

## Allo-GRRR-OH score, un nouvel outil d'aide à la décision rapide pour l'admission en réanimation des patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Vincent Rebière  
Jean-Christophe Ianotto

Environ 30 à 50 % des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) développent une maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GVHa). Seuls 25 à 30 % des patients ayant une GVH aiguë de grade III seront en vie deux ans après l'allogreffe, et moins de 2 % des patients avec une GVHa de grade IV [1]. Les corticoïdes par voie générale (à 1-2 mg/kg/j) restent le traitement standard en première ligne de la GVHa, mais pratiquement la moitié des patients seront considérés comme corticoréfractaires. La morbidité liée à la GVHa est donc particulièrement élevée, en particulier dans les services de réanimation médicale [2].

Le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Louis est une référence en termes de prise en charge des patients hématologiques en situation grave, dont les allogreffés [3]. Cette équipe a étudié la cohorte de patients ayant reçu une allogreffe de CSH pris en charge dans le service afin de connaître le taux d'incidence réel des différentes GVH et l'impact sur la survie des patients. Le Groupe de recherche respiratoire en réanimation oncohématologique (GRRR-OH) a alors établi un score prédictif de mortalité à J90, pour les patients atteints de GVHa, à l'admission en soins intensifs : le score Allo-GRRR-OH [4].

Entre 2005 et 2015, le service a accueilli 191 patients allogreffés (âge médian de 42 ans) dont 130 (68 %) patients ont développé une GVHa (dont 40 de grade 3-4,

n = 31%). L'analyse du devenir a posteriori des patients a révélé quatre profils distincts : (1) absence de GVHa, (2) une GVHa contrôlée, (3) une GVHa non contrôlée (active, stable ou en aggravation) et (4) une GVHa nouvellement diagnostiquée et non traitée à l'admission. Parmi les patients ayant une GVHa à l'admission, 85 (45 %) sont considérés comme corticoréfractaires. Les groupes de patients étaient homogènes en termes de motif d'admission et de caractéristiques démographiques.

Le critère de jugement principal était la mortalité à J90. La survie des patients des groupes 1, 2 et 4 était semblable : 42,1, 41,5 et 35,3 % respectivement, alors que pour le groupe 3, elle chutait à seulement 6,5 %.

Les auteurs ont alors identifié les paramètres suivants comme prédic-

tifs de la mortalité à J90 : une GVHa non contrôlée, une détresse respiratoire aiguë, une insuffisance rénale aiguë, une défaillance hépatique et un score SOFA (pour *sequential organ failure assessment*) élevé à l'admission. Ils ont alors établi un score pronostique de mortalité appelé Allo-GRRR-OH, utilisable à l'admission en réanimation afin de prédire la survie des malades hématologiques allogreffés. Ce score définit trois groupes de pronostic distinct (*tableau 1*) :

- risque faible (score 0-1), avec un taux de mortalité de 29 %,
- risque intermédiaire (score 2-3) avec un taux de 65 %,
- risque élevé (score 4-5) à 90 % de mortalité à J90.

Il faut aussi souligner que le score médian des patients de cette étude est de 1 (écart interquartile : 1-2). Cela traduit l'intérêt de l'admission

Tableau 1

Mortalité à J90 des patients allogreffés à l'entrée en réanimation médicale en fonction du score Allo-GRRR-OH		
Paramètres à l'admission	Valeur	
GVH aiguë active ou non contrôlée	0/1	
Détresse respiratoire aiguë	0/1	
Insuffisance rénale aiguë	0/1	
Défaillance hépatique aiguë	0/1	
Score SOFA > 5	0/1	
Groupe de risque	Score	Mortalité à J90
Risque faible	0 ou 1	29%
Risque intermédiaire	2 ou 3	65%
Risque élevé	4 ou 5	90%

précoce – c'est-à-dire au stade de mono-défaillance d'organe – de ces patients à haut risque d'évolution défavorable.

Cet outil pronostique illustre la nécessaire collaboration rapprochée entre hématologistes et réanimateurs pour la prise en charge des patients allogreffés atteints de GVHa en soins intensifs. Il définit ainsi l'absence de bénéfice d'une prise en charge maximaliste en service de

réanimation pour les malades les plus graves en situation de défaillance multiviscérale et de GVH non contrôlée. ]

## Références

- [1] Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020 ; 34 : 1229-40.
- [2] Pène F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell

transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 643-9.

[3] Azoulay E, Pène F, Darmon M, et al. Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev* 2015 ; 29 : 359-67.

[4] Pichereau C, Lengliné E, Valade S, 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* 2020 ; 55 : 1966-74.

## Est-il possible d'élargir les indications du CPX-351 aux leucémies aiguës lymphoblastiques à haut risque de mortalité en induction ?

Jean Lemoine

Le CPX-351 (VYXEOS) est une formulation liposomale de cytarabine et daunorubicine à un ratio fixe de 5:1. On considère qu'une unité de CPX-351 équivaut à 1 mg de cytarabine et 0,44 mg de daunorubicine. Des études précliniques ont montré que cette formulation liposomale permettait une délivrance préférentielle des drogues aux cellules leucémiques, plutôt qu'aux cellules hématopoïétiques médullaires normales, et ce en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle [1]. Le CPX-351 a reçu, en 2018, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de première ligne des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) secondaires à un traitement (LAMt) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAMm). Cette AMM a été attribuée au regard de l'essai pivot randomisé de phase III comparant le CPX-351 à la chimiothérapie conventionnelle par 3+7 chez des patients de 60 à 75 ans avec LAMt ou LAMm, formes souvent associées à des cytogénétiques défavorables et chimiorésistantes [2]. Le traitement était administré pour l'induction et

les cures de consolidation ultérieures. Cette étude a rapporté un bénéfice sur le critère de jugement principal pour le CPX-351 avec une survie globale de 9,56 mois, contre 5,95 (p = 0,003) dans le bras chimiothérapie conventionnelle. La tolérance était satisfaisante, avec une toxicité comparable dans les deux groupes – hormis une récupération plus longue du taux de neutrophiles et de plaquettes dans le bras CPX-351.

L'étude présentée ici est un essai monocentrique de phase II avec escalade de dose en ouvert [3]. L'objectif principal est d'étudier l'efficacité et la sécurité du CPX-351 avec des critères d'inclusion élargis vis-à-vis de l'essai pivot. Les patients éligibles avaient un diagnostic de LAM à l'exclusion des leucémies aiguës promyélocyaires. Ces patients étaient considérés à haut risque de mortalité en cours d'induction selon des facteurs de risque préétablis [4]. Chaque patient devait avoir au moins un des facteurs de risque suivants concernant sa maladie : cytogénétique défavorable selon l'European Leukemia Network (ELN), LAM secondaire (LAMs) ou LAMt ou LAMm. Les patients d'âge

inférieur à 60 ans devaient avoir au moins un facteur de risque personnel supplémentaire : PS 2-3, créatinine 114-176 µmol/L (tableau 1).

Les patients étaient randomisés selon l'escalade de dose prévue pour CPX-351 : 50, 75 et 100 unités/m<sup>2</sup>. La dose retenue pour l'induction était administrée à J1, à J3 et à J5 – et à J1 et à J3 si une seconde induction était nécessaire. Pour les patients en rémission complète (RC) ou en RC avec récupération hématologique incomplète (RCi), une cure de conso-

Tableau 1

### Facteurs de risque de mortalité en induction retenus dans cette étude

#### Facteurs de risque liés à la leucémie

- Cytogénétique défavorable selon ELN
- LAMs, LAMt, LAMm

#### Facteurs de risque liés au patient

- PS 2-3
- Créatinine 114-176 µmol/L
- Âge ≥ 70 ans

LAMs : LAM secondaire, LAMt : LAM secondaire à un traitement, LAMm : LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies