, Yi T, Todorov I, et al. Alloimmune response results in expansion of autoreactive donor CD4+ T cells in transplants that can mediate chronic GVHD. *J Immunol Baltim Md 1950* 2011;186:856–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002195>.
 - [48] Wu T, Young JS, Johnston H, Ni X, Deng R, Racine J, et al. Thymic Damage, Impaired Negative Selection, and Development of Chronic Graft-versus-Host Disease Caused by Donor CD4+ and CD8+ T Cells. *J Immunol Baltim Md 1950* 2013;191:488–99. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300657>.
 - [49] Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2007;13:749–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.05.001>.
 - [50] Adachi Y, Ozeki K, Ukai S, Sagou K, Fukushima N, Kohno A. Patterns of onset and outcome of cryptogenic organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2019;109:700–10. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02643-9>.
 - [51] Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:657–66. [https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(03\)00242-8](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(03)00242-8).
 - [52] Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011;139:893–900. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0883>.
 - [53] Zhou Y, Wang L, Huang M, Ding J, Jiang H, Zhou K, et al. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479973119853829. <https://doi.org/10.1177/1479973119853829>.
 - [54] Barroso E, Hernandez L, Gil J, Garcia R, Aranda I, Romero S. Idiopathic organizing pneumonia: a relapsing disease. 19 years of experience in a hospital setting. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2007;74:624–31. <https://doi.org/10.1159/000103240>.

AUTEUR : Nom : CANGUILHEM

Prénom : François

Date de Soutenance : 23 juin 2025

Titre de la Thèse : Facteurs de risque de survenue et évolution des pneumopathies interstitielles diffuses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Médecine

DES + FST ou option : Pneumologie

Mots-clés : Allogreffe, Pneumopathies interstitielles diffuses, PID, GVH

Résumé :

Introduction : La bronchiolite oblitérante (BO) est la seule manifestation pulmonaire décrite de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) chez les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces patients peuvent présenter des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) dont le mécanisme est les facteurs de risque sont mal connus. Une étiologie commune à ces deux pathologies est suspectée.

Matériel et Méthodes : Notre étude monocentrique, rétrospective de type cas-témoins incluait tous les patients consécutifs ayant présenté une PID tardive non infectieuse parmi l'ensemble des patients ayant reçu une allogreffe de CSH au CHU de Lille entre 2000 et 2021. Chaque cas de PID était apparié à trois témoins indemnes de PID ayant reçu une allogreffe de CSH au même âge et à la même date. Les caractéristiques pneumologiques et hématologiques des patients avant et après la greffe étaient recueillies et comparées.

Résultats : 41 PID et 121 témoins ont été inclus. La prévalence des PID parmi les allogreffés de CSH était de 2,37%. Le caractère phéno-identique de l'allogreffe de CSH (HR : 5,32 (IC95 : [1,63 – 17,42])), la présence d'un mismatch HLA 9/10 (HR : 7,89 (IC95 : [1,88 – 33,1])), le mismatch de sexe (HR : 4,64 (IC95 : [2,24 – 9,59])), et la présence d'une GVH extra-respiratoire (HR : 2,43 (IC95 : [1,21 – 4,85])) étaient significativement associés à la survenue d'une PID tardive non infectieuse. La survenue d'une PID n'affectait pas significativement la mortalité (HZ : 1,16 (IC95 : [0,66 – 2,06])). On constatait que les PID survenant sur un mode aigu étaient associées à un moins bon pronostic (HR : 5,37 (IC95 : [1,51 – 19,2]))

Conclusion : L'incompatibilité entre donneur et receveur, la différence de sexe entre ceux-ci, et la présence d'une GVHD extra-respiratoire étaient significativement associés à un risque de développer une PID tardive non infectieuse après allogreffe de CSH. Cela conforte l'hypothèse qu'une partie des PID post-allogreffe de CSH est médiée par un mécanisme immunologique de type GVHD.

Composition du Jury :

Président :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO
Monsieur le Docteur Clément FOURNIER
Monsieur le Docteur Victor VALENTIN

Directeur :

Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN