

Manuel européen de greffe de moelle osseuse et du sang destiné aux infirmiers

Sous l'égide de l'EBMT

Michelle Kenyon
Aleksandra Babic
Rédactrices

Deuxième édition



OPEN ACCESS

Manuel européen de greffe de moelle osseuse et du sang destiné aux infirmiers

Michelle Kenyon • Aleksandra Babic
Rédactrices

Manuel européen de greffe de moelle osseuse et du sang destiné aux infirmiers

Sous l'égide de l'EBMT

Deuxième édition

Rédactrices

Michelle Kenyon
Service de
Médecine Hématologique
King's College Hospital NHS
Foundation Trust
Londres, Royaume-Uni

Aleksandra Babic
Almere, Pays-Bas



Ce livret est une publication en libre accès.

ISBN 978-3-031-23393-7 ISBN 978-3-031-23394-4 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>

Société européenne de greffe de moelle osseuse et du sang

© EBMT, Le ou les rédacteurs (le cas échéant) et le ou les auteurs 2023

Open Access Ce livret est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format, tant que vous accordez un crédit approprié à l'auteur d'origine et à la source, fournissez un lien vers la licence Creative Commons et indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce livret sont inclus dans la licence Creative Commons du livret, sauf indication contraire dans une phrase de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du livret et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur du droit d'auteur.

L'utilisation de noms descriptifs généraux, de noms enregistrés, de marques de commerce, de marques de service, etc. dans cette publication n'implique pas, même en l'absence d'une déclaration spécifique, que ces noms sont exemptés des lois et réglementations de protection pertinentes et donc libres d'utilisation générale.

L'éditeur, les auteurs et les rédacteurs peuvent supposer en toute sécurité que les conseils et les informations contenus dans ce livret sont considérés comme vrais et exacts à la date de publication. Ni l'éditeur, ni les auteurs ou les éditeurs ne donnent de garantie, expresse ou implicite, à l'égard du contenu des présentes ou pour toute erreur ou omission qui aurait pu être faite. L'éditeur reste neutre en ce qui concerne les allégations juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Cette impression Springer est publiée par la société enregistrée Springer Nature Switzerland AG. L'adresse de la société enregistrée est : Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Suisse

Préface

En réponse aux nombreux commentaires positifs de la première édition de ce livret, nous avons créé une nouvelle édition qui intègre des suggestions de changements couplées à nos idées de nouveau contenu. Nos objectifs généraux dans la deuxième édition étaient de produire une révision de l'ensemble du livret pour le mettre à jour pour 2023 et les années ultérieures, tout en s'assurant que de conserver le même format avec des explications claires et étayées par les dernières données issues de la littératures et références.

Nous avons ajouté un tout nouveau chapitre sur la thérapie cellulaire par CAR-T et l'immunothérapie. Cette deuxième édition prend également en compte les changements de directives et de pratiques en soins infirmiers survenus depuis la pandémie de COVID-19.

Dans cette édition, nous avons ajouté de nouveaux graphiques et de tableaux offrant des illustrations améliorées et plus accessibles pour étayer les explications écrites complètes.

Ceux qui ont utilisé la première édition reconnaîtront le format familier que nous avons retenu pour permettre au lecteur de parcourir le manuel chapitre par chapitre, ou en sélectionnant le contenu qui présente un intérêt et une utilité spécifiques à partir de la table des matières détaillée. Nous espérons que vous trouverez cette deuxième édition aussi instructive que la première. Les informations qu'elle contient constituent une ressource précieuse et continueront à former les infirmiers travaillant dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et de la thérapie cellulaire.

Londres, Royaume-Uni

Michelle Kenyon

Remerciements

Aleksandra Babic n'a pas participé à cette deuxième édition, mais son nom reste sur la couverture pour reconnaître son rôle principal en tant qu'auteure et rédactrice en chef dans la première édition publiée en 2018 alors qu'elle travaillait pour l'Institut d'oncologie de la Suisse du Sud (IOSI).

Sommaire

1	JACIE et gestion de la qualité dans la greffe de CSH : Implications pour les soins infirmiers	1
	Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic, et Iris Bargalló Arraut	
2	Greffe de CSH : mode d'emploi	25
	Letizia Galgano, Daphna Hutt, et Hilda Mekelenkamp	
3	Sélection de donneur	45
	Mairéad NiChonghaile	
4	Préparation de la greffe	53
	Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona, et Ton Van Boxtel	
5	Source cellulaire et aphérèse	77
	Margherita Angelica et Eugenia Trigoso	
6	Principes du conditionnement pré-greffe et de la perfusion de cellules	91
	Sara Zulu et Michelle Kenyon	
7	Thérapie cellulaire, implications pour les soins infirmiers	101
	Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell, Daphna Hutt, et Michelle Kenyon	
8	Paramètres de la greffe de CSH, infection et contrôle des infections	123
	John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando, et Daphna Hutt	
9	Les greffes au fil des générations	155
	Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink et Sarah Jayne Liptrott	
10	Complications précoces et aiguës et principes des soins infirmiers pour la greffe de CSH	185
	Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon, et Barry Quinn	

11 Soins de support	217
S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen, et W. J. A. Quak	
12 Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)	241
John Murray, Jacqui Stringer, et Daphna Hutt	
13 Effet du greffon contre la tumeur	269
Mairéad NíChonghaile	
14 Prise de greffe, échec de la greffe et rejet	275
Daphna Hutt	
15 Effets tardifs et suivi à long terme	289
Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield, et Eugenia Trigoso	
16 Recherche en soins infirmiers et audit dans le cadre d'une greffe	321
Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott, et Jacqui Stringer	

JACIE et gestion de la qualité dans la greffe de CSH : Implications pour les soins infirmiers

1

Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic, et Iris Bargalló Arraut

Résumé

La médecine de laboratoire, tout comme l'industrie aérienne, a un long historique d'utilisation des systèmes de gestion de la qualité. Il a fallu attendre 1999 pour que le Comité conjoint d'accréditation de la Société internationale de thérapie cellulaire (International Society for Cellular Therapy, ISCT) et le Groupe européen pour la greffe de moelle osseuse et du sang (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), connu sous le nom de JACIE, soient établis en tant que système d'accréditation dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). L'objectif était de créer un système d'accréditation standardisé pour être officiellement reconnu en Europe,

basé sur les normes d'accréditation établies par la Fondation américaine pour l'accréditation de la thérapie cellulaire (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT).

Depuis le lancement initial du concept JACIE, de nombreux centres européens ont déposé une demande d'accréditation initiale avec d'autres centres obtenant une ré-accréditation pour la deuxième, troisième ou quatrième fois. En dehors de l'Europe, les unités de greffe ont accepté l'importance des normes JACIE, avec des unités en Afrique du Sud, à Singapour et en Arabie saoudite qui obtiennent également une accréditation.

Il existe des preuves indiquant que les soins du donneur et du patient se sont améliorés dans les centres accrédités (Passweg et al., Bone Marrow Transplant 47:906–923; 2012; Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F (2012) What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation?).

Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood Bone Marrow Res. (2012):Article ID 834040 (online). Cependant, il n'existe pas de preuves publiées démontrant que cette amélioration est directement liée à une amélioration des soins infirmiers. Par conséquent, les auteurs ont mené une enquête auprès des membres infirmiers du Groupe infirmier européen de greffe de moelle osseuse et du sang (European Blood and Marrow Transplantation Nurses Group, EBMT (NG)) afin d'identifier comment les infirmières travaillant dans le domaine de la greffe de CSH estimaient que le JACIE avait un impact sur les soins qu'elles ont dispensés et les implications générales du JACIE pour les infirmières.

Aleksandra Babic et Iris Bargalló Arraut sont remerciées pour leur participation à la première édition.

C. Charley (✉) · R. Espada Martín
Bureau d'accréditation JACIE, Barcelone, Espagne
e-mail : raquel.espada@ebmt.org

I. Ferrero
Bureau d'accréditation JACIE, Barcelone, Espagne

Greffe de cellules souches et thérapie cellulaire
Laboratoire, Cité des sciences et de la santé de Turin,
Université de Turin, Turin, Italie
e-mail : ivana.ferrero@unito.it

A. Babic
Almere, Pays-Bas

I. B. Arraut
Bureau EBMT, Barcelone, Espagne
e-mail : iris.bargallo@ebmt.org

© Le ou les auteur(s) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_1

Mots-clés

Normes internationales FACT-JACIE · Implications pour le personnel infirmier · Gestion de la qualité · Procédures opérationnelles standard

1.1 Contexte du JACIE

Dans les années 1990, le nombre d'équipes de greffe réalisant des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a augmenté (Passweg et al. 2012a, b). La procédure initialement considérée comme expérimentale au cours des années 1960/1970 devenait un traitement établi pour de nombreux cancers du sang, tumeurs solides et troubles acquis ou congénitaux du système hématopoïétique au sein des populations adultes et pédiatriques. Vers la fin des années 1990, la source des cellules souches hématopoïétiques pouvait être recueillie à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang placentaire, en faisant appel à des dons autologues, de frères et sœurs et des dons non apparentés (Demiriz et al. 2012).

En 1998, deux organisations scientifiques européennes de premier plan, l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) Europe et l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), ont formé un comité conjoint connu sous le nom de Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT (JACIE) (Cornish 2008). L'objectif de ce nouveau comité était de mettre en place un système permettant aux équipes de greffe de s'auto-évaluer par rapport à un groupe de normes (Cornish 2008), de fournir un processus d'inspection et de reconnaître la conformité aux normes en attribuant une accréditation aux équipes qui travaillaient dans le domaine de la greffe de CSH. Une étude pilote du processus d'inspection et d'accréditation JACIE a été menée en Espagne entre 2000 et 2002. Cela a permis au JACIE d'évaluer des sections de normes qui ont donné lieu à des difficultés courantes, rencontrées par les équipes de greffe, et d'évaluer, le cas échéant, comment aider les centres afin qu'ils obtiennent une accréditation. Les résultats de cette étude pilote ont souligné la nécessité de mettre en œuvre des réglementations nationales et internationales (Pamphilon et al. 2008) dans chaque pays européen. En janvier 2004, avec le soutien de l'Union européenne dans le cadre du Programme de santé publique (2003-2008), le processus d'accréditation du JACIE a été lancé (Pamphilon et al. 2008).

Afin de permettre le développement et la reconnaissance d'un ensemble de normes internationales qualité au regard des pratiques médicales, infirmière et de laboratoire dans le domaine de la greffe de CSH, le JACIE a collaboré avec son homologue américaine, la Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT) (JACIE). Les « Normes internationales de FACT-JACIE pour le recueil, le traitement et l'administration de produits de thérapie cellulaire hématopoïétique » sont régulièrement révisées.

Le JACIE reste une organisation à but non lucratif, tous les membres étant des experts dans leur spécialité : procédures cliniques, de collecte ou de traitement de la CSH. Les cliniciens, les infirmières et les responsables qualité qui sont des experts dans leur domaine peuvent se porter volontaires pour devenir des inspecteurs JACIE, s'ils répondent aux critères définis. Les inspecteurs potentiels doivent assister à la formation, passer un examen et agir en tant qu'observateurs au sein de l'équipe d'inspection en tant que stagiaires avant leur première inspection officielle JACIE. À mesure que le processus d'accréditation JACIE a évolué, les membres de l'équipe d'inspection se sont diversifiés pour inclure des infirmières en aphérèse et des responsables qualité expérimentés reconnaissant les composantes pluriprofessionnelles des programmes de greffe de CSH. Le processus d'accréditation surveille un système de management par la qualité (SMQ) établi. Par conséquent, les centres accrédités doivent faire une demande de ré-accréditation tous les 4 ans.

Depuis 2000, 508 programmes et sites de greffe dans 34 pays d'Europe et au-delà ont fait des demandes d'accréditation auprès du JACIE et 790 inspections (première et nouvelle accréditation) ont été effectuées. Trois cent soixante-huit demandeurs ont obtenu une accréditation au moins une fois et pratiquement tous les centres réitérent le processus après le premier cycle d'accréditation (rapport d'activité du JACIE 2021 <https://www.ebmt.org/annual-report-2020/jacie-activity-report-2020>).

En termes d'activité, l'année 2020 a été gravement affectée par la pandémie de Covid-19. À partir de la mi-mars 40 candidatures ont été reçues, 18 inspections ont été réalisées avant l'annulation des inspections sur site et 47 accréditations ont été attribuées.

Bien que l'objectif initial du programme d'accréditation ait été un processus volontaire, dans de nombreux pays, les systèmes de santé/commissionnaires ou les assurances maladie et les

autorités de banques de tissus considèrent de plus en plus l'accréditation JACIE comme importante et exigent l'accréditation pour permettre la réalisation de la procédure de greffe de CSH.

L'accréditation est le moyen par lequel un centre peut démontrer qu'il atteint un niveau de pratique requis conformément aux normes d'excellence convenues. Elle permet essentiellement à un centre de certifier qu'il gère un système de management par la qualité efficace. En outre, en raison de l'utilisation accrue de donneurs non apparentés provenant de différents pays, l'interaction et la collaboration entre les unités sont des éléments clés pour le succès de la greffe de cellules souches. L'accréditation JACIE est une garantie que le donneur et le produit cellulaire ont été traités selon des critères de sécurité spécifiques.

Un SMQ est un mécanisme pour :

- Veiller à ce que les procédures soient effectuées conformément aux normes convenues, avec l'ensemble des membres du personnel. Dans un programme de greffe de CSH, cela garantit que les installations cliniques, de prélèvement et de laboratoire travaillent toutes ensemble pour obtenir une excellente communication, des pratiques de travail communes efficaces, des procédures partagées, le cas échéant, augmentent les garanties d'amélioration des résultats pour les patients et l'utilisation de critères de donneurs internationaux pour les donneurs apparentés (Gratwohl et al. 2014 ; Anthias et al. 2015, 2016). Les infirmières ont joué avec succès un rôle dans l'amélioration des communications pour la mobilisation des donneurs, les prélèvements et la liaison avec le personnel de l'établissement de traitement.
- Suivre et surveiller les produits cellulaires recueillis pour la sécurité d'emploi et la viabilité à partir du moment du don jusqu'à la procédure d'administration. Les dossiers médicaux des patients doivent inclure non seulement les informations relatives à la date et à l'heure du prélèvement, mais également le volume de produit collecté, le type et le volume de citrate, et l'identification du produit. Un journal de transport sera nécessaire pour assurer la traçabilité de tous les produits, du prélèvement au traitement, puis à l'administration clinique.
- Identifier les erreurs et les incidents qui peuvent être examinés et les actions correctives à mettre en œuvre et permettre la mise en place d'un

plan d'action pour minimiser la récurrence de l'erreur.

- Formaliser la formation et les compétences.
- Identifier clairement les rôles et responsabilités de tout le personnel travaillant au sein de l'équipe de greffe ou avec des agences externes (services de soins, de collecte, de traitement et de soutien ; services de soins intensifs, de radiothérapie, services de nettoyage et de transport, laboratoires et panels de donneurs).
- Passer régulièrement en revue la documentation pour prouver que les normes ont atteint la conformité.

1.2 Préparation pour l'accréditation JACIE

1.2.1 Considérations

Les normes JACIE définissent un critère minimum de ressources nécessaires pour une livraison sûre du service de thérapie cellulaire. Les normes exigent par exemple des ressources humaines en matière de gestion de la qualité, de gestion des données et de personnel clinique, comme un pharmacien, un diététicien et un travailleur social dédiés, dans le cadre de l'infrastructure. Par conséquent, il est important que le centre dispose d'aménagements formels pour respecter ces normes spécifiques et cela peut parfois nécessiter des ressources supplémentaires. Tout aménagement doit être formalisé dans le cadre du SMQ pour obtenir l'accréditation.

Un programme de greffe clinique peut demander une accréditation seule ou en conjonction avec les sites de prélèvement et de traitement associés. Le JACIE permet une accréditation autonome pour des sites indépendants. Il y aura de nombreux sites de traitement qui sont indépendants des équipes de greffe clinique et qui peuvent être responsables des prélèvements de produits d'aphérèse. Dans ce cas, le site de traitement et l'établissement clinique ont le choix du type d'accréditation. Ils peuvent décider de demander une accréditation séparée ou conjointe. Cependant, afin d'obtenir l'accréditation JACIE, il est important que le SMQ décrive les processus de communication entre tous les sites impliqués et fournisse la preuve de l'existence de communications, par ex. les comptes rendus des réunions hebdomadaires, mensuelles et annuelles doivent inclure les noms

des participants, en partageant les preuves de prise de greffe et les événements indésirables. Il est important de se rappeler qu'un établissement de soins doit utiliser un site d'aphérèse et de traitement accrédité par JACIE. De même, un établissement d'aphérèse doit utiliser un établissement de traitement accrédité avant que les établissements cliniques et d'aphérèse puissent recevoir l'accréditation JACIE.

1.2.2 Mise en œuvre d'un système de management par la qualité

La greffe de CSH est une procédure à haut contenu technologique, qui nécessite une attention particulière envers les patients/donneurs susceptibles de présenter des facteurs cliniques problématiques, et également envers des procédures de laboratoire sophistiquées liées au prélèvement, à la manipulation, à la cryoconservation et à la l'utilisation de produits de thérapie cellulaire. L'amélioration continue de la technologie des cellules souches exige que toutes les procédures concernant la greffe de CSH soient garanties par la définition de normes qualitatives reconnues par les associations scientifiques et les organisations internationales. Pour le prélèvement, le traitement et la greffe de CSH, il existe des procédures normalisées qui nécessitent des connaissances cliniques, hématologiques et de laboratoire spécifiques, et des contrôles de qualité stricts concernant tous les processus, du prélèvement cellulaire à la manipulation, en passant par l'administration du produit recueilli. Le prélèvement, le traitement, la conservation et la greffe de cellules souches doivent être effectués de manière hautement réglementée afin de garantir à la fois la sécurité et l'efficacité clinique. En outre, ces dernières années, des cellules effectrices de l'immunité (CEI) ont été introduites dans la pratique clinique et avec elles leurs défis variés en matière de méthodes de fabrication, d'indications cliniques, de sécurité d'emploi, et de toxicité. (Pour plus d'informations, veuillez consulter le Chapitre 7).

Par conséquent, l'assurance qualité est un sujet très important à tous les niveaux d'un programme de thérapie cellulaire et de greffe de cellules souches hématopoïétiques, y compris des procédures de soins infirmiers robustes comme par exemple l'administration d'une chimiothérapie, l'utilisation de facteurs de croissances permettant la mobilisation des cellules souches et du

prélèvement de matériel cellulaire.

La mise en place d'un SMQ résulte de la nécessité de développer un système approprié pour optimiser la qualité du service offert par une unité de greffe de cellules souches, dans un contexte général d'amélioration de la qualité des soins de santé. Un SMQ est un outil qui peut être utilisé pour identifier rapidement les erreurs ou les accidents et les résoudre afin de minimiser le risque de répétition. Un SMQ aide à la formation et identifie clairement les rôles et responsabilités de tout le personnel (Cornish 2008 ; Caunday et al. 2009).

En 1966, Avedis Donabedian a rédigé un article intitulé « Evaluating the Quality of Medical Care » (Évaluation de la qualité des soins médicaux), dans lequel les concepts de structure, de processus et de résultat dans les soins de santé ont été présentés. La structure comprend non seulement les aspects physiques dans lesquels les soins sont prodigués, mais également les ressources et outils à la disposition de l'équipe soignante et de la direction et du personnel. Le processus est la façon dont le système de santé et le patient interagissent. Le résultat inclut l'effet des soins sur les maladies et leur prévention, tels que le taux de mortalité, le taux d'erreur et la qualité de vie (Samson et al. 2007).

Dans les années 1950, Edwards Deming a introduit le cycle de planification-réalisation-vérification-action (planification-do-check-act, PDCA), une méthode itérative de gestion en quatre étapes, utilisée pour la mise en œuvre et l'amélioration des processus et des produits, également appelée planification-réalisation-étude-action (planification-do-study-act, PDSA). Il a également souligné l'importance de contextualiser les problèmes dans leur système, ainsi la plupart des erreurs n'étaient pas la faute du travailleur (Samson et al. 2007).

L'objectif principal des normes JACIE est de promouvoir des pratiques médicales et de laboratoire de qualité dans le cadre de la greffe de CSH ainsi que d'autres produits de thérapies cellulaires ; par conséquent, des normes spécifiques de gestion de la qualité figurent dans le manuel FACT-JACIE (établissement clinique B04, établissement de prélèvement de moelle osseuse CM04, établissement de prélèvement par aphaérèse C04, établissement de traitement D04).

Le management par la qualité est la gestion des activités impliquées dans l'évaluation, la garantie et le contrôle qui tentent d'améliorer la qualité des soins directs au patient, des produits et activités de thérapie cellulaire.

Un SMQ pourrait être mis en œuvre en appliquant le cycle PDCA pour la gestion et l'amélioration continue des processus et des produits.

- **PLANIFICATION** signifie établir les objectifs et les processus nécessaires au centre. Cela signifie qu'il faut définir le champ d'application du SMQ et d'y identifier les processus les plus importants, les personnels impliqués dans ceux-ci et les faire participer à la définition des objectifs à utiliser pour mesurer la qualité du processus. S'assurer que tous les membres du personnel savent comment ils peuvent contribuer à atteindre la performance requise.

Un aspect important à prendre en compte lors de la mise en œuvre d'un SMQ est l'organisation et l'interaction entre les différents sites (clinique, de prélèvement et de traitement). Le Programme doit inclure un organigramme des fonctions, en tenant compte du personnel clinique, de collecte et de traitement, en particulier pour les tâches qui sont essentielles pour assurer la qualité du produit ou du service. Des plans de formation doivent être définis et mis en place. La documentation peut être affichée sous divers formats (descriptions de poste, dossiers de formation, certificats de qualification, recyclage de formation).

Un système documentaire doit être mis en œuvre pour répondre à plusieurs objectifs dans le cadre du programme de gestion de la qualité. Ils fournissent des instructions sur :

- Les activités, les procédures et les modes opératoires contrôlant les différentes étapes des activités.
- Le contrôle qualité et la traçabilité des produits, des donneurs et des patients.

Le manuel de gestion de la qualité doit être l'un des premiers documents élaborés lors de la préparation de l'accréditation JACIE. Le centre doit disposer d'une procédure décrivant la méthode de création, d'approbation, de mise en œuvre et de mise à jour des procédures (connue sous le nom de « Cartographie des processus »). Les protocoles cliniques, de prélèvement ou les méthodes de laboratoire doivent être traduits en procédures écrites, sous format papier ou électronique, et être facilement accessibles au personnel. L'objectif du contrôle des documents est de s'assurer que les documents approuvés sont ceux utilisés.

Depuis la 6e édition des normes FACT-JACIE, des exigences plus spécifiques pour les études de validation et de qualification ont été définies, et le concept d'évaluation des risques a été mis en œuvre.

La validation est une preuve documentée que la performance d'un processus spécifique répond aux exigences de l'application prévue. Par exemple, la procédure de décongélation des cellules congelées doit être évaluée, car il existe un risque de contamination et de perte des cellules pendant le processus de décongélation. Un contrôle de décongélation, sur trois procédures, pourrait être réalisé afin d'évaluer si ces critères permettraient de valider le procédé.

La qualification est la preuve documentée que l'équipement/le site/le service répond aux exigences spécifiques de l'utilisateur, fonctionne correctement et produit les résultats attendus. Par exemple la « boîte de transport à sec Dry-shipper utilisée pour le transport des cellules souches hématopoïétiques congelées doit être validée pour le contrôle de la température ».

Pendant la phase de mise en œuvre, la gestion des risques doit faire partie intégrante du processus de gestion de la qualité, afin de minimiser les risques pour les processus, les patients et le personnel.

Dans la 8e édition des normes, des normes plus générales ont été ajoutées pour répondre aux exigences du programme de gestion des risques pour les programmes cliniques utilisant des produits de thérapie cellulaire sous licence (ou approuvés par un organisme réglementaire équivalent).

La gestion des risques n'est pas un nouveau savoir, même dans le domaine des soins de santé. Le risque est défini comme un « *effet de l'incertitude sur les objectifs* » (ISO 31000: 2009), et il existe de nombreuses approches différentes pour classer et gérer les risques. De plus, un risque peut avoir non seulement un impact négatif, comme une menace, mais il peut aussi être une « opportunité » avec une influence positive.

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation du risque, telles que l'analyse des événements indésirables et de leurs effets (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) ou l'analyse événements indésirables, de leurs effets et de leur criticité (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis, FMECA), les méthodes d'évaluation des mécanismes de défaillance potentiels et leur impact sur le système, en identifiant les points de défaillance uniques.

- **RÉALISATION** signifie mettre en œuvre le plan, exécuter le processus et poursuivre les activités. Une fois le programme établi et le personnel formé, les activités et le plan qualité doivent être maintenus, à travers le système documentaire et les ressources disponibles. Les procédures et modes opératoires pourraient être révisées, des programmes de formation mis en œuvre et l'analyse des résultats de l'efficacité du produit de thérapie cellulaire examinée pour vérifier que les processus utilisés fournissent un produit sûr et efficace.
- La **VÉRIFICATION** consiste à mesurer les résultats et à les comparer aux résultats ou objectifs attendus définis par le plan. Les audits représentent l'une des principales activités de cette étape et doivent être documentés, une inspection indépendante et un examen rétrospectif des activités pour déterminer si elles sont effectuées conformément à la procédure écrite et aux critères d'évaluation spécifiés. Ils doivent être menés pour s'assurer que le SMQ fonctionne efficacement et pour identifier les tendances et les problèmes récurrents dans tous les aspects du programme. De plus, le programme de greffe doit gérer les erreurs, accidents, déviations, réactions indésirables, réclamations et surveiller les activités, processus et produits à l'aide d'indicateurs mesurables (Harolds 2015).
- Enfin, l'**ACTION** vise à améliorer le SMQ en fonction des résultats des étapes précédentes. Une enquête sur les erreurs et indicateurs et la mise en œuvre de stratégies correctives ou d'amélioration sont entreprises et surveillées avec une évaluation de suivi pour déterminer l'efficacité du changement.

Les données montrées par Gratwohl et ses collègues (Gratwohl et al. 2014) démontrent que l'utilisation en clinique d'un système de management par la qualité est associée à une meilleure survie des patients subissant une greffe de CSH allogénique.

La GMO est un domaine en évolution rapide, impliquant au cours des dernières années non seulement les cellules souches périphériques et de la moelle osseuse, mais également de nombreux autres traitements cellulaires, immunitaires et cytotoxiques (par exemple, les thérapies CAR-T). L'application des normes JACIE est un excellent exemple pour les systèmes de qualité clinique dans d'autres spécialités (Snowden et al. 2017).

1.3 Le processus d'accréditation JACIE

1.3.1 Commencer à travailler avec les normes

Le processus d'accréditation JACIE commence lorsque le centre de greffe, avec le soutien de l'équipe de direction de l'hôpital (un élément clé afin d'assurer la mise à disposition des ressources nécessaires pour mettre en œuvre avec succès le processus d'accréditation JACIE), accepte de commencer à travailler conformément aux normes JACIE.

Il est important de recueillir toutes les informations nécessaires avant de commencer le parcours d'accréditation JACIE. Lisez d'abord les normes JACIE, accédez aux guides, aux manuels et à la documentation de soutien sur le site Web de l'EBMT (www.ebmt.org/jacie-accréditation). Puis commencez à remplir la liste de contrôle d'inspection JACIE en tant qu'outil d'auto-évaluation. Ce document contient toutes les normes JACIE et aidera le centre à établir son niveau de conformité par rapport à chaque norme et à identifier les travaux supplémentaires nécessaires afin d'obtenir l'accréditation. En outre, la liste de contrôle est l'outil pivot utilisé en continu tout au long du processus d'accréditation JACIE, jusqu'à ce que l'accréditation JACIE ait été attribuée.

1.3.2 Demande d'accréditation JACIE

Lorsque le demandeur a établi un SMQ mature, c.-à-d. qu'il est en place et opérationnel depuis au moins un an, une auto-évaluation des normes a été effectuée et montre un pourcentage élevé de conformité, le centre peut officiellement postuler à l'accréditation JACIE. Le formulaire de demande et la liste de contrôle d'inspection doivent être remplis en anglais et soumis au Bureau JACIE où l'équipe JACIE examinera et approuvera le formulaire de demande, en finalisant cette partie du processus avec la signature de l'accord d'accréditation par le centre.

Une fois la demande approuvée, le demandeur devra fournir la documentation de pré-audit au Bureau JACIE. L'équipe JACIE et les inspecteurs détermineront que tous les documents requis ont été correctement soumis. Les documents peuvent être fournis dans la langue du centre/demandeur ; cependant, dans certains cas exceptionnels, une

traduction en anglais de certains documents clés sera demandée. Le document de pré-audit comprend la documentation pertinente pour tous les domaines du programme de greffe de cellules souches, tels que la documentation du personnel, les informations sur le consentement du donneur, les étiquettes et le résumé des activités SMQ (Plan de gestion de la qualité, rapport d'audit, politiques) et autres.

1.3.3 Organiser la date d'inspection

Le Bureau JACIE commencera le processus pour attribuer une date d'inspection et l'équipe d'inspection, une fois que tous les documents et l'accord auront été complétés et approuvés. L'équipe d'inspection sera généralement composée d'un inspecteur par site à inspecter, plus un inspecteur de la gestion de la qualité. Par exemple, si le demandeur a postulé pour l'accréditation d'une unité clinique adulte, de prélèvement de moelle osseuse et d'aphérèse, l'équipe d'inspection sera composée d'experts dans chacun des domaines suivants : clinique, aphérèse, traitement et gestion de la qualité (l'inspecteur clinique sera responsable des installations cliniques et de prélèvement de moelle osseuse). Les inspecteurs sont sélectionnés en fonction de leur domaine d'expertise : clinique, aphérèse, traitement et gestion de la qualité. Par exemple, un clinicien inspectera l'unité clinique. Si une unité pédiatrique fait partie de l'inspection, un pédiatre sera affecté. Lorsqu'il y a plus d'un site par zone, par exemple, deux unités d'aphérèse, un inspecteur de prélèvement supplémentaire sera inclus dans l'équipe d'inspection.

Le demandeur sera invité à consulter la liste des inspecteurs de JACIE, disponible sur le site Internet de l'EBMT, et à informer le Bureau JACIE s'il y a des inspecteurs qu'ils préféreraient ne *pas* voir participer à leur inspection, en raison d'un conflit d'intérêts. Bien que l'objectif soit de réaliser l'inspection dans la langue du centre, les inspecteurs travaillent à l'international, il n'est donc pas rare qu'une partie de l'inspection soit effectuée en anglais. Si l'inspection est réalisée en anglais, les coordinateurs JACIE travailleront avec le centre pour organiser la mise en place

d'assistants/interprète auprès de l'équipe d'inspection ainsi que pour offrir une remise au centre pour la traduction de certains documents.

1.3.4 L'inspection

L'inspection se déroulera sur une période de 1 à 2 jours et constitue un examen approfondi de tous les aspects du programme. L'inspecteur utilisera la liste de contrôle d'inspection préalablement complétée par le demandeur pour évaluer la conformité du centre aux normes.

L'inspection est généralement divisée en plusieurs parties :

- Réunion d'introduction par le directeur du programme et l'équipe d'inspection avec l'ensemble du personnel du programme.
- Visite des locaux et observation des procédures (ou procédures simulées).
- Revue de la documentation.
- Entretiens avec le personnel.
- Réunion de clôture avec le directeur du programme.
- Réunion de clôture résumant les résultats de l'inspection avec l'équipe de greffe.

1.3.5 Le rapport d'inspection

Après l'inspection, les inspecteurs soumettent leur rapport écrit complété et leur liste de contrôle d'inspection au bureau JACIE. Le rapport d'inspection est un élément fondamental du processus d'accréditation. Le rapport sera préparé et présenté au Comité d'accréditation du JACIE par les Coordinateurs du JACIE.

Le Comité d'accréditation est un groupe d'experts de tous les domaines de la greffe de cellules souches (clinique, collecte, traitement et gestion de la qualité) qui discutent de chaque rapport individuel et déterminent les actions correctives requises pour obtenir l'accréditation. Gardez à l'esprit que, bien que la tâche des inspecteurs soit d'*identifier les* domaines de non-conformité, c'est le Comité d'accréditation JACIE qui détermine quelles actions correctives, le cas échéant, doivent être effectuées.

1.3.6 Action corrective et attribution d'accréditation

Un pourcentage élevé de toutes les inspections révèle au moins quelques insuffisances et le degré de d'insuffisance identifié est plus ou moins grave. Dans la plupart des cas, les preuves documentaires des actions correctives peuvent être soumises par voie électronique. Cependant, si les insuffisances sont considérées comme représentant un risque pour les patients, les donneurs ou le personnel, une réinspection ciblée sera nécessaire avant que l'accréditation ne puisse être accordée.

Les centres ont droit à une période pouvant aller jusqu'à 9 mois pour mettre en œuvre et soumettre les preuves des actions correctives au Bureau JACIE. La même équipe d'inspecteurs examinera et évaluera l'adéquation des actions correctives apportées par le centre. Une fois que les inspecteurs sont satisfaits que tous les points ont été résolus, avec l'approbation du Comité d'accréditation de JACIE, le demandeur se verra accorder une accréditation pour une période de 4 ans, sous réserve d'un audit intermédiaire documentaire à la fin de la deuxième année.

1.3.7 Post-accréditation JACIE

L'inspection est la partie la plus visible du processus d'accréditation JACIE. La partie la plus difficile, une fois l'accréditation accordée, est le maintien de l'accréditation. Au cours de la deuxième année d'accréditation, l'audit intermédiaire devra être réalisé et si le système n'a pas été maintenu, le travail acharné investi pour obtenir l'accréditation deviendra nul et les centres risquent de devoir recommencer dès le début du processus lors de la demande de réaccréditation.

Le Comité JACIE met en garde contre le non-respect des normes ou l'échec du maintien du SMQ entre les inspections. Les centres qui ne parviennent pas à maintenir leur SMQ en raison d'un manque d'engagement ou qui laissent leur système se détériorer peuvent découvrir que des normes qui étaient conformes lors de l'inspection initiale sont devenues partiellement conformes ou non conformes lors de l'inspection suivante. Par exemple, les inspecteurs peuvent identifier des manquements en matière de révision de la documentation, de réalisation d'audits et de maintien

des compétences en raison du manque de preuves disponibles au cours du cycle d'accréditation.

Le processus d'accréditation décrit ci-dessus correspond à l'accréditation JACIE basée sur une inspection sur site. Le JACIE offre également une accréditation basée sur une inspection à distance en adaptant le format d'inspection actuel sur site. Le format des inspections à distance est conçu pour imiter autant que possible le processus d'accréditation sur site par vidéoconférence et appuyé par le visionnage en direct des installations et/ou la visite vidéo pré-enregistrée.

De plus amples informations concernant le processus d'accréditation JACIE sont disponibles dans le document intitulé « Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide » (Gestion de la qualité et accréditation dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire : le guide du JACIE), disponible sur le site Internet de l'EBMT (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-03/The-JACIE-Guide.pdf>).

1.4 Normes JACIE qui affectent les soins infirmiers : Clinique et prélèvement

Les normes JACIE sont divisées en sections : clinique et donneur (B), prélèvement de moelle osseuse (CM), produits d'aphérese (C) et laboratoire (D). Un grand nombre de ces normes sont partagées au sein de chaque site, le cas échéant (Tableau 1.1), les normes de gestion de la qualité se trouvant dans toutes les sections.

Il n'est pas possible de décrire, dans ce chapitre, toutes les actions et preuves requises pour satisfaire à une conformité totale pour toutes les normes publiées dans la dernière édition des normes FACT-JACIE ; par conséquent, dans les Tableaux 1.2, 1.3 et 1.4, il existe des exemples de normes, de conformité et de commentaires appropriés qui ont des implications pour les infirmières.

Il est important que l'équipe de soins infirmiers s'approprie les normes pertinentes et s'efforce d'atteindre une conformité totale tout en étant consciente des autres normes qui ont des implications pour les infirmières ou les soins infirmiers (Tableau 1.5).

Tableau 1.1 F Normes d'accréditation ACT-JACIE pour la thérapie cellulaire hématopoïétique (8ème édition) GESTION DE LA QUALITÉ

NORMES DU PROGRAMME CLINIQUE	NORMES DES SITES DE MOELLE OSSEUSE	NORMES DES SITES DE PRÉLÈVEMENT	NORMES DES SITES DE TRAITEMENT
PARTIE B	PARTIE CM	PARTIE C	PARTIE D
B1 Généralités	CM1 Généralités	C1 Généralités	D1 Généralités
B2 Unité Clinique	CM2 Unité Clinique	CM2 Site de prélèvement par aphérèse	D2 Site de traitement
B3 Personnel	CM3 Personnel	C3 Personnel	D3 Personnel
B4 Gestion de la qualité	B4 Gestion de la qualité	C4 Gestion de la qualité	D4 Gestion de la qualité
B5 Politiques et procédures	CM5 Politiques et procédures	C5 Politiques et procédures	D5 Politiques et procédures
B6 Sélection, évaluation et prise en charge des donneurs allogéniques et autologues	CM6 Évaluation et prise en charge de la sélection des donneurs allogéniques et autologues	C6 Évaluation et prise en charge de la sélection des donneurs allogéniques et autologues	D6 Équipement, fournitures et réactifs
B7 Soins du destinataire	CM7 Codage et étiquetage des produits de thérapie cellulaire	C7 Codage et étiquetage des produits de thérapie cellulaire	D7 Codage et étiquetage des produits de thérapie cellulaire
B8 Recherche clinique	CM8 Contrôle de processus	CM8 Contrôles de processus	CD8 Contrôles de processus
B9 Gestion des données	CM9 Stockage	C9 Stockage des produits de thérapie cellulaire	D9 Stockage des produits de thérapie cellulaire
B10 Enregistrements	CM10 Transport et expédition du produit de thérapie cellulaire	C10 Transport et expédition du produit de thérapie cellulaire	D10 Transport et expédition du produit de thérapie cellulaire
	CM11 Enregistrements	C11 Enregistrements	D11 Réception des produits de thérapie cellulaire
	CM12 Distribution directe au programme clinique	C12 Distribution directe au programme clinique	D12 Élimination
			D13 Enregistrements

Tableau 1.2 Exemples « non conformes » aux normes cliniques (Normes d'accréditation de la thérapie cellulaire hématopoïétique FACT-JACIE : (dans les éditions précédentes des normes JACIE))

B.3.7 C3	PERSONNEL INFIRMIER	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	COMMENTAIRE
	Norme		6e éd. Normes JACIE	Normes de la 7e édition
C3.4.1	Le nombre de membres du personnel de collecte formés doit être adéquat pour le nombre de procédures effectuées et doit inclure au moins une personne formée désignée avec un remplaçant formé identifié pour maintenir une couverture suffisante.	Partiellement conforme	Pas de plan alternatif pour poursuivre le service dans le cas rare où un membre d'une petite équipe nécessite une absence à long terme.	Continue à être un problème dans 27 % (3 sur 11) des rapports de collecte initiale
B.3.7.1	Le Programme clinique doit avoir du personnel infirmier officiellement formé et expérimenté dans la prise en charge des patients recevant une thérapie cellulaire.	Partiellement conforme	Aucune preuve de formation officielle dans le cadre de la greffe	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique
B.3.7.2	Les programmes cliniques traitant les patients pédiatriques doivent compter sur du personnel infirmier officiellement formé et expérimenté dans la prise en charge des patients pédiatriques recevant une thérapie cellulaire.	Partiellement conforme	Les infirmières sont qualifiées en pédiatrie, mais n'apportent pas de preuve de formation officielle dans le cadre de la greffe	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique

(suite)

Tableau 1.2 (suite)

B.3.7 C3	PERSONNEL INFIRMIER	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	COMMENTAIRE
B.3.7.3	<i>Les infirmières doivent avoir reçu une formation spécifique et maintenir leur maîtrise des compétences liées à la greffe qu'elles pratiquent régulièrement, notamment :</i>			
B.3.7.3.3	Administration de produits sanguins labiles, de facteurs de croissance, de produits de thérapie cellulaire et d'autres traitements de support.	Partiellement conforme	La politique de l'hôpital n'inclut pas l'administration de produits cellulaires ; par conséquent, une politique pour l'administration de produits cellulaires est requise. Cette politique peut ensuite être utilisée pour la formation et le test des compétences	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique
B.3.7.3.6	Soins palliatifs et de fin de vie.	Non conforme	Pas de formation	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique
B.3.7.4	Des politiques écrites doivent être en place pour toutes les procédures de soins infirmiers pertinentes, y compris, mais sans s'y limiter :			
B.3.7.4.1	Soins aux patients immunodéprimés.	Partiellement conforme	La politique de l'hôpital utilisée n'inclut pas le patient greffé gravement compromis, par conséquent une politique ou une procédure est requise	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique
B.3.7.4.3	Administration de produits de thérapie cellulaire.	Partiellement conforme	La Procédure/ Mode opératoire n'inclut pas l'administration des lymphocytes du donneur	15 % (5 rapports de ré-accréditation sur 34) n'avaient pas reçu de formation officielle à l'administration des greffes (y compris les produits contenant du DMSO ou les cellules effectrices de l'immunité OU aucune documentation spéciale du processus de perfusion)
B.3.7.6	Le ratio infirmière/patient doit être satisfaisant pour gérer la gravité de l'état clinique des patients.	Partiellement conforme	Au cours des discussions avec le personnel infirmier, une procédure informelle semble être en place pour augmenter le nombre de personnel infirmier lorsque cela est nécessaire. Une procédure formelle doit être rédigée	Résolu dans les 8 rapports initiaux et 34 rapports de réaccréditation clinique

Tableau 1.3 Exemples « non conformes » aux normes de gestion de la qualité pour les sites cliniques et d'aphérèse (Normes d'accréditation de la thérapie cellulaire hématopoïétique FACT-JACIE : (dans les éditions précédentes des normes JACIE))

B.4	GESTION DE LA QUALITÉ	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
	Norme		6e éd. Normes JACIE	7e éd. Normes JACIE
B.4.4	Le plan de gestion de la qualité doit inclure, ou résumer et référencer, les procédures et modes opératoires qui répondent aux exigences du personnel pour chaque poste clé du programme clinique. Les exigences du personnel doivent inclure au minimum :			
B.4.4.1 C.4.4.1	Une description de poste actuelle pour tout le personnel.	Partiellement conforme	Description de poste non disponible pour tous les grades/rôles de soins infirmiers	Le manque de preuves reste un problème dans 9 % des rapports de ré-accréditation (3 rapports sur 34). Pas un problème dans les 6 rapports initiaux.
B.4.4.2 C.4.4.2	Un système pour documenter les éléments suivants pour tout le personnel :			
B.4.4.2.2 C.4.4.2.2	Accompagnement des nouveaux arrivants employés.	Partiellement conforme	Programme d'accompagnement en place, mais aucune preuve que l'infirmière Smyth (qui n'a travaillé dans le service que pendant 3 mois) a participé à ce programme.	Le manque de preuves reste un problème dans 6 % des rapports de ré-accréditation (2 rapports sur 34) et non un problème dans les 6 rapports initiaux.
B.4.4.2.3 C.4.4.2.3	Formation initiale et recyclage de formation lorsque cela est approprié pour toutes les procédures effectuées.	Partiellement conforme	Aucune preuve d'un recyclage de formation pour l'infirmière X qui est revenue d'une absence à long terme.	Pas encore complètement résolu dans les rapports de ré-accréditation ou les rapports initiaux. (1 rapport de ré-accréditation sur 34 et 1 rapport initial sur 6 n'avaient pas de preuves).
B.4.4.2.5 C.4.4.2.5	Validation des compétences au moins une fois par an.	Partiellement conforme	Tous les membres du personnel infirmier n'apportent pas tous la preuve que les compétences sont validées chaque année	Le manque de preuves reste un problème dans 23 % des rapports de ré-accréditation (8 rapports sur 34). Pas un problème dans les 6 rapports initiaux.
B.4.4.2.6 C.4.4.2.6	Formation continue.	Partiellement conforme	Programme de formation en place mais pas de liste de présence pour chaque activité de formation.	Pas complètement résolu. Le manque de preuves se poursuit dans 6 % des rapports de ré-accréditation (2 rapports sur 34) et dans 2 % des rapports initiaux (1 rapport sur 6)
B.4.8.3	Les audits doivent inclure, au minimum :			
B.4.8.3.3	Audit annuel de vérification du médicament de chimiothérapie et de la dose par rapport au système de prescription et au protocole.	Non conforme	Non réalisé	Le manque de preuves ou la norme qui n'est pas effectuée continue d'être un problème dans 47 % des rapports de ré-accréditation (16 rapports sur 34) et un problème dans 50 % des rapports initiaux. (3 rapports sur 6)

(suite)

Tableau 1.3 (suite)

B.4	GESTION DE LA QUALITÉ	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
B.4.11	Le plan de gestion de la qualité comprend, ou résume et mentionne, les politiques et procédures de suivi et de traçabilité des produits de thérapie cellulaire qui permettent le suivi depuis le donneur jusqu'au receveur ou à l'élimination finale et le suivi depuis le receveur ou l'élimination finale jusqu'au donneur.	Partiellement conforme	Les procédures et modes opératoires sont inclus dans le SMQ. Le personnel ne remplit pas les formulaires de suivi	
C.4.11				

Tableau 1.4 Exemples « non conformes » aux normes de la procédures et modes opératoires pour les sites cliniques et d'aphérèse (Normes d'accréditation de la thérapie cellulaire hématopoïétique FACT-JACIE : (dans les éditions précédentes des normes JACIE))

B.5. C5	PROCÉDURES ET MODES OPÉRATOIRES	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
			6e éd. Normes JACIE	7e éd. Normes JACIE
B.5.1 C.5.1	Le Programme clinique doit établir et maintenir des procédures et modes opératoires traitant des aspects critiques des opérations et de la gestion en plus de ceux requis dans B4. Ces documents doivent inclure tous les éléments requis par ces normes et doivent traiter au minimum :			
C5.1.6	Administration de produits sanguins	Non conforme	Pas un problème	17 % (5 sur 29) des rapports de réaccréditation et 54 % (6 sur 11) des rapports initiaux ont été retrouvés non conformes par exemple la politique n'étant pas disponible dans le site de collecte OU les procédures et modes opératoires répondent aux normes JACIE mais il n'y a pas de référence aux critères d'évaluation acceptables et/ou à la gamme des résultats attendus dans la procédure
B.5.1.8	Administration de CSH et d'autres produits de thérapie cellulaire, y compris les produits à libération exceptionnelle	Partiellement conforme	La procédure n'a pas été mise à jour pour inclure le sang placentaire	Résolu pour les rapports initiaux et de ré-accréditation
C6.1.7 C5.1.8	Étiquetage (y compris les formulaires et échantillons associés)	Partiellement conforme	La procédure d'étiquetage doit afficher plus de détails concernant les rôles du médecin et du personnel infirmier impliqués dans les opérations d'étiquetage	Reste un problème dans 54 % des rapports initiaux (6 rapports sur 11) Le site de traitement est souvent responsable de l'étiquetage. (1) la procédure n'est pas disponible dans le site de collecte. (2) les terminologies standard ISBT 128 pour le code produit ou Eurocode n'est pas utilisée.
C.5.1.14	Fonctionnement, maintenance et suivi des équipements y compris les actions correctives en cas de défaillance.	Partiellement conforme	Aucune preuve de rapports de maintenance	Résolu dans le rapport de réaccréditation. 27 % (3 sur 11) des rapports initiaux ne présentaient aucune preuve ou n'avaient aucune action corrective documentée en cas de défaillance de l'équipement

Tableau 1.4 (suite)

B.5. C5	PROCÉDURES ET MODES OPÉRATOIRES	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
C5.5.5	La formation du personnel et, le cas échéant, les compétences doivent être documentées avant d'exécuter une nouvelle procédure opérationnelle standard ou une procédure révisée	Non conforme	Manque de preuves	7 % (2 sur 29) des rapports de ré-accréditation et 27 % (3 sur 11) des rapports initiaux n'avaient aucune preuve documentée de cette norme
B7	Soins du patient receveur			
B.7.4.4	Avant l'administration du conditionnement, une (1) personne qualifiée utilisant un processus validé ou deux (2) personnes qualifiées doivent vérifier et documenter le médicament, la dose dans la poche ou la pilule par rapport à la prescription et au protocole, ainsi que l'identité du patient qui reçoit le traitement.	Non conforme	Pas de preuve que deux personnes vérifient le médicament.	Résolu dans les rapports initiaux, mais reste un léger problème dans 3 % (2 sur 34) des rapports de réaccréditation
B.7.6	Il existe une politique concernant l'administration sûre des produits de thérapie cellulaire.	Partiellement conforme	La politique n'a pas été mise à jour pour inclure le sang placentaire	15 % (5 sur 34) des rapports de réaccréditation sont non-conformes en raison de la non-disponibilité de la politique dans l'établissement de soins ambulatoires ou du manque de détails de la politique
B.7.6.4	Deux (2) personnes qualifiées vérifieront l'identité du destinataire et du produit et l'ordre d'administration avant l'administration du produit de thérapie cellulaire.	Non conforme	Aucune preuve que deux personnes vérifient le médicament	Reste un problème pour 33 % (2 sur 6) des rapports initiaux
B.7.6.6	L'identifiant unique du produit de thérapie cellulaire administré, les heures de début et de fin de l'administration et tout événement indésirable lié à l'administration sont consignés dans le dossier médical du receveur.	Partiellement conforme	Aucune preuve des heures de début et de fin du produit perfusé écrite dans les notes médicales du receveur	Aucun problème pour les rapports initiaux. Dans les rapports de ré-accréditation, il reste un léger problème dans 6 % (2 sur 34) des rapports non conformes

Tableau 1.5 Exemples « non conformes » aux normes de contrôle du processus pour les sites d'aphérèse (Normes d'accréditation de la thérapie cellulaire hématopoïétique FACT-JACIE : (dans les éditions précédentes des normes JACIE))

C.08	CONTRÔLES DES PROCESSUS	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
			6e éd. Normes JACIE	7e éd. Normes JACIE
C8.1	La collecte des produits de thérapie cellulaire doit être effectuée conformément aux procédures écrites.	Non conforme	Pas un problème	10 % (3 sur 29) des rapports de ré-accréditation ont été identifiés comme n'effectuant pas toutes les procédures mentionnées dans la procédure. Par exemple, l'étalonnage doit être vérifié après 5 procédures. 27 % (3 sur 11) des rapports initiaux n'avaient aucune preuve que cette norme avait été suivie

(suite)

Tableau 1.5 (suite)

C.08	CONTRÔLES DE PROCESSUS	CONFORMITÉ	COMMENTAIRE	
C8.2.2	Chaque matériel et réactif utilisé pour collecter des produits de thérapie cellulaire doit être examiné visuellement à la réception et avant utilisation pour vérifier qu'il n'est pas endommagé et qu'il ne présente pas de signes de contamination.	Partiellement conforme	Pas un problème	Manque de preuves indiquant que des contrôles visuels ont été effectués dans 14 % (4 sur 29) des cas de réaccréditation et dans 18 % (2 sur 11) des cas initiaux
C.8.10.1	L'adéquation de la mise en place de la ligne centrale doit être vérifiée par l'établissement de prélèvement par aphérèse avant de commencer la procédure de prélèvement.	Partiellement conforme	Aucune preuve que cette norme est effectuée	10 % (3 sur 29) des rapports de ré-accréditation n'ont pas pu démontrer que cette norme a été réalisée
C.8.11	L'administration de facteurs de croissance doit se faire sous la supervision d'un professionnel de santé agréé expérimenté dans l'administration et la prise en charge des complications chez les personnes recevant ces agents.	Partiellement conforme	Les responsabilités en matière d'administration des facteurs de croissance doivent être clairement définies dans les procédures appropriées, en particulier pour les donneurs qui bénéficient d'une prise en soins partagées.	Semble avoir été résolu dans les rapports de ré-accréditation et les rapports initiaux. Bien qu'il ait été noté dans un rapport initial que les résultats d'un donneur allogénique n'ont pas été révisés.
C.8.12.1	Les méthodes de collecte doivent inclure un processus de contrôle et de surveillance de la collecte des produits de thérapie cellulaire pour confirmer qu'ils répondent aux exigences de distributions prédéterminées.	Partiellement conforme	Les critères de prélèvement des CSH-A doivent être définis avec les plages de résultats attendus concernant les caractéristiques des produits des CSH	Continu d'être un problème dans une minorité de rapports. 18 % (2 sur 11) des rapports initiaux et 7 % (2 sur 29) des rapports de réaccréditation ont indiqué que les critères de libération ne sont pas clairement définis dans une procédure ou qu'il n'y avait aucune preuve de critères de libération prédéterminés de l'établissement de collecte vers l'établissement de traitement.

1.4.1 Effectifs et soins infirmiers (Tableau 1.2)

Le personnel sénior doit être conscient que le parcours du patient, au cours du processus de greffe, peut être imprévisible. Il y a des épisodes où le patient présentera des complications du traitement requis pour la greffe de CSH qui nécessiteront une intensité plus élevée de soins infirmiers. Au cours de ces épisodes, la gestion des soins infirmiers doit avoir un plan d'urgence établi pour fournir des soins infirmiers adéquats à ces patients. Les options possibles peuvent être :

- Le personnel infirmier de l'équipe est autorisé à effectuer des heures supplémentaires.
- L'emploi de personnel infirmier supplémentaire ayant une expérience pertinente dans le pool

de suppléance infirmier ou dans des agences (intérimaires) de soins infirmiers.

- Transfert du patient vers un établissement de soins intensifs ou de réanimation.

Quel que soit le plan envisagé, il doit être étayé par des preuves, telles qu'une procédure écrite en matière de personnel/ ressources humaines. Cette procédure doit décrire le plan d'action à mettre en place pour les petites équipes, les équipes d'aphérèse, de gestion de la qualité et de collecte de données, en cas d'absence de travail à long terme planifiée ou non planifiée, permettant ainsi au parcours du patient ou du donneur de continuer sans affecter les soins infirmiers ou médicaux prodigués.

Non seulement le personnel infirmier doit être adéquat, mais les infirmières doivent être qualifiées, formées et compétentes dans les rôles qu'elles remplissent.

Le JACIE peut être un défi et une opportunité pour le personnel infirmier dans :

- L'examen des procédures existantes.
 - En particulier celles qui sont effectuées automatiquement de la même manière, malgré leur inefficacité.
- L'adoption des mesures pour la gestion des risques cliniques.
 - En accordant plus d'attention à la planification à long terme de la formation continue du personnel, aux procédures et aux outils de suivi, de vérification et de maintien des compétences.
- Le développement et la mise en œuvre des audits internes et des indicateurs qualité.

En outre, le JACIE est une opportunité de reconnaissance des infirmières au sein de l'organisation où elles travaillent, en termes de contribution aux résultats globaux obtenus.

1.4.2 Formation et compétences (Tableaux 1.2 et 1.3)

Tous les hôpitaux doivent avoir leur propre programme de formation, d'évaluation des compétences/évaluation annuelle. Le système déjà en place pour l'enregistrement des formations individuelles des membres du personnel peut également être utilisée pour enregistrer les exigences des Normes JACIE. Un nouveau système pour les dossiers de formation pour le JACIE n'est pas requis si les actions suivantes sont entreprises.

- Formation de base.
 - Un parcours qui conduit à l'acquisition des compétences afin d'obtenir une « performance » nouvelle ou améliorée
- Formation pédagogique :
 - L'ensemble des activités, y compris la formation de base, visant à développer et enrichir le personnel sur les aspects techniques, spéciaux, managériaux et culturels de son rôle

- Compétence :
 - La capacité avérée à utiliser les connaissances et les compétences
- Maintien des compétences :
 - L'activité minimale qui doit être effectuée par chaque opérateur afin de conserver les qualifications définies dans la description de poste spécifique.
- Matrice des compétences :
 - Les activités réalisées doivent être enregistrées afin de réaliser un bilan annuel (quantitatif et qualitatif) pour les activités qui peuvent être reconnues.

Il est important que les programmes de formation et de compétences soient structurés et continus, avec des preuves documentées des sujets et des dates de formation. Plus important encore, un registre de présence aux sessions de formation et de compétences est requis. Bien que la formation supervisée initiale soit plus facilement documentée, le maintien annuel des compétences peut être difficile à afficher (Tableau 1.3). La formation continue du personnel clinique doit refléter :

- L'expérience
- Les compétences et aptitudes individuelles
- L'accompagnement pour le nouveau personnel
- Le Préceptorat/compagnonnage.

La formation doit être flexible pour refléter les besoins du personnel et doit être effectuée en temps opportun pour permettre une mise à jour annuelle.

Lorsque le personnel ne peut pas assister à une session de formation en raison de problèmes de dotation en personnel, de jours fériés ou de maladie, un système d'auto-apprentissage, par exemple un système de e-learning qui inclut l'outil de présentation et d'auto-évaluation, peut-être une option à envisager.

Pour les centres qui demandent une accréditation JACIE combinée pour les adultes et les enfants, il est important que les sessions de formation incluent des questions spécifiques à l'âge des patients pour chaque sujet, en particulier si les deux populations sont prises en charge par le personnel infirmier d'un même service. Lorsque les patients adultes et pédiatriques sont pris en charge par dans des services séparés, les sessions de formation peuvent être séparées pour certains sujets, mais il est

également important de partager certaines sessions, le cas échéant, pour fournir la preuve que les deux groupes de population font partie intégrante d'un établissement de greffe combiné.

L'accréditation des normes internationales FACT-JACIE exige que le programme clinique ait accès à du personnel officiellement formé, expérimenté et compétent dans la prise en charge des patients recevant une thérapie cellulaire. Les compétences de base sont spécifiées dans les normes, et les preuves de formation à ces compétences doivent être documentées. Cela peut être obtenu par des preuves de formation interne, la participation à des conférences, etc.

En septembre 2016, l'EBMT (NG) en collaboration avec le JACIE et l'EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) a lancé le premier cours vidéo enregistré, destiné aux médecins, infirmières et techniciens travaillant dans des centres accrédités JACIE. Le cours portait sur le maintien des compétences. Bien que ce cours de formation initiale ne soit plus disponible, l'EBMT (NG) a créé et rassemblé une quantité importante d'informations complémentaires utiles aux patients et aux praticiens. Ces guides, vidéos, présentations, programmes d'apprentissage en ligne et documents en ligne soutenant la formation et le maintien des compétences sont disponibles dans le centre de documentation EBMT (NG) (www.ebmt/nursing/nurses-group-education).

1.4.3 Bénéfices de la gestion de la qualité (Tableau 1.3)

L'objectif principal du processus JACIE est de mettre en œuvre un SMQ dans la pratique clinique. Malgré les difficultés qui peuvent être rencontrées, le processus peut être utile pour l'intégration du personnel provenant de différentes disciplines et pour la collaboration professionnelle. La formation du personnel joue un rôle clé dans la mise en œuvre de l'ensemble d'un système et en particulier du système de management de la qualité (Piras et al. 2015). La majorité des normes de qualité visent à fournir la preuve qu'il existe des processus systématiques en place. De plus, plusieurs des normes concernent la mise en place de systèmes pour enregistrer la qualification initiale, la formation et les compétences et les qualifications minimales du formateur. Le système hospitalier peut être utilisé pour ces normes, et ces preuves peuvent être présentées aux inspecteurs.

Cependant, tous les systèmes documentaires des hôpitaux n'enregistrent pas la qualification de formation requise par un membre du personnel ayant un rôle de formation.

1.4.4 Audits (Tableau 1.3)

Certaines infirmières peuvent ne pas connaître ce domaine. Une approche consiste à considérer les audits comme l'évaluation des soins que vous prodiguez, l'examen des preuves et initier le changement pour améliorer l'expérience du patient ou du donneur et/ou les soins infirmiers prodigués. Après une période prédéterminée, il est nécessaire de réévaluer les changements apportés pour mesurer toute amélioration qui en résulte. C'est ce qu'on appelle une « clôture de la boucle d'audit ». Un programme d'audit infirmier fonctionne mieux lorsque les équipes de soins infirmiers initient les sujets de l'audit. Il est important d'inclure les audits requis par le JACIE, par ex. (1) la vérification du médicament de chimiothérapie et de la dose par rapport à la prescription et au protocole et (2) la vérification de la poche de cellules hématopoïétiques.

Il est important que l'audit soit effectué par du personnel qui n'est pas directement impliqué dans l'activité à auditer et qui possède une expertise suffisante sur le sujet pour être en mesure d'identifier les problèmes et qui doit également être un auditeur compétent (Löpez-Villar et Dolva 2021).

1.4.5 Signalement des événements indésirables (Tableau 1.3)

Afin de permettre le signalement complet des événements indésirables/graves, il est important qu'une culture de « non condamnation » soit présente. L'hôpital doit disposer d'un système de signalement établi, et il est important que les événements indésirables liés à la greffe et au prélèvement de produits cellulaires, y compris l'aphérèse et la moelle osseuse, puissent être codés séparément des autres événements indésirables/graves du service. Cela permet de clarifier et d'enregistrer réellement le nombre d'événements signalés pour le programme de greffe. Chaque épisode est examiné et des modifications sont apportées si nécessaire. Il est ensuite suivi d'un audit des changements apportés pour minimiser l'éventualité d'une récurrence. Le personnel

infirmier travaillant avec les patients et les donneurs joue un rôle très important dans le signalement des événements indésirables.

Il est important que tous les événements indésirables ou graves soient consignés dans les comptes rendus des réunions sur la qualité, les rapports trimestriels et annuels et, surtout, qu'ils soient communiqués à toutes les sections participant à la mise en œuvre du programme de transplantation (clinique, prélèvement et traitement), le cas échéant. Par exemple, si un receveur présente une réaction à une poche de cellules souches hématopoïétiques ou s'il y a un écart par rapport au temps spécifié pour chaque perfusion de cellules décongelées, ces événements doivent être signalés et partagés avec l'établissement de traitement.

Lorsque des événements indésirables/graves ont été partagés entre les départements, l'inspecteur demandera la preuve que les événements ont été discutés, et si des changements ont été apportés à la pratique que cela a été enregistré, que les procédures ont été mises à jour et le suivi de l'épisode a été assuré.

1.4.6 Suivi des produits collectés

(Tableau 1.3)

Pour permettre la collecte, le stockage (y compris le stockage temporaire dans les sites de collecte) et la distribution des produits collectés en toute sécurité, il est important que chaque étape du processus soit enregistrée. Par conséquent, le personnel de prélèvement, de laboratoire, de transport et des unités de soins doit être impliqué dans la signature d'un registre de transport pour accepter le produit et, dans certains cas, l'enregistrement de la température du produit. Des procédures doivent être mises en place pour inclure ce qu'il faut faire en cas d'écart dans la pratique, par exemple si la température du produit se situe en dehors de la plage de température convenue dans la procédure de transport. Il est important que les procédures et modes opératoires qui comprennent les responsabilités de plusieurs sites soient partagées et que les membres du personnel y aient facilement accès.

Les notes médicales du donneur et du receveur doivent être complétées, dans le cadre du système de suivi, pour enregistrer le prélèvement ou la transfusion du produit collecté. L'identification du produit cellulaire, l'heure et la date doivent également être incluses dans les dossiers médicaux.

1.4.7 Déficiences fréquentes découvertes dans les éditions précédentes des normes FACT-JACIE

Lors de la réunion annuelle de l'EBMT (2015), les résultats d'une revue des rapports d'inspection JACIE par rapport à la 5^{ème} éd. des Standards JACIE ont été présentés (JACIE Quality Management 2015). L'objectif de l'examen était d'identifier les insuffisances fréquentes par rapport aux critères. Parmi les rapports établis sur la base de la 5^e éd. des critères FACT-JACIE, 95 % (145/152) avaient été revus.

Les critères relatifs au personnel clinique ont été évalués comme étant le groupe de critères présentant le plus grand nombre d'insuffisance. Cela était dû au manque de preuves en ce qui concerne :

- La formation et les compétences pour les médecins.
- Le consentement éclairé du donneur et du receveur.
- Le diagnostic et de la prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique.

Les autres critères cliniques qui ont fait ressortir un manque de preuves étaient liés à l'administration du conditionnement de chimiothérapie et à l'administration du greffon. Les inspecteurs n'ont pas pu trouver la preuve que deux membres du personnel avaient vérifié l'identité du receveur par rapport à la dose du produit à perfuser.

Il y a eu des problèmes avec les normes de gestion de la qualité dans les domaines clinique, du recueil et du traitement. Les accords avec des tiers/accords de niveau de service n'ont pas énoncé les responsabilités de chaque établissement impliqué dans le processus, par ex. qui était responsable du transport du produit cellulaire collecté soit de l'établissement de collecte à celui de transformation ou de l'établissement de transformation à l'unité clinique. Pour les établissements cliniques qui fournissent des soins partagés aux donneurs avant le prélèvement du matériel cellulaire, il est important que les conventions avec les tiers ou les ententes entre services incluent également les responsabilités relatives à l'administration des produits de stimulation. Ces responsabilités doivent être décrites dans une procédure/mode

opérateur approprié et il est important que toutes les parties impliquées dans la prise en charge conjointe y aient accès.

L'étiquetage des produits collectés était un problème courant, soit parce qu'il n'était pas conforme aux normes d'étiquetage de la Société internationale de transfusion sanguine, (ISBT128) soit parce que le personnel ne remplissait pas tous les champs de données de l'étiquette. Souvent, le volume et le nom du citrate utilisé et l'heure de début et de fin du prélèvement étaient manquants.

Au moment de la révision de ce chapitre, l'accréditation FACT-JACIE est accordée conformément aux 7^e et 8^e éditions des normes FACT-JACIE. Bien qu'un examen approfondi des insuffisances fréquentes n'ait pas été effectué par rapport à ces éditions, on espère que les insuffisances fréquentes décrites dans la section ci-dessus aideront les personnes qui font une demande d'accréditation JACIE pour la première fois.

1.5 JACIE : Implications sur les soins infirmiers — Point de vue de l'infirmière

La recherche démontre que les résultats des patients et les soins aux donneurs sont améliorés (Anthias et al. 2016 ; Gratwohl et al. 2011) lorsque le traitement est administré dans un centre accrédité JACIE. Par conséquent, on pourrait supposer que le processus d'accréditation JACIE a eu des implications sur la pratique des soins infirmiers. Une recherche dans la littérature a été effectuée (à l'aide du moteur de recherche PubMed et Google avec les paramètres suivants : gestion de la qualité, procédures opérationnelles standard, formation du personnel infirmier, accréditation et audit JACIE), mais aucun résultat n'a été trouvé ce qui témoigne de la rareté des recherches sur les implications de JACIE sur les soins infirmiers. Par conséquent, en 2016, un questionnaire a été envoyé par e-mail aux membres de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group (EBMT (NG)). L'objectif de l'enquête était d'établir les implications du processus JACIE pour le personnel infirmier dans sa pratique quotidienne.

L'enquête a été répétée en 2021, afin d'établir si les points de vue des infirmières travaillant dans un cadre JACIE établi avaient changé. Initialement, la deuxième enquête, effectuée

à l'aide de la plateforme « SurveyMonkey », a été envoyée par e-mail à 1 130 membres de l'EBMT (NG). (1 125 e-mail ont été envoyés. 21,42 % (241/1 125) des membres ont ouvert le questionnaire. Seuls 55/241 membres ont participé à l'enquête.) Afin d'améliorer le taux de réponse de 4,9 % (55/1 125), l'enquête a ensuite été incluse sur le site Web de l'EBMT, les comptes de médias sociaux tels que Twitter et la lettre d'information de l'EBMT de septembre 2021, en utilisant les mêmes adresses e-mail, et la date limite de participation a été prolongée.

1.6 Résultats

Dans l'enquête initiale, 322 membres de l'EBMT (NG) au total ont été contactés par e-mail avec un taux de réponse de 9,62 % (31 réponses) dans 12 pays. Une réponse a été rejetée en raison du fait que le centre de greffe n'œuvre pas en vue d'obtenir l'accréditation JACIE, par conséquent, 30 réponses provenant de 11 pays ont été évaluées. Le taux de réponse à la deuxième enquête après prolongation de la date limite (voir Section 1.5) a permis aux auteurs de revoir les commentaires de 70 répondants. Un taux de réponse de 6,2 % (70/1 125).

Le rôle, l'ancienneté et l'implication de l'infirmière dans le processus JACIE pourraient avoir une influence sur la manière dont chaque personne interrogée a répondu.

Dans les deux enquêtes, la majorité des personnes interrogées ont été classées comme infirmières expérimentées (97 % dans la première enquête contre 94 % dans la deuxième enquête) :

Première enquête 2016	Poste	Deuxième enquête 2021
7	Cadre de santé	5
14 ^a	Infirmières cliniques spécialisées (ICS)	31
5	Responsables Qualité	8
3	Infirmières coordonnatrices	Non mentionné
1	Infirmière junior	3
0	N'a pas terminé 23	

^a Une ICS comprend le rôle de data manager et une ICS est responsable de JACIE

Dans la première enquête, une infirmière consultante était responsable des procédures dans les établissements cliniques et de traitement.

La majorité des infirmières, dans les deux enquêtes, travaillaient dans le domaine clinique 93,3 % (28/30)¹, et 95 % (48/51) dans la deuxième

enquête (dix-neuf infirmières dans la deuxième enquête ont refusé de répondre à cette question, peut-être percevaient-elles leur rôle comme étant managérial).

Le site d'aphérèse était représenté par 3,3 % (1/30) et 5 % (3/51) dans la deuxième enquête.

Le site de transformation a été représenté dans la première enquête uniquement, par 3,3 % (1/30).

1.6.1 Le processus JACIE a-t-il des implications pour le personnel infirmier ?

Même si les deux enquêtes ont montré à une large majorité 90 % (27/30) et 77 % (41/53—17 infirmières ont refusé de répondre à cette question) que le processus JACIE a des implications pour les infirmières sur leur pratique professionnelle quotidienne. Cela signifie que 10 % (3/30) et 22,6 % (12/53) des infirmières pensaient que le JACIE n'avait aucune incidence sur leur pratique professionnelle quotidienne. Il est difficile pour les auteurs d'argumenter que cela est basé sur l'expérience du personnel infirmier européen en raison du faible taux de réponse dans les deux enquêtes.

1.6.2 Conclusion des enquêtes

Bien qu'il y ait eu une très faible réponse aux enquêtes (9,62 % et 6,2 %), les résultats représentent les opinions des infirmières expérimentés (97 % et 94 % respectivement).

Après avoir examiné les 45² commentaires des 30 répondants de l'enquête initiale, les auteurs souhaitent suggérer que le processus d'accréditation JACIE a eu un impact positif sur le personnel infirmier. Seuls 9 % des commentaires pourraient être classés comme ayant un impact négatif sur le personnel infirmier en raison de la charge de travail supplémentaire.

La deuxième enquête a révélé que 37 % (14/38) des répondants travaillent dans un centre qui a obtenu l'accréditation JACIE pour la quatrième

fois. Seuls 4 des 70 répondants avaient participé aux deux enquêtes : un répondant a reconnu que son point de vue sur les implications du processus d'accréditation de la JACIE pour les infirmières avait changé. (Malheureusement aucun commentaire n'a été fait pour expliquer le changement d'avis.) Sur la base des 25 commentaires examinés par les 70 répondants, les auteurs souhaitent souligner que seuls 20 % des commentaires concernent des améliorations au sein du système de gestion de la qualité permettant d'amélioration des soins aux patients et aux donneurs.

Par conséquent, il est suggéré qu'une étude plus approfondie est nécessaire au sein de la communauté des soins infirmiers de la GMO pour comprendre pleinement les implications pour le personnel infirmier entre les phases initiales de JACIE et de réaccréditation tout en maintenant et en améliorant le système de qualité qui est actuellement, ou devrait être, intégré dans la pratique quotidienne. L'étude pourrait être basée sur le modèle de Donabedian qui examine la structure, le processus et les résultats.

Les normes JACIE sont revues tous les 4 ans, ce qui permet de les adapter au champ en évolution rapide de la greffe de CSH. Par exemple, les éditions récentes des normes ont spécifiquement identifié des critères relatifs aux cellules effectrices de l'immunité. Parmi ces 69 critères, il n'y en a que 2 qui impliquent directement les infirmiers et cela concerne la formation spécifique du personnel impliqué dans la prise en charge des patients recevant des cellules effectrices de l'immunité. (Veuillez consulter le chapitre pertinent relatif aux cellules effectrices de l'immunité). Le personnel infirmier est tenu de maintenir la conformité aux normes SMQ et JACIE et doit se familiariser avec les modifications qui interviennent dans chaque édition des normes JACIE. Chaque édition présentera de nouveaux défis pour atteindre les normes, en particulier compte tenu des pressions des pressions conflictuelles actuelles en matière de ressources et de finances. Il est à noter qu'aucun des membres du personnel infirmier interrogés n'a mentionné cet aspect comme une préoccupation pour les membres du personnel infirmier dans leur pratique. En tant que personnel infirmier travaillant dans les centres accrédités par FACT-JACIE, il est important de fournir des preuves de notre surveillance continue de la pratique et des processus par le biais du SMQ et de ne pas considérer le processus d'accréditation JACIE comme un exercice de case à cocher.

¹ Deux infirmières ont travaillé dans une deuxième zone (une dans l'aphérèse et une dans l'établissement de traitement).

² Voir l'Annexe pour une liste complète des citations rédigées par les personnes interrogées pour les deux enquêtes.

1.7 Points de discussion

1. Comme indiqué précédemment, la majorité des répondants dans les deux enquêtes sont classés comme étant des « infirmières expérimentées ». Faudrait-il nous questionner afin de savoir s'il y a une raison pour laquelle les « infirmières juniors », au sein de la spécialité, n'ont pas été impliquées dans les enquêtes ? Se pourrait-il que la possibilité pour les infirmières juniors de s'engager dans l'EBMT (NG) et/ou dans le processus d'accréditation JACIE soit rare en raison des critères d'adhésion au centre EBMT ? (www.cbmt.org/membership).

Critères d'adhésion au centre EBMT (2022)

- (a) Les frais d'adhésion du centre complet en 2022 étaient de 900 € par an et comprenaient une équipe de 3 médecins (y compris l'investigateur principal), **1 infirmière principale**, 1 responsable des données, 1 responsable qualité, 1 technicien de laboratoire, 1 pharmacien et 1 coordinateur de greffe par centre. L'infirmière principale, incluse dans l'adhésion du centre, est probablement une infirmière expérimentée au sein de l'équipe.
 - (b) Des infirmières supplémentaires peuvent être incluses dans l'adhésion du centre moyennant des frais supplémentaires de 40 € par an.
 - (c) Une adhésion individuelle peut être demandée. Le candidat doit être titulaire d'un doctorat, d'un diplôme infirmier ou de tout autre diplôme pertinent pour être évalué au cas par cas et démontrer une expertise dans la greffe de cellules souches, la thérapie cellulaire ou d'autres domaines pertinents. Cela doit être prouvé par 2 ans d'expérience professionnelle dans des activités liées aux objectifs de l'EBMT. Deux membres de l'EBMT doivent appuyer la demande.
2. L'autre observation intéressante dans les résultats de la deuxième enquête est le nombre de répondants qui n'ont pas répondu aux dix questions, dans l'enquête, en particulier à la question suivante : « *Décrire brièvement comment le processus JACIE a eu des implications/affecté votre pratique quotidienne* ».

Un pourcentage considérable de 57 % (40/70) des personnes interrogées n'ont pas répondu à cette question. Sans réaliser une

autre enquête auprès de ces personnes, nous pouvons uniquement supposer la raison pour laquelle elles n'ont pas répondu. Pourrait-il s'agir du fait que les infirmières expérimentées (peut-être plus que ce que nous pensons) ne comprennent pas l'objectif du processus d'accréditation JACIE ou ne sont-elles pas pleinement impliquées dans celui-ci ?

Les infirmières expérimentées qui ont répondu à cette question ont concentré leurs commentaires sur la manière dont leur travail était maintenant axé sur le suivi des protocoles, plutôt que sur l'amélioration globale de la qualité que le processus JACIE avait, ou n'avait peut-être pas, sur leur programme de greffe, sur soins aux patients et aux donneurs.

La majorité des personnes interrogées, 95 % (38/40), à la question dont nous discutons, n'ont pas été impliquées dans l'enquête initiale en 2016. Cela nous indique-t-il quelque chose concernant le renouvellement du personnel au sein de la spécialité ou cela suggère-t-il que les répondants étaient trop juniors lors de la première enquête pour répondre et sont maintenant employés à un poste plus élevé, se retrouvant impliqués dans l'EBMT (NG) et, espérons-le, dans le processus JACIE ? Si c'est le cas, cela signifie-t-il que seul le personnel infirmier expérimenté (IDEC/IPA / cadre de santé) est sensibilisé à JACIE, et non le personnel de service ?

3. Le faible taux de réponse et les résultats, des deux enquêtes, peuvent suggérer que le personnel infirmier ne pense pas que le processus JACIE soit pertinent pour sa pratique quotidienne ou que le personnel infirmier pense que l'objectif du JACIE est de suivre les procédures plutôt que de développer et de traiter les problèmes de qualité. Si l'une ou l'autre de ces suggestions, ou les deux, sont correctes, l'EBMT (NG) et le JACIE devront peut-être envisager d'améliorer l'éducation, la formation et le développement de preuves basées sur les soins infirmier pour JACIE afin de permettre aux infirmières de comprendre pleinement les objectifs du processus JACIE.

Depuis l'introduction de l'accréditation JACIE, les infirmières ont soumis des présentations orales et des affiches à la conférence annuelle EBMT (NG) sur le sujet « Préparation pour JACIE ». Le peu de réponses à nos enquêtes EBMT (NG) et une recherche dans la littérature qui n'a pas pu

identifier les articles publiés sur le sujet « JACIE et les implications pour les infirmières » pourraient suggérer que le processus d'accréditation JACIE n'a pas beaucoup impacté les infirmières.

L'un des cinq principes de Deming (Health Catalyst 2014) qui aident à améliorer les processus de santé :

L'amélioration de la qualité est une science de la gestion des processus. Si vous ne pouvez pas la mesurer, vous ne pouvez pas la prouver. Par conséquent, l'amélioration de la qualité doit être basée sur les données.

En tant que membres du personnel infirmier spécialisé, travaillant dans le domaine de la greffe de CSH, nous devrions nous demander pourquoi nous ne publions pas nos données ou résultats d'audit. En prenant comme exemple le développement des services de collecte par aphérèse à travers l'Europe, de nombreuses équipes seront dirigées par du personnel infirmier. Lorsque la collecte des CSH est devenue une pratique établie, le nombre d'équipes de soins infirmiers a augmenté, la formation est devenue plus formalisée et des forums d'infirmières d'aphérèse ont été mis en place pour essayer de renforcer les procédures et modes opératoires. Un SMQ a été introduit sous forme d'accréditation JACIE avec gestion des risques et l'audit est devenu intégré au rôle de l'infirmière d'aphérèse.

Deming indique également : « Si les infirmières vont gérer les soins, elles ont besoin des bonnes données délivrées au bon format au bon moment et au bon endroit ». Par conséquent, le personnel infirmier du programme de greffe de CSH doit s'approprier, effectuer des audits, évaluer les résultats, apporter des modifications aux soins aux patients et les réévaluer. Ces expériences et résultats doivent être partagés et publiés.

Si la réticence à publier est un manque d'appropriation de la gestion de la qualité, ou si les infirmières perçoivent la gestion de la qualité comme la responsabilité du responsable de la qualité, il faut alors leur rappeler que JACIE a un impact significatif sur chaque rôle et qu'ils doivent être conscients et participer pleinement au processus. L'audit, l'examen des procédures et modes opératoires, les compétences et l'évaluation des risques deviendront un élément clé de la routine de soins infirmiers pour que le SMQ soit maintenu et évolue.

Remerciements Les auteurs souhaitent remercier le Bureau JACIE pour l'utilisation des supports, Tuula Rintala (qui a occupé les postes suivants lors de la révision initiale de ce chapitre : Infirmière de gestion des prélèvements et de la qualité Inspecteur JACIE, Le président du Comité des inspecteurs de JACIE et membre du Comité d'accréditation de JACIE et, à un stade ultérieur, a occupé le poste de Qualité des soins et de la défense des patients pour JACIE) et Eoin McGarth (qui, lors de la révision initiale du chapitre, a occupé le poste de Directeur de la Défense des patients et de la qualité des soins pour JACIE) pour leur aide et leurs conseils.

Annexe : Citations classées dans le rôle de l'infirmière (Enquête 2016)

1. Personnel infirmier/infirmière junior : citation classée comme positive (une seule citation)
 - (a) En tant qu'infirmières, nous avons vérifié les procédures pour permettre à l'équipe de démontrer notre travail sur l'éducation et les soins aux patients.
2. Citations de chefs de service

Citations classées positives :

 - (a) Une structure améliorée pour créer des procédures.
 - (b) Une méthode de travail plus uniforme.
 - (c) (Presque) tout ce que nous faisons est maintenant décrit dans les procédures, et tout le monde l'exécute de la même manière, ce qui est mieux pour le patient.
 - (d) Les processus de communication ont été améliorés entre les différents professionnels (par ex. infirmières, médecins) améliorant la façon dont nous travaillons ensemble.
 - (e) Nous avons maintenant les connaissances pour mettre en œuvre la méthode de gestion du risque.
 - (f) Il y a eu des améliorations dans les soins aux patients, la gestion des cathéters veineux centraux, le travail d'équipe et la communication, et la sécurité des patients.
 - (g) Un outil qui peut être utilisé pour aider à accompagner le nouveau personnel dans la pratique quotidienne des soins de greffe.

Citations classées ni négatives ni positives :

 - (a) On a commencé à utiliser de nombreuses procédures.
 - (b) Nous mettons régulièrement à jour la documentation qualité.

- (c) Description des processus de travail.
- (d) C'est un problème de gestion de la qualité.
3. Citations d'infirmières cliniciennes spécialisées
- Citations classées positives :*
- (a) Nous sommes maintenant accrédités JACIE et travaillons dans le cadre d'un programme établi, cela en valait la peine et nous sommes confiants quant à nos normes et à notre programme de qualité.
- (b) La qualité est toujours une priorité dans tous les aspects du processus de greffe.
- (c) Maintien plus précis des dossiers des patients.
- (d) Nous avons lancé le programme de soins aux donneurs conformément au JACIE.
- Citations classées ni négatives ni positives*
- (a) Préparation du SMQ et développement des procédures × quatre citations.
- (b) Augmentation du nombre de protocoles et de procédures à suivre et à gérer, nécessitant des heures de gestion supplémentaires pour l'administration.
- (c) Nous avons dû préparer et mettre à jour tous les documents de procédure du domaine des soins infirmiers.
- (d) En tant que centre préparant notre première accréditation, nous préparons des documents, procédure et programme de formation des infirmières.
- (e) Peut-être pas d'implications, de nombreuses listes de contrôle et procédures opératoires ont été révisées ou développées, ce qui a permis d'améliorer notre travail.
- (f) J'ai personnellement travaillé sur les procédures et les routines de la greffe de CSH.
- (g) J'ai dû présenter les résultats lors des réunions d'audit clinique et répondre aux questions.
- Citations classées négatives :*
- (a) La documentation et l'élaboration du programme ont initialement pris de nombreuses années et ont demandé un travail acharné.
- (b) Comme notre responsable de la qualité vient d'un laboratoire, j'ai dû intégrer le responsable de la qualité clinique dans mon rôle d'infirmière clinicienne, ce qui a augmenté ma charge de travail.
- (c) Il a été difficile de trouver du temps pour de nombreuses réunions liées à la qualité et JACIE en raison d'autres demandes.
- (d) Malheureusement aucun impact sur la pratique quotidienne.
4. Citations du responsable qualité
- Citations classées positives :*
- (a) Il y a une meilleure connaissance des tâches quotidiennes.
- (b) Une structure améliorée.
- (c) La sécurité des patients est mise en évidence.
- (d) Toutes les infirmières travaillent de manière plus qualitative, en n'utilisant que des documents et des procédures adéquats et actuels.
- (e) Les audits internes, que nous réalisons depuis plusieurs années, tout en travaillant avec JACIE, ont conduit à des améliorations de l'assurance qualité.
- (f) Avant accréditation JACIE, nous n'avions pas de procédures médicales strictes pour le traitement de nos patients pédiatriques greffés.
- (g) Depuis la première accréditation en tant que centre pédiatrique distinct, nous avons élargi notre coopération avec l'unité clinique adulte, l'aphérèse et laboratoire de cellules souches. Depuis, les procédures sont plus communes. « Les infirmières sont désormais impliquées et apprécient d'être impliquées dans la réunion d'évaluation des résultats des patients ».
- Citations classées ni négatives ni positives :*
- (a) Plus de procédures à rédiger
- (b) Plus d'audits
- (c) Travailler avec des documents et des audits internes
- (d) Mise à jour des procédures, en veillant à ce que le personnel, y compris l'équipe pluridisciplinaire, comprenne l'importance de suivre la procédure
5. Citations d'infirmières coordonnatrices et d'infirmières consultantes
- Citations classées positives :*
- (a) Gestion distincte des donneurs et des bénéficiaires.
- (b) JACIE est un bon outil de travail, en particulier pour les nouveaux collègues.
- Citations classées ni négatives ni positives :*
- (a) Une plus grande attention dans le contrôle des activités de travail.
- (b) Une plus grande attention dans l'enregistrement des processus.

- (c) Une plus grande attention dans la formation du personnel infirmier et l'évaluation des compétences.
- (d) Ma mission est de travailler pour le programme de greffe de CSH du processus d'amélioration du programme de qualité, comme requis par l'organisme d'accréditation JACIE.
6. Citations de la deuxième enquête 2021. (Non regroupées dans le rôle de l'infirmière)
- (a) Conscience accrue de la qualité et de la gouvernance. Comprendre une approche structurée pour évaluer la performance
- (b) Il s'agit d'un guide pour ma pratique quotidienne
- (c) Tout le personnel est bien plus conscient de l'amélioration de la qualité
- (d) Amélioration de la documentation et de l'enregistrement des compétences
- (e) Sensibilisation Éducation de la qualité
- (f) Amélioration des soins aux patients
- (g) Amélioration de nombreuses pratiques
- (h) Suivre les recommandations
- (i) Contrôler tous les documents existants concernant les traitements de soins dans le programme de cellules souches
- (j) Les protocoles, les actions correctives, le contrôle qualité et la satisfaction des patients
- (k) Les processus JACIE nécessitent plus de prudence que certains autres processus d'assistance
- (l) Directives sur ce qu'il faut faire dans le suivi
- (m) Nous examinons notre activité quotidienne pour confirmer qu'elle est conforme aux normes JACIE
- (n) Cela a des implications du point de vue de la charge de travail et garantit également que les normes sont réglementées.
- (o) M'a permis d'améliorer la façon dont j'organise mon temps de travail quotidien
- (p) Augmentation de la qualité des soins, intégration de l'EBP, harmonisation des soins, activité d'apprentissage pour les nouvelles collectes via les procédures
- (q) Le processus d'accréditation nécessite une grande quantité de travail, qui est réalisé conjointement et tenu à jour par l'équipe qualité. J'ai des réunions hebdomadaires avec le service gestion qualité et le Consultant principal pour m'assurer que les normes sont respectées, que les mises à jour et les recommandations sont examinées.
- (r) Non applicable
- (s) Nous travaillons mieux car nous respectons les normes de travail de JACIE
- (t) Les activités organisées, les procédures, les programmes de formation continue
- (u) Il existe des protocoles pour améliorer la sécurité et la qualité des soins aux patients
- (v) Les procédures doivent être conformes à JACIE
- (w) Travail principalement sur la qualité. Les membres du personnel sont plus axés sur la qualité. La qualité fait partie de tout ce que nous faisons.
- (x) Procédures basées sur des preuves scientifiques, la sensibilisation aux incidents et aux domaines d'amélioration
- (y) Meilleures procédures et directives
- (z) Très axés sur la qualité.
- (aa) Utilisation des procédures/formulaires contrôlés par document/dossiers de formation
- (bb) Besoin de s'assurer que les compétences sont à jour
- (cc) Nous sommes en voie d'obtenir la première accréditation afin de former le personnel infirmier et de suivre la norme
- (dd) Tous les domaines sont régulièrement accrédités et des audits internes sont préparés

Références

- Anthias C, Ethell ME, Potter MN, Madrigal A, Shaw BE. The impact of improved JACIE standards on the care of related BM and PBSC donors. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:244–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.260>; published online 10 November 2014.
- Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres with FACT-JACIE accreditation have significantly better compliance with related donor care standards. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):514–9.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordigoni P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:373–9.
- Cornish JM. JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S82–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.290>.

- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- EBMT. <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Pages/JACIE2015>. 2015 JACIE Quality Management Day 2015. Common deficiencies, Carole Charley.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29:11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, Baldomero H, Chabannon C, Apperley J. Joint Accreditation Committee (JACIE) of the International Society for Cellular Therapy and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, and the European Leukemia Net. Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(5):908–15.
- Harolds J. Quality and safety in health care, part I. five pioneers in quality. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):660–2.
- Health Catalyst. 2014. www.healthcatalyst.com Proprietary. © 2014 Five deming principles that help healthcare process improvement by John Haughom, MD
- López-Villar O, Dolva J, Audits. In Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.* 2021 Springer p. 25–34.
- Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE Accreditation in 2008: demonstrating excellence in stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2008;2(2):311–9. (online)
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl H, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012a;47:906–23; published online 30th April 2012.
- Passweg JR, Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2012b;2012(47):906–23.
- Piras A, Aresi P, Angelucci E. Analysis of the accreditation process. *JACIE Transplant Program Businco. Prof Infern.* 2015;68(2):167–73. <https://doi.org/10.7429/pi.2015.6822167>.
- Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:133–41.
- Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, Kuball K, Chabannon C, Mohty M. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1367–71.

Lectures complémentaires

- Analyse comparative : <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0718-7>.
- Manuel JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- Manuel de qualité JACIE.
- Normes JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE version 4.0 <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01467-8>.
- Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.
- Qualité et accréditation <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666636722011988>.
- Smith J, Jones M Jr, Houghton, et al. Future of health insurance. *N Engl J Med.* 1999;341:325–9.

Open Access Ce livret est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur du droit d'auteur.



Greffe de CSH : mode d'emploi

2

Letizia Galgano, Daphna Hutt, et Hilda Mekelenkamp

Résumé

La greffe de CSH (greffe de cellules souches hématopoïétiques) est un traitement particulier pour de nombreuses maladies hématologiques et non hématologiques. En général, il existe trois différents types de greffe : autologue, allogénique et syngénique, qui peuvent être appliquées à la plupart des scénarios de maladie. Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être dérivées de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang placentaire. Le traitement par greffe de CSH peut être divisé en phases distinctes, à commencer par le prélèvement des cellules souches, suivi par le conditionnement, l'aplasie et la prise de greffe, jusqu'à la récupération des fonctions hématopoïétiques. La greffe de CSH est indiquée dans de nombreuses maladies, et ces indications dépendent de nombreux facteurs tels que le type de pathologie, le stade et la réponse au traitement antérieur. Ce chapitre comprend la greffe dans l'immunodéficience primaire chez l'enfant, les hémoglobinopathies ainsi

que l'insuffisance médullaire héréditaire et les anomalies de métabolisme congénitales.

Mots clés

Greffe de CSH · Indications · Maladies auto-immunes · Hémoglobinopathies · Pédiatrie · Immunodéficiences

2.1 Ce que les infirmières doivent savoir

2.1.1 Introduction

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une option thérapeutique pour plusieurs maladies malignes et non malignes, notamment la leucémie aiguë et chronique, le lymphome et le myélome multiple, certaines maladies héréditaires telles que le déficit immunitaire combiné sévère et la thalassémie et d'autres anomalies du métabolisme congénitales et maladies auto-immunes (Maziarz et Slater 2021).

La greffe de CSH implique l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues, c'est-à-dire les propres cellules du patient, ou, dans le cadre de la greffe de CSH allogénique, les cellules proviennent d'un donneur apparenté ou non apparenté et la source de CSH peut être obtenue à partir de la moelle osseuse (MO), du sang périphérique (CSP) ou du sang placentaire (SC).

Les CSH recueillies sont transfusées à un receveur (Gratwohl 2018). Avant la transfusion, le receveur est traité par un conditionnement pré-greffe (voir Chap. 6), impliquant l'utilisation de différents types et dosages de chimio et/ou radiothérapie et/ou d'immunosuppresseurs (tels que le sérum antilymphocytaire ou antithymocyte globuline (ATG)) (Copelan 2006).

L. Galgano (✉)

Service de transfusion et unité de thérapie cellulaire
Unité de GMO, Hôpital AOU Careggi, Florence, Italie
e-mail : galganol@aou-careggi.toscana.it

D. Hutt

Service d'hématologie-oncologie pédiatrique et de
GMO, Hôpital pédiatrique Edmond and Lily Safra,
Centre médical Sheba, Tel-Hashomer, Israël
e-mail : dhutt@sheba.health.gov.il

H. Mekelenkamp

Service de pédiatrie, hôpital Willem-Alexander pour
enfants, Centre médical universitaire de Leiden, Leiden,
Pays-Bas
e-mail : h.mekelenkamp@lumc.nl

2.1.2 Objectifs de la greffe de CSH

- Dans le contexte autologue, les patients atteints de maladies malignes chimiosensibles se voient proposer une chimiothérapie à haute dose afin de détruire ou de réduire davantage la maladie maligne. Cette thérapie agressive à néanmoins pour effet de provoquer l'ablation de la moelle osseuse. Dans ce cas, la perfusion de cellules souches est destinée à traiter l'hypoplasie prolongée induite par la chimiothérapie et non la maladie elle-même (Michel et Berry 2016 ; Maziarz et Slater 2021).
- Dans le contexte allogénique :
 - Dans la maladie hématologique maligne, les CSH des donneurs remplacent le système immunitaire et aident à éradiquer la tumeur maligne (Michel et Berry 2016 ; Maziarz et Slater 2021).
 - Dans les maladies non malignes, où la cause est un dysfonctionnement des cellules souches hématopoïétiques (CSH), la procédure de greffe de CSH remplace le système immunitaire inefficace du patient par celui du donneur (Michel et Berry 2016).

2.1.3 Résultats

La sélection des patients influence les résultats. Les patients présentant un meilleur *performance status* fonctionnelle globale, ainsi que des comorbidités et des lésions organiques sous-jacentes limitées ont des résultats plus favorables (Maziarz et Slater 2021). Les résultats varient selon :

- Le stade de la maladie.
- L'âge des patients.
- Le délai entre le diagnostic et la greffe.
- L'histocompatibilité entre le donneur et le receveur.
- L'association sexe du donneur/receveur (la survie globale diminue pour les receveurs de sexe masculin ayant un donneur de sexe féminin) (Sureda et al. 2015a).
- Avancées en immunogénétique et immunobiologie.
- Source de cellules souches et manipulation du greffon.
- Conditionnements pré-greffe.
- Caractérisation de la maladie et stratification des risques.
- Immunosuppression.
- La reconstitution immunitaire (faible ou

retardée) peut avoir un impact important sur la morbidité liée aux infections, la rechute de la maladie hématologique et la survie globale (Elféky et al. 2019).

- Antimicrobiens.
- Autres pathologies et/ou complications.
- Autres types de soins de support.

Tous ces facteurs contribuent à l'amélioration du contrôle de la maladie et de la survie globale (Maziarz et Slater 2021).

2.1.4 Considérations relatives au personnel infirmier

Les patients ont besoin de soins spécifiques pour surmonter les problèmes physiques et émotionnels résultant de ce traitement. Généralement, après un conditionnement myéloablatif, les receveurs d'une greffe de CSH présentent une période de pancytopenie profonde durant des jours ou des semaines, selon la source du donneur. La rapidité de récupération des neutrophiles varie en fonction du type de greffe : le temps de récupération approximatif est de 2 semaines avec les CSP mobilisées par facteur de croissance hématopoïétiques (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), de 3 semaines avec la moelle osseuse et peut aller jusqu'à 4 semaines avec le sang placentaire. Cependant, le rétablissement du système immunitaire prend au moins plusieurs mois en raison du processus prolongé de récupération des lymphocytes, et certains patients continuent à présenter des déficits immunitaires pendant plusieurs années après la greffe de CSH (Mosaad 2014). Pendant cette période, le patient présente un risque élevé de développer des complications ; par conséquent, les unités de greffe de CSH nécessitent des équipes pluridisciplinaires, incluant des médecins, infirmières, pharmaciens, assistants sociaux, infirmières en pratique avancée, assistants médicaux, experts en nutrition, ergothérapeutes et kinésithérapeutes, en plus d'un établissement spécialisé et de ressources techniques (Maziarz et Slater 2021).

Les infirmières qui travaillent dans les unités de greffe de CSH jouent un rôle clé dans la gestion du traitement et nécessitent une formation spécifique pour :

- Comprendre, prévenir et prendre en charge les effets précoces et tardifs de la greffe de CSH.
- Prendre soin des patients à haut risque.

- Informer et éduquer les patients et leurs aidants.
- Administrer en toute sécurité les médicaments, les produits sanguins et les produits cellulaires.
- Gérer les voies veineuses centrales (VVC).
- Apporter un soutien émotionnel.

Ces sujets seront abordés dans des chapitres ultérieurs.

2.2 Différents types de greffe de CSH

Les CSH peuvent être obtenues auprès de donneurs autologues, syngéniques ou allogéniques (HLA compatible) ou de donneurs non apparentés (non HLA compatible (Matched Unrelated Donor, MUD)). Il existe également des donneurs HLA partiellement compatibles, définis par une incompatibilité de locus unique et/ou des données HLA manquantes, dénommés donneurs alternatifs non compatibles. Cela comprend les donneurs non apparentés non compatibles (mismatched unrelated donor, MMUD) (partiellement apparentés 7/8, 9/10 loci), les donneurs d'unité de sang placentaire (USP) non apparentés et haplo-identiques (voir Chap. 3) (Duarte et al. 2019). Les CSH peuvent être prélevées à partir de sang périphérique (CSP), de moelle osseuse (MO) ou d'unité de sang placentaire (USP).

2.2.1 Greffe de cellules souches autologue

La greffe de CSH autologue est définie comme « une chimiothérapie à haute dose suivie de la réinfusion des propres CSH du patient » (cit. du dictionnaire du NCI). Après mobilisation (voir Chap. 5), les CSH du patient sont recueillies et cryoconservées. L'auto-greffe de CSH facilite la reconstitution rapide d'une moelle osseuse significativement épuisée ou ayant fait l'objet d'une ablation après une chimiothérapie très agressive destinée à éradiquer les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques (Maedler-Kron et al. 2016).

Un échec de la greffe peut survenir dans de rares cas, et certaines études démontrent comment la rechute reste un problème pour la majorité des

patients atteints d'un myélome multiple (Michel et Berry 2016 ; Poirel et al. 2019).

2.2.2 Greffe de cellules souches allogénique

Dans la greffe de CSH allogénique, le receveur reçoit des CSH provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté qui peut être complètement ou partiellement compatible avec l'antigène leucocytaire humain (Human leucocyte antigen, HLA) (Fig. 2.1) ; les donneurs apparentés sont des membres de la famille ; les donneurs non apparentés sont identifiés par un registre de donneurs ou une banque de sang placentaire. Dans la greffe de CSH allogénique, le complexe majeur d'histocompatibilité comprend des molécules HLA de classe I et II situées sur le chromosome 6 qui jouent un rôle important (Maziarz et Slater 2021). (Voir Chap. 3 pour le typage HLA et la sélection des donneurs.)

Dans la greffe de CSH allogénique, l'objectif du conditionnement est de :

- Détruire les cellules tumorales (dans les maladies malignes).
- Éradiquer le tissu de moelle osseuse existant afin de fournir un espace pour la prise de greffe des cellules souches du donneur greffées.
- Détruire le système immunitaire du patient et ainsi minimiser le risque de rejet du greffon de CSH du donneur (Maziarz et Slater 2021).

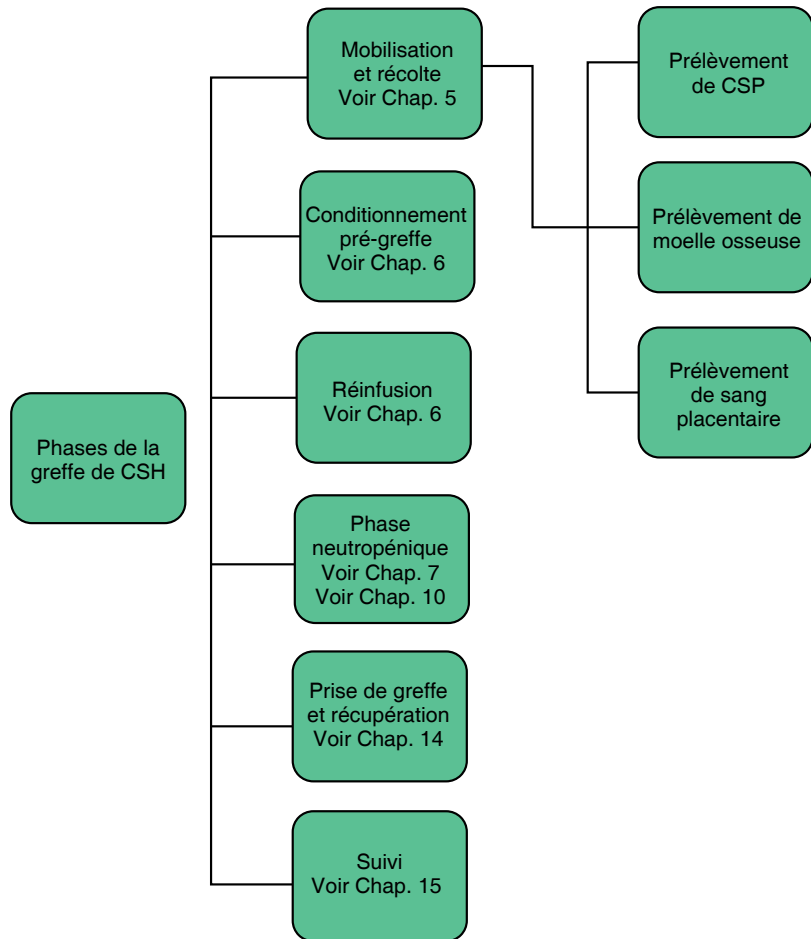
La greffe CSH allogénique a fait l'objet de plusieurs améliorations au cours des dernières années.

Les schémas de conditionnement à intensité réduite, les greffes de donneurs alternatifs ont augmenté l'accessibilité et la disponibilité, en particulier pour les patients âgés qui ont une mauvaise tolérance à la toxicité élevée du traitement. Ces améliorations ont entraîné une réduction de la mortalité liée à la greffe, bien que la rechute reste un problème (Michel et Berry 2016 ; Maedler-Kron et al. 2016).

2.2.2.1 Greffe allogénique d'un donneur apparenté compatible (Matched Related Donor, MRD) pour l'HLA

Le donneur idéal est un donneur de la fratrie HLA compatible. Les patients ont 25 % de chances

Fig. 2.1 Le diagramme explique les principales phases de la greffe et le numéro du chapitre dans lequel vous pouvez obtenir plus d'informations sur



que chaque frère ou sœur soit totalement HLA compatible, car les frères ou sœurs héritent 50 % des haplotypes de chaque parent (voir Chap. 3).

Si le donneur est un jumeau monozygote, il est caractérisé comme étant syngénique (voir Section 2.2.2.5).

2.2.2.2 Greffe allogénique d'un donneur non apparenté (MUD, MMUD)

Si le receveur n'a pas de frère ou de sœur ou si les analyses sanguines confirment qu'il n'y a pas de compatibilité HLA avec le frère ou la sœur, alors une recherche dans la base de données du registre « World Marrow Donor Association » (WMDA) est activée (Carreras et al. 2019).

Si l'histocompatibilité du donneur est totalement compatible avec le receveur (Duarte et al. 2019), le donneur est appelé donneur compatible non apparenté (MUD) ; s'il existe une

incompatibilité partielle, le donneur est appelé donneur non apparenté non compatible (MMUD).

Le délai entre l'activation de la recherche de donneur non apparenté et le début de la procédure de greffe est fondamental. Plus le temps passé dans la phase de recherche est important, plus le risque que la maladie du patient à haut risque s'aggrave, voire qu'il meure (Carreras et al. 2019) est important (voir Chap. 3).

2.2.2.3 Greffe de sang placentaire

La greffe de sang placentaire constitue une option de donneur alternative pour les patients qui n'ont pas de MRD et de MUD conventionnels. Les avantages de la greffe d'USP comprennent la capacité à tolérer des degrés supérieurs de discordance HLA par rapport à ce qui est possible en utilisant un MUD (Bashey et Solomon 2014 ; Ballen 2017).

Les inconvénients sont dus aux limites de la dose cellulaire, bien qu'il existe des recherches actives dans l'expansion des cellules progénitrices du sang placentaire (Fitzhugh et al. 2017). Cependant, la prise de greffe retardée, la reconstitution immunitaire lente et les coûts d'acquisition et de stockage restent des défis importants (Bashey et Solomon 2014 ; Ballen 2017).

Même si la greffe d'USP est toujours une option, en particulier pour les maladies non malignes dans les centres pédiatriques (Passweg et al. 2017), au cours des dernières années, l'utilisation de sang placentaire diminue en raison de la sécurité accrue avec l'utilisation de donneurs haplo-identiques (Duarte et al. 2019) (voir Chap. 5).

2.2.2.4 Greffe haplo-identique

Dans le cas de patients atteints de tumeurs malignes hématologiques à haut risque ne disposant pas d'un frère ou d'une sœur HLA-identique ou d'un donneur non apparenté pleinement compatible et nécessitant une greffe de CSH en urgence, il est possible de réaliser une greffe avec un donneur haplo-identique disponible (compatibilité de 50 %) (Bertaina et al. 2017 ; Aversa et al. 2019) (voir HLA Chap. 3).

Le donneur peut être un parent, un enfant, un frère, une sœur ou un autre parent compatible pour un haplotype mais pas complètement compatible pour l'autre, qui peut immédiatement servir de donneur de CSH (Bertaina et al. 2017). Un donneur haplo-identique peut être trouvé plus rapidement avec un coût global potentiellement réduit (Gagelmann et al. 2019).

Le critère le plus important d'une greffe haplo-identique est l'urgence de la greffe afin d'éviter une rechute ou une progression précoce de la maladie ou l'absence de donneur HLA-identique compatible (Aversa et al. 2019 ; Gagelmann et al. 2019). Les avantages de la greffe haplo-identique sont :

- Disponibilité facile des donneurs familiaux (si les patients ne sont pas adoptés ou orphelins sans autres parents).
- Moment approprié pour la greffe de CSH.
- Acquisition de greffon plus rapide.
- Accès facile aux thérapies cellulaires dérivées de donneurs après la greffe (Aversa et al. 2019 ; Gagelmann et al. 2019).

L'utilisation d'un seul donneur haplo-identique a historiquement développé deux principaux problèmes : la maladie du greffon

contre l'hôte (Graft vs Host Disease, GvHD) mortelle et le rejet du greffon. Mais pour certains patients, ce type de greffe est peut-être leur seule chance. Au cours des 20 dernières années, des schémas de conditionnement pré-greffe associés à différents traitements immunosuppresseurs ont donc été développés, ce qui a donné à ce type de patient à haut risque la meilleure opportunité de recevoir un traitement, avec un risque réduit de mortalité liée à la greffe et de développer une GvHD par rapport au passé.

Il existe deux approches principales de la greffe haplo-identique :

- La greffe de CSH haplo-identique lymphocytes T repletés avec l'utilisation de la cyclophosphamide en post-greffe immédiat rendant la greffe haplo-identique réalisable ; elle semble avoir surmonté de nombreux obstacles et inconvénients historiquement associés à la greffe de donneur haploidentique, tels que des taux élevés de rejet du greffon, la mortalité liée à la greffe, les infections post-greffe (Bashey et Solomon 2014 ; Fitzhugh et al. 2017) ; elle favorise un bénéfice thérapeutique du greffon contre la leucémie (GVL) avec une meilleure survie (Maziarsz et Slater 2021 ; Sano et al. 2021) ; même s'il reste un risque plus élevé de GvHD aiguë et chronique et qu'il existe un besoin de prophylaxie prolongée de la GvHD (Bertaina et al. 2017).
- Une greffe haplo-identique avec déplétion des lymphocytes T existe dans le cadre d'un traitement de conditionnement pré-greffe agressif et sévère de déplétion immunitaire suivi d'une perfusion de méga doses de CSP hautement purifiées, de sorte qu'aucun traitement immunosuppresseur n'est nécessaire après la transplantation, mais la récupération des lymphocytes T est prolongée et nécessite des techniques de laboratoires spécialisés ainsi que des coûts plus élevés que la greffe de CSH conventionnelle non manipulée. (Bashey and Solomon 2014 ; Bertaina et al. 2017 ; Aversa et al. 2019).

2.2.2.5 Greffe syngénique

Syngénique est un type de greffe dans le cadre de laquelle le donneur est le jumeau monochorionique du receveur et il est génétiquement identique au patient. Il n'y a pas de conflit immunologique tel que GvHD (maladie du greffon contre l'hôte) (voir Chap. 12) mais en même temps aucun effet bénéfique GVL (greffon contre leucémie) (Mackall et al. 2009).

(Voir Chap. 10 et 12 pour les complications de la greffe de CSH.)

2.3 Les sources de cellules souches

Les CSH peuvent être isolées de la MO, des CSP après mobilisation et du sang placentaire (Maziarz et Slater 2021).

Les CSH sont capables de repeupler toutes les populations hématopoïétiques et lymphocytaires tout en conservant une d'autorégénération, ce qui garantit une viabilité immunologique et hématopoïétique à long terme (Carreras et al. 2019 ; Maziarz et Slater 2021).

Le choix des cellules souches dépend de l'accessibilité au donneur, du diagnostic de la maladie, de l'urgence de la greffe et de la préférence du centre (Elfeky et al. 2019).

2.3.1 Cellules souches du sang périphérique

Les CSP sont de plus en plus utilisées dans les greffes CSH autologues et allogéniques. La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique peut être obtenue par l'administration de facteurs de croissance tels que le G-CSF et/ou la chimiothérapie myéloablatrice (Carreras et al. 2019).

L'un des avantages de la greffe de CSH réalisée avec des CSP est une récupération relativement rapide de l'hématopoïèse par rapport à l'utilisation de la MO, et une augmentation de la survie sans maladie et de la survie globale dans les tumeurs malignes hématologiques à haut risque. L'inconvénient est un risque accru de GvHD chronique dans la greffe de CSH allogénique en raison d'un nombre accru de lymphocytes T circulants (Maziarz 2015).

2.3.2 Moelle osseuse

La MO est traditionnellement prélevée à partir des crêtes iliaques postérieures sous anesthésie générale ou loco-régionale au bloc opératoire où des hématologues ou chirurgiens formés prélèvent des cellules souches et du sang directement à partir des cavités de la moelle osseuse dans les crêtes iliaques postérieures bilatérales à l'aide d'aiguilles d'aspiration.

La greffe de CSH réalisée avec un prélèvement de MO entraîne moins de cGvHD par rapport à

la source de CSP, mais présente l'inconvénient d'une prise de greffe plus lente sur les neutrophiles et les plaquettes (Maziarz 2015). La MO est la source la plus utilisée chez les enfants.

2.3.3 Sang placentaire

Les cellules de sang placentaire sont prélevées à partir du cordon ombilical immédiatement après la naissance, mais généralement avant l'accouchement du placenta afin d'éviter la formation de caillots, puis elles sont cryoconservées (Demiriz et al. 2012). Elles ont été utilisées à la fois dans les greffes allogéniques HLA compatibles et non HLA compatibles chez l'enfant et chez l'adulte (Demiriz et al. 2012; Carreras et al. 2019). L'avantage est un critère inférieur pour la compatibilité (une correspondance de 4/6 est acceptable) augmentant la probabilité d'identifier une ou des unités de cordon compatibles en quelques jours. On observe souvent moins de GvHD. Un inconvénient clé est souvent une prise de greffe plus lente par rapport à la MO et aux CSP et une augmentation des complications infectieuses en raison d'un taux de récupération hématopoïétique lent (Maziarz et Slater 2021) (voir Chap. 3 et 5).

2.3.4 Phases de la greffe de CSH

2.3.4.1 Phase neutropénique

La neutropénie survient lorsque le taux absolu des neutrophiles est < 500 cellules/mm³. Après la chimiothérapie, la formule sanguine diminue et la durée de la phase neutropénique varie en fonction de plusieurs facteurs, tels que la source des cellules, le type de greffe, le conditionnement pré-greffe, et influencera la reconstitution immunitaire à court et long terme (Carreras et al. 2019). La récupération des neutrophiles se produit plus rapidement dans les CSP (12 à 19 jours) et la MO (15 à 23 jours) que dans la greffe de sang placentaire (une dose) (20 à 30 jours) (voir Chap. 14).

Pendant cette période, plusieurs complications peuvent survenir, telles que :

Risque accru d'infections dues à un système immunitaire inefficace. L'infection consécutive à une greffe de CSH est associée à une morbidité et une mortalité significatives, la prévention est donc essentielle pour améliorer les résultats (Duarte et al. 2019) (voir Chap. 10).

- Saignement dû à une thrombocytopénie (la récupération des plaquettes est lente après la greffe).

- Fatigue causée par la diminution des taux d'hémoglobine.
- Douleur due à une mucite.
Nutrition. L'apport nutritionnel par voie orale est généralement sévèrement réduit en raison, d'un côté, de la mucite buccale que de nombreux patients développent et, d'autre part, des nausées prolongées post-conditionnement. Lorsque l'apport nutritionnel par voie orale est réduit et que l'indice de masse corporelle diminue, une nutrition entérale/parentérale peut être fournie en particulier pour les enfants (voir Chap. 10 et 11).

2.4 Indications de la greffe de CSH

L'utilisation de conditionnement pré-greffe à toxicité réduite, une meilleure surveillance et prise en charge des infections, des techniques de typage tissulaire plus sensibles, basées sur les analyses moléculaires et des progrès dans les soins de support ont permis d'améliorer la sécurité et l'efficacité de la greffe de CSH. À mesure que l'évolution de la greffe s'est améliorée, le nombre d'affections non malignes traitées par greffe de CSH a continué à augmenter (Bertaina et al. 2017).

L'évaluation du patient pour une procédure de greffe est complexe et comprend plusieurs facteurs tels que l'état de santé général et le *performance status* du patient, les comorbidités, le risque/état de la maladie (par ex., état de rémission et réponse au traitement), le greffon et la source du donneur. Par exemple, la greffe autologue n'est pas utile pour les maladies dans lesquelles les CSH normales ne peuvent pas être recueillies, comme dans la LMC ou la myéلودysplasie (Rowley 2013).

Les indications de greffe sont basées sur les meilleures preuves disponibles issues des essais cliniques ou, lorsque les essais cliniques ne sont pas disponibles, sur des études observationnelles de registre, multicentriques ou monocentriques, selon les priorités de recherche de chaque centre, l'expertise locale, les considérations de coûts et la facilité d'accès à des modalités particulières de greffe (Majhail et al. 2015 ; Duarte et al. 2019). Le spécialiste de la greffe de CSH détermine si la greffe doit être envisagée comme une option pour la consolidation de la maladie, mais la décision finale sera prise conjointement avec le patient (Maziarz et Slater 2021).

Des modifications majeures ont été apportées aux indications, telles que l'essor et le déclin de

la greffe CSH autologue pour certaines tumeurs solides ou de la greffe de CSH allogénique pour la leucémie myéloïde chronique (LMC), et à la technologie, comme l'illustre le recours au sang périphérique plutôt qu'à la moelle osseuse, l'augmentation rapide de l'utilisation de donneurs non apparentés et le développement du conditionnement à intensité réduite. Il est évident que certaines recommandations sont justifiées, pour les équipes de greffe, les administrateurs hospitaliers, les prestataires de soins de santé et également les patients (Apperley et al. 2012).

Les indications de la greffe de CSH ne sont pas les mêmes chez les enfants et les adultes (Tableau 2.1).

Le Tableau 2.1 est un schéma des principales indications pour la greffe autologue et allogénique qui combinent les recommandations pour les donneurs alternatifs, y compris le sang placentaire, les donneurs haplo-identiques et MMUD, dans une seule catégorie distincte des donneurs apparentés et non apparentés compatibles (Duarte et al. 2019).

2.4.1 Indications pour la greffe de CSH autologue

La plupart des greffes autologues sont réalisées dans le cadre du myélome multiple nouvellement diagnostiqué et des lymphomes non hodgkiniens. L'autogreffe de CSH reste le traitement recommandé pour les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin en rechute chimiosensible après une première autogreffe, tandis que dans la rechute chimiosensible après échec d'une autogreffe antérieure, une allogreffe CSH doit être envisagée, et dans le DLBCL avec rechute chimiosensible après un traitement de première intention.

L'auto-greffe de CSH est le traitement recommandé pour les patients atteints de myélome multiple (MM) nouvellement diagnostiqué, mais l'âge et l'état de santé général doivent être pris en compte ; la double autogreffe s'est avérée supérieure à une seule greffe de CSH autologue, les médicaments immunomodulateurs et le bortézomib avant la greffe ont conduit à leur utilisation comme traitements de consolidation et d'entretien après une autogreffe et peuvent être une option alternative pour ces patients ; récemment, il a été démontré que la greffe de CSH allogénique avec le cyclophosphamide post-greffe était un traitement possible dans le MM, mais la rechute reste un problème.

LF (lymphome folliculaire)	Lymphome primitif du SNC						S						
	Rechute chimiosensible, ≥ RC2	CO	CO				S						
	≥ RC2 après échec de l'auto-greffe de CSH	S	S	D									
	Réfractaire	CO	CO	CO									
LCM (lymphome à cellules du manteau)	RC1						S						
	RC/RP > 1, pas d'auto-greffe de CSH antérieure	CO	CO	D			S						
	Réfractaire	CO	CO	D									
MW (macroglobulinémie de Waldenström)	Maladie à faible risque	CO	CO	D									
	Rechute chimiosensible, ≥ RC2						CO						
PTCL (lymphome T périphérique)	RC1	CO	CO				CO						
	Rechute chimiosensible, ≥ RC2	S	S	CO			CO						
	Réfractaire	CO	CO	CO									
CTCL primaire (lymphome cutané à cellules T)	Stades IIB-IV de l'EORTC/ISCL (avancé)	CO	CO	D									
LNH (lymphome non hodgkinien)	RC1 (risque élevé)						S	S	CO	CO			CO
	RC2												CO
LH (lymphome hodgkinien)	Rechute chimiosensible, pas d'auto-greffe de CSH antérieure	D	D				S						
	Rechute chimiosensible, après une auto-greffe de CSH antérieure	S	S	CO			CO						
	Réfractaire	D	D	D			CO						
	Première rechute, RC2						CO	CO	CO	CO			S
MM (myélome multiple)	Risque standard initial	S	S	CO			S						
	Risque élevé initial	CO	CO	CO			S						
	Rechute chimiosensible, auto-greffe de CSH antérieure	CO	CO	CO			S						
AL (amylose)		CO	CO				CO						
Autres maladies													
AMS (aplasie médullaire sévère) acquise et AA (aplasie médullaire)/HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne)	Nouvellement diagnostiqué	S	CO				S	S	S	CO			CO
	En rechute/réfractaire	S	S	CO									
AMS (aplasie médullaire sévère) constitutionnelle /syndromes d'insuffisance médullaire congénitale		S	S	CO			S	S	S	CO			CO
Cancer du sein/carcinome	Adjuvant à haut risque, HER2 négatif						CO						

(suite)

Neuroblastome	Risque élevé ou > RC1										CO	CO	D	S
Tumeurs cérébrales														CO
Tumeur de Wilms	> RC1													CO
MAI (maladies auto-immunes)	Y compris la MAI monogénique										CO	CO	CO	CO

CLA, composante inflammatoire active ; *LPA*, leucémie promyélocytaire aiguë ; *SNC*, système nerveux central ; *PC*, en phase chronique ; *RC1*, 2, 3, première, deuxième, troisième rémission complète, *DIPSS*, Dynamic International Prognostic Score (Système de score pronostique international dynamique) ; *TMM*, traitements modificateurs de la maladie ; *AMS* constitutionnelle (y compris anémie de Fanconi, dyskratose congénitale, anémie de Diamond-Blackfan, autres syndromes d'insuffisance médullaire congénitale et autres) ; *IPI*, Indice pronostique international ; *MRD*, maladie résiduelle minimale ; *RP*, réponse partielle ; *SEP-RR*, sclérose en plaques récurrente-rémittente ; *ITK*, inhibiteurs de la tyrosine kinase

Adapté de : Duarte RF et al. Indications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les maladies hématologiques, les tumeurs solides et les troubles immunitaires : pratique courante en Europe, 2019

La greffe autologue est également le traitement de consolidation du LF avec transformation de haut grade chimiosensible.

Il existe une base de preuves accrue pour la greffe de CSH autologue dans certaines indications, y compris la sclérose en plaques (SEP), la sclérodémie systémique (SS), la maladie de Crohn et le lupus érythémateux systémique (LED), tandis que la greffe de CSH allogénique est utilisée en pédiatrie.

Parmi les tumeurs solides, la greffe de CSH autologue est la norme de référence pour les patients adultes atteints d'une tumeur germinale primaire réfractaire et pour les neuroblastomes à haut risque en pédiatrie (Duarte et al. 2019). Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente de l'enfance et la plus fréquente au cours de la première année de vie (Tolbert et Matthay 2018). Chez les enfants atteints d'un neuroblastome à haut risque, une consolidation en utilisant une chimiothérapie à haute dose avec une greffe de cellules souches autologue est un composant important du traitement de première ligne (Meaghan Granger et al. 2021).

Un traitement à haute dose avec autogreffe de cellules souches peut être considéré comme une option clinique potentielle chez certains patients atteints d'un sarcome d'Ewing et d'un médulloblastome (Duarte et al. 2019). Pour plus d'informations sur les indications de greffe de CSH dans les maladies non malignes pédiatriques, voir la Section 2.5.

2.4.2 Indications pour la greffe de CSH allogénique

Pour une grande majorité, les greffes allogéniques sont réalisées pour des maladies hématologiques malignes (Epperla et al. 2018).

Les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM), de lymphome de Hodgkin (LH) et de lymphomes à cellules T doivent toujours être pris considérés comme candidats à une greffe CSH autologue ou allogénique en fonction de la catégorie de risque, de la rémission complète (RC), des traitements antérieurs et de la maladie résiduelle mesurable (MRD). L'allogreffe n'est pas recommandée chez les patients à risque favorable de LAM, tandis qu'elle est l'option privilégiée dans la LAM en RC2 et au-delà.

La greffe de CSH allogénique est le traitement recommandé pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à haut risque, même si l'utilisation des programmes par CAR-T

révolutionne le traitement des formes avancées de LAL. La greffe de CSH reste le traitement recommandé pour les enfants atteints de LAL en RC1 porteurs de caractéristiques à haut risque prédisant la récurrence de la leucémie et pour ceux qui présentent une première rechute à haut risque ou des récurrences multiples (Merli et al. 2019).

Elle ne peut pas être recommandée comme traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en raison de l'efficacité du traitement de première intention par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) tels que le dasatinib, le nilotinib ou l'ibrutinib.

À l'heure actuelle, la greffe de CSH allogénique est la seule option curative potentielle pour les patients atteints de troubles myéloprolifératifs et est considérée comme le traitement de choix pour les patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), en particulier avant la progression vers la LAM, grâce au MUD, au MMAD et au conditionnement à intensité réduite (RIC). Dans la LAM pédiatrique, la pratique actuelle limite l'utilisation de la greffe de CSH en RC1 uniquement aux patients atteints de LAM présentant des caractéristiques à haut risque (HR) ainsi qu'à ceux atteints de LAM secondaire ou de SMD évoluant sous forme de LAM. Il existe un consensus général selon lequel les patients à risque standard ne doivent pas être greffés en RC1 mais seulement après la première rechute et l'obtention d'une deuxième rémission complète. Dans la LAM en rechute, la greffe de CSH allogénique offre les meilleures chances de guérison, idéalement après l'obtention d'une deuxième RC (Algeri et al. 2021).

La greffe de CSH allogénique est indiquée dans plusieurs types différents de lymphomes tels que le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) en rechute après une autogreffe ou en cas de maladie chimioréfractaire.

L'allo-greffe de CSH après l'échec du traitement par ibrutinib peut être une option dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) et dans le lymphome folliculaire (LF) avec rechute chimiosensible après une autogreffe.

Dans les maladies non malignes, l'allo-greffe de CSH d'un frère ou d'une sœur HLA identique est le traitement recommandé pour les patients adultes, tandis que la greffe avec un MUD est considérée comme le traitement de première intention pour les patients jeunes (< 18 ans) atteints d'une aplasie médullaire sévère (AMS) acquise. Une greffe MMAD peut être envisagée après l'absence de réponse au traitement immunosuppresseur chez les jeunes patients jusqu'à l'âge de 20 ans en

l'absence de MSD ou de MUD, et il s'agit de la seule thérapie pour l'AMS constitutionnelle comme l'anémie de Fanconi.

La greffe de CSH allogénique a complètement révolutionné l'histoire naturelle de plusieurs troubles non malins menaçant le pronostic vital ou invalidants, y compris les déficits immunitaires primaires (DIP), les syndromes d'insuffisance médullaire et les hémoglobinopathies (Duarte et al. 2019 ; Epperla et al. 2018).

2.5 Indications de la greffe dans les maladies non malignes (chez les enfants)

Plus de 20 % des greffe CSH allogéniques sont réalisées chez des patients âgés de moins de 20 ans. Cependant, au moins un tiers des greffe CSH chez l'enfant sont réalisées dans le cadre d'indications rares (Sureda et al. 2015b). La greffe de CSH allogénique peut guérir plusieurs troubles non malins chez l'enfant.

2.5.1 La greffe dans les anomalies congénitales de l'immunité

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont un groupe de maladies génétiques hétérogènes rares (Lankester et al. 2021) caractérisées par une immunité congénitale ou adaptative défaillante ou altérée. Parmi elles, les déficits immunitaires combinés sévères (severe combined immunodeficiencies, SCID) sont les plus sévères, entraînant le décès du nourrisson ou du jeune enfant, sauf s'ils sont traités de manière appropriée (Sureda et al. 2015b).

2.5.2 Les déficits immunitaires combinés sévères

Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) sont un groupe génétiquement hétérogène d'anomalies héréditaires rares caractérisées par des anomalies sévères du développement et de la fonction du système immunitaire (Gaspar et al. 2013 ; Gennery 2015) avec une altération de la différenciation des lymphocytes T (Lankester et al. 2021). La plupart des anomalies génétiques responsables de SCID sont transmises selon un mode autosomique récessif et sont donc plus fréquentes chez les nourrissons nés de parents consanguins (Rivers et Gaspar 2015). L'incidence de SCID varie

selon l'origine ethnique (Booth et al. 2016). Les différentes formes de SCID peuvent avoir différents profils de développement lymphocytaire. Presque tous les SCID ont des lymphocytes T absents, mais sont ensuite divisés par la présence ou l'absence de lymphocytes B et NK (Rivers et Gaspar 2015 ; Booth et al. 2016). S'ils ne sont pas détectés dans un programme de dépistage néonatal ou s'ils ont des antécédents familiaux informatifs (Lankester et al. 2021), les patients atteints de SCID présentent généralement au début de la petite enfance des infections récurrentes, sévères ou opportunistes. Plusieurs pathogènes peuvent coexister, et une infection opportuniste, par exemple, avec *Pneumocystis jiroveci*, est fréquente (Gennery 2015). Cela peut également s'accompagner d'un retard de croissance d'une diarrhée persistante et un muguet buccal persistant. Les nourrissons présentant une lymphopénie doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie (Rivers et Gaspar 2015).

La sévérité de la situation clinique et immunologique nécessite une intervention rapide, et pour la plupart des patients, le seul traitement curatif est la greffe de CSH allogénique (Gaspar et al. 2013 ; Gennery 2015). La thérapie génique et l'enzymothérapie substitutive sont disponibles pour certains sous-types génétiques spécifiques (Gennery 2015). L'objectif de la greffe de CSH chez les patients atteints de SCID est de fournir une hématopoïèse normale, afin de permettre la correction du défaut immunitaire. Par conséquent, il est essentiel de minimiser les effets potentiels à long terme du traitement, tout en instaurant une fonction immunitaire efficace à long terme (Gennery 2015). Une fois le diagnostic de SCID posé, il est urgent de trouver un donneur approprié (Gaspar et al. 2013) et de procéder à la greffe. Les facteurs influençant le pronostic comprennent l'âge, le type de SCID et l'état clinique au moment du diagnostic, en particulier la présence d'une infection et le niveau de compatibilité HLA avec le donneur (Sureda et al. 2015b).

2.5.3 Anomalies congénitales de l'immunité autres que le SCID

Les trois affections autres que le SCID les plus fréquentes sont les suivantes :

1. Les patients atteints de granulomatose chronique (GC) ont une capacité réduite des phagocytes (en particulier les neutrophiles) à tuer les pathogènes bactériens et fongiques.

2. Le syndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) est un déficit immunitaire lié à l’X causé par des mutations du gène WAS, qui se manifeste par une thrombocytopenie, un eczéma et une immunodéficience.
3. La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est une maladie mettant en jeu le pronostic vital, caractérisée par une hyperinflammation sévère causée par une prolifération incontrôlée de lymphocytes et de macrophages activés (Booth et al. 2016).

2.5.3.1 Conditionnement

Il y a un débat sur la meilleure approche de traitement. Différents centres utilisent une grande variété de conditionnement prégreffe (Booth et al. 2016). L’EBMT/ESID (European Society for Immunodeficiencies) a publié en 2021 des recommandations mises à jour pour la greffe de CSH dans le cadre de des DIP. Elles recommandent, dans la mesure du possible, que le plan personnalisé de soins de greffe suive ces directives (Lankester et al. 2021). En présence d’un donneur familial HLA-identique, une greffe de CSH peut être réalisée dans certains types de SCID (en particulier ceux avec une absence de cellules NK) sans aucun conditionnement pré-greffe. Ces patients peuvent avoir une reconstitution des lymphocytes T du donneur (et parfois des lymphocytes B), épargnant ainsi potentiellement les toxicités à court et à long terme (Dvorak et al. 2014 ; Gennery 2015 ; Sureda et al. 2015b). Globalement, le conditionnement augmente la probabilité de prise de greffe myéloïde, la production thymique et l’indépendance par rapport aux Ig chez les patients présentant un SCID. Par conséquent, le conditionnement est recommandé comme position par défaut dans la plupart des cas. Si l’état du patient ne peut tolérer la chimiothérapie, une greffe de secours sans conditionnement peut être réalisée, avec un risque d’absence de reconstitution des lymphocytes B, un déclin de la thymopoïèse dans le temps, et un risque élevé d’échec de la greffe dans le SCID T-B-NK+. Dans ces cas, le patient pourrait avoir besoin d’une deuxième greffe avec conditionnement une fois rétabli et s’il ne présente pas de signe de reconstitution immunitaire durable (Lankester et al. 2021).

Contrairement aux affections de type SCID, la greffe de CSH dans les DPI autres que le SCID nécessite toujours un conditionnement. Au fil des ans, l’utilisation d’approches de conditionnement à intensité réduite a été étudiée afin de réduire les effets aigus et tardifs (Booth et al. 2016 ; Lankester et al. 2021).

2.5.3.2 Résultat

Ces dernières années, les résultats de la greffe de CSH se sont considérablement améliorés, avec des taux de survie globale approchant désormais 90 % dans des circonstances optimales (Gennery 2015). Cela est très probablement dû à un diagnostic plus précoce, à l’amélioration des soins de support, y compris l’instauration d’une prophylaxie antibactérienne et antifongique, et à une orientation précoce vers une greffe de CSH (Booth et al. 2016). Pour de nombreux patients présentant des DPI, un chimérisme partiel du donneur est suffisant pour induire la guérison si la lignée cellulaire du receveur affecté est remplacée totalement ou partiellement par les cellules du donneur, bien qu’un chimérisme complet donneur soit préférable dans certaines maladies (Gennery 2015). Pai et al. ont rapporté les résultats de 240 nourrissons ayant reçu une greffe pour un SCID, dans 25 centres aux États-Unis entre janvier 2000 et décembre 2009. Le taux de survie globale à 5 ans était de 74 % ; la plupart des décès ont eu lieu au cours de la première année suivant la greffe et étaient dus à des infections (39 %) ou à des complications pulmonaires (37 %). La mortalité a augmenté chez les patients qui présentaient une infection active au moment de la greffe.

2.5.4 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal (DNN) du SCID a été introduit pour la première fois aux États-Unis. Des programmes ont maintenant été déployés dans un certain nombre de pays à travers le monde, y compris un nombre croissant de pays européens (Elliman et Gennery 2021). Les tests de DNN permettent d’identifier les nourrissons présentant des affections menaçant le pronostic vital, qui nécessitent une intervention précoce peu après la naissance (Gikewska et al. 2020). Cela améliorera considérablement les résultats pour les patients présentant un SCID, permettant un passage rapide à un traitement curatif avant l’accumulation des symptômes et des infections (Gaspar et al. 2013 ; Booth et al. 2016). La détection du SCID à la naissance permet une protection immédiate par substitution prophylactique d’immunoglobulines et d’antibiotiques, prévenant ainsi l’infection des enfants jusqu’à ce qu’une procédure définitive puisse être entreprise (Gaspar et al. 2013). Le dépistage est basé sur un test qPCR pour les fragments d’ADN excisé dans les lymphocytes T au niveau du thymus (T-cell receptor excision

circles, TREC) qui peut être effectué sur les tests de gouttes de sang séché : le test de Guthrie a déjà été réalisé dans le cadre du dépistage néonatal universel pour d'autres maladies héréditaires. Les TREC sont essentiellement un marqueur de la production thymique et leurs taux sont gravement réduits dans le SCID et dans un certain nombre d'autres affections. Si de faibles taux de TREC sont détectés, le test est répété avant que le patient ne soit appelé à se soumettre à une évaluation immunologique plus approfondie (Booth et al. 2016).

La manière optimale d'aborder la greffe chez les nourrissons identifiés par les programmes de DNN n'a pas encore été déterminée (Booth et al. 2016). Une fois le diagnostic de SCID posé, il est urgent d'identifier un donneur approprié. L'utilisation de la chimiothérapie chez les enfants présymptomatiques présentant un SCID est difficile à accepter pour les médecins et les familles (Booth et al. 2016) et le défi est l'évaluation du meilleur conditionnement pré-greffe à un jeune âge, afin de réduire la toxicité induite par la chimiothérapie (Haddad et Hoening 2019).

2.5.5 Insuffisance médullaire héréditaire

Les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire (Inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS) sont un groupe rare de syndromes caractérisés par une altération de l'hématopoïèse et une prédisposition au cancer. La plupart des IBMFS sont également associés à une série d'anomalies congénitales (Mehta et al. 2010). Les patients atteints d'IBMFS sont généralement identifiés lorsqu'ils développent des complications hématologiques telles qu'une insuffisance médullaire sévère, un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë (Alter 2017).

L'anémie de Fanconi (AF) est l'IBMFS le plus fréquent (Alter 2017 ; Dufour 2017). Il s'agit d'un trouble autosomique récessif caractérisé par une grande variété d'anomalies congénitales, une hématopoïèse défectueuse et un risque élevé de développer une leucémie myéloïde aiguë et certaines tumeurs solides. L'indication de la greffe de CSH dans l'AF est le développement d'une insuffisance médullaire (Tischkowitz et Hodgson 2003). Pratiquement tous les patients atteints d'AF nécessiteront un traitement par greffe de CSH allogénique (Mehta et al. 2010).

L'anémie de Blackfan-Diamond- (ABD) se caractérise par une anomalie érythroïde, la présence d'anomalies congénitales et une

prédisposition au cancer. La présentation classique de l'ABD comprend généralement une anémie avec une numération essentiellement normale sur les lignées plaquettaires et des neutrophiles, chez un enfant de moins de 1 an (Vlachos et Muir 2010). La greffe de CSH est actuellement la seule option de guérison et doit être envisagée précocement pour les enfants présentant une dépendance transfusionnelle (Da Costa et al. 2019).

La dyskératose congénitale (DC) est une maladie multisystémique dont la physiopathologie repose sur une perturbation de la biologie des télomères entraînant des télomères très courts. L'insuffisance médullaire est une caractéristique clé de la DC et c'est la principale cause de mortalité (Barbaro et Vedi 2016). De nombreux patients sont diagnostiqués pendant l'enfance en raison d'une thrombocytopénie ou d'une aplasie médullaire (Alter 2017). La DC est génétiquement hétérogène avec les sous-types autosomique dominant, autosomique récessif et lié à l'X. Les caractéristiques cliniques comprennent des manifestations cutanées de pigmentation anormale de la peau, une dystrophie unguéale, une leucoplasie muqueuse et un BMF, une fibrose pulmonaire et une prédisposition aux tumeurs malignes (Mehta et al. 2010 ; Alter 2017).

La thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale (congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, CAMT) est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par une thrombocytopénie sévère à la naissance due à une mégacaryocytopénie inefficace et à une progression vers une aplasie médullaire au cours des premières années de vie (Germeshausen et Ballmaier 2021). La greffe de CSH reste le seul traitement curatif connu pour la CAMT (Mehta et al. 2010 ; Germeshausen et Ballmaier 2021).

2.5.6 Maladies héréditaires : Anomalies congénitales du métabolisme

La plupart des maladies métaboliques envisagées pour la greffe de CSH sont des maladies de surcharge lysosomale qui reposent sur le transfert d'enzymes des cellules sanguines dérivées du donneur vers le système réticuloendothélial et les organes solides (Sureda et al. 2015b). Ce groupe de maladies rares comprend la mucopolysaccharidose (MPS) comme syndrome de Hurler et la leucodystrophie comme adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) et la maladie de Krabbe. Le succès de la greffe de CSH dans les maladies métaboliques est déterminé

en particulier par le degré de lésions tissulaires présentes au moment de la greffe et le taux de progression de la maladie (Steward et Jarisch 2005). Les patients greffés précocement ou en phase présymptomatique obtiennent de meilleurs résultats que les enfants atteints d'une maladie avancée (Chiesa et al. 2016). En cas de lésion du système nerveux central, elle est irréversible et donc une contre-indication à la greffe (Boelens et al. 2008).

2.5.7 Hémoglobinopathies

De plus en plus de patients pédiatriques atteints de thalassémie dépendante des transfusions (TDT) et de drépanocytose ont été greffés au cours des dernières années (Passweg et al. 2014). Les deux maladies sont des maladies autosomiques récessives de l'hémoglobine. La détection précoce des maladies par dépistage néonatal permet de commencer précocement avec un traitement prophylactique, de prévenir les lésions des organes et de réduire la morbidité et la mortalité (Lees et al. 2000 ; Peters et al. 2012). Dans la thalassémie, une anomalie de la bêta-globine entraîne une anémie et les patients ont donc besoin de transfusions sanguines fréquentes. La transfusion sanguine chronique comprend les risques de surcharge en fer et d'allo-immunisation, tous deux nécessitant une surveillance stricte. L'observance du traitement chélateur est importante, en raison des risques de surcharge en fer, tels que la cardiomyopathie et la cirrhose hépatique (Peters et al. 2012). La drépanocytose est caractérisée par la présence de globules rouges falciformes, ce qui provoque une occlusion vasculaire et une dégradation prématurée. Les patients peuvent présenter des complications telles qu'une anémie, des crises vaso-occlusives douloureuses, un syndrome thoracique aigu et des lésions organiques. Les soins de support pour la drépanocytose comprennent une stricte observance du traitement, des recommandations en matière de mode de vie, une surveillance et peuvent également inclure des transfusions sanguines fréquentes ou des échanges transfusionnels (Houwing et al. 2019). Malgré l'amélioration des soins de support, la thalassémie et la drépanocytose sont des maladies affectant principalement la qualité de vie et l'espérance de vie ; une greffe de CSH offre une option curative établie pour ces hémoglobinopathies. Pour les patients atteints de thalassémie ayant un frère ou une sœur HLA identique, une greffe de CSH doit être proposée précocement pour prévenir la

surcharge en fer et les complications (Angelucci et al. 2014). Si aucun donneur HLA-identique n'est disponible, un MUD peut être envisagé. Avec l'ajustements du conditionnement pré greffe et les conditionnements à toxicité réduite, les résultats après la greffe de CSH se sont améliorés. En outre, l'utilisation de donneurs haplo dans la thalassémie avec utilisation de la cyclophosphamide est de plus en plus fréquent et offre la possibilité de guérir avec un accès facile à un donneur en cas de donneur HLA-identique ou de MUD non disponibles (Oikonomopoulou et Goussetis 2021). Une greffe de CSH offre également une option curative pour les patients atteints de drépanocytose. Les résultats sont excellents chez les jeunes enfants greffés avec un greffon de donneur HLA identique. Il est recommandé de greffer les jeunes patients atteints de drépanocytose symptomatique qui ont un donneur HLA identique dès que possible (Angelucci et al. 2014). Lorsqu'un donneur HLA identique n'est pas disponible et en cas de symptômes sévères de la maladie selon des critères internationaux spécifiques respectés (Walters et al. 1996), d'autres sources de donneurs peuvent être envisagées (Angelucci et al. 2014). La sécurité des greffes haplo-identiques dans la drépanocytose a été améliorée par des ajustements du préconditionnement, du conditionnement, de la déplétion des lymphocytes T post-greffe de CSH et des soins de support ; néanmoins, l'échec de la greffe reste un problème (Aydin et al. 2021 ; Iqbal et al. 2021). Jusqu'à il y a quelques années, la greffe de CSH était rare chez les adultes atteints d'hémoglobinopathies ; récemment, les patients adultes atteints de drépanocytose présentant des complications de drépanocytose se voient proposer une greffe de CSH non myéloablative lorsqu'un donneur HLA-identique est disponible (Hsieh et al. 2009). Dans une perspective à venir, la thérapie génique devrait être envisagée, offrant la possibilité de traiter les patients avec des cellules souches autologues génétiquement modifiées, sans avoir besoin d'un donneur et en éliminant les risques de GvHD. En particulier pour la thalassémie où les essais sont prometteurs (Thompson et al. 2018).

Références

- Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. *J Clin Med.* 2021;10:3790. <https://doi.org/10.3390/jcm10173790>.

- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. ESHEBMT handbook; 2012. p. 111, 309, 311.
- Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The evolution of T cell depleted haploidentical transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:2769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02769>. Published 2019 Nov 27.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Res.* 2017;6:1556. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11952.1>. Published 2017 Aug 24.
- Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:999–1008.
- Bertaina A, Pitisci A, Sinibaldi M, Algeri M. T cell-depleted and T cell-replete HLA-haploidentical stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):68–78. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0364-3>. PMID: 28116633.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th ed. Cham: Springer Open; 2019. p. 49-50–55-69. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-02278-5>.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1526. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028.
- Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):735–51. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1612746>.
- Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_7. First Online 07 July 2017 Publisher Name, Springer.
- Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the β -thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:123–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_5.
- Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1739–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3541>.
- Gratwohl A. Global perspectives on hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. p. 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_1.
- Mackall, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>.
- Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Michel R, Berry G, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8_10.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giral SA, LeMaistre CF. Indications for autologous and allo-geneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–9.
- Maziarz RT. Blood and marrow transplant handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. p. 3–11, 29–33.
- Maziarz RT, Slater SS. Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care. Cham: Springer; 2021. p. 1–4, 37–54.
- Meaghan Granger M, Naranjo A, Bagatell R, DuBois SG, McCune JS, Tenney SC, Weiss BD, Mosse YP, Asgharzadeh S, Grupp SA, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Mills D, Shulkin BL, Parisi MT, London WB, Han-Chang J, Panoff J, von Allmen D, Jarzembowski JA, Park JR, Yanik GA. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: Children’s Oncology Group Trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):490.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.03.006>. ISSN 2666-6367.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Michel RP, Berry GJ, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. p. 401–40.
- Mosaad YM. Immunology of hematopoietic stem cell transplant. *Immunol Investig.* 2014;43:871–3.
- Passweg J, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G, et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1434–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.

- Rowley S. Hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. New York: Elsevier; 2013. p. 1020–1.
- Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2021;9:743294. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.743294>.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M. A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015a;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Published online 23 March 2015.
- Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372:195–209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>.
- ## Indications de la greffe dans les maladies non malignes chez l'enfant
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood*. 2017;130(21):2257–64.
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811–20.
- Aydin M, Dovern E, Leeflang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, Nur E. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:1004.e1.
- Barbaro P, Vedi A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1152–8.
- Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, Apperley J, editors. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5th. s.l. Paros: ESH EBMT; 2008. p. 544–53.
- Booth C, Silva J, Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:713–23. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1150177>.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(6):530–5.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan Anemia DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AP-HP, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris. Hôpital Robert Debré Service d' Hématologie Biologique 48 Boulevard Sérurier Running title; 2019.
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(1):32–47.
- Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Gungör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:935–43.
- Elliman DAC, Gennery AR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency—coming to a region near you soon. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(3):343–5.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749–58.
- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2]. *F1000Res*. 2015;4:1459. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7013>.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(2):101286. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101286>.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the polish-German Transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol*. 2020;11:1948.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:481.
- Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, van Draat KF, Nur E, Cnossen MH, Beijlvelt M, Gerritsma JJ, Hartevelt CL, Heijboer H, Heitink-Polle KMJ, Kerkhoffs JLH, Lankester AC, Makelburg ABU, Mekelenkamp H, Peters M, Rab MAB, Teuben S, Smiers FJ, van Tuijn CFJ, Zwagemaker E, S. Consortium. Sickle cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. 2019;37:100580.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2309–17.

- Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic review/meta-analysis on efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease: an international effort on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):167.e1–2.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönic M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001913.
- Mehta P, Locatelli F, Stary J. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:147–70.
- Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2882.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kroger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–50.
- Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ.* 2012;344:e228.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child.* 2005;90:1259–63.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice. *Bone Marrow Transplant.* 2015b;50:1037–56.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétien S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Haccin-Bey-Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003;40:1–10.
- Vlachos A, Muir E. How I treat diamond-blackfan anemia. *Blood.* 2010;116:3715–23.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1996;335(6):369–76.

Open Access Ce livret est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur du droit d'auteur.



Résumé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique est le traitement de choix pour diverses affections malignes et non malignes. L'objectif de la greffe de CSH est de remplacer l'hématopoïèse du patient par celle d'un donneur, et, de ce fait, elle nécessite d'identifier un donneur adapté. Il s'agit d'un processus intense et exigeant qui impose une pression considérable sur les receveurs et les donneurs. Le choix du donneur a un impact sur le processus de greffe, de la planification jusqu'au résultat. Plusieurs problèmes habituels peuvent être rencontrés, que le donneur soit apparenté ou non, notamment l'éligibilité, la confidentialité, le consentement éclairé et le droit de refuser le consentement.

Mots-clés

Éligibilité · Confidentialité · Consentement éclairé · Don · HLA compatible · Sélection du donneur

3.1 Introduction

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique est le traitement de choix pour diverses affections malignes et non malignes. L'objectif de la greffe de CSH est

de remplacer l'hématopoïèse du patient par celle d'un donneur, et, de ce fait, elle nécessite d'identifier un donneur adapté. Trois conditions doivent être remplies pour qu'un donneur soit considéré comme approprié : le donneur doit être compatible, en bonne santé et disposé à faire un don (Kisch 2015). La greffe de CSH allogénique est un processus intense et exigeant qui impose une pression considérable sur les receveurs et les donneurs.

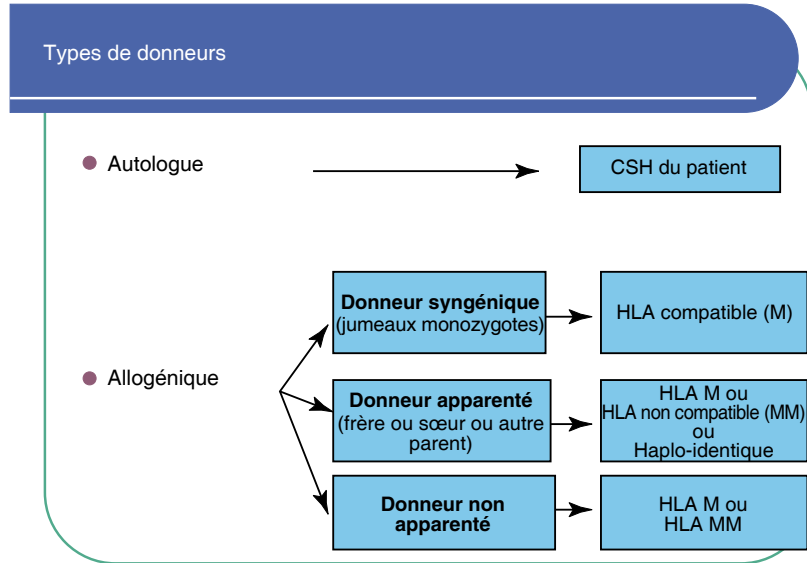
Les donneurs peuvent être apparentés ou non (Fig. 3.1), et la considération principale est le degré de compatibilité HLA du donneur avec le receveur ; on considère qu'il s'agit du facteur le plus important pour déterminer le succès global et la mortalité liée à la greffe (d'après Kulkarni et Treleaven 2009).

3.2 Antigènes leucocytaires humains

Les antigènes leucocytaires humains (HLA) font partie du complexe majeur d'histocompatibilité et sont hautement polymorphes, ce qui signifie qu'il existe de nombreuses variations de typage HLA chez l'Homme : ils se trouvent sur le bras court du chromosome 6. Le rôle principal des molécules HLA est de préserver le peptide des lymphocytes T, leur permettant de reconnaître et d'éliminer les particules « étrangères » présentes chez un individu et également d'empêcher que le soi soit perçu comme étranger. En raison de l'hérédité mendélienne¹ des types HLA, le premier

M. NíChonghaile (✉)
St James's Hospital, Dublin, Irlande

Fig. 3.1 Types de donneurs



endroit où rechercher un donneur potentiel est au sein de la famille proche (Fig. 3.2). Notre typage HLA est hérité de nos parents, un haplotype de chaque parent ce qui donne une chance sur quatre que le frère ou la sœur puisse être compatible.

Le Tableau 3.1 montre la grande variété et le nombre d'allèles HLA (les formes variantes du gène) qui ont été identifiés. Le typage HLA peut être sérologique ou basé sur l'ADN, bien qu'actuellement, la majorité des typages HLA soient basés sur l'ADN.

Le Tableau 3.2 montre un exemple de nomenclature utilisée pour le typage HLA. Le typage HLA examine la compatibilité des receveurs et donneurs au niveau du HLA A, B et C (typage de classe I) et des HLA DR, DQ et DP (typage de classe II). La nomenclature utilisée est le nom du gène suivi d'un astérisque avec un nom d'allèle à quatre chiffres ; les deux premiers chiffres indiquent les groupes sérologiques et les deux derniers chiffres le numéro de l'allèle dans le groupe.

Lorsque nous parlons de compatibilité, nous décrivons les donneurs potentiels comme étant totalement compatibles (6/6 dans le contexte familial ou 10/10 lorsque nous faisons référence à un donneur non apparenté), ou avec une incompatibilité d'un ou deux antigènes ou une

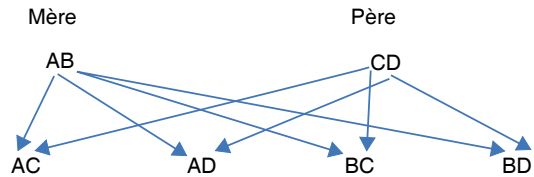


Fig. 3.2 Typage HLA

Tableau 3.1 Nombre d'allèles HLA actuellement nommés à chaque locus (avril 2011)

Locus HLA	Nombre d'allèles de classe I	Locus HLA	Nombre d'allèles de classe II
HLA-A	1601	HLA-DRB	1027
HLA-B	2125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

Adapté du Manuel de l'EBMT 6e édition (2012) page 76

Tableau 3.2 Un exemple de la nomenclature HLA et sa relation avec les techniques de typage HLA

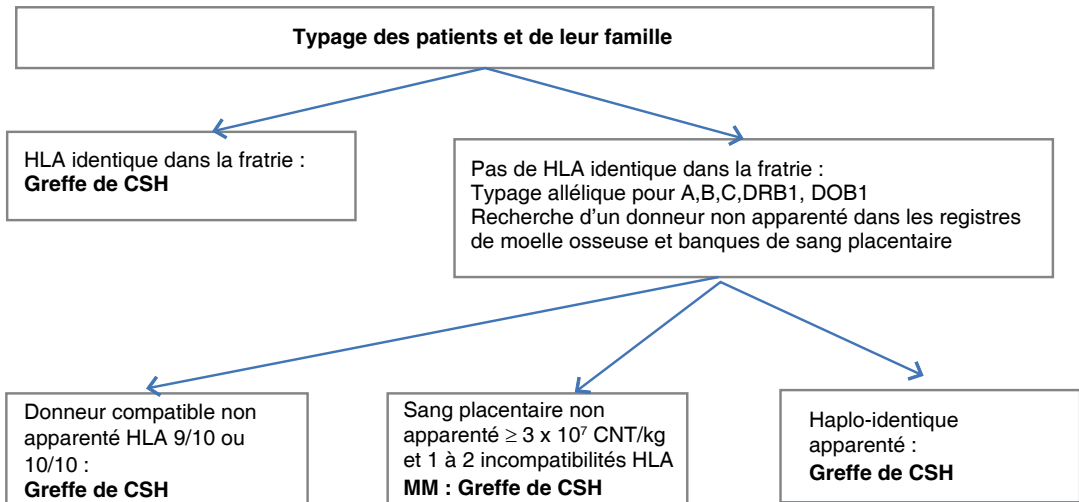
Méthode de typage	Nomenclature
Sérologique	A1
Basé sur l'ADN : Faible résolution	A*01
Basé sur l'ADN : Faible résolution	A*01:01/01:4 N
Basé sur l'ADN : Faible résolution	A*01:01

Adapté du Manuel de l'EBMT 6e édition (2012) page 77

¹ L'hérédité mendélienne désigne le cas où une personne hérite de deux allèles, un de chaque parent. Ces allèles peuvent être identiques ou différents.

haplo-identité (c.-à-d., 3/6 ou 5/10). L'exemple ci-dessous montre un patient et ses éventuels donneurs frères et sœurs.

Vous trouverez ci-dessous une liste d'exemples décrivant les degrés d'appariement HLA entre le receveur et le donneur potentiel.



Adapté du Manuel de l'EBMT 2012, page 102

La possibilité d'avoir un donneur de la fratrie compatible varie en fonction de l'origine ethnique, car les différents types d'HLA varient selon les groupes ethniques et la taille de la famille. En l'absence de donneur compatible dans la fratrie, une recherche peut être effectuée parmi les registres de donneurs volontaires non apparentés faisant partie des donneurs de MO à travers le monde. Il y a actuellement plus de 39 millions de donneurs volontaires non apparentés et d'unités de sang placentaire inscrits sur ces registres.

Gragert et al. (2014) ont publié les chances d'identifier un donneur compatible adapté pour un receveur nécessitant une greffe de CSH

allogénique. Alors qu'une personne d'origine caucasienne a plutôt une bonne chance que l'on identifie un donneur potentiel, certains groupes ethniques ont une probabilité beaucoup plus faible de trouver un donneur compatible non apparenté. Cela a conduit à une augmentation de l'utilisation de donneurs alternatifs, par ex. donneurs haplo-identiques ou de sources cellulaires alternatives, par ex. cellules souches du sang placentaire. La réalisation de greffe haplo-identique avec un conditionnement et une prophylaxie de la GVHD améliorés signifie que presque tous les patients auront la possibilité d'avoir un donneur haplo-identique (Tableau 3.3).

Tableau 3.3 Probabilité d'identification de donneurs adultes HLA-compatibles et d'unités de sang placentaire

Groupe ethnique et racial américain	Probabilité d'identifier un donneur adulte ^a		Probabilité d'identifier une unité de sang placentaire pour les patients âgés de ≥ 20 ans ^b			Probabilité d'identifier une unité de sang placentaire pour les patients âgés de < 20 ans ?		
	Compatibilité HLA 8/8	Compatibilité HLA ≥ 7/8	Compatibilité HLA 6/6	Compatibilité HLA ≥ 5/6	Compatibilité HLA ≥ 4/6	Compatibilité HLA 6/6	Compatibilité HLA ≥ 5/6	Compatibilité HLA ≥ 4/6
				<i>Pourcentage</i>				
Blanc Européen	75	97	17	66	96	38	87	99
Autochtone du Moyen-Orient ou Africain du Nord	46	90	6	46	91	18	75	98
Afro-américain	19	76	2	24	81	6	58	95
Africain	18	71	1	23	81	5	56	95
Noir d'Amérique du Sud ou d'Amérique centrale	16	66	2	27	82	7	58	96
Noir des Caraïbes	19	74	1	24	81	6	58	95
Chinois	41	88	6	44	91	19	77	98
Coréen	40	87	5	39	89	17	73	98
Asiatique du Sud	33	84	4	41	90	14	73	98
Japonais	37	87	4	37	88	16	72	97
Philippin	40	83	5	42	89	19	76	98
Asiatique du Sud-Est	27	76	3	37	89	12	70	98
Vietnamien	42	84	6	44	89	20	76	98
Hawaïen ou autochtone des îles du Pacifique	27	72	3	32	84	10	64	96
Mexicain	37	87	6	45	91	19	75	98
Hispanique d'Amérique du Sud ou d'Amérique centrale	34	80	5	43	90	17	73	98
Hispanique des Caraïbes	40	83	5	40	89	17	71	98
Amérindien d'Amérique du Nord	52	91	10	54	93	25	80	99
Amérindien d'Amérique du Sud ou d'Amérique Centrale	49	87	11	53	93	26	79	98
Autochtone antillais	32	77	4	35	86	14	66	97
Autochtone d'Alaska	36	83	7	47	91	18	75	98

Gragert et al. 2014.

^aLes données représentent les probabilités d'identifier un donneur adulte disponible

^bLes données représentent les probabilités d'identifier une unité avec une richesse cellulaire adéquate

3.3 Éligibilité au typage HLA des donneurs apparentés potentiels

Chaque établissement aura ses propres exigences concernant l'éligibilité au typage HLA, et une procédure devrait être disponible localement. Le principal critère d'éligibilité est la volonté d'être testé, cela n'implique pas le consentement au don, et le fait que le donneur potentiel ne

souffre d'aucune affection médicale pouvant représenter une menace ou un risque pour le receveur ou pouvant être aggravée par le processus de don. Par conséquent, les donneurs potentiels qui ont déjà eu une maladie maligne ou souffrent d'une maladie auto-immune doivent être exclus ou faire l'objet d'une considération particulière. Des conseils pertinents sont disponibles sur <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recomendations+Main+page>

Les donneurs de la fratrie participent activement à la recherche d'un traitement pour leur frère ou sœur, mais cela les expose à une procédure médicale invasive qui peut entraîner du stress et de l'anxiété et les placer dans une situation complexe. Bien que cela puisse avoir un effet bénéfique pour le donneur et la cellule familiale dans son ensemble, les donneurs se sentent souvent responsables du devenir du receveur.

En ce qui concerne les donneurs non apparentés, chaque registre aura ses propres critères d'inclusion/d'exclusion, mais ils suivent généralement les conseils de l'association des donneurs de moelle osseuse mondiale (World Marrow Donor Association, WMDA) dont le site Web donne des recommandations complètes concernant l'éligibilité des donneurs. Pour être inscrit comme donneur volontaire dans un registre de cellules souches sanguines, vous devez être :

- Âgé(e) de 18 à 60 ans (les limites d'âge peuvent varier selon les pays).
- En bonne santé.
- Prêt(e) à faire don de cellules souches à *tout* patient en ayant besoin.

Pour donner du sang placentaire, une future mère doit généralement être :

- Âgée de plus de 18 ans.
- En bonne santé.
- Avoir une grossesse sans complications.
- Inscrite bien avant le début du travail.

3.4 Algorithme de choix et de sélection du donneur

De nombreux facteurs affectent le choix du donneur et, avec la sélection des sources de donneurs désormais disponibles, la possibilité d'offrir une greffe de CSH s'est étendue à presque tous les patients qui en ont besoin (Apperley et al. 2012).

3.4.1 Sélection du donneur

Les principaux déterminants lors de la sélection d'un donneur, qu'ils soient apparentés ou non sont les suivants :

Le donneur « parfait » n'existe pas – aucun algorithme actuel ne garantira un résultat systématiquement positif de la greffe.

3.4.2 Compatibilité HLA

Le facteur de réussite et de survie globale le plus significatif est le degré de compatibilité entre le donneur et le receveur.

1. La plupart des données suggèrent qu'une compatibilité de 10/10 est le meilleur choix.
2. Dans de nombreuses circonstances, une compatibilité de 9/10 peut être considérée comme aussi bonne qu'un 10/10, mais le type de mismatch est important. Il a été démontré qu'une incompatibilité au niveau de HLA DQB1 est la moins associée à un risque d'évènement indésirable. De moins bons résultats ont été observés avec une incompatibilité en classe I. Le choix d'une incompatibilité HLA A, B ou C doit être basé sur des études et expériences locales, car le résultat peut être dépendant du type de population ou de son origine ethnique.
3. Deux incompatibilités ou plus sont associées à un résultat plus médiocre (Shaw 2009).

3.4.3 Statut du cytomégalovirus (CMV)

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus courant qui peut infecter presque n'importe qui. La plupart des gens ne savent pas qu'ils ont le CMV parce qu'il cause rarement des symptômes. Cependant, si vous êtes enceinte ou avez un système immunitaire affaibli, le CMV est préoccupant. Une fois infecté par le CMV, votre organisme conserve le virus à vie.

Dans la mesure du possible, le couple donneur-receveur doit être apparié en termes de CMV avec la préférence donnée à un donneur compatible CMV, c.-à-d. un donneur négatif chez un receveur négatif au CMV. Le statut CMV du donneur est moins important chez un receveur CMV positif, mais il existe des preuves qu'un donneur CMV positif est préférable chez un receveur CMV positif car il peut protéger le patient contre l'infection au CMV (Rovira et al. 2012). L'analyse a montré qu'une exposition antérieure au CMV chez un donneur réduit significativement le risque de réactivation du CMV chez les receveurs positifs au CMV, car l'immunité contre le CMV semble être transférée avec les cellules du donneur et protège les receveurs CMV positifs d'une réactivation.

3.4.4 Groupe sanguin

L'incompatibilité entre les groupes sanguins n'est pas une contre-indication à la greffe de CSH, et il existe des données contradictoires sur le rôle de la discordance entre les groupes sanguins et la rechute après la greffe de CSH, mais la majorité des recherches suggèrent que cela n'influence pas les résultats de la greffe de CSH (Kulkarni et Treleaven 2009).

Un groupe sanguin compatible entre le donneur et le receveur peut bénéficier au receveur, car cela peut réduire le nombre de transfusions et la période de dépendance aux transfusions après la greffe de CSH. La compatibilité des groupes sanguins est un élément important à prendre en compte dans les greffes où les cellules souches issues de MO sont choisies, car cela élimine la nécessité de dépléter le greffon en globules rouges pour réduire le risque d'hémolyse intravasculaire chez le receveur (Wang et al. 2018).

3.4.5 Compatibilité entre les sexes

La compatibilité entre les sexes des donneurs et des receveurs est considérée comme un facteur important de mortalité liée à la greffe (MLG) avec l'association d'un receveur de sexe masculin et d'un donneur de sexe féminin présentant un risque accru de GVHD chronique et une mortalité liée à la greffe plus élevée, mais pas nécessairement un risque réduit de rechute dans toutes les maladies. Par conséquent, si possible, un donneur masculin est préféré, en particulier pour un receveur masculin. (Ayuk et Balduzzi 2019).

3.4.6 Parité

Si seuls des donneurs de sexe féminin sont disponibles, il est recommandé, lorsque cela est possible, d'utiliser un donneur de sexe féminin nullipare, car les mères ont un risque plus élevé d'avoir des anticorps spécifiques anti HLA en raison de l'exposition aux antigènes fœtaux in utero. Il est admis que les receveurs (hommes ou femmes) qui ont reçu une greffe de CSH de donneuses ayant eu des grossesses présentent un risque plus élevé de GVHD chronique (Kollman et al. 2001).

3.4.7 Âge

Plus le donneur est jeune au moment du don pour la greffe de CSH, plus le résultat est favorable

après la greffe de CSH. Il semble que le risque de GVHD aiguë (grade 3 ou supérieur) et de GVHD chronique soit plus élevé, et que la survie globale puisse être plus faible plus l'âge du donneur est avancé (Kollman et al. 2001).

3.4.8 Évaluation du donneur

Tous les donneurs doivent faire l'objet d'une évaluation médicale et donner leur consentement indépendamment de l'équipe médicale du receveur. La maxime de « Ne pas nuire » au donneur est primordiale, et aucun donneur ne doit être sélectionné lorsqu'il existe un risque d'aggravation ou d'exacerbation d'un problème médical potentiel chez le donneur.

Le Tableau 3.4 liste les investigations qui doivent être entreprises pour tous les donneurs. On peut craindre que les donneurs apparentés ne soient pas toujours francs sur leur santé car ils ne souhaitent pas mettre en péril la greffe de leur proche. De même, ils peuvent présenter des affections médicales qu'ils n'ont pas divulguées à leur famille. Un dépistage virologique

Tableau 3.4 Investigations pré-greffe du donneur

Groupe sanguin et dépistage des anticorps
Contrôle de la coagulation
Numération formule sanguine
Typage HLA complet/de confirmation
Vérification de la fonction hépatique
Urée et créatinine
Test de grossesse
Sérologie virale—Cytomégalovirus
Virus d'Epstein-Barr
Antigène de surface de l'hépatite B et anticorps nucléocapsidique
Antigène de l'hépatite C
VIH
HTLV
Dépistage de la syphilis
Virus de l'herpès simplex
Virus de la varicelle et du zona
Toxoplasmose
Radiographie du thorax
Électrocardiogramme
<i>Dans certaines circonstances</i>
Études cytogénétiques (fragilité chromosomique) si antécédents familiaux
Examen de la moelle osseuse
Échocardiogramme ou examen MUGA
Électrophorèse de l'hémoglobine
Tests de la fonction pulmonaire
Dépistage de l'hémoglobinopathie

obligatoire est requis pour tous les donneurs : des tests spécifiques ou supplémentaires peuvent être requis dans certains pays, par ex., dépistage du virus du Nil occidental si le donneur réside dans une zone à risque, ou si les réglementations des pays l'exigent, par ex., test Tri-NAT.

3.5 Considérations particulières

3.5.1 Sélection des donneurs âgés

Plus de 25 % des greffes de CSH étant actuellement réalisées chez des receveurs âgés de > 55 ans, la probabilité que le donneur compatible issu de la fratrie soit plus âgé est également plus élevée. Ce groupe de donneurs est plus susceptible de présenter des affections médicales liées à l'âge, et des tests complémentaires peuvent être nécessaires pour réduire le risque de maladie dérivée du donneur, par ex., transmission d'une affection à médiation immunitaire, comme l'asthme ou le psoriasis, au receveur, et réduire le risque de don au donneur. Les analyses comprennent le dosage de PSA (antigène prostatique spécifique) chez les hommes, la recherche de sang dans les selles, une ponction de MO est possible si les résultats sont anormaux, une électrophorèse des protéines et un scanner thoracique s'il y a des antécédents de tabagisme. Worel et al. 2015.

3.5.2 Sélection des donneurs pédiatriques

Les donneurs pédiatriques de la fratrie sont un groupe unique sous-déclaré présentant des défis particuliers pour l'équipe greffe de CSH et la famille. Les parents de donneur pédiatrique sont dans une situation délicate où ils doivent consentir à la fois au don et à la greffe. Le JACIE et d'autres organismes de réglementation professionnels suggèrent le recours à des évaluateurs indépendants et des associations de protection des donneurs dans le cas des donneurs pédiatriques pour s'assurer que les besoins des donneurs pédiatriques sont satisfaits et qu'ils sont protégés. Hutt et al. (2015) affirment que l'intense expérience de la greffe de CSH a un impact à long terme sur toute la famille, ce qui indique la nécessité d'un suivi et d'un soutien psychologique. Il peut y avoir une différence frappante entre le point de vue des donneurs et des parents sur la situation, le donneur ressentant une relation plus étroite avec le receveur et aussi

se sentant responsable de ce dernier, ainsi que le fait que le receveur lui doit une dette de gratitude. Les parents sont inquiets pour leurs deux enfants et ont souvent l'impression que le processus de don a un effet positif sur la vie de famille et ne comprend pas l'effet négatif qu'il peut avoir sur le donneur qui ressent une pression pour faire ce don ou qui a ce sentiment de responsabilité.

Les besoins du donneur pédiatrique ne sont pas toujours satisfaits, car les parents et les professionnels de santé ne peuvent pas toujours déterminer l'effet du processus de don sur lui. On peut également dire que c'est le cas chez les donneurs adultes, bien qu'ils aient au moins une expérience et des connaissances de la vie qui leur permettent de traiter et de gérer leurs sentiments d'une manière que l'enfant n'est souvent pas capable d'adopter.

3.5.3 Confidentialité

Les informations et les soins des patients greffés et de leur donneur doivent rester distincts. Les professionnels de santé doivent minimiser leur influence et celle du receveur et des autres membres de la famille qui pourraient compliquer la décision des donneurs potentiels de faire un don ou non. Les familles sont des entités complexes, et les donneurs et receveurs potentiels peuvent être affectés ou influencés, et les donneurs peuvent se sentir poussés à faire un don. Une prise en charge indépendante de celle du receveur (c.-à-d., évaluation médicale et conseils au donneur potentiel indépendants) augmente le sentiment de sécurité des donneurs potentiels et permet le consentement éclairé ou le refus du don. Il est essentiel de séparer les soins au donneur de ceux au receveur afin que chaque personne puisse faire l'objet d'une attention individuelle. La vie privée du donneur doit être respectée et protégée, et tous les donneurs potentiels doivent recevoir des informations au moment du typage HLA sur le processus global.

3.5.4 Consentement et autorisation du donneur

Tous les donneurs doivent être examinés et donner leur consentement avant que le receveur ne commence la chimiothérapie de conditionnement. Ils doivent être validés sur le plan médical et comprendre les implications s'ils retirent leur consentement ou leur participation une fois que le conditionnement du receveur a commencé.

3.5.5 Source de cellules souches

Bien que cela soit principalement dicté par l'évaluation médicale de la greffe et le type de greffe de CSH que le receveur subit, le donneur influencera également cette décision. Le donneur a le choix sur le type de méthode de don qu'il préfère, et les deux doivent être discutés. Le donneur peut également avoir des problèmes médicaux qui influencent la source cellulaire, par ex., les donneurs présentant des problèmes de dos qui peuvent les rendre inaptes au prélèvement de moelle osseuse, ou les donneurs non apparentés qui ne disposent pas d'un accès veineux périphérique adéquat et qui peuvent être réticents à l'insertion d'un dispositif d'accès central, de sorte qu'ils seraient inaptes à une aphaérese.

3.6 Conclusion

La greffe de CSH allogénique est un traitement standard dans un certain nombre de pathologies malignes et non malignes. Le choix du donneur est un problème complexe avec des conséquences considérables à la fois pour le receveur et le donneur.

Références

- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed; 2012.
- Ayuk F, Balduzzi A. Donor selection for adults and pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.
- Gragert L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339–48.
- Hutt D, Nehari M, Munits-Shenkar D, Akalay Y, Toren A, Bielorai B. Haematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of paediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1–6.
- Kisch AM. Allogeneic stem cell transplant. In: Patient and sibling donors perspective. Malmö: Malmö University; 2015.
- Kollman C, Howe CW, Ansetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors. *Blood*. 2001;98:2043–51.
- Kulkarni S, Treleaven J. Patient selections: preliminary interview and screening of patient and donor. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
- Rovira M, Mensa J, Carreras E, Infections in HSCT In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. 2012.
- Shaw B. Human leukocyte antigen matching, compatibility testing and donor selection. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Elsevier; Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.
- Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32:492–8.
- Worel N, et al. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement from the worldwide network for blood and marrow transplantation standing committee on donor issues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2052–60.

Open Access Ce livret est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur du droit d'auteur.



Préparation de la greffe

4

Caroline Bompont, Alberto Castagna,
Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall,
Teija Schröder, Eugenia Trigos Arjona,
et Ton Van Boxtel

Résumé

La greffe de CSH est une procédure complexe, qui implique un long parcours compliqué pour le patient et l'intervention de nombreux professionnels de santé. Au sein de cette équipe pluridisciplinaire, le coordinateur de greffe, habituellement une infirmière, est « l'épine dorsale », le cœur et la base vitale de cette procédure ; il s'agit d'un ingrédient essentiel de la greffe qui facilite la fluidité du parcours et une bonne

transmission de l'information. Les informations écrites sur la procédure sont bénéfiques pour les patients avant la visite à l'hôpital ou pendant la visite pour permettre aux patients et à leurs proches de réfléchir aux conversations. La greffe comporte un risque significatif de morbidité et de mortalité, et il faut en tenir compte en ce qui concerne la nécessité de la greffe, en fonction du risque associé à la maladie, par rapport au risque associé à la greffe. Des évaluations pré-greffe doivent également être réalisées, et les résultats de ces évaluations, ainsi que le consentement médical approprié du donneur et la disponibilité des cellules, sont essentiels pour s'assurer que la greffe est une option valide et peut se poursuivre en toute sécurité. Gérer la préservation de la fertilité après un diagnostic du cancer est souvent difficile ; ce problème est encore plus complexe pour les patients pédiatriques. Le PDWP recommande de proposer des conseils sur les possibilités de préservation de la fertilité à chaque patient recevant une greffe de CSH.

Ce chapitre se concentre également sur l'accès vasculaire pour un traitement optimal des patients hématologiques, car la thérapie par cellules souches ne peut pas être réalisée sans ce dernier. Les progrès constants en hématologie ont soulevé des dilemmes éthiques difficiles en ce qui concerne la fin de vie, les soins palliatifs, l'information des patients, les préoccupations des donneurs et l'impartialité et les problèmes liés au risque que nous courons pour nos patients. Les infirmières jouent un rôle clé dans l'éducation des patients, en fournissant des conseils et des recommandations avant et après la greffe, en planifiant les hospitalisations et les consultations. Elles agissent également en tant que formatrices et modèles pour les étudiants en soins infirmiers et

C. Bompont (✉)
Unité de greffe de CSH, Hôpital Saint Eloi,
Montpellier, France
e-mail : c-bompont@chu-montpellier.fr

A. Castagna
Unité pédiatrique d'hémo-oncologie et de greffe de
CSH, AOUI Vérone, Vérone, Italie
e-mail : alberto.castagna@aovr.veneto.it

D. Hutt
Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique et
BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israël
e-mail : daphna.hutt@sheba.health.gov.il

A. Leather
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK
e-mail : angela.leather@nhs.net

M. Stenvall
Unité pédiatrique d'hématologie, oncologie et greffe
de cellules souches, FE Hospital, Helsinki, Finlande
e-mail : merja.stenvall@hus.f Hospital Poly

T. Schröder · E. T. Arjona
Hospital U y Polytechnic "LA FE", Valence, Espagne
e-mail : teija.schroder@hus.f

T. Van Boxtel
UMC Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
e-mail : ton@wocova.com

partagent leurs connaissances conformément aux politiques locales et aux directives du JACIE.

Mots-clés

Coordonnateur de greffe · Infirmière ·
Équipe pluridisciplinaire (EMD) · Éthique ·
Procédure complexe · Accès veineux

4.1 Le rôle du coordinateur de greffe

Un ou plusieurs coordinateurs de greffe sont nécessaires au bon déroulement du programme de greffe de CSH. Le coordinateur sert de médiateur, d'éducateur et de point de contact pour le patient et sa famille à partir du moment où la greffe est envisagée jusqu'au moment de l'admission du patient à l'hôpital. Le coordinateur doit rendre le parcours jusqu'à la greffe de CSH aussi fluide que possible pour le patient et sa famille. Le coordinateur peut continuer à être impliqué pendant le séjour à l'hôpital et sera souvent impliqué dans la coordination du suivi post-greffe de CSH.

Le rôle du coordinateur de greffe est de s'assurer que les événements se produisent en temps opportun pour chaque patient subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et leurs familles, en veillant à ce que les patients soient physiquement et psychologiquement préparés pour le traitement. De nombreux coordinateurs de greffe sont des infirmières spécialistes qui concentrent leur rôle sur les besoins individuels du patient et des familles ; cependant, certains centres disposent d'un personnel médical qui organise les greffes. Le coordinateur de greffe fournit un haut niveau de soins et de prise en charge, informe et forme le patient, possède une connaissance globale du patient, participe à des pratiques de soins infirmiers spécifiques ou avancées (prélèvement de moelle osseuse, typage HLA, soins aux receveurs de greffes) et coordonne toute la logistique de la greffe.

Le coordinateur de greffe s'assure qu'une source de cellules adaptée est disponible suite à la chimiothérapie à haute dose ou au traitement immunosuppresseur que le patient recevra.

Le coordinateur de greffe soutient l'éducation des patients et la coordination de tous les soins et incarne une fonction de soins infirmiers cliniques où l'accent est mis sur la spécialisation dans un domaine de soins clairement défini.

Le coordinateur de greffe s'occupe également du donneur, pour l'accueillir et l'accompagner dans ses actes : information, évaluation, remboursement des frais et suivi psychologique. Cependant, dans certains centres, ce soutien aux donneurs doit être effectué par une personne qui ne s'occupe pas du patient pour permettre la confiance du donneur et l'absence de contrainte, afin de garantir que le donneur est traité comme une personne et non comme une simple marchandise.

Ces coordinateurs de greffe sont impliqués dans la création d'outils d'information pour le patient et le donneur qui sont évalués afin d'avoir une connaissance précise des besoins des patients. Un coordinateur de greffe participe activement au processus d'accréditation JACIE des centres de greffe en rédigeant et en évaluant les procédures et en s'assurant que les normes sont respectées et mises en œuvre.

Au cours de la dernière décennie, les centres de greffe en Europe ont investi dans de nouveaux rôles de soins infirmiers permettant la qualité, la continuité et la coordination des soins, fournissant un lien entre tous les membres de l'équipe de greffe (médecins, infirmières, thérapie cellulaire, immunologue, radiothérapeutes pour n'en citer que quelques-uns) et participant activement au processus d'accréditation.

La coordination de la greffe s'inscrit dans l'esprit de pratique avancée en reconnaissant l'expertise de l'infirmière coordinatrice. En hématologie, c'est un lien essentiel dans le processus pré-allogreffe pour soutenir le patient et le donneur ainsi que dans l'articulation de chacune des étapes et la coordination des intervenants. Ce sont de nouvelles professions qui offrent aux infirmières des perspectives stimulantes pour exprimer toutes leurs compétences organisationnelles et relationnelles.

4.2 Information et consentement

Les informations écrites sont considérées comme bénéfiques pour les patients avant la visite à la clinique ou pendant la visite pour permettre aux patients et à leurs proches de réfléchir aux conversations et d'avoir la possibilité de poser des questions (Patient Information Forum 2010). Il est recommandé d'avoir des discussions approfondies avec les patients au moins deux fois avant le consentement à la greffe et l'admission. Souvent, la ressource d'informations pour les

patients est le coordinateur de greffe, car ils peuvent appeler et poser leurs questions dès qu'elles leur viennent à l'esprit. Il existe de nombreuses bonnes brochures d'information disponibles pour les patients et leurs proches afin d'avoir un aperçu de la procédure, de certains génériques et d'autres maladies spécifiques. Des informations doivent être fournies au patient au début de son parcours de greffe, le cas échéant. Le consentement pour la greffe doit être recueilli avant l'admission et avant que le donneur dans des circonstances de greffes allogéniques ne commence une thérapie de mobilisation. Chaque pays aura une législation différente à suivre, et des directives à cet effet seront disponibles dans votre centre. Le consentement doit être obtenu par le personnel médical qui a reçu la formation appropriée et documentée pour consentir au traitement médical et à l'examen. Habituellement, pour le consentement à la greffe, en raison de sa complexité et de son risque de mortalité important, il serait considéré comme raisonnable qu'il soit recueilli par le conseiller du patient ou son adjoint désigné, afin de veiller à ce que tous les facteurs et préoccupations connus soient abordés de manière appropriée.

Le formulaire de consentement et les informations données au patient doivent être équilibrés par rapport au risque de maladie. Les indications et l'adéquation des candidats potentiels à une greffe sont identifiées, comme indiqué par les directives de l'EBMT et la politique locale. Cependant, les décisions relèvent de la responsabilité des équipes médicales avec la contribution d'autres membres de l'équipe pluridisciplinaire conformément aux directives de l'EBMT ; toutefois, le patient doit être d'accord et pleinement informé du processus, et la décision finale de procéder doit toujours être prise avec le patient, avec le soutien et les conseils appropriés.

Pendant le processus de consentement, les patients doivent être informés de la raison de la greffe et des risques et bénéfices potentiels associés à la procédure ; cela variera en fonction du conditionnement, des facteurs de risque individuels et du donneur choisi. Les informations doivent inclure (mais sans s'y limiter) le risque de maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease, GVHD), d'infection, de saignement, de lésion/échec multiviscéral, d'infertilité, de perte de cheveux, de douleur et de possibilité de décès.

Le consentement à la collecte de données est également important et est conforme à la loi sur

la protection des données depuis 1998 et permet à l'EBMT de recueillir des informations anonymes sur la greffe, les groupes de maladies et les résultats, ce qui permettra de futurs développements, tendances et opportunités de recherche. Les patients doivent donner leur consentement pour que leur centre envoie ces informations.

4.3 Informations et consentements dans la population pédiatrique

Le consentement éclairé est un élément essentiel de la pratique des soins de santé. L'autorisation parentale et l'assentiment pour les enfants sont des processus actifs qui impliquent à la fois les adultes et les enfants dans leurs soins de santé. La pratique pédiatrique est unique en ce que la maturité développementale permet, au fil du temps, d'augmenter l'inclusion de l'avis de l'enfant et de l'adolescent dans la prise de décision médicale dans la pratique clinique et la recherche (Katz et al. 2016).

Un patient pédiatrique ou mineur peut être défini comme un patient n'ayant pas atteint l'âge légal de la majorité (dans la plupart des pays, 18 ans), un patient de moins de 18 ans. Un adolescent désigne une personne en transition entre l'enfance et l'âge adulte, classiquement définie comme étant âgée de 13 à 18 ans. Un enfant est une personne âgée de 1 à 12 ans, et un nourrisson est une personne durant la première année de sa vie (Katz et al. 2016).

Les enfants et les parents ont le droit de participer en toute connaissance de cause à toutes les décisions concernant leurs soins de santé afin de pouvoir donner leur consentement éclairé. La participation à la prise de décision nécessite des informations préalables sur toutes les mesures qui doivent être prises. Le droit des enfants de participer à leurs soins de santé exige que les membres du personnel créent un environnement fondé sur la confiance. Les membres du personnel doivent avoir la capacité d'écouter, de partager des informations et de donner des conseils avisés. Ils doivent respecter le droit des enfants d'exprimer leur point de vue dans toutes les questions les concernant, donner du poids à leur avis en fonction de leur compétence et faire une interprétation culturellement appropriée du point de vue de l'enfant et accepter que les enfants ont le droit de ne pas exprimer un avis ou d'exprimer leur point de vue par l'intermédiaire de leurs parents (European Association for Children in Hospital 2016).

CHAQUE Charte souligne les droits des enfants et des parents au consentement éclairé et exigent que les membres du personnel respectent les capacités et les aptitudes de l'enfant et des parents. Les membres du personnel doivent fournir des informations adéquates et opportunes à l'enfant et aux parents concernant l'état de santé de leur enfant, l'objectif et la valeur du traitement, le processus et les risques. Ils doivent fournir des informations adéquates et fiables sur les autres formes de traitement. Ils doivent conseiller et soutenir l'enfant et les parents pour évaluer le plan d'action proposé et reconnaître et prendre au sérieux les connaissances et l'expérience de l'enfant et des parents relatives à l'état de santé général ou à l'état actuel de l'enfant (European Association for Children in Hospital 2016).

Les enfants ont le droit d'exprimer leur point de vue et peuvent être en désaccord avec leurs parents. À condition qu'ils soient suffisamment matures pour prendre des décisions dans leur propre intérêt, le personnel doit respecter l'opinion de l'enfant, selon les stipulations des lois nationales. Les membres du personnel sont tenus de procéder avec le plus grand soin pour évaluer correctement la situation. Le personnel hospitalier doit également s'assurer que des conseils et le soutien nécessaires sont donnés aux parents (European Association for Children in Hospital 2016).

4.4 Rôle de l'évaluation des risques et scores de co-morbidité

La greffe comporte un risque significatif de morbidité et de mortalité, et il faut en tenir compte en ce qui concerne la nécessité de la greffe, en fonction du risque associé à la maladie, par rapport au risque associé à la greffe ; l'équilibre étant souvent fin. La pertinence doit être individualisée en fonction des besoins et des exigences de chaque patient et discutée en détail avec le patient en ce qui concerne les décisions.

Certains patients ne vivent pas uniquement avec la maladie ou le trouble hématologique et peuvent avoir d'autres facteurs à prendre en compte. La présence d'une ou de plusieurs maladies ou affections, ainsi qu'un diagnostic primaire, est appelée comorbidité. Une comorbidité peut être psychologique ou physique et peut inclure des maladies telles que le diabète, une maladie cardiaque, respiratoire ou rénale. Parfois, des considérations sociales et pratiques peuvent exclure un patient de la greffe de cellules souches, mais en tant qu'infirmières, nous

devons viser à l'aider lorsque cela est possible pour garantir que les meilleures options de traitement puissent être proposées.

Des outils d'indice de comorbidité ont été utilisés pour prédire les résultats chez les patients atteints de cancer pendant plusieurs années, et certains outils d'indice validés tels que l'indice de comorbidité de Charlson (ICC) tiennent compte des antécédents médicaux pour estimer un pronostic ou la mortalité à 1 an. Chaque facteur est attribué à un nombre de points de 1, 2, 3 ou 6. Les patients peuvent présenter plusieurs affections dans chaque groupe, ce qui augmente clairement le risque ; cependant, l'ICC n'a pas été jugé nécessairement pertinent pour les patients subissant une greffe de CSH, car les facteurs au sein des groupes seraient souvent déjà considérés comme une exclusion à la greffe et ne reflétaient pas les morbidités fréquentes présentées par les patients hématologiques (Sorrer et al. 2005). Par la suite, l'indice HCTI, qui est considéré comme plus pertinent pour la greffe de CSH, a été conçu. Cet outil reflète les affections auxquelles certains des patients sont confrontés avant la greffe, qui peuvent être le résultat de traitements antérieurs utilisés pour traiter la maladie ou en effet la maladie elle-même et peut être utilisé pour évaluer le risque de comorbidité potentielle avant la greffe allogénique.

Le *performance status* de Karnofsky, également connu sous le nom de KPS, a des scores allant de 0 à 100 (0 correspondant à un décès et 100 correspondant à un état normal sans problèmes d'activités de la vie ou de présence d'une maladie).

Le KPS peut être utilisé pour déduire le pronostic du patient et sa capacité à effectuer des activités de la vie normale. Selon l'indication de greffe et le bien-être du patient avant de commencer le conditionnement, un KPS peut limiter les options et être évocateur de l'issue (Karnofsky et al. 1948).

100	Normal ; pas de plaintes ; pas de signe de maladie
90	Capable de mener une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de la maladie
80	Activité normale avec effort ; certains signes ou symptômes de la maladie
70	S'occupe de lui-même ; incapable de mener une activité normale ou de faire un travail actif
60	A besoin d'une aide occasionnelle, mais est capable de prendre soin de la plupart de ses besoins personnels
50	Nécessite une aide considérable et des soins médicaux fréquents
40	Handicapé ; nécessite des soins et une assistance particuliers

30	Invalidité sévère ; une admission à l'hôpital est indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
20	Très malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement de soutien actif nécessaire
10	Moribond ; les processus mortels progressent rapidement
0	Mort

Les scores de performance post-greffe peuvent être utilisés pour déterminer le traitement en cours. Tout comme le KPS, le score de Lansky est spécifique aux enfants et aux activités qu'ils vont rencontrer (Lansky et al. 1987) et peut être l'outil privilégié en pédiatrie.

100	Pleinement actif, normal
90	Restrictions mineures aux activités physiques et de jeu intenses
80	Actif mais plus rapidement fatigable
70	Restrictions plus importantes aux activités <i>et</i> au temps passé à jouer
60	Se lève et se déplace, mais activités physiques et de jeu minimales ; se consacre à des activités plus calmes
50	S'allonge une grande partie de la journée, mais s'habille ; aucun jeu actif, mais peut participer à des jeux et activités calmes
40	Le plus souvent alité ; peut participer à des activités calmes
30	Alité ; a besoin d'aide, y compris pour des activités calmes
20	Dort souvent ; jeux entièrement limités à des activités très passives
10	Ne joue pas ; ne quitte pas le lit
0	Ne répond pas

L'échelle ECOG est également fréquemment utilisée dans le centre et souvent une mesure de la performance, en particulier dans les essais cliniques et la thérapie par CART.

4.4.1 Performance status de l'ECOG

Développé par l'Eastern Cooperative Oncology Group, Robert L. Comis, MD, président du groupe

Grade	Performance status de l'ECOG
0	Activité normale, aucune restriction à poursuivre les activités précédant la maladie.
1	Restreint dans les activités physiques soutenues, mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple, un travail de bureau ou faire le ménage
2	Se déplace et capable d'effectuer tous les soins personnels, mais incapable d'effectuer des activités professionnelles ; actif pendant plus de 50 % des heures d'éveil
3	Capable de prendre soin de lui uniquement de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % des heures d'éveil
4	Complètement handicapé ; incapable de prendre soin de lui-même ; totalement confiné au lit ou au fauteuil

Grade	Performance status de l'ECOG
5	Mort

*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin-Oncol.* 1982;5:649-655

4.5 Préservation de la fertilité

Grâce aux traitements avancés, de plus en plus de femmes et d'enfants guérissent d'un cancer ou d'une maladie hématologique, mais peuvent ensuite être privés de leur fonction ovarienne ou exposés à une ménopause précoce en raison de la toxicité ovarienne des traitements. Tout patient sous thérapie susceptible d'altérer sa fertilité doit être orienté selon le parcours d'orientation local.

La fertilité est une préoccupation bien connue et importante pour les patients recevant une chimiothérapie à haute dose +/- radiothérapie. Cependant, le risque pour la fertilité dépend du traitement reçu et de l'âge de la personne au moment de la greffe. Les preuves suggèrent que certains jeunes patients âgés de moins de 16 ans au moment de la greffe peuvent récupérer une certaine fonction gonadique plus tard dans la vie (Suhag et al. 2015) ; cependant, cela dépend de la thérapie de conditionnement, bien que la majorité des patients traités soient rendus stériles en conséquence du traitement. Chez les patients de sexe masculin, il est prouvé qu'après la thérapie d'induction, la spermatogenèse peut se rétablir après 5 à 10 ans de traitement, mais cela est très variable (Tal et al. 2000 ; Viviani et al. 1999). Les taux d'azoospermie varient de 10 % à 70 % chez les hommes après une greffe de cellules souches ; encore une fois, cela dépend souvent des agents de conditionnement employés (Anserini et al. 2002 ; Jacob et al. 1998).

Les options relatives à la fertilité doivent être discutées avant l'instauration de TOUT schéma chimiothérapeutique, et par conséquent, de nombreux patients doivent avoir déjà eu une discussion concernant la préservation de la fertilité bien avant que les discussions sur la greffe ne soient entreprises, en particulier s'ils ont reçu une thérapie d'induction pour leur diagnostic. Cependant, il est également essentiel que cela soit clarifié et discuté en détail avant le conditionnement de la greffe.

Bien que la fonction ovarienne soit plus affectée par la chimiothérapie et certainement par des schémas à forte dose, la préservation de la fertilité féminine reste difficile. Les récoltes d'ovocytes ne sont pas souvent viables pour une fécondation ultérieure. La FIV suivie d'une

conservation des embryons peut être plus efficace, mais elle prend 2 à 3 semaines qui tournent autour du cycle menstruel et n'est pas toujours faisable, en particulier chez les patientes nouvellement diagnostiquées atteintes d'une maladie agressive. Après la greffe, les ovocytes de donneuses peuvent être une possibilité pour certaines femmes qui peuvent avoir des options limitées et doivent être explorés dans le cadre d'une discussion complète avec un spécialiste de la fertilité.

Les patients de sexe masculin doivent se voir proposer la conservation des spermatozoïdes avant l'instauration de tout traitement. La radiothérapie et les agents alkylants, entre autres, ont un impact grave sur les spermatozoïdes. En supposant que la masturbation est possible, c'est une option beaucoup plus simple à organiser que pour les patientes. Cela peut généralement être organisé et réalisé rapidement dans un service d'androgologie. Une fois recueilli, le sperme est analysé en termes de nombre de spermatozoïdes, de motilité et de qualité. La qualité du sperme peut être affectée par plusieurs facteurs, notamment la maladie et le bien-être actuel du patient.

4.6 Préservation de la fertilité dans la population pédiatrique

Le nombre de survivants à long terme après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH) a nettement augmenté ces dernières années. Les schémas de préparation sont associés à un risque élevé d'infertilité. La stérilité est considérée comme un effet tardif majeur chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH) (Borgmann-Staudt et al. 2012).

La stérilité induite par les médicaments cytostatiques dépend du type et de la posologie du médicament utilisé et également de l'âge des patients au moment du traitement.

Plus des deux tiers des anciens patients pédiatriques ayant reçu une greffe de CSH allogénique ont montré des signes d'altération de la fertilité. Les facteurs de risque significatifs étaient l'irradiation corporelle totale (ICT) pour les hommes et le busulfan (Bu) pour les femmes (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Pour la radiothérapie, les variables du risque d'infertilité comprennent également :

- L'âge et maturité du développement du patient.
- La dose et le fractionnement de la thérapie.
- Le site de la radiothérapie.

La dose létale médiane pour les ovocytes avec la radiothérapie est inférieure à 2 Gy et la production de spermatozoïdes est susceptible d'être endommagée à des doses supérieures à 1,2 Gy ; la fonction des cellules de Leydig testiculaires semble être présente à des doses de rayonnement allant jusqu'à 20 Gy (Fallat et al. 2008).

Les agents alkylants, tels que le cyclophosphamide et le busulfan, qui ont été fréquemment utilisés dans le traitement du cancer de l'enfant, sont beaucoup plus gonadotoxiques que les autres agents chimiothérapeutiques (Schmidt et al. 2010).

L'hypogonadisme est fréquent après une GCH (Sklar et al. 2001 ; Smith et al. 2014). Chez les garçons et les filles, l'hypogonadisme hypergonadotrope (insuffisance gonadique primaire) est plus fréquent que l'hypogonadisme hypogonadotrope (dû à un dysfonctionnement hypothalamique de l'hypophyse) (Baker et al. 2009).

Les enfants atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope présentent une absence de production d'hormones sexuelles, un retard de la puberté, une poussée de croissance pubertaire retardée et une diminution de la taille adulte définitive (Bourguignon et al. 1988).

Le type de présentation dépend du statut pubertaire au moment de la GCH (Dvorak et al. 2011 ; Sanders et al. 2011). Le statut de puberté est défini en deux catégories : « Pré-puberté » pour les enfants jusqu'à 12 ans et « puberté » pour les enfants à partir de 13 ans au moment de la greffe de CSH (Borgmann-Staudt et al. 2012).

La première manifestation d'une altération de la production d'hormones sexuelles est un retard de la puberté chez les patients prépubères, mais les patients âgés peuvent présenter un développement pubertaire asynchrone ou incomplet, une aménorrhée primaire ou secondaire et une infertilité due à une azoospermie ou à une ménopause précoce. Les corticoïdes sexuels sont également nécessaires pour la poussée de croissance pendant l'adolescence. Une puberté retardée ou incomplète se produit chez environ 57 % des femmes et 53 % des hommes (Dvorak et al. 2011 ; Sanders et al. 2011).

Chez les garçons prépubères, la seule option ici est la congélation du tissu testiculaire. Les options disponibles sont la greffe autologue, la xéno greffe ou la maturation in vitro. Aucun enfant n'est né à la suite de l'utilisation de tissus prépubères. Chez les garçons post-pubères, l'option la plus fréquente ici est la congélation du sperme éjaculé,

mais le stockage du tissu testiculaire est également possible (Shenfield 2004).

4.6.1 Conseils en matière de fertilité

Les études soulignent la nécessité d'un accompagnement complet pour les patients recevant une greffe de CSH, en particulier ceux recevant des schémas de préparation à base d'irradiation corporelle totale ou de busulfan et leurs parents concernant les mesures de préservation de la fertilité (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Il est difficile, mais extrêmement important, de conseiller les patientes en âge de procréer ou leurs parents sur la fertilité future face à un diagnostic de cancer potentiellement mortel. Par conséquent, l'équipe soignante a la responsabilité d'effectuer un dépistage pour identifier ces patientes, de fournir une formation afin qu'une décision éclairée puisse être prise aussi rapidement que possible et que l'équipe soit prête à préserver la fertilité une fois qu'une décision a été prise.

4.6.2 Quand ?

Dans l'idéal, des conseils devraient être fournis au moment du diagnostic primaire.

Dans l'ère actuelle du traitement, les soins optimaux pour les patients pédiatriques atteints de cancer comprendraient des options de préservation de la fertilité au moment du diagnostic avant les expositions thérapeutiques pouvant causer une azoospermie. Une mise en banque de sperme peut être proposée même aux patients pubères précoces, alors que le développement de méthodes pour préserver la spermatogonie des patients prépubères représente un domaine de recherche active (Dilley 2007).

4.6.3 Problèmes

La préservation de la fertilité est souvent possible, mais pour préserver toute la gamme d'options, les approches de préservation de la fertilité doivent être discutées le plus tôt possible, avant le début du traitement. La discussion peut finalement réduire la détresse et améliorer la qualité de vie. Les discussions doivent être documentées dans le dossier médical (Loren et al. 2013).

En 2015, le *réseau nordique pour la préservation gonadale après un traitement*

anticancéreux chez les enfants et les jeunes adultes a révisé ses recommandations relatives à la préservation de la fertilité (RPF) pour les filles et les jeunes femmes atteintes d'un cancer de l'enfant :

« Toutes les filles doivent être examinées en ce qui concerne le développement pubertaire (stade de Tanner et antécédents menstruels) au moment du diagnostic et doivent être informées du risque de troubles de la fertilité suite au traitement prévu ».

4.6.4 Qui ?

En ce qui concerne ce point, en 2013, le langage original utilisé par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a été révisé : le terme « oncologue » a été remplacé par « professionnel de santé » pour inclure les oncologues médicaux, les radio-oncologues, les gynécologues oncologues, les urologues, les hématologues, les oncologues et chirurgiens pédiatriques, ainsi que les infirmières, les assistants sociaux, les psychologues et autres professionnels non médecins.

En ce qui concerne le rôle des professionnels de santé dans le conseil aux patients sur les options de préservation de la fertilité, l'ASCO recommande :

- Tous les professionnels de santé en oncologie doivent être prêts à discuter de l'infertilité comme risque potentiel de la thérapie. Cette discussion doit avoir lieu dès que possible une fois qu'un diagnostic de cancer est posé et avant qu'un plan de traitement ne soit formulé. (Loren et al. *Recommendations 2013 for Fertility Preservation for Patients with Cancer*).
- Cependant, la façon dont ces discussions sont initiées, si ces discussions ont lieu avec tous les patients et quels membres de l'équipe d'oncologie sont responsables de communiquer avec les patients au sujet de ces risques et des options disponibles reste peu claire (Nobel Murray et al. 2015).

En 2008, le comité de bioéthique, 2006–2007, de l'Académie américaine de pédiatrie (American Academy of Paediatrics, AAP) a publié dans ce rapport technique des révisions des recommandations relatives au conseil des parents et des patients sur la préservation des options de fertilité chez les enfants et les adolescents atteints d'un cancer.

« L'évaluation de la candidature pour la préservation de la fertilité doit impliquer une équipe de spécialistes, y compris un oncologue pédiatrique et/ou un radio-oncologue, un spécialiste de la fertilité, un anesthésiste et un professionnel de la santé mentale.

1. La cryoconservation du sperme doit être proposée dans la mesure du possible aux patients de sexe masculin ou aux familles d'adolescents de sexe masculin.
2. Les options actuelles de préservation de la fertilité pour les enfants et les adolescents de sexe féminin doivent être considérées comme expérimentales et ne sont proposées que dans des établissements sélectionnés dans le cadre d'un protocole de recherche.
3. En considérant les actions visant à préserver la fertilité d'un enfant, les parents doivent tenir compte de l'assentiment de l'enfant, des détails de la procédure concernée et de l'utilité avérée ou expérimentale de ces procédures. Dans certains cas, après une telle réflexion, il peut être approprié d'agir pour préserver la fertilité d'un enfant.
4. Même si ce n'est pas une option pour les enfants, les instructions concernant l'élimination des gamètes stockés, des embryons ou des tissus gonadiques en cas de décès, d'indisponibilité ou d'autres imprévus du patient doivent être légalement décrites et comprises par toutes les parties, y compris le patient si possible.
5. Les inquiétudes concernant le bien-être d'un enfant qui naîtrait suite à cette procédure par rapport au risque de cancer futur ne doivent pas être une cause de refus de l'aide à la reproduction à un patient » (Fallat et al. 2008).

Cependant, en 2015, le Réseau nordique et la Société nordique d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (NOPHO) a révisé la recommandation fournie en 2012.

4.6.5 Recommandations sur la préservation de la fertilité pour les filles et les jeunes femmes atteintes d'un cancer durant l'enfance

4.6.5.1 Après le traitement

Toutes les filles qui ont reçu des agents alkylants ou une irradiation abdominale doivent se voir proposer, après leur maturité sexuelle, d'être

orientées vers un gynécologue ou un spécialiste de la fertilité pour évaluation, conseils et envisager la possibilité d'une hyperstimulation ovarienne et d'une cryoconservation des ovocytes.

4.6.5.2 Jeunes filles réglées

Si la jeune fille est réglée, qu'elle est suffisamment mature pour donner son consentement éclairé et qu'elle est confrontée à une thérapie anticancéreuse avec un risque très élevé d'infertilité, la thérapie peut être retardée de 1 à 2 semaines, et une hyperstimulation ovarienne et une cryoconservation des ovocytes peuvent être envisagées. L'oncologue responsable doit être consulté pour s'assurer qu'aucune contre-indication à ces procédures, telle que des troubles hémorragiques ou un retard trop long de la thérapie anticancéreuse, n'est présente. La jeune fille doit obtenir des informations adaptées à son âge.

4.6.5.3 Toutes les filles, quel que soit le stade de leur maturité

Tous les efforts doivent être faits pour minimiser l'exposition aux rayonnements des ovaires, comme la planification de la dose optimale et la modalité d'irradiation, la protection et l'ovariopexie. Les connaissances actuelles indiquent qu'une dose de rayonnement inférieure à 10 Gy peut préserver une certaine fonction ovarienne.

Les jeunes filles, qui sont confrontées ou reçoivent des traitements oncologiques associés à un risque très élevé d'infertilité, pourraient se voir proposer la procédure expérimentale de cryoconservation du tissu cortical ovarien.

Chez les filles réglées, la cryoconservation du tissu ovarien peut précéder l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (voir ci-dessus). L'oncologue responsable doit être consulté pour s'assurer qu'aucune contre-indication à ces procédures n'est présente.

4.6.6 Recommandations sur la préservation de la fertilité pour les garçons et les jeunes hommes atteints d'un cancer durant l'enfance

4.6.6.1 Jeunes hommes pubères et post-pubères

Tous les hommes qui sont physiquement suffisamment matures pour produire du sperme doivent se voir proposer une cryoconservation du

sperme avant le début du traitement oncologique avec un effet potentiellement gonadotoxique (c.-à-d., toute chimiothérapie et radiothérapie avec les gonades dans le champ de rayonnement).

Tous les garçons doivent être examinés en ce qui concerne le développement pubertaire (stade de Tanner et volume testiculaire). Si le volume des testicules est compris entre 6 et 8 ml, il existe une probabilité raisonnable de présence de spermatozoïdes dans un éjaculat.

Le garçon doit être informé par un professionnel, spécialement affecté à cette fin, par ex., un andrologue, un endocrinologue pédiatrique ou un spécialiste de la fertilité, selon la disponibilité et les routines locales. Il est important que l'autonomie du garçon soit respectée et qu'on lui propose la possibilité d'une consultation individuelle.

Si le garçon n'est pas en mesure de produire un éjaculat, des méthodes alternatives telles que la stimulation vibratoire ou l'électrostimulation pendant l'anesthésie peuvent être proposées.

Si le garçon est incapable de produire un éjaculat ou souffre d'azoospermie, une procédure invasive de récupération du sperme testiculaire peut être envisagée, à condition que le garçon soit motivé lui-même. L'oncologue pédiatrique responsable doit d'abord être consulté pour s'assurer qu'aucune contre-indication à ces procédures (telle que le risque de propagation tumorale (par ex., dans la LAL) ou de trouble hémorragique) n'est présente.

Le garçon, ainsi que ses parents, doivent obtenir des informations orales et écrites sur les procédures et les implications juridiques. L'information doit être adaptée à l'âge du garçon et il doit donner son consentement éclairé à la cryoconservation.

4.6.6.2 Garçons prépubères

Les garçons, qui sont confrontés ou reçoivent des traitements oncologiques associés à un risque très élevé d'infertilité, pourraient se voir proposer la procédure expérimentale de cryoconservation d'un prélèvement testiculaire. À l'heure actuelle, il n'existe aucune méthode pour garantir la fertilité après ces procédures ; par conséquent, des recherches supplémentaires sont justifiées. Le nombre de patients étant limité, la cryoconservation et la recherche doivent être centralisées.

Les parents et, s'ils sont suffisamment âgés, le garçon doivent obtenir des informations orales et écrites sur le projet de recherche et donner un consentement éclairé à la cryoconservation et à la participation à la recherche.

4.6.7 Techniques

L'objectif de la cryoconservation des tissus ovariens est de maintenir la viabilité des tissus après une conservation à long terme. C'est la base de toutes les formes de préservation de la fertilité pour les personnes atteintes de cancer. La cryoconservation nécessite un refroidissement tissulaire de 37 °C jusqu'à la température de l'azote liquide (-196 °C), un stockage à cette température, puis un réchauffage à 37 °C à une date ultérieure.

Les segments du cortex ovarien congelés peuvent être utilisés pour la décongélation ultérieure et la greffe, soit au niveau du site ovarien (de manière orthotopique), soit à un autre endroit (de manière hétérotopique). Le cortex ovarien est utilisé car c'est cette partie de l'ovaire qui est particulièrement riche en follicules primordiaux. Pour que les cryoprotecteurs pénètrent dans les tissus, les bandes corticales ne doivent pas mesurer plus de 2 mm d'épaisseur. Les échantillons de tissu de patients atteints de cancer doivent être évalués par un pathologiste pour détecter la présence de cellules cancéreuses métastatiques (Agarwal et Chang 2007).

La première éjaculation (spermarche) survient au cours d'une large tranche d'âge et est associée à un volume testiculaire très variable, y compris chez les personnes dont le volume testiculaire est inférieur à 5 ml, au stade de pilosité pubienne I, ou les deux. Par conséquent, il a été suggéré que l'évaluation peropératoire de l'échantillon du prélèvement testiculaire au moment du prélèvement de tissu était utile pour l'affectation du tissu à un protocole de congélation spécifique (Anderson et al. 2015).

Pour les patients pubères chez qui une spermatogenèse complète a eu lieu, la cryoconservation du sperme est une option bien établie. Il est recommandé de proposer à tous les hommes et aux adolescents la cryoconservation du sperme pour les patients prépubères et les patients pubères qui ne sont pas en mesure de produire un échantillon de sperme ; les approches de préservation de la fertilité sont expérimentales (Anderson et al. 2015).

La cryoconservation des spermatozoïdes après la masturbation est la méthode la plus établie et la plus efficace de préservation de la fertilité chez les hommes. Les spermatozoïdes doivent être prélevés avant l'instauration de la thérapie anticancéreuse en raison du risque que l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes ou la qualité de l'échantillon soient compromises.

Néanmoins, les progrès récents dans les laboratoires d'andrologie et les techniques de

procréation assistée permettent une congélation réussie et l'utilisation future d'une quantité très limitée de spermatozoïdes ; le recueil de sperme par masturbation chez les adolescents peut être compromis par un sentiment de gêne et les problématiques relatives au consentement éclairé. Les autres méthodes d'obtention de spermatozoïdes en dehors de la masturbation comprennent l'aspiration ou l'extraction testiculaire, l'électro-éjaculation sous sédation ou anesthésie ou à partir d'un échantillon d'urine post-masturbation. Les aspirations testiculaires ne gèlent pas bien et ne peuvent pas être utilisées comme une méthode de préservation du sperme (Fallat et al. 2008).

4.6.8 Options de préservation de la fertilité pour les enfants et les jeunes adultes, faisant la distinction entre les options établies et expérimentales

- Chez les garçons prépubères, avant l'apparition de la spermatogénèse, le prélèvement testiculaire et la cryoconservation sont des options (expérimentales). Chez les patients masculins pubères et post-pubères, la capacité à produire un éjaculat contenant du sperme permet la cryoconservation du sperme (établie) ; si cela n'est pas possible, un prélèvement testiculaire avec cryoconservation du sperme ou du tissu est nécessaire.
- Chez les filles prépubères, la stimulation ovarienne est inappropriée, de sorte que la cryoconservation du tissu ovarien peut être proposée (expérimentale). Après la puberté, la cryoconservation est une option, mais la stimulation ovarienne permet la récupération des ovocytes matures pour la cryoconservation ou des embryons après la fécondation (établie) (Anderson et al. 2015).
- *Sécurité des tissus en ce qui concerne la contamination par des cellules tumorales/leucémiques.* La contamination cancéreuse dans le tissu cryoconservé est une contre-indication à une nouvelle greffe. Des études expérimentales sont en cours concernant la maturation in vitro des ovocytes pour la fécondation à partir de ces tissus. D'autres recherches sont justifiées. Les parents et, si elle est suffisamment âgée, la jeune fille doivent obtenir des informations orales et écrites sur la procédure expérimentale, les risques qui y sont associés et ses implications juridiques, et donner un consentement éclairé à la cryoconservation (NOPHO).
- Dans l'intérêt de l'enfant, le PDWP recommande que des conseils sur les opportunités de préservation de la fertilité (FP) soient proposés à chaque patient recevant une GCS, dans le cadre du bilan de greffe de cellules souches (GCS). Le PDWP recommande que ces conseils soient donnés par un groupe de travail dédié et formé qui peut inclure du personnel médical de l'unité de greffe de cellules souches ainsi que des spécialistes de la préservation de la fertilité. La présence de personnel infirmier dédié et de psychologues dans le groupe de travail de conseil doit être envisagée pour créer une opportunité de communication plus large pour le patient, qui peut être plus à l'aise avec le personnel non médical (Dalle et al. 2017).

4.6.8.1 Répondre aux inégalités

- Les coûts de la préservation de la fertilité ne sont souvent pas couverts par les assurances. (Klipstein et al. 2020) Les options expérimentales de préservation de la fertilité peuvent, dans certains cas, être couvertes par un protocole de recherche, de sorte qu'il peut n'y avoir aucun coût pour le patient ou qu'il puisse y avoir des frais minimes. Les thérapies elles-mêmes peuvent être coûteuses. Une fois qu'elles ne seront plus considérées comme expérimentales, le coût sera supporté par les familles d'enfants qui les utiliseront à l'avenir dans la mesure où l'assurance ne fournit pas de couverture. (Klipstein et al. 2020).
- L'accès aux options de traitement pour la préservation de la fertilité (PF), ainsi que leur financement, diffère considérablement en Europe (Dalle et al. 2017).
- Le PDWP de l'EBMT a établi des recommandations pour le diagnostic et les procédures préventives qui doivent être proposées à tous les enfants et adolescents en Europe qui doivent subir une GCS allogénique nécessaire à leur survie et fournir suffisamment de preuves scientifiques pour financer ces procédures par les systèmes de soins de santé en Europe (Dalle et al. 2017).
- Compte tenu de la complexité et de la nature pluridisciplinaire des techniques de préservation de la fertilité, le PDWP recommande que le groupe de travail de la préservation de la fertilité de chaque centre soit responsable de : identifier le soutien/les contraintes économiques qui peuvent limiter la disponibilité de différentes techniques dans différents centres et qui doivent être clarifiés avec les familles (Dalle et al. 2017).

4.6.9 Sexualité chez les adolescents et les jeunes adultes

Les enfants à risque de croissance altérée à la suite d'une thérapie anticancéreuse doivent être examinés régulièrement, leur croissance doit être tracée sur le tableau de croissance approprié.

La surveillance doit être plus fréquente à partir du moment prévu de l'apparition de la puberté, la fusion des cartilages de croissance à la maturité sexuelle complète (Nobel Murray et al. 2015).

Bien que nous sachions qu'après la greffe, certains processus adultes connaissent des problèmes psychologiques et sociaux, il n'y a pas d'information dans la littérature sur la population des « adolescents et jeunes adultes » (AJA) GCH (Cooke et al. 2011).

Les adolescents et jeunes adultes parmi la population atteinte de cancer constituent un groupe vulnérable pour diverses raisons sociales, psychologiques et de développement. Les patients AJA peuvent également présenter des troubles de la fonction endocrinienne, des perturbations de l'image corporelle et des problèmes sexuels (Cooke et al. 2011).

Qui doit être chargé de parler avec les enfants ? Il est impossible d'envisager les interactions parent-enfant sur le sujet de la fertilité sans inclure la discussion dans le sujet plus vaste et compliqué des discussions parent-enfant sur les relations sexuelles, étant donné que les deux sont inextricablement liés. La gêne généralement observée autour des discussions sur la sexualité aura un impact sur la volonté parentale et la perception de la compétence à discuter de la fertilité, en particulier à un moment de stress élevé (Clayman et al. 2007). La littérature croissante sur les discussions parent-enfant concernant les relations sexuelles reflète la tendance des mères à aborder plus fréquemment ce sujet avec leurs enfants, en particulier les filles ; même lorsque les deux parents sont impliqués, elles sont plus susceptibles de parler de sexualité avec leurs filles plutôt qu'avec leurs fils (Clayman et al. 2007).

En 2006, l'étude de Sloper conclut à la nécessité pour les professionnels d'aborder le sujet plus tôt, plus fréquemment, de manière détendue et sans ambiguïté. Les personnes interrogées souhaitaient que les professionnels les traitent comme des partenaires, ce qui leur donnait la priorité par rapport à leurs parents.

4.6.10 Conclusion

Gérer la préservation de la fertilité après le diagnostic du cancer est difficile, même pour un jeune patient adulte. Ce problème est encore plus complexe pour les patients pédiatriques pour lesquels la prise de décision incombe généralement aux parents, mais où des taux élevés de survie au cancer augmentent la possibilité que les survivants aient besoin de faire face à l'infertilité plus tard dans la vie. Les parents et les patients adolescents affirment que rétablir l'état de santé est la chose la plus importante et que, bien qu'ils s'intéressent aux options de préservation de la fertilité, ils peuvent ne pas être disposés à retarder le traitement pour poursuivre ces options. La prise en charge optimale des patients pédiatriques atteints de cancer recevant une thérapie gonadotoxique doit inclure l'inclusion dans des essais disponibles qui continueront à affiner les connaissances sur les effets de la thérapie sur la fertilité des patients de sexes masculin et féminin. Les patients et les familles ont besoin d'informations lors du diagnostic concernant l'impact potentiel de la thérapie sur la fertilité ainsi que d'une orientation vers des spécialistes appropriés pour la préservation de la fertilité, le cas échéant. Les études et les ressources qui permettent des interventions préservant la fertilité telles que la cryoconservation ovarienne doivent être étendues ; une formation et un soutien adéquats pour le personnel d'oncologie qui dépiste les patients à risque seront essentiels. Pour les patients qui n'ont pas subi de procédures préservant la fertilité avant le traitement, une surveillance étroite de la fonction reproductrice est justifiée, et les technologies actuelles permettront toujours à un grand nombre de ces patients de procréer leurs propres enfants biologiques (Dilley 2007).

4.7 Bilan pour la greffe

La greffe de CSH est souvent considérée comme faisant partie d'un parcours de traitement, selon la réponse de la maladie et de la présentation initiale. Elle est souvent proposée comme traitement de consolidation pour éviter une rechute de la maladie du patient. Avant de discuter de la greffe, il faut considérer que le receveur peut supporter la procédure sans risque excessif et qu'il n'y a pas de contre-indication et que le statut de la maladie est adapté pour subir la procédure. Il est peu probable qu'une greffe chez des patients présentant une maladie qui a rechuté ou qui est en rechute apporte un bénéfice suffisant au

patient compte tenu des risques de la procédure et cette option est donc souvent considérée comme futile dans ce cas. Des évaluations pré-greffe (statut de la maladie, analyses de sang avec statut virologique, radiologie, examens cardiaques, pulmonaires et rénaux) doivent être réalisées, et les résultats de ces examens ainsi que l'autorisation médicale appropriée du donneur et la disponibilité des cellules sont essentiels pour s'assurer que la greffe est une option valide.

Les résultats de cette évaluation pré-greffe permettront d'informer et d'adapter la modalité de greffe : conditionnement pré-greffe, type de greffe, source de cellules souches et stratégie post-greffe (immunomodulation, DLI). Cela permet également aux médecins de détecter toute anomalie pouvant entraîner des complications post-greffe. Ce bilan complet sert de référence et facilite la comparaison des résultats des examens réalisés avant et après la greffe. Dans certains cas, le bilan/l'évaluation pré-greffe peut signifier que le risque de greffe est considéré comme trop élevé et n'est donc plus une option appropriée en raison de taux de morbidité et de mortalité plus élevés que ceux acceptables et cela doit faire l'objet d'une discussion avec le patient. Les indices de morbidité précédemment mentionnés sont utiles pour aider à déterminer cela.

Au cours du bilan de greffe, le patient doit être invité à rencontrer d'autres membres de l'équipe pluridisciplinaire, tels que l'assistant social, le diététicien, le kinésithérapeute et le psychologue, si possible.

Le bilan pour une greffe peut varier d'un centre à l'autre et dépendra de l'indication clinique. La liste ci-dessous n'est pas exclusive, mais indique le bilan requis avant l'admission pour la greffe. En général, le coordinateur de greffe organise et rassemble ces informations et résultats.

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin et profil de la fonction hépatique.
- Évaluation de la greffe virologique, y compris le VIH, les hépatites B, C et E, le CMV et le statut EBV.
- Regroupement et conservation des échantillons.
- Recherche d'anticorps HLA.
- Coagulation.
- Typage tissulaire et typage de vérification du patient et du donneur pour les greffes allogéniques.
- Pour les patients qui ont été fortement transfusés avant la greffe, il convient de mesurer leurs taux de ferritine sérique pour identifier une surcharge en fer, > 1 000 ng/ml.

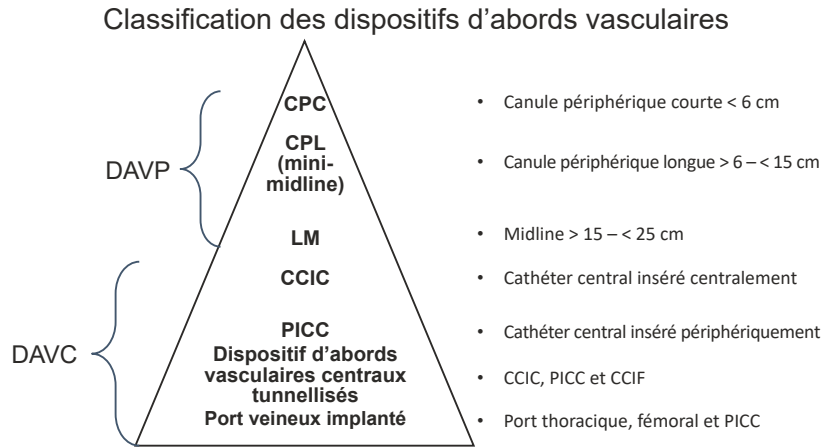
- La fonction cardiaque est évaluée par échocardiographie (ECHO) ou MUGA (ECHO favorable). Les individus en bonne santé ont généralement des fractions d'éjection du ventricule gauche (FEVG) comprises entre 50 % et 65 %.
- Clairance de la créatinine calculée ou DFGe pour estimer la fonction rénale.
- Tests de la fonction pulmonaire.
- Ponction de moelle osseuse et tréphine +/- cytogénétique, dépendant de la maladie et de la cytogénétique au moment du diagnostic.
- Ponction lombaire +/- chimiothérapie IT en cas de leucémie aiguë lymphoblastique ou de maladie du SNC/autre indication clinique.
- TDM/TEP pour les patients atteints d'un lymphome et d'autres groupes de patients cliniquement indiqués.
- Cathéter veineux central à double lumière.
- ECG — un électrocardiogramme à 12 dérivations.

Des prélèvements de cellules suffisants sont requis avec au minimum des CSP (CPH-A) de 2×10^6 CD34⁺/kg ou MO (CPH-M) de $2,0 \times 10^8$ CMN/kg pour perfusion, sauf instruction contraire du consultant en greffe pour la greffe autologue et des CSP (CPH-A) de 4×10^6 CD34⁺/kg ou MO (CPH-M) de $4,0 \times 10^8$ /kg pour perfusion de cellules prélevées auprès du donneur. Les résultats du prélèvement de cellules du donneur ne sont normalement pas connus avant l'admission, car il est fréquent que les cellules du donneur ne soient pas cryoconservées et que le prélèvement soit coordonné la veille de la perfusion (la politique locale peut différer légèrement), mais la clairance et l'accord du donneur doivent être confirmés avant l'admission du patient.

4.8 Dispositifs d'abords vasculaires : Principes de placement et de soin

Depuis l'introduction des dispositifs d'abords vasculaires au XVIIe siècle et les premières procédures de perfusion intraveineuse (IV) pendant l'épidémie de choléra en 1832 (Rivera et al. 2005), la thérapie IV évolue lentement vers une partie du traitement que tous les patients hématologiques vont subir. Dans la plupart des pays, la thérapie par perfusion est sous-estimée avec une incidence élevée de complications. Bien que l'effet positif d'une équipe de perfusion soit bien prouvé (Brunelle 2003 ; Rutledge et Orr 2005), la thérapie

Fig. 4.1 Classification des dispositifs d'abords vasculaires : centraux et périphériques



IV reste un fardeau majeur pour la plupart des patients. Il manque encore aux professionnels de santé les connaissances et compétences de pointe nécessaires pour faire le bon choix pour les bons patients et utiliser le dispositif d'abord vasculaire comme il le faudrait. Pour l'abord veineux, nous avons maintenant plusieurs options de dispositifs d'abords vasculaires parmi lesquelles choisir. La présentation la plus récente du dispositif d'abord vasculaire montre toutes les options disponibles actuellement (Fig. 4.1). (extrait de la diapositive).

Dans de nombreux centres, la première option pour l'abord vasculaire est l'insertion d'une canule intraveineuse périphérique pour la thérapie IV initiale. Lorsqu'elle est insérée par des professionnels de santé expérimentés dans la bonne veine pour la bonne indication, une canule intraveineuse périphérique est souvent le premier dispositif d'abord vasculaire proposé au patient. Malheureusement, les canules intraveineuses périphériques sont encore utilisées pour les perfusions irritantes tant que les veines sont accessibles. Même les petites veines situées sur le dos des mains, des poignets et des veines ante cubitales sont utilisées même si cela restreint la mobilité des mains et des bras du patient et provoque souvent une phlébite chimique. Une fois que les veines périphériques ne sont plus accessibles avec les techniques conventionnelles et que plusieurs experts hospitaliers ont accédé aux dernières veines, une alternative consiste à utiliser un dispositif d'abord vasculaire central de la veine sous-clavière ou jugulaire tunnelisée, principalement les cathéters Broviac et Hickman, nommés d'après les inventeurs de ces dispositifs d'abords vasculaires. Un port d'abord vasculaire (PAV) est rarement utilisé dans le traitement hématologique. La procédure plus invasive pour

l'implantation sous-cutanée de ces dispositifs d'abords vasculaires et le risque élevé lors de l'explantation de ce type de dispositif d'abord vasculaire font que le port d'abord vasculaire en hématologie n'est pas une véritable option.

Lors des congrès de l'EBMT, l'attention sur l'abord vasculaire se limite principalement aux soins et à l'entretien des dispositifs d'abords vasculaires centraux dans le programme annuel du congrès du groupe d'infirmières. Il est suggéré que l'abord vasculaire attire davantage l'attention dans le programme EBMT à la fois pour les médecins et le personnel infirmier, et qu'une approche pluridisciplinaire doit être choisie. L'abord vasculaire ne doit pas se limiter aux soins et à l'entretien après l'insertion du dispositif d'abord vasculaire, mais doit être axé sur le bien-être et la sécurité du patient. Un algorithme permettant de choisir le bon dispositif d'abord vasculaire pour le bon patient doit commencer par le diagnostic et le plan de traitement. Le meilleur dispositif d'abord vasculaire doit être choisi en fonction du pH et de l'osmolarité des médicaments utilisés pendant toute la période de traitement et de l'état de la veine, et doit inclure l'option d'un traitement (partiel) par perfusion à domicile. En 2008, un modèle a été introduit pour le choix du dispositif d'abord vasculaire des patients non en phase aiguë dans l'UMC Utrecht, aux Pays-Bas (Giesen et al. 2008) (Fig. 4.2).

Une expertise approfondie, des matériaux, un équipement et des compétences de qualité sont nécessaires pour offrir une insertion à la pointe du progrès du dispositif d'abord vasculaire préféré. Les *Normes de pratique de la thérapie par perfusion* suggèrent d'établir ou maintenir du personnel dédié à la perfusion pour l'insertion, la gestion et le retrait d'un dispositif d'abord

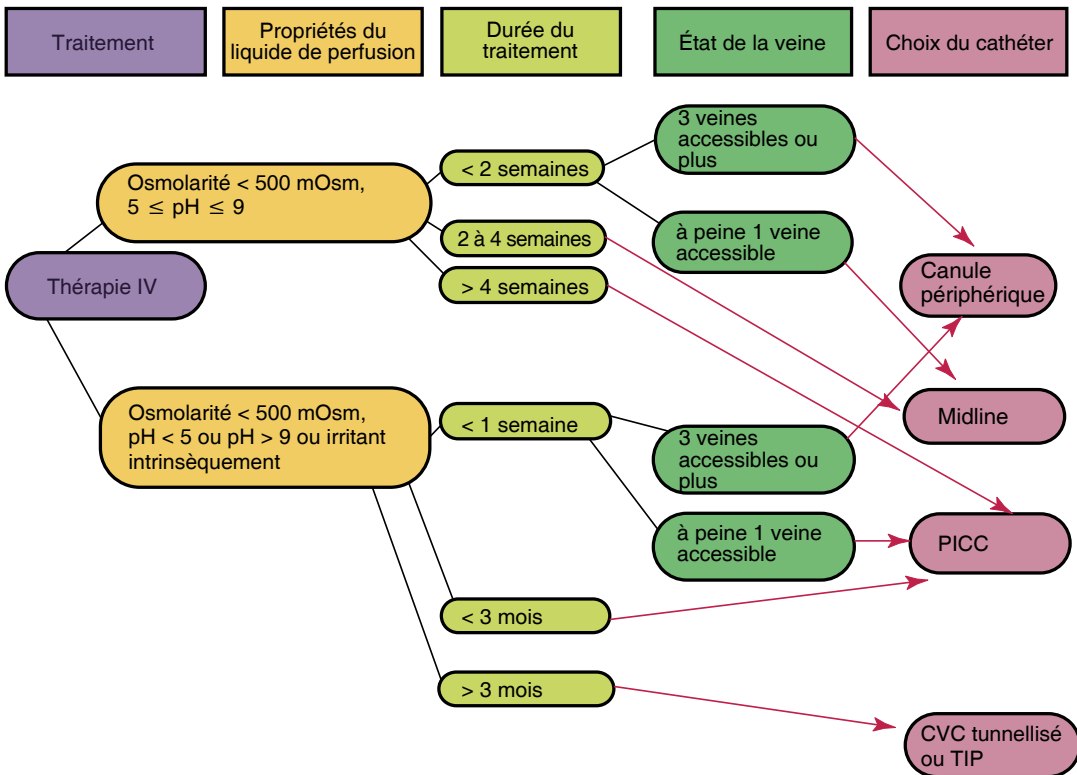


Fig. 4.2 Algorithme d'accès intraveineux pour le traitement non aigu chez l'adulte, Centre médical universitaire d'Utrecht, 2008

vasculaire central (Gorski et al. 2016). Ce chapitre se concentre principalement sur l'insertion et la prise en charge des dispositifs d'abords vasculaires utilisés chez les patients hématologiques. Sur la base des caractéristiques hématologiques des patients, seuls les dispositifs d'abords vasculaires centraux tunnelisés tels que les cathéters centraux insérés centralement et les cathéters centraux insérés périphériquement seront abordés.

4.8.1 Dispositifs d'abords vasculaires

L'accès au système veineux est nécessaire pour tous les patients hématologiques. L'accès peut être limité aux prélèvements de sang à des fins de recherche et de diagnostic et/ou pour l'administration de liquides, de médicaments et de composants sanguins. Pour prélever le sang par ponction veineuse, une aiguille en acier sera utilisée et sera retirée immédiatement après le prélèvement des échantillons de sang à l'aide d'un système de prélèvement sous vide.

Pour la thérapie IV, deux options peuvent être utilisées. La première option est une canule intraveineuse périphérique (Fig. 4.1a) : un cathéter flexible court dont l'extrémité est placée dans une veine périphérique, dans laquelle le flux sanguin

est limité. Comme le montre la Fig. 4.1, une canule intraveineuse périphérique ne doit être utilisée que pour les médicaments non vésicants avec une osmolarité < 600 mOsm/l pendant une courte période. L'alternative à une canule intraveineuse périphérique peut être un cathéter de longueur moyenne. Ce dispositif d'abord vasculaire est inséré dans la partie supérieure du bras et l'extrémité se trouve dans la veine céphalique, brachiale ou basilique.

La deuxième option consiste à utiliser un dispositif d'abord vasculaire central dont l'extrémité du cathéter se termine dans une veine centrale avec un débit sanguin élevé. La définition de tous les dispositifs d'abords vasculaires centraux est que l'extrémité distale se termine dans une grosse veine proche du cœur, de la veine cave supérieure ou de la veine cave inférieure pour les cathéters fémoraux. Chez les adultes, la veine cave supérieure et la veine cave inférieure ont un débit sanguin allant jusqu'à 2 à 2,5 litres par minute et la dilution des médicaments se produit si rapidement que l'endothélium n'est pas endommagé.

Dans la gamme de dispositifs d'abords vasculaires centraux, on observe que les cathéters centraux insérés périphériquement (Fig. 4.1g) sont plus fréquemment utilisés chez les patients

Fig. 4.3 Différents types de sondes et leurs noms

Utiliser les mêmes noms (nomenclature)

- Canule périphérique
- Canule longue
- Midline
- PICC
- Cathéter sous-clavier/axillaire, jugulaire
- Cathéter fémoral
- CVC tunnellisée
- Port implantable
 - Port pour bras, Port pour thorax
- CVP : IV périphérique < 6 cm
- Mini Midline > 6 – < 12 cm
- Midline > 12 – < 25 cm
- PICC : Cathéter central inséré périphériquement
- CCIC : Cathéter central inséré centralement
- CCIF : Cathéter central inséré de manière fémorale
- Hickmann, Broviac, PICC
- Port PICC, port d'injection vasculaire

**Tableau 4.1** Bactériémies liées aux cathéters intravasculaires centraux avec les PICC

	Nbre de cathéters	Jours de cathéter	Nbre de bactériémies	BLCIC pour 100 dispositifs	BLCIC pour 1 000 cathéters. Jours
Hospitalisé à l'UMC	418	13,258	11	2,63	0,82
En ambulatoire à l'UMC	92	4 397	1	1,09	0,23
Hospitalisé et en ambulatoire à l'UMC	510	17,655	12	2,35	0,68
Hospitalisé au Maki	625	7 137	35	2,4	2,1
En ambulatoire au Maki	2 813	98,702	15	3,5	1,0
Hospitalisé et en ambulatoire au Maki	3 566		112	3,1	1,1

hématologiques, souvent comme alternative à un cathéter central inséré centralement tunnellisé, tel qu'un cathéter Hickman.

L'insertion d'un cathéter central inséré périphériquement est sûre et non invasive et peut être effectuée même avec une faible numération plaquettaire. Le cathéter central inséré périphériquement est décrit pour la première fois en 1975 par Hoshal (1975) et a évolué vers un dispositif d'abord vasculaire qui peut être la première option si un abord vasculaire central est nécessaire chez les patients en hématologie. Un cathéter central inséré périphériquement peut être utilisé comme alternative aux cathéters veineux sous-claviers, jugulaires internes ou fémoraux. Les cathéters centraux insérés centralement tels que les cathéters sous-claviers ou jugulaires internes peuvent provoquer un pneumothorax, et les cathéters fémoraux sont relativement plus sujets aux infections. Les cathéters centraux insérés périphériquement ne présentent pas ces inconvénients.

Un algorithme récemment publié dans l'article MAGIC est basé sur les dernières preuves et soutenu par des experts en abord vasculaire de nombreux pays. Cette partie et d'autres de cette publication peuvent également être utiles dans votre pratique (Fig. 4.3). (extrait de la diapositive).

Les premières études montrent qu'un cathéter

central inséré périphériquement est une option sûre et fiable pour l'abord vasculaire central (Maki et al. 2006 ; van Boxtel et al. 2008) (Tableau 4.1).

Des résultats plus récents se rapprochent même de zéro infection pour les cathéters centraux insérés périphériquement si un faisceau de mesures préventives est pris (Harnage 2013). Ce dernier comprend :

- Sélection du site.
- Désinfection de la peau avec de la chlorhexidine à 2 % dans du gluconate à 70 %.
- Hygiène des mains.
- Mesures barrière maximales.
- Contrôle quotidien de l'indication.
- Contrôle quotidien des complications.

De nombreux cliniciens ont encore les idées anciennes selon lesquelles un cathéter central inséré périphériquement a une incidence élevée d'infections et de thromboses, souvent basées sur leur propre expérience avec les cathéters à tambour et l'Intra Cath. Depuis l'introduction de l'insertion de PICC guidée par échographie vers 2004 et l'introduction de techniques de confirmation de l'extrémité de l'ECG, seules des études bien conçues, après 2005, doivent être analysées et utilisées pour les politiques locales sur la sélection et l'insertion du dispositif d'abord vasculaire.

Tableau 4.2 Réduction du débit sanguin en fonction du diamètre de la veine par rapport à la taille du cathéter

Veine	Flux initial	2 Fr		4 Fr		6 Fr		8 Fr	
Céphalique (4 mm)	10	5	48 %	3	28 %	1,5	14 %	0,5	0,5 %
Brachiale (5 mm)	25	13	53 %	9	36 %	6	22 %	9	12 %
Basilique (6 mm)	52	29	56 %	21	41 %	15	28 %	9	18 %
Axillaire (8 mm)	164	100	61 %	79	48 %	62	38 %	47	28 %
Sous-clavière (10 mm)	400	256	64 %	212	53 %	175	44 %	143	36 %

La position correcte de l'extrémité d'un dispositif d'abord vasculaire central est au tiers inférieur de la veine cave supérieure (Gorski et al. 2016), de la jonction cavo-auriculaire ou de l'oreillette droite, du tiers inférieur de la veine cave supérieure ou de l'oreillette droite, de la région cavo-auriculaire ou de l'oreillette droite et de la veine cave supérieure adjacente à l'oreillette droite. Un dispositif d'abord vasculaire central (PICC et CCIC) peut être utilisé sur une période prolongée, par exemple pour des schémas de chimiothérapie multiples, étendus ou à long terme, une antibiothérapie prolongée ou une nutrition parentérale totale prolongée. La position de l'extrémité du cathéter est très importante pour prévenir les thromboses. L'extrémité distale du dispositif d'abord vasculaire central doit être placée à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite pour obtenir la plus faible incidence de thrombose (Debourdeau et al. 2009). Dans une étude de Cadman, les dispositifs d'abords vasculaires centraux dont l'extrémité est en position distale (tiers inférieur de la veine cave supérieure ou oreillette droite) présentaient une thrombose de 2,6 %. Les dispositifs d'abords vasculaires centraux dont les extrémités étaient en position proximale étaient 16 fois plus susceptibles de provoquer une thrombose que ceux dont l'extrémité était en position distale. Aucun des 58 dispositifs d'abords vasculaires centraux dont l'extrémité est située dans l'oreillette droite n'a entraîné de thrombose ou de complications (Cadman et al. 2004).

Un autre critère important pour prévenir la thrombose est le ratio veine-cathéter lors du choix de la taille du cathéter. D'après l'étude de Nifong, le ratio cathéter-veine doit être d'au moins 1 sur 3. Par exemple, pour un cathéter de 4 Fr, le diamètre de la veine doit avoir un diamètre minimum de 4 mm. Pour un cathéter 5 Fr, le diamètre doit être d'au moins 5 mm, etc. (Nifong et McDevitt 2011) (Tableau 4.2).

Malheureusement, de nombreuses études utilisées pour préparer les directives et/ou les politiques locales pour la sélection du dispositif d'abord vasculaire sont basées sur des études rétrospectives mal conçues. Lors du Congrès mondial de l'accès vasculaire 2016 (World Congress Vascular Access, WoCoVA), Pittiruti a présenté une

analyse approfondie de tous les articles publiés sur la thrombose liée au cathéter. Les critères pertinents, tels que le ratio veine-cathéter et la position de l'extrémité, ne sont souvent pas considérés comme des critères d'évaluation. Dans la revue de Pilker et al., les auteurs ont inclus au moins cinq études portant sur des PICC insérés sans échographie dans leur analyse de la thrombose liée aux PICC.

Une des études a utilisé la même taille de PICC quel que soit le diamètre de la veine. Seules trois des études avaient déclaré des critères diagnostiques utilisés pour la thrombose. Aucune étude n'était prospective et/ou randomisée (Pikwer et al. 2012). La méta-analyse de Chopra incluait tout type d'articles cliniques (rétrospectifs, non randomisés, etc.) et même des résumés et des articles publiés dans des revues sans comité de lecture. Au moins 14 des 64 études rapportées sont anciennes avec des PICC insérés sans micro-introducteur et sans échographie, au niveau de la fosse antéro cubitale (Chopra et al. 2013). Fallouh et ses collègues dans leur article n'ont pas mené d'évaluation systématique des études ; ils discutent simplement de certaines études de la littérature (Fallouh et al. 2015). Le passage en revue par Zochios est réalisée sans méthodologie systématique. Il décrit quelques études sur la thrombose liée au PICC. De plus, la plupart des études citées dans sa revue sont affectées par des biais liés à la technique d'insertion, au type de dispositif utilisé (calibre inapproprié) et à la conception rétrospective.

Dans ces études récentes sur les patients en hématologie avec un PICC, le taux de thromboses liées au cathéter varie entre 0 et 5,8 %. Si les études sont bien analysées, il est toujours évident que le taux attendu de thromboses liées au cathéter avec les PICC n'est pas vraiment différent du taux attendu de thromboses liées au cathéter avec les CCIC. Si un faisceau d'insertion comme le faisceau GAVeCeLT (Gruppo Aperto di Studio 'Gli Accessi Venosi Centrali) pour la prévention des thromboses liées au cathéter est mis en place, les meilleures options pour prévenir la thrombose liée au cathéter sont données :

1. Bon choix de la veine.
2. Traumatisme minime pendant la ponction veineuse.

3. Emplacement approprié de l'extrémité.
4. Fixation appropriée.

Avant de commencer la procédure d'insertion, la veine sélectionnée doit être bien examinée et le diamètre de la veine doit être documenté.

Comme pour toutes les techniques d'insertion de dispositifs d'abords vasculaires, le matériel et les procédures ainsi que l'entretien et la maintenance sont très importants. Pour offrir un traitement IV de haute qualité et améliorer la sécurité et la satisfaction des patients, l'insertion et l'utilisation de dispositifs d'abords vasculaires doivent être limitées aux prestataires de soins de santé bien formés et certifiés. L'abord vasculaire doit être une spécialité basée sur des programmes de formation certifiés selon des critères clairs et des matériaux et procédures de pointe (Moureau et al. 2013).

Bien que le protocole d'insertion puisse être légèrement différent dans chaque pays, un protocole de pointe doit être disponible et exécuté uniquement par des experts de l'abord vasculaire.

4.8.2 Entretien et maintenance

Si un dispositif d'abord vasculaire central est placé dans la bonne veine et que l'extrémité du cathéter est en position correcte, le dispositif d'abord vasculaire doit fonctionner correctement avec le taux de complications le plus faible possible. Le professionnel de santé qui utilise le cathéter doit s'assurer que le cathéter est entièrement fonctionnel avant l'administration de tout médicament. Il faut s'assurer de la fonctionnalité afin d'assumer la responsabilité de toute perfusion. Un reflux de sang est un bon paramètre, mais pas toujours possible avec une mauvaise position de l'extrémité ou un thrombus mineur à l'extrémité du cathéter, ce qui permet la perfusion mais pas d'aspiration de sang. Si ce problème survient dès l'insertion du dispositif d'abord vasculaire central il est très probable que le cathéter soit trop court. Si cela se produit après un certain temps et que le fonctionnement est normal au début, il peut s'agir d'un thrombus minime à l'extrémité du cathéter. Une radiographie du thorax pourrait faire partie de l'évaluation. Une instillation d'urokinase ou d'altéplase dans le cathéter aidera à rétablir la perméabilité si un thrombus à l'extrémité empêche l'aspiration du sang. L'entretien hebdomadaire du cathéter et du site d'insertion est différent pour un dispositif d'abord vasculaire central tunnelisé bien cicatrisé avec un manchon sous-cutané. Ce dispositif d'abord vasculaire central de type Hickman ne nécessite pas de pansement recouvrant le site d'insertion (Gorski et

al. 2016). Un PICC et d'autres dispositifs d'abords vasculaires centraux non munis d'un manchon doivent être changés chaque semaine. Si une compresse stérile est utilisée en cas d'irritation ou d'allergie cutanée, le renouvellement du pansement a lieu tous les 2 jours.

4.8.3 Rinçage et verrouillage

Le fonctionnement optimal d'un dispositif d'abord vasculaire central doit être possible en utilisant un protocole de rinçage et de verrouillage strict. Dans la plupart des protocoles de prévention de l'occlusion des dispositifs d'abords vasculaires centraux, une solution héparinée est toujours utilisée. Dans une étude récente menée à Louvain, en Belgique, un essai randomisé a conclu que la solution saline normale est une solution de verrouillage sûre et efficace dans les ports implantables si elle est associée à un protocole strict pour l'insertion et l'entretien du dispositif (Goossens et al. 2013). Cette conclusion soutient l'hypothèse selon laquelle une lumière du cathéter ne s'obstruera pas si des matériaux tels que des connecteurs sans aiguille à déplacement neutre ou positif sont utilisés et que la technique de rinçage et de connexion ne permet pas au sang ou à tout médicament de coller à la paroi du cathéter. La prévention de toute adhérence à la paroi du cathéter réduit également le biofilm et la bactériémie.

4.8.4 Fixation

L'utilisation de ruban adhésif ou de sutures n'est pas efficace pour fixer ou stabiliser le dispositif d'abord vasculaire. La suture doit être évitée pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille et les infections. Il existe différents types de dispositifs de fixation. Un adhésif est fréquemment utilisé pour fixer le cathéter à la peau recouverte d'un feuillet semi-perméable. Ces dispositifs de fixation doivent être changés en même temps que le renouvellement hebdomadaire du pansement. Si le renouvellement du pansement n'est pas bien effectué, il existe un risque majeur de pistonnage du cathéter, ce qui augmente le risque d'infections au site d'insertion. Un dispositif de fixation sous-cutané récemment introduit, un dispositif d'ancrage, maintient le cathéter en place et reste en place pendant la durée de stase du cathéter. Ce dispositif est facile à retirer après le retrait du cathéter en pliant la base ou en tirant fermement sur chaque partie après avoir coupé la base en deux. Les pièces d'ancrage en nitinol s'étirent et ne lèsent pas la peau et ne provoquent

aucune douleur. Comme pour tous les protocoles d'insertion et de soins, une formation est nécessaire pour l'insertion et le retrait.

4.8.5 Occlusion

Le professionnel de santé qui utilise le cathéter doit s'assurer que le cathéter est entièrement fonctionnel avant l'administration de tout médicament. Il faut s'assurer de la fonctionnalité afin d'assumer la responsabilité de toute perfusion. Un reflux de sang est un bon paramètre, mais pas toujours possible avec une mauvaise position de l'extrémité ou un thrombus mineur à l'extrémité du cathéter, ce qui permet la perfusion mais pas d'aspiration de sang. Si ce problème survient depuis l'insertion du dispositif d'abord vasculaire central, il est très probable que le cathéter soit trop court et que l'aspiration soit bloquée lorsque l'ouverture du dispositif d'abord vasculaire central est aspirée contre la paroi veineuse. Une radiographie doit être réalisée pour confirmer les diagnostics. Si une occlusion partielle (perfusion facile, mais pas de retour de sang) survient juste après le prélèvement des échantillons sanguins de la lumière du cathéter, il est fort probable que la lumière soit obstruée par l'hémolyse du sang dans le cathéter ou qu'il s'agisse d'un petit thrombus à l'extrémité du cathéter. Une radiographie du thorax pourrait faire partie de l'évaluation. Une instillation d'urokinase ou d'altéplase dans le cathéter aidera à rétablir la perméabilité si un thrombus à l'extrémité empêche l'aspiration du sang. La perméabilité et le bon fonctionnement des dispositifs d'abords vasculaires centraux doivent être régulièrement évalués, comme défini par la capacité à rincer le cathéter sans résistance et la capacité à produire un retour de sang. Si le dispositif d'abord vasculaire est obstrué, la restauration doit être effectuée après évaluation de l'origine du dysfonctionnement. Si le retour de sang n'est pas possible à partir du moment suivant l'insertion, il se peut que le cathéter soit trop court.

L'utilisation d'un agent thrombolytique tel que l'urokinase peut être utilisée pour restaurer la perméabilité. Un flacon de 10 000ie doit être dilué dans 2 ml de solution saline. Le volume estimé de la lumière du cathéter doit être instillé et laissé pendant 30 à 60 minutes avant d'aspirer la solution. Une perfusion lente d'urokinase 10 000ie peut également être réalisée. L'utilisation de ce protocole n'est possible que sur ordonnance d'un médecin et dépend du statut de coagulation du patient.

Pour restaurer une lumière de cathéter totalement obstruée, un protocole de vide peut être

utilisé pour restaurer la perméabilité. Un robinet à trois voies est placé directement au niveau de la lumière obstruée. Une seringue vide de 20 ml est raccordée sur un côté. Une seringue de 2 ml contenant 10 000i d'urokinase est raccordée de l'autre côté. Le robinet étant ouvert entre la seringue de 2 ml et la lumière, un vide ferme est créé. Pendant l'aspiration, le robinet est placé sur le cathéter d'urokinase. Répétez cette opération une deuxième fois. Laissez cette situation pendant 30 à 60 minutes et vérifiez la perméabilité. En cas d'échec, cette procédure peut être répétée une fois. Dans la plupart des cas, la perméabilité sera restaurée lorsqu'elle sera effectuée correctement. Si ce n'est pas le cas, cela pourrait tout de même avoir un effet après quelques heures. Cette procédure ne doit être réalisée qu'après formation et sur ordonnance d'un médecin. Cela empêche le retrait du dispositif d'abord vasculaire central et constitue une méthode sûre, rentable et axée sur le patient. Si l'origine de l'occlusion est un précipité médicamenteux acide (pH inférieur, inférieur à 6), utiliser une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N pour la décoagulation. Pour le précipité alcalin médicamenteux (pH supérieur à 7), du bicarbonate de sodium à 8,4 % ou de l'hydroxyde de sodium à 0,1 mmol/l doivent être utilisés. Si l'occlusion provient d'un résidu lipidique, de l'éthanol à 70 % dans un volume suffisant doit être utilisé pour remplir la lumière du cathéter ; pour les patients pédiatriques, une dose de 0,55 ml/kg a été utilisée avec un maximum de 3 ml. Utiliser l'éthanol avec précaution avec les dispositifs d'abords vasculaires centraux en polyuréthane car l'éthanol peut endommager le matériau du cathéter ; se reporter au mode d'emploi du fabricant du dispositif d'accès vasculaire concernant l'exposition à toute forme d'alcool (Gorski et al. 2016).

4.8.6 Retrait d'un dispositif d'abord vasculaire central

Si l'indication du dispositif d'abord vasculaire n'est plus valide ou si le dispositif d'abord vasculaire est à l'origine de complications insolubles, le retrait est indiqué. Selon le type de dispositif d'abord vasculaire central, le retrait peut être effectué au bloc opératoire, au chevet du patient ou au domicile du patient.

Le retrait d'un port d'abord vasculaire implantable ne peut être effectué que dans le cadre d'une intervention chirurgicale stérile, principalement au bloc opératoire. Le retrait d'un dispositif d'abord vasculaire central tunnelisé à

ballonnet est également une procédure invasive. Un PICC peut cependant être retiré au chevet du patient ou en dehors de l'hôpital, même s'il est tunnelisé. Après le retrait du pansement et du dispositif de fixation adhésif, le PICC peut être facilement retiré en tirant doucement sur le cathéter. Après le retrait et la vérification du retrait complet, il n'y aura pas beaucoup de sang qui se répandra, mais une compression du site d'insertion est nécessaire pour prévenir une embolie gazeuse. Le site d'insertion est recouvert d'un pansement de gaze stérile ou d'un feuillet de gaze stérile. S'il y a trop de résistance lors du retrait, il peut être utile d'appliquer de la chaleur et de réessayer après 10 minutes. S'il n'est toujours pas possible de retirer le cathéter, consulter un confrère spécialisé. En cas de suspicion de sepsis, l'embout « stérile » du dispositif d'abord vasculaire central doit être prélevé et envoyé en culture.

Si un PICC est retiré sans problème à la fin de l'indication, le même site peut être utilisé pour un accès ultérieur dans la même veine. Une évaluation approfondie, y compris un scan du trajet du cathéter, doit être effectuée avant l'insertion du dispositif d'abord vasculaire central.

4.8.7 Évaluation de la maladie avant la greffe

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique du sang et des blastes médullaires, l'immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

La rémission peut être définie comme la disparition des signes cliniques (anémie, infections, saignements, hypertrophie gingivale, hépatomégalie, leucémie cutanée, etc.), mais la correction des cytopénies et la disparition des blastes médullaires avec une maturation normale/normalisée de la fonction de la moelle osseuse doivent être observées. De plus, des méthodes récentes et sophistiquées (cytométrie en flux, biologie moléculaire) peuvent permettre de suivre la « maladie résiduelle minimale » (MRM).

Le diagnostic et la rémission peuvent être déterminés par un ou plusieurs des éléments suivants :

- Statut hématologique : l'examen du sang et de la moelle osseuse indiquerait le pourcentage de la population cellulaire normale/anormale.
- Cytogénétique : caryotype normal – disparition des anomalies cytogénétiques (sensibilité : 1/100).

- Moléculaire : biologie moléculaire (maladie résiduelle minimale) – transcrite indétectable (sensibilité : 1/10 000 à 1/100 000).
- Imagerie : TDM/TEP, IRM.
- Analyses de sang et d'urine (myélome).

4.9 Le rôle de défenseur des droits du personnel infirmier réalisant une greffe de CSH

La préparation du patient à la greffe de CSH implique l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour éradiquer la maladie sous-jacente du patient. Cette étape initiale conduit à une immunosuppression afin de déclencher une aplasie de la moelle osseuse et ainsi prévenir le rejet du greffon (Ortega et al. 2004).

Tout au long de la procédure, le patient a besoin de soins particuliers pour surmonter les complications associées au traitement. Les infirmières doivent être conscientes des complications possibles afin de jouer un rôle dans la prévention ou la détection précoce de signes alarmants, tels que sepsis, surcharge liquidienne et dysfonctionnement des organes, la prise de mesures appropriées pour minimiser les effets indésirables et restaurer l'équilibre clinique du patient. Ces soins sont très complexes et nécessitent un haut niveau de compétence pour pouvoir les dispenser (Ortega et al. 2009).

Les activités de soins techniques spécifiques nécessitent des connaissances en soins infirmiers et des compétences spécifiques dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, telles que la manipulation d'instruments, la connaissance des technologies et l'utilisation de protocoles spéciaux pour intervenir efficacement dans des situations complexes qui traitent des complications aiguës (Dallaire 1999 ; Dallaire et Dallaire 2008).

Les infirmiers en tant que « professionnels de la santé » (Loren et al. 2013) devraient faire partie de l'équipe pluridisciplinaire. L'équipe soignante doit avoir des connaissances sur la préservation de la fertilité afin de pouvoir informer les patients et les familles sur les options disponibles en matière de préservation de la fertilité. Il est important d'envisager et de discuter de toutes les options de fertilité disponibles avec les patients au moment du diagnostic (Fernbach et al. 2014).

Les professionnels de santé doivent être prêts à discuter de l'impact négatif de la thérapie anticancéreuse sur la santé reproductive avec leurs patients de la même manière que tout autre

risque du traitement du cancer (Rodriguez-Wallberg et Oktay 2014).

Les infirmières jouent un rôle clé dans l'éducation des patients, en assurant la prise de position et le conseil avant et après la greffe, en planifiant les hospitalisations et les consultations et en répondant aux appels téléphoniques des patients. Elles agissent également en tant que formatrices et modèles pour les étudiants en soins infirmiers, le cas échéant, et partagent leurs connaissances et compétences conformément aux politiques locales et aux directives du JACIE. La présence de personnel infirmier dédié et de psychologues dans le groupe de travail de conseil est obligatoire.

Éduquer ou enseigner aide à établir une relation afin d'encourager la personne à faire des choix libres et éclairés. La nature de la maladie et la greffe elle-même nécessitent que les patients en prennent connaissance afin de faire face aux conséquences du traitement et d'être impliqués dans les processus de prise de décision. Des conseils et une formation sont obligatoires à chaque étape du parcours.

Les infirmières doivent être en mesure de travailler au sein d'une équipe, de communiquer avec les collègues infirmiers et les médecins, en veillant à ce que les soins médicaux prodigués au patient soient excellents, en fournissant des informations utiles et claires à toute l'équipe. Elles aident à identifier les symptômes précoces et sont conscientes des traitements à administrer et des effets secondaires à surveiller et à informer avec précision les équipes médicales de tout changement ou préoccupation.

Quel que soit le service ou le lieu d'exercice, les missions et activités de l'infirmière sont diverses et variées. Notre tâche principale est la réalisation de soins destinés à maintenir ou à restaurer la santé de la personne.

4.10 Dilemmes éthiques

L'éthique implique le sens de mots tels que juste, faux, bon, mauvais, censé et devoir, sur une base où les personnes, individuellement ou collectivement, décident que les actions sont bonnes ou mauvaises et si l'on doit faire quelque chose ou a le droit de faire quelque chose (Rumbold 1993).

En 1994, Tschudin déclare que les dilemmes éthiques sont devenus une partie majeure des soins infirmiers avec des soins de plus en plus holistiques et axés sur le patient. Les infirmières sont souvent attirées par les discussions de cas, et leurs points de vue sont pris en compte et valorisés. L'éthique

médicale doit permettre l'accès aux soins pour tous, sans discrimination de quelque nature que ce soit. La confidentialité médicale ou la liberté des patients font partie des règles d'éthique médicale.

Les progrès constants en hématologie ont soulevé des dilemmes éthiques difficiles en ce qui concerne la fin de vie, les soins palliatifs, l'information des patients, les préoccupations des donneurs et l'impartialité et les problèmes liés au risque que nous courons pour nos patients.

En 2009, selon Langlois, les dilemmes éthiques souvent rencontrés par les infirmières d'oncologie et de greffe de CSH comprennent :

- Acharnement thérapeutique : poursuite du traitement, lorsque le résultat est futile.
- Intervention de fin de vie entraînant le décès et l'euthanasie ou arrêt et interruption du traitement.
- Greffe en situation complexe : maladie réfractaire et personnes âgées.

Pour faire face au parcours thérapeutique du patient, le personnel infirmier doit comprendre ces situations complexes. Des réunions régulières du personnel avec un psychologue, une unité de soins palliatifs et des comités d'éthique et une discussion interne dans la salle de greffe permettront aux infirmières de mieux comprendre ce domaine complexe en donnant leur point de vue infirmier à l'équipe.

Les compétences éthiques de l'équipe de greffe nous permettent de résoudre des problèmes moraux nouveaux et imprévus en sachant comment innover afin de trouver le comportement le plus légitime et le plus juste possible face à une situation contextuelle spécifique.

Le parcours hématologique est souvent complexe et incertain. Les traitements tels que la greffe de CSH allogénique peuvent être associés à des changements rapides dans les soins, de curatif à palliatif (Howell 2010).

La résolution d'un dilemme éthique pour l'infirmière est liée au niveau de compétence professionnelle et de compréhension du problème éthique permettant une meilleure compréhension du contexte et de la complexité de la situation clinique. S'assurer que le consentement éclairé est fourni par le patient est un dilemme éthique qui survient souvent en médecine. Brykczynska (2000) identifie que le problème le plus souvent rencontré par l'infirmière en hématologie concernant le consentement éclairé n'est pas un manque de compréhension de ce qui constitue le « consentement éclairé » ni même de la façon

dont le patient doit être informé pour qu'un « consentement éclairé » existe, mais la question délicate du conflit d'intérêts.

Le cancer suscite de fortes émotions, et il n'est pas rare de trouver un conflit d'intérêts entre les membres de la famille, les membres de l'équipe soignante et même les membres de la communauté quant à la nécessité ou non de procéder à un traitement. La théorie d'Emmanuel Kant citée dans Kemp Smith (Kant 1973) stipule que pour agir moralement, il convient de toujours traiter tout autre être humain comme une « fin » en soi et jamais simplement comme un « moyen » ; ainsi Kant signifie qu'il est contraire à l'éthique de traiter les gens comme s'ils étaient des objets. Selon Kant, il est fondamentalement immoral d'exploiter une personne sans la considérer comme une fin à part entière. Dans la greffe où les effets secondaires sont initialement extrêmement difficiles et invalidants pour le patient, il est parfois difficile de justifier un tel comportement moral, en particulier lorsque le personnel infirmier s'efforce de ne pas infliger de préjudice et de promouvoir le bien.

Ce qui manque souvent, en particulier dans le domaine des soins infirmiers, c'est le courage et la confiance pour prendre une décision morale, qui est essentiellement un problème de développement moral personnel et d'intégrité personnelle (Brykczynska 1997). C'est l'intégrité personnelle d'une infirmière particulière qui va entraîner un changement pour le meilleur ou le pire pour un patient individuel (Corner 1997).

4.11 Problèmes éthiques chez les mineurs

Les parents peuvent agir pour préserver la fertilité des patients cancéreux mineurs si l'enfant donne son assentiment, et l'intervention est susceptible d'apporter des bénéfices potentiels à l'enfant. Les parents peuvent agir pour préserver les options de reproduction des enfants mineurs recevant un traitement gonadotoxique dans la mesure où le mineur donne son assentiment, l'intervention ne pose pas de risque excessif et l'intervention offre une chance raisonnable de bénéfice net pour l'enfant (comité d'éthique, ASRM).

Lorsque l'enfant est immature, la décision de procéder à une préservation de la fertilité (ou non) peut être prise par les parents, à moins qu'elle ne porte gravement préjudice au bien-être/à l'état de l'enfant. L'importance de préserver la possibilité d'avoir, à l'avenir, une descendance avec un lien génétique est généralement reconnue, et les parents

devront décider si ce bénéfice l'emporte sur le risque actuel de l'intervention pour leur enfant.

La consultation interdisciplinaire est obligatoire ; toutes les spécialités présentes dans l'équipe soignante (oncologues, pédiatres, spécialistes de la reproduction, psychologues/conseillers) doivent être entendues lors de la prise de décision concernant la meilleure procédure. Les interventions expérimentales chez l'enfant ne peuvent être éthiques que si elles peuvent être considérées comme thérapeutiques et dans l'intérêt de l'enfant. Ces considérations s'appliquent particulièrement au développement de techniques pour les garçons prépubères et péripubères ; bien que le tissu testiculaire puisse être cryoconservé, la façon dont il doit être utilisé n'est pas connue à l'heure actuelle (Anderson et al. 2015).

Références

- Agarwal SK, Chang RJ. Fertility management for women with cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;138:15–27. Review
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace HB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(7):p556–67.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:447–51.
- Baker KS, Steffen L, Zhou X, Kelly A, Lee JM, Petryk A, Sinaiko AR, Dengel DR, Mulrooney DA, Steinberger J. Total body irradiation (TBI) increases cardio-metabolic risk and induces carotid vascular stiffness in survivors after hematopoietic cell transplant (HCT) for childhood hematologic malignancies. *Blood.* 2009;114(22):1291.
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6.
- Bourguignon LYW, Jy W, Majercik MH, Bourguignon GJ. Lymphocyte activation and capping of hormone receptors. *J Cell Biochem.* 1988;37:131–50. <https://doi.org/10.1002/jcb.240370202>.
- Brunelle D. Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):362–6.
- Brykczynska GM, Jolley M. Caring: the compassion and wisdom of nursing. 1997.
- Brykczynska G. In: Grundy M, editor. *Nursing in haematological oncology.* London: Balliere Tindall; 2000.
- Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55.

- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:311–25.
- Clayman ML, Galvin KM, Arntson P. Shared decision making: fertility and pediatric cancers. *Cancer Treat Res*. 2007;138:149–60.
- Cooke L, Chung C, Grant M. Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol*. 2011;29(4):394–414.
- Corner J 1997 The passion of family-focused palliative care using the delphi technique.
- Dallaire C, Dallaire C. Les grandes fonctions de la pratique infirmière. In: *Soins infirmiers et société*. Québec: Gaëtan Morin Éditeur; 1999.
- Dallaire C, Dallaire M. Le savoir infirmier dans les fonctions infirmières. In: *Le savoir infirmier : au cœur de la discipline et de la profession*; Chenelière-éducation 2008;488.
- Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigo E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):1029–35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>. Epub 2017 Mar 13
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobohaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1459–71.
- Dilley KJ. Managing fertility in childhood cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2007;138:50–6.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTCC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1725–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.006>.
- European Association for Children in Hospital, 2016, last update, EACH Charter & Annotations. Available: <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>. Accessed 13 Oct 2016.
- Fallat ME, Hutter J, The Committee on Bioethics, Section on Hematology/Oncology, and Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatric; 2008.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med*. 2015;128:722–38.
- Fernbach MSN, Fernbach A, Lockart B, Armus CL, Bashore LM, Levine J, Kroon L, Sylvain G, Rodgers C. Evidence-based recommendations for fertility preservation options for inclusion in treatment protocols for pediatric and adolescent patients diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nursing*. 2014;31:211–22. First published on May 5, 2014
- Giesen MAM, Boxtel AJH, et al. (2008) Keuze intraveneuze toegangsweg voor niet acute behandeling bij volwassenen University Medical Centrum Utrecht. (unpublished).
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1892–9.
- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs*. 2016;44(suppl 1):S1–S224.
- Harnage S. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs*. 2013;21(21):S6. (IV Therapy Supplement)
- Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg*. 1975;110(5):644–6.
- Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, Howard MR. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care*. Vol 9.
- Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:277–9.
- Kant I. Critique of pure reason. In: Kemp Smith N, editor. *Immanuel Kant's critique of pure reason*. London: Macmillan; 1973.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4): 634–56.
- Katz SL, Webb SA, Bioethics Committee. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161484.
- Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Committee on Bioethics; Section on Hematology/Oncology; Section on Surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20193994. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071259
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987;60(7):1651–6.

- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>. Epub 2013 May 28. Review
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1159–71.
- Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, Dawson R, Elbarbary M, van Boxtel AJH, Pittiruti M. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *Br J Anaesth*. 2013;110:347–56.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central catheters. *Chest*. 2011;140(1):48–53.
- Nobel Murray A, Chrisler JC, Robbins ML. Adolescents and young adults with cancer: oncology nurses report attitudes and barriers to discussing fertility preservation. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;20(4):E93–9.
- Ortega ETT, et al. Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas : rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Maio; 2004.
- Ortega ETT, et al. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. In: *Transplante de células-tronco hematopoéticas*. São Paulo; 2009.
- Patient Information Forum. Making a case for nformation. www.pifonline.org.uk. 2010.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia*. 2012;67: 65–71.
- Rivera AM, Strauss KW, van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005;56(3):271–82.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105–17.
- Rumbold G. *Ethics in nursing practice*. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1993.
- Rutledge D, Orr M. Effectiveness of intravenous therapy teams. *J Clin Innovat*. 2005;8(2):1–24.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb RF. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(5):1421–8.
- Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersena AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG*. 2010;117:163–74.
- Shenfield F. Ethical aspects of controversies in assisted reproductive technology. *Good Clinical Practice in Assisted Reproduction*. 2004;26:332.
- Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001;6:G17–22.
- Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, et al. Hematopoietic cell transplantation in children with cancer, pediatric oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6_7.
- Sorror M, Maris M, Storb R, Baron F, Sandmaier B, Maloney D, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)—specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer*. 2015;4(3):134–9.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod*. 2000;15:1985–8.
- van Boxtel AJH, Flidner MC, Borst DM, Teunissen SCCM. Peripherally inserted central venous catheters: first results after the introduction in a Dutch university medical center. *J Vasc Access*. 2008;13(3):128–33.
- Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:275–82.

Open Access Ce livret est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur du droit d'auteur.



Source cellulaire et apherèse

5

Margherita Angelica et Eugenia Trigo

Résumé

L'aphérèse est le processus de séparation du sang total en ses diverses couches de composants grâce à l'utilisation d'un séparateur de cellules sanguines automatisé et le processus de centrifugation en flux continu. Cela permet d'isoler et de prélever toute une variété de cellules sanguines, y compris les monocytes, les lymphocytes, les cellules CD34 positives et les cellules dendritiques, tout en rendant simultanément les autres composants sanguins au donneur.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de diverses maladies hématologiques et non hématologiques est bien établie (BSBMTCT, 2022) (<https://bsbmtct.org/indications-table>—consulté en octobre 2022).

Les cellules souches du sang périphérique ont largement remplacé les cellules souches dérivées de moelle osseuse prélevées dans le cadre d'une greffe autologue et allogénique. Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique donne généralement un produit plus pur, moins contaminé et plus cohérent avec une dose plus élevée de cellules CD34 positives par rapport à celles récoltées à partir de la moelle osseuse. Cela permet donc de raccourcir le temps de prise de la greffe, limiter les risques d'infection et d'optimiser potentiellement l'effet du greffon contre la leucémie chez le patient allogénique. Le sang

placentaire constitue une autre source de cellules souches, qui peuvent être utilisées dans le cadre d'une greffe allogénique, le cas échéant.

Ces dernières années, la capacité à isoler les cellules mononucléées dérivées du sang par apherèse a joué un rôle essentiel dans le développement d'immunothérapies ciblées personnalisées, notamment de la thérapie cellulaire par récepteur antigénique chimère (CAR) T ou cellules effectrices de l'immunité. Ces types de prélèvements cellulaires deviennent rapidement une activité de routine pour de nombreux établissements de prélèvement.

La réussite du prélèvement de produits sanguins cellulaires par apherèse présente ses défis et est influencée par une multitude de variables, notamment l'état clinique du patient, l'abord vasculaire, le moment du prélèvement, les schémas de mobilisation, la capacité institutionnelle, l'expérience et les réglementations du personnel et les accréditations.

L'accréditation des installations de prélèvement de moelle osseuse et d'aphérèse par FACT-JACIE (2021) exige la conformité et la validation rigoureuse des normes relatives à toutes les activités de prélèvement, de traitement, de stockage, de distribution et de perfusion.

En 2018, les normes FACT-JACIE ont incorporé l'administration de cellules effectrices de l'immunité (CEI) dans le champ d'application des normes d'accréditation, ce qui décrit que la formation supplémentaire, les procédures en lien avec les traitements reçus par les patients, la prise en charge des toxicités associées et le maintien de la chaîne d'identité du produit, les résultats supplémentaires et le rapport de suivi aux organismes concernés sont également une condition importante pour respecter la conformité.

M. Angelica (✉)
Haematology and Transplant Unit, The Christie
Hospital, Manchester, Royaume-Uni

E. Trigo
Paediatric Transplant Unit, Hospital Universitario y
Politécnico LA FE, Valence, Espagne

© Le ou les auteur(s) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_5

Mots-clés

Aphérèse · Sang placentaire · Mobilisation · Cellules souches · CD34 positives · Moelle osseuse

5.1 Source de cellules

L'hématopoïèse (Fig. 5.1) fait référence à la production de tous les types de cellules sanguines, y compris la formation, le développement et la différenciation de ces cellules. Chez l'adulte, l'hématopoïèse se produit principalement dans la moelle osseuse contenue dans le bassin, le sternum, la colonne vertébrale et le crâne.

Toutes les cellules sanguines sont dérivées des cellules souches progénitrices, c'est-à-dire des cellules souches pluripotentes.

Ces cellules ont la capacité d'auto-renouvellement illimité et la capacité de se différencier en tous les types de cellules sanguines matures, en commençant par le progéniteur myéloïde commun ou le progéniteur lymphoïde commun. Ce processus se produit continuellement afin de maintenir des taux adéquats d'éléments figurés du sang nécessaires au fonctionnement normal de l'hématopoïèse et du système immunitaire.

Les cellules de la lignée myéloïde, telles que les globules rouges, les plaquettes et les globules

blancs, sont responsables de l'hématopoïèse (alimentation tissulaire, oxygénation, coagulation) et des fonctions immunitaires telles que l'immunité innée et adaptative. Les composants de la lignée lymphoïde, à savoir les lymphocytes T et les lymphocytes B, constituent la base du système immunitaire adaptatif.

Les produits à base de cellules souches hématopoïétiques (CSH) destinés à la greffe autologue ou allogénique sont disponibles à partir des sources de moelle osseuse, de sang périphérique et de sang placentaire.

Le rôle du sang placentaire dans la transplantation allogénique reste important en raison de la naïveté immunologique relative des cellules du donneur, ce qui permet l'utilisation de ces cellules malgré de multiples mismatch antigéniques, en particulier lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA compatible disponible. La dose relativement faible de cellules obtenue à partir du sang placentaire a limité l'utilisation chez le receveur adulte jusqu'à relativement récemment, les préoccupations se concentrant principalement sur le risque accru de prise de greffe retardée et l'augmentation des complications infectieuses qui en résulte. L'introduction de la « double greffe de sang placentaire » a, dans une certaine mesure, amélioré certaines de ces difficultés en améliorant les délais de prise de greffe. Néanmoins, les

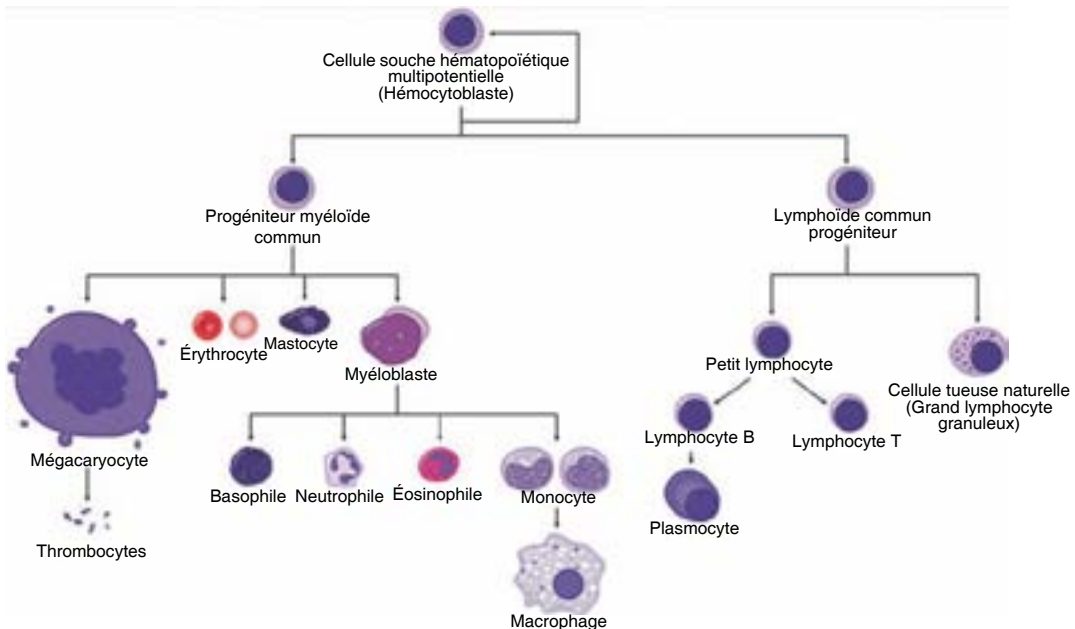


Fig. 5.1 Hématopoïèse médullaire. (Adapté de Blood Cell—An Overview of Studies in Haematology Ed : T E Moschandreau 2012 Diagram.pgn A. Rad 2006)

infections tardives restent une préoccupation, et le manque de lymphocytes de donneurs disponibles signifie que dans certains contextes, d'autres sources cellulaires sont souvent privilégiées par rapport au sang placentaire (Ballen 2013).

La moelle osseuse était la source originale de cellules pour la greffe avant le développement du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (Granulocyte Colony Stimulating Factor, GCSF) et les procédures de prélèvement par apherese. Aujourd'hui, les cellules souches du sang périphérique (CSP) ont largement supplanté la moelle osseuse dans le cadre d'une greffe autologue et allogénique. La cinétique de prise de greffe rapide des CSP par rapport à la moelle osseuse est largement reconnue. Les délais médians pour atteindre une numération absolue des neutrophiles supérieure à 500/ μ l après une greffe autologue de CSP sont d'environ 11 à 14 jours dans un contexte autologue (Klaus 2007).

Le choix de la source cellulaire dans la greffe allogénique peut être influencé par divers facteurs, notamment la disponibilité du donneur, la préférence de don du donneur, le poids corporel du donneur et du receveur et la maladie du receveur. En l'absence d'un donneur de la fratrie HLA identique, la recherche et l'identification d'un donneur non apparenté compatible peuvent prendre plusieurs mois. En fonction de la maladie sous-jacente des receveurs et des délais requis pour la greffe, des donneurs haplo-identiques ou unité(s) de sang placentaire peuvent être sélectionnés (Ruggeri et al. 2015).

L'état de santé général et l'évaluation médicale du donneur font partie intégrante de la sélection des donneurs et doivent être effectués avant le début de toute thérapie de conditionnement du patient afin de garantir la sécurité du donneur et du patient et un bon résultat de la greffe. Des critères d'exclusion et d'éligibilité clairs sont disponibles pour référence et conseils (WMDA, 2022) <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommandations> (consulté en octobre 2022).

5.2 Prélèvement de cellules

5.2.1 Prélèvement de moelle osseuse

La moelle osseuse liquide est prélevée sur les deux crêtes iliaques postérieures sous anesthésie générale par deux opérateurs, un de chaque côté du donneur, qui est placé en décubitus ventral. Le risque le plus

important associé au don de moelle osseuse est celui associé à l'anesthésie générale qui, pour le donneur en bonne santé ayant fait l'objet d'une évaluation médicale détaillée, est susceptible d'être minime (Gottschalk et al. 2011). Les autres risques connus liés à la procédure comprennent la douleur, les saignements et les lésions nerveuses, pour lesquels le donneur est informé dans le cadre du processus de consentement. Une revue des donneurs de moelle osseuse recrutés par le Programme national des donneurs de moelle osseuse indique que les événements indésirables graves sont rares : 1,34 %, dont un petit nombre de donneurs présentant des complications à long terme (Miller et al. 2008).

Des aspirations multiples sont effectuées par chaque opérateur de chaque côté du bassin avec environ 5 à 10 ml de moelle osseuse liquide obtenue par aspiration. Le volume total habituel prélevé ne doit pas dépasser 20 ml/kg de poids du donneur ou 1 600 ml afin d'obtenir les doses de cellules CD34+ souhaitées et d'éviter les complications.

Les transfusions de globules rouges sont rarement indiquées chez les donneurs subissant un prélèvement de moelle osseuse. En cas de baisse significative de l'hémoglobine, une supplémentation en fer peut être envisagée, bien que cela ne soit pas nécessaire dans la majorité des cas. La douleur au site de l'aspiration de moelle peut durer de plusieurs jours à plusieurs semaines après le don de moelle osseuse, nécessitant généralement une analgésie simple (Miller et al. 2008).

5.2.2 Prélèvement de sang placentaire

Le sang placentaire est prélevé dans la veine placentaire après l'accouchement du nouveau-né. Le cordon ombilical est coupé et clampé ; le sang du cordon est prélevé à l'aide d'une aiguille et d'une poche fixée (kit de veinectomie stérile). Après la délivrance, le moment du clampage du cordon est corrélé avec le volume de sang de cordon prélevé, ainsi un clampage plus précoce propose des volumes de prélèvement plus importants. La dose de cellules est un facteur prédictif en matière de résultats après une greffe de sang placentaire, aussi de nombreuses unités de sang placentaire sont éliminées en raison des petites doses de cellules. Des quantités plus importantes de cellules sont obtenues chez les nourrissons dont le poids de naissance est plus élevé, indépendamment du sexe et de l'âge gestationnel. De nombreuses banques de sang placentaire réduisent le volume du produit en déplaçant la quantité de globules rouges et de

plasma afin de minimiser l'espace de stockage et de réduire les toxicités possibles liées à la perfusion des cellules sanguines matures contenues dans les unités de sang placentaire non fractionné. Le sang placentaire restera viable pendant une période d'au moins 15 ans s'il est correctement cryoconservé (Schoemans et al. 2006).

Trouver un donneur adulte HLA compatible approprié pour des patients d'origine ethnique diverse ou mixte peut s'avérer difficile.

Sur les 525 patients faisant l'objet de recherches combinées, des donneurs 10/10 non apparentés HLA-compatibles ont été identifiés chez 53 % des patients d'ascendance européenne, mais seulement 21 % des patients d'origine non européenne. Il convient de noter que les recherches de sang placentaire sont en mesure d'identifier 5 à 6/6 unités de sang placentaire pour la majorité des patients dans les deux groupes (Barker et al. 2010).

La disponibilité de sang placentaire comme source de cellules de greffe peut améliorer de manière significative les options de greffe chez des groupes désignés de patients dont le type HLA est peu fréquent ou où les donneurs potentiels sont sous-représentés sur les panels de donneurs. La nature immature des cellules souches du sang placentaire permet une plus grande flexibilité lors de l'examen de la compatibilité HLA et donc la possibilité d'offrir une greffe à de nombreuses personnes qui n'auraient pas été traitées auparavant.

5.2.3 Prélèvements de cellules mononucléées

Ces cellules sont prélevées par aphérèse – il s'agit d'un terme général qui couvre le prélèvement et la séparation du sang dans ses couches de composants, ce qui permet de conserver une partie et de renvoyer le reste au patient ou au donneur. La leucaphérèse fait spécifiquement référence à la séparation des couches de globules blancs du sang circulant en utilisant le processus ci-dessus.

Les cellules souches du sang périphérique expriment un marqueur CD34 positif (CD34+) à la surface des cellules. Les cellules CD34+ peuvent être présentes dans le cordon ombilical et la moelle osseuse et sont également visibles sur d'autres cellules telles que les cellules souches mésenchymateuses et les cellules progénitrices endothéliales, pour n'en nommer que quelques-unes.

Le développement d'un test de laboratoire rapide permettant de mesurer les taux circulants

de cellules CD34+ a joué un rôle essentiel dans la capacité à surveiller les prélèvements cellulaires et à améliorer l'efficacité du prélèvement de cellules souches périphérique dans le cadre de la greffe. Les cellules CD34+ représentent 1 à 2 % de toutes les cellules de moelle osseuse. La concentration dans la moelle osseuse étant significativement supérieure à celle dans le sang périphérique d'environ 18 fois (Korbling et al. 2001).

Par conséquent, pour prélever suffisamment de cellules pour faciliter une procédure de greffe, il est nécessaire de mobiliser les cellules souches CD34+ hors de la moelle osseuse afin d'augmenter les concentrations circulantes dans le sang. Le mouvement ou la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique peuvent être stimulés par différents schémas de mobilisation spécifiques à la maladie et relativement prévisibles en association avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) afin de produire une augmentation relativement prévisible du nombre de globules blancs et des cellules CD34+ pour le prélèvement.

Le prélèvement et la séparation des cellules mononucléées du sang périphérique par leucaphérèse est la première étape du processus pour de nombreuses nouvelles immunothérapies. Ces cellules, une fois prélevées chez le patient, sont ensuite génétiquement modifiées, puis s'expandent et s'activent ex vivo pour faciliter un effet antitumoral une fois réinjectées au patient (Zhang 2017). Il s'agit d'une thérapie complexe qui implique essentiellement la reprogrammation du système immunitaire de l'individu qui peut ensuite être utilisé pour cibler son cancer de manière personnalisée.

Ces nouvelles modalités de traitement comprennent les thérapies par cellules T à récepteur antigénique chimère (CART-T), les thérapies cellulaires tueuses naturelles et le développement de vaccins contre le cancer utilisant des cellules dendritiques.

La demande en procédures d'aphérèse augmente rapidement en fonction des demandes croissantes pour ces nouvelles thérapies ciblées. Généralement, ces cellules sont prélevées par le biais d'une leucaphérèse d'un donneur ou de patients non mobilisés pour diverses indications cliniques, selon les différents cas, le nombre de cellules nécessaires à la production du produit final peut varier considérablement, tout comme les paramètres requis par la procédure, tels que la quantité de sang à traiter, le volume de produit requis et la capacité à effectuer des prélèvements sur un ou deux jours

pour atteindre un critère d'évaluation défini. S'assurer qu'un produit de qualité a été recueilli peut-être difficile (Korell et al. 2020).

Comme nous sommes actuellement aux prémices de l'établissement des protocoles de prélèvement, les recommandations pour atteindre une efficacité optimale et les meilleures pratiques ne sont pas encore parvenues à un consensus. De nombreux groupes travaillent à l'élaboration de recommandations pour la standardisation de l'approvisionnement en matières premières cellulaires. Le processus de prélèvement, comme indiqué, nécessite une procédure d'aphérèse non stimulée à l'état d'équilibre qui peut présenter ses propres challenges. Les patients se présentent souvent pour un prélèvement avec une maladie avancée et progressive, une numération formule sanguine altérée par les traitements précédents et un mauvais accès veineux (Qayed 2022).

5.3 Mobilisation des cellules souches et aphérèse

5.3.1 Le rôle des cellules CD34+

Le CD34+ est le marqueur de surface cellulaire le plus fréquemment utilisé dans la pratique clinique pour déterminer l'étendue et l'efficacité des prélèvements de cellules souches du sang périphérique (Brando et al. 2000). Les critères d'évaluation de prélèvement cibles peuvent varier entre les centres de traitement, mais ils sont généralement basés sur la maladie sous-jacente, la source des cellules souches et le type de greffe prévue. En général, un taux cible de 2×10^6 cellules CD34+/kg de poids corporel du receveur est considéré comme le minimum pour la greffe, les taux optimaux étant $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg pour une seule greffe et $> 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg pour une greffe en tandem (Pierelli et al. 2012).

L'analyse des taux de CD34 dans le sang périphérique, préalable au prélèvement, est un bon corrélateur pour les résultats cibles finaux.

5.3.2 Cytokines et schémas de mobilisation

Plusieurs cytokines ont été identifiées comme jouant un rôle important dans l'hématopoïèse. Lorsque les cellules progénitrices sont exposées

à ces cytokines, la cascade de maturation produisant les éléments figurés du sang matures peut se produire. Ces cytokines sont administrées aux patients et aux donneurs dans le but d'améliorer la disponibilité des cellules souches CD34+ circulantes pour le prélèvement.

En raison de son efficacité par rapport aux autres cytokines et de son faible profil de toxicité, le G-CSF est la cytokine la plus fréquemment utilisée pour augmenter le taux de cellules progénitrices myéloïdes dans le sang. Le facteur méthionylé recombinant stimulant des colonies de granulocytes (G-CSF) humain (filgrastim) et le G-CSF recombinant humain (lénograstim) sont les deux formes de cette cytokine disponibles pour un usage clinique. L'objectif final de tout schéma de mobilisation est de prélever suffisamment de cellules souches pour permettre au patient de poursuivre la greffe de manière à minimiser le risque et à optimiser le résultat (Giralt et al. 2014). En pratique, pour les CSP autologues, la procédure de mobilisation la plus fréquente est l'administration de filgrastim en association avec une chimiothérapie pour les patients nécessitant des prélèvements autologues. Alternativement, une dose élevée de G-CSF sur 4 à 5 jours est utilisée pour les prélèvements de cellules souches du donneur. Divers schémas de chimiothérapie ont été utilisés pour mobiliser les cellules souches des patients, certains plus efficacement que d'autres. Il n'est pas rare que des schémas de chimiothérapie dirigés contre la maladie soient utilisés, tels que l'ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine) ou le DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) ou des schémas spécifiques à la mobilisation, tels que le cyclophosphamide à forte dose, tous utilisés dans le cadre d'une association avec le G-CSF. Le moment du début du schéma de traitement et la surveillance des CD34 est crucial pour obtenir un prélèvement réussi avec une récupération/un rebond de la numération leucocytaire variant de manière significative (Pierelli et al. 2012). Lorsqu'on utilise un facteur de croissance seul, la première collecte des cellules est calculée à J4-5, lorsque le pic de cellules CD34+ devrait être atteint. Après une mobilisation associant facteur de croissance et chimiothérapie, la collecte des cellules peut varier en J12 et J15 (Pierelli et al. 2012).

Chez un certain pourcentage de patients, on ne parvient pas à prélever suffisamment de cellules souches pour procéder à une greffe autologue en utilisant une association de G-CSF +/- chimiothérapie de mobilisation (Pusic et al., 2008). Un mauvais rendement des cellules

souches après la mobilisation pourrait survenir. Des rendements de cellules souches inadéquats ou une mauvaise mobilisation chez les patients peuvent être liés à une exposition antérieure à une chimiothérapie myéloablatrice ; des agents toxiques pour les cellules souches tels que le cyclophosphamide (doses > 7,5 g), le melphalan, la carmustine, la procarbazine, la fludarabine, les moutardes azolées et le chlorambucil sont particulièrement préjudiciables aux résultats de collecte de cellules souches. Les autres facteurs de risque associés à de faibles prélèvements de cellules CD34+ comprennent l'âge avancé (> 60 ans), une radiothérapie antérieure, un court intervalle de temps entre la chimiothérapie et la mobilisation, un envahissement tumoral important et notamment une infiltration de moelle osseuse (Olivieri et al. 2012).

Ces groupes de patients sont définis comme étant de « mauvais mobilisateurs ». Dans ce cas, l'utilisation du plérixafor, un antagoniste du CXCR4 utilisé en association avec le G-CSF, s'est avérée améliorer les prélèvements de cellules CD34+ chez les patients atteints de lymphome et de myélome multiple (Olivieri et al. 2012). L'atteinte des cibles fixées pour le prélèvement peut être influencée de manière multifactorielle par la stratégie de mobilisation employée, mais aussi les caractéristiques du patient, ou des variables en lien avec l'opérateur, de l'équipement, et les complications liées à l'intervention.

5.4 Prélèvements par leucaphérèse

Le jour optimal pour le prélèvement des cellules souches est déterminé par la numération des globules blancs et la numération prédictive des cellules CD34+ réalisée sur un échantillon de sang périphérique. Ces seuils peuvent varier selon les établissements de prélèvement, mais s'étalent généralement de 10 à 20 cellules CD34+/ml dans un contexte d'augmentation rapide de la numération leucocytaire, ce qui déclenchera une procédure de prélèvement. L'identification du jour correct pour le prélèvement doit permettre de limiter les procédures inutiles pour le patient, limiter l'impact sur l'établissement de traitement et l'établissement de stockage et limiter les coûts inutiles. Les dates de prélèvement par leucaphérèse lors du prélèvement pour les thérapies par cellules effectrices de l'immunité sont généralement définies par la disponibilité

des créneaux de fabrication et si le produit doit être expédié frais ou cryoconservé.

Lors du prélèvement des cellules souches, l'objectif est de prélever un produit avec la dose de cellules souches prescrite, qui présente une faible contamination cellulaire croisée, dans le plus petit volume de prélèvement possible (environ 100 ml pour minimiser la toxicité du DMSO) et dans le moins de procédures possible. Cela garantira l'optimisation des coûts du produit final et améliorera le confort et la sécurité du patient.

Le rôle de l'infirmière d'aphérèse varie d'un établissement à l'autre, mais doit inclure une surveillance étroite du processus de prélèvement et des patients pour détecter tout effet indésirable, une sensibilisation aux exigences réglementaires et aux normes de pratique qui doivent être respectées dans l'établissement de prélèvement.

Les patients sont reliés au séparateur de cellules d'aphérèse par leurs cathéters veineux insérés de manière centrale ou périphérique. Une des voies est utilisée pour extraire le sang du patient et l'envoyer dans un bol à l'intérieur de la machine dans le corps de la machine où il est centrifugé. Les cellules souhaitées sont ensuite siphonnées avant que les composants sanguins restants ne soient renvoyés au patient par la deuxième lumière du cathéter. Cette deuxième lumière peut être utilisée pour administrer des liquides intraveineux, des suppléments électrolytiques et des médicaments au patient si nécessaire. Chaque séance d'aphérèse dure en moyenne 4 à 6 h, mais cela peut varier considérablement selon la taille du patient, l'abord vasculaire, les complications liées à l'intervention telles que la toxicité du citrate et les critères d'évaluation de l'intervention requis qui doivent être satisfaits. Au cours de la procédure, une quantité moyenne de 7 à 12 l de sang, soit deux fois le volume sanguin total moyen (calculé en fonction de la taille, du poids et du sexe), est traitée.

5.5 Complications et difficultés

5.5.1 Effets indésirables

Les procédures d'aphérèse sont des procédures relativement sûres pour le patient et utilisées pour diverses indications ; les complications sont généralement classées comme légères à modérées, les événements indésirables graves étant rares (Henriksson et al. 2016). Dans la revue de leurs données, le registre mondial d'aphérèse

Tableau 5.1 Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques

Méthode de prélèvement	Avantages	Inconvénients
Moelle osseuse	Prélèvement unique Pas besoin de mise en place d'un cathéter spécial Pas besoin de facteurs de croissance	Hospitalisation en service de soins car elle nécessite une anesthésie générale Prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes plus lente Associée à des taux de morbidité plus élevés
Sang périphérique	Ne nécessite pas d'anesthésie générale et peut être réalisée en ambulatoire Prise de greffe plus rapide de neutrophiles et de plaquettes receveurs Associée à des taux inférieurs de morbidité du donneur La contamination du produit par les cellules tumorales peut être inférieure	Le prélèvement peut prendre plusieurs jours Le prélèvement nécessite parfois la mise en place d'un cathéter double lumière de grande taille Toxicité du citrate

Adapté de l'EBMT NG Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis : a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG 2009)

décrit clairement l'étendue des effets secondaires qui peuvent survenir pendant les procédures d'aphérèse afin que les risques appropriés puissent être évalués et que des précautions puissent être prises. Les plus fréquents sont abordés ci-dessous :

Le Tableau 5.1 présente également certains des avantages et inconvénients des deux méthodes de prélèvement.

Les plus fréquents sont abordés ci-dessous :

5.5.2 Abord vasculaire

La sélection et la mise en place appropriées du cathéter doivent être programmées avant le premier prélèvement de cellules souches (Toro et al. 2007). Un bon abord vasculaire est essentiel à la réussite d'une procédure facilitant un débit sanguin stable et suffisamment important à travers le séparateur de cellules.

Les cathéters utilisés pour les procédures d'aphérèse doivent être capables de tolérer d'importantes fluctuations du volume de sang circulant. L'accès périphérique est souhaitable dans

la mesure du possible pour minimiser le besoin de procédures invasives pour les patients. Deux points d'accès distincts et des distances d'accès sont nécessaires pour effectuer les prélèvements cellulaires. L'un pour prélever le sang et le deuxième pour le faire remonter simultanément au patient afin de maintenir un débit continu à travers la machine. Divers dispositifs périphériques peuvent être utilisés, mais une aiguille de calibre court plus large, adaptée à la taille de la veine, est préférable pour prélever du sang chez le patient, par ex., une aiguille de dialyse de 16 à 17G à œil postérieur fixe, placée dans une grosse veine telle que les fosses ante-cubitales. Des canules périphériques de gros calibre placées idéalement dans l'autre bras ou des dispositifs d'abord vasculaire centraux peuvent être utilisés pour renvoyer le sang au patient.

En l'absence de veines périphériques adéquates, un dispositif à double lumière de gros diamètre peut être inséré pour l'aphérèse. Ceux-ci peuvent être placés dans la veine fémorale ou dans la veine jugulaire interne par des praticiens expérimentés et peuvent être insérés temporairement pour le prélèvement uniquement ou placés et utilisés pour le processus de greffe.

5.5.3 Toxicité du citrate

L'un des effets indésirables les plus fréquemment observés lors de toutes les procédures d'aphérèse est la toxicité du citrate, qui se manifeste fréquemment par une hypocalcémie.

Le citrate de sodium est utilisé pendant l'aphérèse pour empêcher le sang de coaguler pendant qu'il est traité par la machine. Le citrate est connu pour se lier au calcium sérique ionisé et entraîner une hypocalcémie. Les signes et symptômes de cette complication peuvent inclure :

- Sensations de brûlure.
- Engourdissement et picotements dans les extrémités et/ou la zone autour de la bouche.
- Contractions musculaires, tétanie et vibrations généralisées.
- Crampes abdominales et nausées.
- Frissons et tremblements.
- Dans les cas sévères, arythmie/arrêt cardiaque et douleur thoracique.

La toxicité du citrate peut être prise en charge en ralentissant le débit d'aphérèse et en fournissant aux patients des suppléments de

calcium par voie orale. Dans les cas sévères, une supplémentation en calcium par voie intraveineuse peut être administrée au patient afin de prévenir des réactions sévères telles que tétanie, convulsions et arythmie cardiaque. La surveillance sérique des taux de calcium avant chaque séance d'aphérèse est souvent utile pour diminuer la probabilité d'hypocalcémie.

Les autres effets résultant de la toxicité du citrate comprennent l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique. Le magnésium, comme le calcium, est un ion bivalent qui est lié par le citrate. Les baisses des taux sériques de magnésium sont souvent plus prononcées et prennent plus de temps à se normaliser que les aberrations des taux de calcium. Les signes et symptômes d'hypomagnésémie sont une faiblesse ou un spasme musculaire, une diminution du tonus vasculaire et une contractilité cardiaque anormale. Une supplémentation orale et intraveineuse en magnésium et potassium est souvent efficace.

5.5.4 Hypovolémie

Il y a un faible volume extracorporel impliqué dans les prélèvements cellulaires généralement inférieurs à 200 ml, certains patients présentent des symptômes d'hypovolémie. En raison des fluctuations du volume sanguin avant le début d'une procédure, le pouls et la tension artérielle de référence doivent être mesurés et vérifiés en continu à des intervalles définis. Il est également recommandé de surveiller l'hémoglobine et l'hématocrite après la procédure. Les patients à risque de développer une hypovolémie comprennent ceux présentant une anémie, des antécédents de troubles cardiovasculaires, des enfants ou des adultes de petite stature. Les mesures préventives visent à minimiser le déplacement du volume extracorporel en amorçant la machine d'aphérèse avec des globules rouges et du plasma frais congelé à la place de la solution saline normale. Les manifestations cliniques de l'hypovolémie peuvent inclure des vertiges, étourdissements, tachycardie, hypotension et diaphorèse. Le plus inquiétant est le développement d'une dysrythmie cardiaque qui peut engager le pronostic vital.

Les sessions doivent être interrompues et les symptômes doivent s'atténuer avant de procéder aux prélèvements. L'hypovolémie peut également être prise en charge par l'administration de bolus de liquide intraveineux et le ralentissement du débit sur la machine d'aphérèse.

5.5.5 Thrombocytopénie

La thrombocytopénie est une complication potentielle rencontrée lors des prélèvements cellulaires. Les plaquettes peuvent adhérer au récipient utilisé pendant le processus de centrifugation ou s'agréger dans le circuit pendant le prélèvement. La nécessité d'une numération globulaire avant intervention peut minimiser le risque de saignement lié à la perte de plaquettes pendant l'aphérèse. La perte peut être évaluée et contrôlée par une numération formule sanguine post-procédurale. La nécessité d'une transfusion avant ou après l'intervention doit être guidée par la politique locale.

5.6 Normes des installations de prélèvement par apherèse et gestion de la qualité

Le Comité conjoint d'accréditation de l'ISCT Europe et de l'EBMT (<http://www.ebmt.org>) fournit des conseils et une accréditation pour les meilleures pratiques et la qualité des établissements fournissant des procédures de thérapie cellulaire utilisant des produits cellulaires d'origine hématopoïétique, y compris le recueil de cellules effectrices de l'immunité (CEI et produits cellulaires génétiquement modifiés). L'accréditation exige que le programme clinique ait accès à du personnel officiellement formé, expérimenté et compétent dans la prise en charge des patients subissant des procédures de thérapie cellulaire. L'établissement de prélèvement par apherèse doit être agréé, enregistré ou accrédité comme requis par les autorités gouvernementales appropriées pour les activités effectuées et intégrer un plan de gestion de la qualité qui doit inclure et référencer les procédures et modes opératoires traitant des exigences de formation du personnel pour chaque poste clé dans l'établissement de prélèvement par apherèse. Il doit également inclure des procédures détaillant la sélection, l'éligibilité et la gestion allogéniques et autologues appropriées avant, pendant et après les procédures de prélèvement.

5.6.1 Formation et compétences

Les compétences de base sont spécifiées dans les normes JACIE, et les preuves de formation à ces compétences doivent être documentées. Cela peut s'effectuer en rassemblant des

preuves de formation interne, la participation à des conférences, etc. Bien que la formation supervisée initiale soit facilement documentée, le maintien annuel des compétences peut être difficile à démontrer. La formation continue du personnel clinique doit refléter son expérience, sa maîtrise et ses compétences individuelles, l'accompagnement du nouveau personnel et la formation nécessaire. La formation doit également être continue dans le temps afin de démontrer une compétence clinique permanente.

5.6.2 Étiquetage et chaîne d'identité

Tous les produits de thérapie cellulaire doivent être étiquetés à la source du prélèvement afin d'éviter toute erreur d'identification et conformément à la terminologie standard de l'ISBT 128 suivant un processus défini et validé par du personnel qualifié et compétent, ce qui inclut l'application d'étiquettes d'avertissement, le cas échéant. Un identifiant unique est attribué à chaque produit de thérapie cellulaire pour permettre de remonter jusqu'à son donneur, jusqu'à la documentation pertinente et jusqu'au critère d'évaluation final.

5.7 Source cellulaire et aphérèse dans la population pédiatrique

Résumé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est devenue un traitement bien établi pour de nombreuses affections malignes et non malignes chez les enfants. Le faible poids corporel, l'accès veineux et les dilemmes éthiques chez les mineurs représentent un défi dans la population pédiatrique.

Mots-clés

Aphérèse • Source cellulaire • Enfants • Population pédiatrique • Greffe de CSH

5.7.1 Introduction

Les indications pour la greffe de CSH pédiatrique se sont considérablement étendues et ces changements ont éclairé la prise de décision concernant la planification et les conseils en

matière de soins de santé (Miano et al. 2007 ; Merli et al. 2019). La greffe de CSH, l'immunothérapie la plus ancienne utilisée dans la pratique clinique, représente toujours le traitement de consolidation de référence pour un certain nombre de maladies pédiatriques, y compris la leucémie aiguë à haut risque/en rechute (Merli et al. 2019). Cependant, il existe désormais un nombre croissant de preuves du rôle de la greffe de CSH dans les troubles non hématologiques tels que les maladies auto-immunes (Sureda et al. 2015).

D'autres maladies non malignes fréquentes en pédiatrie traitées par greffe de cellules souches hématopoïétiques sont identifiées ci-dessous (Nuss et al. 2011) :

- *Affections hématologiques* (anémie aplasique sévère, anémie de Fanconi, thalassémie, drépanocytose, anémie de Diamond-Blackfan, syndrome de Chédiak-Higashi, granulomatose chronique, neutropénie congénitale).
- *Tumeurs solides* (sarcome d'Ewing, sarcome des tissus mous, neuroblastome et tumeur de Wilms, où il existe un risque élevé ou 4CR1, sarcome ostéogénique et tumeurs cérébrales).
- *Immunodéficience* (déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit fonctionnel en lymphocytes T).
- *Affections génétiques* (adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique, syndrome de Hurler, maladie de Hunter, syndrome de Gaucher).

5.7.2 Sources cellulaires dans la population pédiatrique

La proportion de greffe de CSH autologue par rapport à la greffe de CSH allogénique est différente dans la population pédiatrique (29 % autologues) par rapport aux adultes (62 % autologues). Les sources cellulaires autologues sont la principale source cellulaire dans le traitement des tumeurs solides (Passweg et al. 2013).

L'allogreffe de CSH chez l'enfant et l'adolescent représente plus de 20 % de l'activité globale de l'allogreffe de CSH, avec une utilisation particulière dans les maladies congénitales et non malignes, dont beaucoup sont rares (Snowden et al. 2022).

Les améliorations de la compatibilité HLA haute résolution dans l'identification des donneurs non apparentés, les schémas de conditionnement pré-greffe et les soins de support pour les complications infectieuses et non infectieuses ont

progressivement réduit la mortalité et influencé la préférence de la greffe allogénique dans tous les contextes. On a pu observer une évolution vers l'allogreffe à un stade plus précoce au cours des maladies - lorsque les patients présentent un meilleur *performance status* plutôt que lorsqu'il s'agit de leur « dernière chance de guérison ». La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) reste le principal facteur de risque pour les patients sans donneurs appariés de manière optimale. De nouvelles stratégies d'allogreffe de CSH devraient améliorer les résultats chez les donneurs mismatched alternatifs (MMAD) (Snowden et al. 2022).

Les cellules souches destinées à être utilisées dans la transplantation pédiatrique peuvent être prélevées dans la moelle osseuse (MO), le sang périphérique (CSP) ou le sang placentaire (SP) comme dans la population de patients adultes. Chacune de ces sources présente ses propres avantages et inconvénients, dont certains sont indiqués ci-dessus. Malgré l'utilisation accrue de CSP et de sang placentaire, la moelle osseuse reste une source de greffon privilégiée *en pédiatrie*, avec des donneurs non apparentés représentant 49 % de la source cellulaire utilisée en 2013 (Sureda et al. 2015). Cela peut en partie s'expliquer par l'incidence plus élevée de pathologies non malignes transplantées dans ce groupe et le risque plus élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) chronique observé avec les CSP comme source de cellules souches (Passweg et al. 2013).

L'avis clinique entourant la source cellulaire optimale pour la greffe allogénique dans la population pédiatrique semble mitigé. Pour les enfants et les adolescents âgés de 8 à 20 ans, la greffe allogénique provenant de la fratrie HLA identique utilisant des cellules souches périphériques était associée à une mortalité plus élevée que lorsque la moelle osseuse était utilisée comme source cellulaire (Eapen et al. 2004). Angelucci et al. (2014) ; des preuves ont indiqué que les cellules souches périphériques doivent être évitées en raison du risque accru de GvHD chronique. En revanche, des travaux antérieurs ont montré que les CSP étaient supérieures à la moelle osseuse comme source de cellules souches pour les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 55 ans) (Bensinger et al. 2001).

Cependant, l'étude randomisée NMDP/CIBMTR 2012 d'Anasetti comparant l'utilisation de moelle non apparentée par rapport aux CSP, qui incluait des patients pédiatriques,

ne retrouvait pas de différence significative de mortalité entre les receveurs de CSP par rapport à la moelle osseuse. Mais selon Angelucci (2014), les cellules souches périphériques doivent être évitées en raison du risque accru de GvHDc.

Plus récemment, on a observé une augmentation et une amélioration du nombre de greffes utilisant des donneurs familiaux haplo-identiques par opposition à la fratrie HLA identique. Cela a été influencé par la stratégie réussie d'administration du cyclophosphamide après la perfusion cellulaire dans des schémas de conditionnement haplo-identiques. En 2014, le nombre de greffes aux États-Unis utilisant des donneurs familiaux haplo-identiques a dépassé le nombre total de greffes de sang placentaire réalisées, représentant 11 % de toutes les greffes allogéniques américaines (Pasquini et Zhu 2022).

Le sang placentaire diffère de manière caractéristique de la moelle osseuse de plusieurs façons. Les doses médianes de cellules nucléées totales (CNT), de cellules CD34+ et de cellules CD3+ dans l'unité de sang placentaire sont environ dix fois inférieures à celles d'un greffon de moelle osseuse (Moscardo et al. 2004 ; Barker et Wagner 2003). Les indications d'utilisation de sang placentaire comme source de cellules souches chez l'enfant sont identiques aux indications des greffes de donneurs compatibles non apparentés (Sureda et al. 2015).

Cependant, l'utilisation de sang placentaire semble maintenant diminuer régulièrement après un pic en 2009, passant de 46 % à 32 % de toutes les greffes de donneurs non apparentés réalisées dans ce groupe d'âge (Sureda et al. 2015, Merli et al. 2019).

5.7.3 Aphérèse dans la population pédiatrique

L'expérience avec les prélèvements de cellules souches périphériques pédiatriques est limitée. Les défis de l'aphérèse chez les jeunes enfants (< 20 kg) comprennent :

- Petit volume de sang total.
- Problèmes d'abord vasculaire.
- Préoccupations concernant les doses d'anticoagulant tolérables.
- Limitations des volumes de produit pouvant être recueillis en toute sécurité.

Dans de nombreux pays à travers le monde, les enfants de moins de 18 ans ne sont pas autorisés à faire don de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à des receveurs non apparentés (Sørensen et al. 2013).

Un abord vasculaire périphérique adéquat est difficile à établir chez les jeunes enfants, et souvent un cathéter d'aphérèse veineuse central (5 à 7 Fr. double lumière) est nécessaire avec ses risques associés, notamment la douleur et les saignements. Cette tranche d'âge nécessite également souvent une anesthésie générale ou une sédation consciente pour la mise en place du cathéter, ce qui comporte des risques supplémentaires. La mise en place d'une voie centrale doit être effectuée par une équipe d'experts sous guidage échographique ou par radiologie interventionnelle.

L'équipe d'aphérèse doit tenir compte de la taille et du type de cathéter qui produira le débit le plus élevé pendant l'aphérèse, ainsi que du confort du patient ou du donneur. Souvent, le cathéter utilisé pour l'aphérèse peut ensuite être utilisé pour l'accès veineux pendant le traitement intensif/la greffe, la réinjection des cellules souches et les phases de récupération. Une équipe d'experts formés en aphérèse pédiatrique est obligatoire pour une procédure réussie et sûre.

5.7.4 Différences clés : Aphérèse en pédiatrie par rapport à l'aphérèse chez l'adulte

5.7.4.1 Amorçage des globules rouges

L'amorçage de la tubulure de prélèvement par aphérèse avec des concentrés de globules rouges hétérologues est largement adopté lorsque les donneurs pèsent moins de 20 kg afin d'éviter les risques relatifs au changement de volume extracorporel liés au faible volume sanguin total d'un patient ou d'un donneur pédiatrique. L'amorçage de cette manière permet d'éviter un choc hypovolémique lorsque le sang est initialement prélevé sur le patient dans l'appareil.

Le risque de l'administration de produits sanguins hétérologues chez des donneurs sains, comme une réaction transfusionnelle et le risque de surcharge du système si le sang amorcé pour une raison quelconque est reperfusé, doit toujours être pris en compte. Le circuit d'aphérèse est généralement amorcé avec des globules rouges qui sont croisés, irradiés et déplétés en leucocytes.

En pédiatrie, l'événement *indésirable* le plus fréquent lié à l'aphérèse est la douleur, observée après la pose d'un cathéter veineux central (CVC). La douleur au site de ponction survient plus fréquemment chez les donneurs nécessitant une voie centrale (58 %) que chez ceux pour lesquels un accès veineux périphérique est utilisé (38 %) (Hequet, 2015).

Les autres effets secondaires signalés après une aphérèse pédiatrique sont les suivants :

- Formation d'un hématome.
- Hypotension et cyanose.
- Réaction allergique aux globules rouges.
- Thrombocytopenie.

Les effets secondaires plus rares signalés sont les suivants :

- Fièvre de faible intensité lors de la mobilisation.
- Signes hypovolémiques : tachycardie > 120 (la plupart des cas), hypotension, pression artérielle systolique < 80 mmHg, pâleur et diaphorèse/sudation excessive.
- Nausées liées aux effets du citrate pendant la procédure d'aphérèse.

En l'absence de consensus et afin de prévenir les signes et symptômes d'hypocalcémie, certains centres pédiatriques administrent du gluconate de calcium par voie orale ou le remplacent par une perfusion continue de calcium par voie intraveineuse pendant la procédure d'aphérèse. Les infirmières qui réalisent des interventions pédiatriques doivent acquérir les compétences nécessaires aux réglages de la machine pour assurer une anticoagulation sûre et efficace du patient pendant l'intervention. L'infirmière doit être compétente dans l'amorçage du sang et l'utilisation de concentrés de globules rouges dilués ou non dilués, et dans la prévention de l'hypocalcémie et le maintien de l'équilibre hydrique, etc.

5.7.5 Considérations éthiques

L'approche des donneurs mineurs est différente dans de nombreux pays. Un donneur est une personne, aussi petite soit-elle (Styczynski et al. 2012).

Styczynski et al. (2012) ont comparé l'âge du donneur et de l'enfant receveur, les donneurs de plus petit poids corporel que le receveur et donc à risque plus élevé de nécessiter une

transfusion sanguine, des procédures d'aphérèse supplémentaires, des douleurs et des complications cardiovasculaires après anesthésie. La plupart des médecins pédiatriques qui réalisent des greffes pensent qu'il est acceptable d'exposer les mineurs aux risques d'un don de cellules souches lorsque le don offre une perspective substantielle de bénéfice à un membre de la famille proche et lorsque le consentement approprié est obtenu (souvent auprès des parents des deux donneur et receveur).

La question clé qui doit être abordée avec les procédures pour enfants est la capacité du donneur à comprendre et à consentir volontairement à la procédure. La compréhension augmente avec l'âge pour obtenir un assentiment, puis enfin le consentement légal. Étant donné que leur don de cellules souches peut être plus bénéfique pour le receveur que toute autre source cellulaire et que la procédure peut être réalisée avec un risque limité, le don de la fratrie pédiatrique sous consentement parental a été considéré comme approprié à ce jour (Bitan et al. 2016).

Résumé :

- La représentation et l'examen médical des donneurs par un médecin indépendant du receveur sont fortement recommandés.
- Il est recommandé de se concentrer sur la prévention des dommages psychologiques au donneur plutôt que sur la prédiction de l'intérêt psychologique du don.
- Les donneurs pédiatriques peuvent être envisagés pour une recherche qui comporte un risque minimal supérieur à la procédure standard ou aux études visant à améliorer la sécurité et l'efficacité du processus de don.
- Les donneurs présentant des affections médicales susceptibles d'augmenter le risque de complications associées au don ne doivent jamais être considérés comme aptes au don.
- Le typage des antigènes leucocytaires humains (HLA) ne doit pas être entrepris en premier lieu sur des donneurs potentiels ayant des raisons médicales/psychologiques de ne pas faire de don (Bitan et al. 2016).

5.7.6 Risques et bénéfices psychosociaux

Le principal avantage pour le donneur est la valeur psychosociale d'aider un frère ou une

sœur ou d'autres membres de la famille proche. Ce bénéfice peut rester valable même en cas d'échec de la greffe, car le donneur et sa famille peuvent au moins être rassurés qu'ils ont fait de « leur mieux ». La littérature sur les risques psychosociaux et les préjudices causés par le don de cellules souches hématopoïétiques par les enfants est modeste mais croissante. Les données montrent que de nombreux enfants ressentent une détresse liée à leur rôle en tant que donneurs. De nombreux donneurs pédiatriques estiment qu'ils n'ont pas eu le choix et se sentent mal préparés pour les procédures, décrivant le sentiment de responsabilité de l'issue de la greffe du receveur (Weisz 1996). La sécurité et le bien-être du donneur sont des préoccupations majeures pour la communauté de la greffe, en particulier pour les donneurs de la fratrie apparentés de jeunes receveurs qui sont des enfants et qui, par conséquent, ne sont pas en mesure de consentir pleinement (Bitan 2016).

Références

- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal203517>.
- Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–8.
- Barker JN. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1541–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110003502>
- Barker JN, Wagner WJ. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer (review). *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):526–32.

- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(3):175–181.
- Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torrabadella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: ethical and clinical considerations. Recommendations from a working Group of the Worldwide Network for blood and marrow transplantation association. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):96–103.
- Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorimetric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European working group on clinical cell analysis. *Cytometry*. 2000;42(6):327–46.
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (2022) Indications table available at <https://bsbmtct.org/indications-table>. Accessed October 2022.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringdén O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4872–80.
- FACT-JACIE (2021) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(27): 469–74.
- Giralt S, Costa L, Schriber J, Persio D, Maziarz R, et al. Optimizing Autologous stem cell mobilisation strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295–308.
- Klaus J. Effect of CD34. Cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):21–8.
- Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG), 2009.
- Hequet OJ. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility. *J Blood Med*. 2015;6:55–67.
- Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner et al adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:2–15.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veecken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Shmitt M, Scmitt A. Current challenges in providing good Leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with Relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020;9:1225.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow all transplantation: does the source of haemopoietic stem cells matter? Review article. *Blood*. 2001;98(10):2900–80. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2900>.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Ior AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation for the Paediatric diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>.
- Miller J, Perry E, Price T, Bolan C, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9 suppl):29–36.
- Moscardo F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult haematological malignancies (review). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):11.
- National Marrow Donor Programme n.d.. Available at: <https://bethematch.org/>
- Nuss S, Barnes Y, Fisher V, Olson E, Skeens M. Hematopoietic cell transplantation. In: Baggott C, Fochtman D, Foley GV, Kelly KP, editors. *Nursing care of children and adolescent with cancer and blood disorders*. 4th ed. APHON Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011. p. 405–66.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342–51.
- Pasquini MC, Zhu X 2022. CIBMTR. Summary slides – HCT trends and survival data current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available <http://www.cibmtr.org>. Accessed October 2022.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1161–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.51>.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo

- Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52(4):893–905.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio J. Impact of mobilization and remobilization strategies on a sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045–56.
- Qayed M, McGuirk J, Myers G, Parameswaran V, Waller E, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimum chimeric antigen receptor T cell manufacture. *Cytotherapy*. 2022;24:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>.
- Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*. 2015;29(9):1891–900. Epub 2015 Apr 17
- Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:83–93.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:1217–39. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
- Sørensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Bönig H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion*. 2013;53(4):761–5.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji R, Markt S, Akif Yesilipek M, Fagioli F, Ehlert K, Matulova M, Dalle J-H, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermynen C, Eyrich M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012;119(12):2935–42.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037–56. Epub 2015 Mar 23
- Toro JJ, Morales M, Loberiza F, Ochoa-Bayona JL, Freytes CO. Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer*. 2007;15:1375–83.
- Weisz VR. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law*. 1996;14(4):375–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9156419>
- World Marrow Donor Association 2022. WMDA recommendations for donor selection. Accessed 10 2022 www.wmda.info
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Shang X. Engineering CAR-T cells. *Biomarker Res*. 2017;5:22.

Open Access Ce chapitre est sous licence selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou dans n'importe quel format, tant que vous accordez un crédit approprié au(x) auteur(s) d'origine et à la source, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Principes du conditionnement pré-greffe et de la perfusion de cellules

6

Sara Zulu et Michelle Kenyon

Résumé

Avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le conditionnement pré-greffe est utilisé pour créer une immunosuppression, un espace pour le greffon et éradiquer les dernières traces de la maladie. Le conditionnement pré-greffe comprend des associations de chimiothérapie, de radiothérapie et/ou d'immunothérapie et peut être administré dans les jours précédant et parfois les jours suivant immédiatement la perfusion des CSH. L'irradiation corporelle totale (ICT) est généralement utilisée dans le cadre des schémas de conditionnement pré-greffe précédant la greffe de CSH allogénique et elle est capable de cibler les sites sanctuaires que certains médicaments ne peuvent pas atteindre. L'immunothérapie anticancéreuse exploite les défenses naturelles de l'organisme pour lutter contre le cancer, en impliquant des composants du système immunitaire. Le conditionnement pré-greffe peut avoir des effets secondaires aigus et chroniques qui varient en fonction de l'intensité du traitement. Les implications pour le personnel infirmier comprennent l'éducation et l'information des patients, l'évaluation de la toxicité, une surveillance étroite et des plans d'action de soins basés sur des preuves. La perfusion

de cellules souches est généralement une procédure sûre, mais peut provoquer des réactions indésirables allant d'un érythème, des nausées à une réaction anaphylactique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il est nécessaire de disposer de procédures et modes opératoires écrits pour l'administration de produits de thérapie cellulaire, et le personnel infirmier doit avoir suivi une formation et avoir acquis des compétences pour administrer en toute sécurité les cellules souches hématopoïétiques.

Mots-clés

Greffe de cellules souches hématopoïétiques · Greffe de CSH · Conditionnement pré-greffe · Chimiothérapie · Irradiation corporelle totale · ICT · Immunothérapie · Perfusion de cellules souches

6.1 Conditionnement

Le conditionnement pré-greffe dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est central à la préparation ou au « conditionnement » du patient pour la greffe. Les trois principaux objectifs du conditionnement pré-greffe sont les suivants :

1. Éradication de la maladie
2. Création d'un « espace » dans la moelle osseuse pour permettre la prise de greffe des cellules souches du donneur
3. Immunosuppression afin de diminuer le risque de rejet des cellules du donneur par les cellules hôtes

Les thérapies de conditionnement pré-greffe comprennent des associations de chimiothérapie, de radiothérapie et/ou d'immunothérapie, afin de créer différents protocoles. L'objectif

S. Zulu
Cancer Services, Royal Free Hospital, Londres,
Royaume-Uni
e-mail : sara.zulu@nhs.net

M. Kenyon (✉)
Département de médecine hématologique, King's College
Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni
e-mail : michelle.kenyon@nhs.net

Tableau 6.1 Exemples de conditionnements myéloablatifs, non myéloablatifs et à intensité réduite

Myéloablatif	Non myéloablatif	À intensité réduite
Bu/Cy/Mel (busulfan, cyclophosphamide, melphalan)	Flu/Cy/ATG (fludarabine, cyclophosphamide, ATG)	Flu/Bu (fludarabine, busulfan)
ICT/TT/Cy (ICT, thiotépa, cyclophosphamide)	Flu/ICT (fludarabine, ICT)	Flu/Mel (fludarabine, melphalan)
Cy/VP/ICT (cytarabine, étoposide, ICT)	ILT/ATG (irradiation lymphoïde totale, ATG)	Flu/Cy (fludarabine, cytarabine)

Adapté de l'EBMT (2021)

du conditionnement pré-greffe est de réduire les rechutes et les rejets et il peut être ajusté pour réduire la toxicité liée au traitement. Les composants, les jours d'administration et les doses peuvent dépendre de la maladie et du type de donneur greffé. Les autres facteurs à prendre en compte lors de la décision du conditionnement pré-greffe optimal sont l'âge du patient, les comorbidités et le traitement antérieur pouvant influencer le risque de toxicité. Les schémas de conditionnement myéloablatif (myeloablative conditioning, MAC) sont les plus intenses et les plus toxiques, et bien qu'ils soient encore largement utilisés, nous disposons désormais également de schémas non myéloablatifs (non-myeloablative conditioning, non-MAC) et de schémas de conditionnement à intensité réduite (Reduced Intensity Conditioning, RIC). Ces derniers sont moins toxiques et donc plus appropriés pour ceux qui ne toléreraient pas ou ne nécessitent pas de schémas MAC. En outre, l'évaluation et l'étude en cours des stratégies de conditionnement par chimiothérapie ont permis le déploiement du cyclophosphamide en post-greffe comme moyen de favoriser la prise de greffe dans les greffes de donneurs haplo-identiques en évitant une GvHD majeure auparavant associée à l'approche haplo (Luznik et al. 2008).

Le Tableau 6.1 fournit des exemples de certains schémas les plus fréquemment utilisés adaptés du Manuel de l'EBMT (Carreras et al. 2019)

6.2 Chimiothérapie

Les cellules à renouvellement telles que les cellules souches de la moelle osseuse prolifèrent et se répliquent afin de conserver leur fonction. La chimiothérapie cytotoxique agit en détruisant les cellules à renouvellement rapide, y compris les cellules malignes. Cela s'effectue en empêchant les cellules de se diviser ou en provoquant la mort cellulaire (apoptose) pendant différentes phases du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire se compose de cinq phases :

1. Phase G0—Il s'agit de la phase de repos qui peut durer des mois.
2. Phase G1—Il s'agit de la phase de croissance, au cours de laquelle la synthèse de l'ARN et des protéines a lieu.
3. Phase S—L'ADN est répliqué de sorte que lorsque la cellule se divise, la nouvelle cellule dispose d'une copie des informations génétiques. Cette phase dure de 18 à 20 h.
4. Phase G2—Une synthèse protéique supplémentaire a lieu en préparant la cellule à la mitose ; cette phase dure de 2 à 10 h.
5. Phase M—La cellule se divise en deux nouvelles cellules.

Cette phase dure environ 30 à 60 min.

Il existe trois moyens différents de classer les médicaments de chimiothérapie : en fonction de leur activité du cycle cellulaire, de leurs groupes chimiques ou de leur mode d'action. Ce chapitre se concentre sur la classification du mode d'action, qui est résumée dans le tableau ci-dessous 6.2.

6.2.1 Chimiothérapie combinée ou polychimiothérapie

Comme mentionné précédemment, toutes les cellules passent par cinq phases au cours du cycle cellulaire. Certains médicaments de chimiothérapie cytotoxiques ne fonctionnent qu'à une phase spécifique du cycle, tandis que d'autres médicaments ne sont pas spécifiques à la phase. Dans les associations de médicaments cytotoxiques telles que celles utilisées dans le conditionnement pré-greffe de moelle osseuse, il est logique d'agir sur plusieurs phases du cycle de réplification cellulaire pour empêcher la mutation et la résistance de se produire. La chimiothérapie combinée ou polychimiothérapie permet une destruction cellulaire maximale, car chaque médicament cible les cellules indépendamment

Tableau 6.2 Médicaments couramment utilisés dans les conditionnements pré-greffe

Classification cytotoxique	Mode d'action	Exemples
Agents alkylants	Ils empêchent la réplication en remplaçant les groupes alkyles par des atomes d'hydrogène dans les cellules. Cela inhibe la réplication et la transcription de l'ADN.	Melphalan Iphosphomide Busulfan
Antimétabolites	Ces agents perturbent le métabolisme cellulaire, entraînant une dégradation de l'ADN et une apoptose. Agissent dans la phase S du cycle cellulaire.	Méthotrexate Cytarabine Fludarabine
Agents antimicrotubulaires	Ils inhibent la synthèse de l'ARN et de l'ADN et inhibent la réparation de l'ADN, ce qui entraîne le blocage de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.	Daunorubicine Doxorubicine
Épipodophyllotoxines	Ces agents sont dérivés de la racine de la mandragore et agissent dans la phase G2 et S interférant avec la réaction enzymatique de la topoisomérase II.	Étoposide
Vinca-alcaloïdes	Il s'agit d'extraits de la plante de pervenche de Madagascar. Ils se lient aux protéines microtubulaires provoquant l'apoptose, agissant principalement dans la phase M.	Vincristine Vinblastine

Adapté de Amjad et al. (2022)

à différents stades du cycle cellulaire. Si les toxicités des médicaments de chimiothérapie utilisés ne sont pas amplifiées, la dose optimale peut être administrée sans toxicités de haut grade. Par conséquent, l'utilisation de plusieurs agents de chimiothérapie ayant différents mécanismes d'action et également des toxicités non cumulées peut être choisi pour diminuer la résistance et les toxicités (Amjad et al. 2022).

Afin de comprendre les principes de la chimiothérapie du conditionnement, il est important d'apprécier les approches de l'administration de la chimiothérapie et leur rôle dans l'obtention des résultats escomptés.

6.2.2 Cycles et programmation

La chimiothérapie est administrée en cycles selon un programme, afin de permettre la récupération de la moelle osseuse et du système immunitaire après l'administration (Brown and Cutler 2012 ; Grundy 2006). Les cellules malignes devraient avoir un délai de récupération plus long que les cellules normales. Ainsi, en programmant le traitement, les cellules « normales » peuvent récupérer de la toxicité, alors que les cellules malignes seront réduites avec la poursuite des cycles de traitement. L'administration de la chimiothérapie en cycles permet d'administrer une dose plus importante de médicaments sur une courte période de temps.

Dans le traitement de la leucémie et du lymphome, la chimiothérapie est généralement divisée en différentes phases :

- **Induction** : Le premier objectif du traitement est d'obtenir une rémission. La chimiothérapie est administrée afin d'éradiquer les cellules malignes.

- **Consolidation (intensification)** : Une fois la rémission atteinte, un traitement supplémentaire est administré afin de prévenir une récurrence des cellules malignes. La chimiothérapie de consolidation peut inclure une radiothérapie ou une greffe de cellules souches.
- **Entretien** : Le traitement est administré afin de maintenir la rémission et prévenir les rechutes. Le traitement d'entretien peut comprendre une chimiothérapie, une hormonothérapie ou une thérapie ciblée.

6.2.3 Modes d'administration

Le traitement cytotoxique peut être administré par différentes voies. Les quatre plus utilisés dans la greffe de CSH sont :

1. **Voie intraveineuse (IV)** : Il s'agit de la voie d'administration la plus fréquente dans la greffe de CSH. Le médicament est administré directement dans la circulation sanguine via une canule ou un dispositif d'abord vasculaire central. Les risques associés à l'administration IV comprennent l'extravasation et la thrombophlébite (réaction au niveau de la veine entraînant un rétrécissement de la veine ou une obstruction).
2. **Voie sous-cutanée** : Le traitement est administré sous forme d'injection sous la peau. Les risques comprennent une irritation des tissus environnants, un traumatisme (pouvant être dû à une faible numération plaquettaire) ou une infection.
3. **Voie orale** : Cette voie est généralement auto-administrée. Il est important que le patient soit capable d'avaler, ait une dextérité manuelle suffisante et soit observant du traitement. Les

risques, y compris les vomissements après une dose donnée, peuvent réduire la biodisponibilité.

4. *Voie intrathécale (IT)* : Il s'agit d'une administration par ponction lombaire dans le liquide céphalorachidien pour traiter ou prévenir une maladie du système nerveux central (SNC). L'administration intrathécale peut être fatale si un type d'agent cytotoxique non approprié est utilisé, par exemple, les vinca-alcaloïdes. Des recommandations nationales ont été publiées pour l'administration en toute sécurité de la chimiothérapie IT.

6.2.4 Effets secondaires et implications pour les soins infirmiers

- Les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent être aigus ou chroniques.
- La chimiothérapie détruit non seulement les cellules malignes mais également les cellules « normales » à division rapide. Les cellules « normales » les plus fréquemment affectées comprennent les cellules de la moelle osseuse, les follicules pileux, les cellules de la muqueuse du tube digestif et de la peau, les cellules de la fertilité et les cellules germinales.
- Les implications pour les soins infirmiers comprennent l'éducation et l'information des patients, les évaluations de la toxicité, une surveillance étroite et des plans d'action.
- Les chapitres 10 et 11 abordent les complications aiguës et les soins de support de manière plus détaillée.

6.3 Radiothérapie

La radiothérapie dans la greffe de CSH est utilisée dans le cadre du traitement du lymphome, en prophylaxie et traitement de la maladie et en tant que traitement palliatif du myélome et du lymphome. La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour contrôler ou tuer les cellules malignes.

6.3.1 Irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale (ICT) associée à une chimiothérapie à haute dose aide à éliminer les cellules de leucémie, de lymphome ou de myélome dans la moelle osseuse. Cela permet au patient d'être en phase de préparation pour

recevoir les cellules souches du donneur dans le cadre de l'étape de récupération du traitement.

L'ICT est largement utilisée dans le cadre de conditionnements myéloablatifs, de conditionnement pré-greffe à intensité réduite et non myéloablatif. En plus de l'éradication de la maladie, de l'effet immunosuppresseur et de la création d'espace pour la greffe des cellules du donneur, l'ICT est capable de cibler les sites sanctuaires tels que le SNC ou les gonades que certains médicaments ne peuvent pas atteindre.

La plupart des centres utilisent un accélérateur linéaire comme source de rayonnement. Les patients sont positionnés sur le côté ou en position latérale à une distance calculée de la machine. L'ICT est administrée à différentes doses et selon différents calendriers. La dose peut être unique (dose totale de 1 à 8 Gy), fractionnée (dose totale de 10 à 14 Gy sur 3 jours) ou hyperfractionnée (dose totale de 14 à 15 Gy sur 4 jours). Comme pour le protocole de traitement par chimiothérapie, des doses fractionnées d'ICT minimisent la toxicité (Carreras et al. 2019).

Certains centres utilisent des blocs de protection au plomb pour protéger certaines parties du corps comme les poumons et les yeux ; cependant, la protection des organes pourrait potentiellement protéger les cellules leucémiques, de sorte que de nombreux centres choisissent de ne pas le faire.

6.3.2 Effets secondaires et implications pour les soins infirmiers

Les effets secondaires de l'ICT peuvent être aigus ou chroniques. L'ICT étant généralement administrée en association avec une chimiothérapie, il peut être difficile de différencier les causes des toxicités. Les effets secondaires immédiats de l'ICT comprennent la suppression de la moelle osseuse, l'alopécie, les nausées, les vomissements, l'œdème parotidien et l'érythème.

Les effets secondaires chroniques de l'ICT comprennent la cataracte, l'infertilité et la pneumopathie interstitielle. Les implications pour les soins infirmiers comprennent l'éducation et l'information des patients, les évaluations de la toxicité, une surveillance étroite et des actions de soins (Carreras et al. 2019).

Les chapitres 9 et 10 abordent les complications aiguës et les soins de support de manière plus détaillée.

6.4 Anticorps monoclonaux dans le traitement de conditionnement pré-greffe

Deux agents principaux peuvent être utilisés pour cibler les lymphocytes T avant la perfusion de cellules afin de soutenir la prise de greffe et de réduire le risque de GvHD.

L'**alemtuzumab**, autrement appelé **CAMPATH-1H**, est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène CD52 des lymphocytes (lymphocytes T) pour la déplétion des lymphocytes T du donneur et du receveur afin de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet du greffon.

Le **sérum anti-lymphocytaire (SAL, globuline anti-thymocytes (Anti-Thymocyte Globulin, ATG))** est une stratégie importante de déplétion des lymphocytes T *in vivo*, qui réduit le risque de maladie du greffon contre l'hôte dans l'allogreffe de donneurs HLA compatible ou non compatible.

Cependant, bien que ces approches ciblent efficacement les lymphocytes T alloréactifs, cela se fait au prix d'une augmentation potentielle du risque d'infections post-greffe de cellules hématopoïétiques et d'une reconstitution immunitaire retardée (Nishihori et al. 2016).

6.5 Considérations pédiatriques

6.5.1 Conditionnement pré-greffe

Il existe des différences entre le conditionnement pré-greffe des patients adultes et pédiatriques. Les enfants peuvent généralement mieux tolérer les effets secondaires que les adultes, et des doses plus élevées peuvent être utilisées. D'un autre côté, les protocoles de conditionnement pré-greffe affectent la croissance et le développement endocrinien de l'enfant.

Les études menées jusqu'à ce jour indiquent que le conditionnement à intensité réduite (RIC) dans le cadre d'une greffe de cellules hématopoïétiques peut jouer un rôle important dans le traitement des enfants atteints d'immunodéficiences primaires : ces schémas peuvent être utilisés sans toxicité sévère chez les patients présentant des infections pré-greffe ou une maladie pulmonaire ou hépatique sévère. Le conditionnement à intensité réduite est devenu une norme de soins et a étendu l'offre d'allogreffe à de nombreux patients qui étaient auparavant considérés comme inéligibles à cette procédure (Chiesa et Veys 2014).

Les protocoles de traitement spécifiques à la maladie sont décrits dans le Manuel de l'EBMT (Ch 13) (Carreras et al. 2019). Les effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont abordés plus en détail dans ce manuel au Chap. 8.

6.5.2 Chimiothérapie

En général, les enfants tolèrent mieux les effets secondaires que les adultes, de sorte que des doses totales plus élevées peuvent être utilisées (Satwani et al. 2008).

Lors du traitement de patients pédiatriques, les prescriptions doivent être faites par surface corporelle (SC) mg/m² ou mg/kg en utilisant le *poids et la taille récents*.

6.5.3 Irradiation corporelle totale

L'ICT a des effets secondaires graves lorsqu'elle est administrée à des enfants et des adolescents, et elle doit être évitée, dans la mesure du possible. Le risque de tumeurs malignes secondaires est significativement plus élevé par rapport au conditionnement pharmacologique. La plupart des équipes utilisent des schémas de conditionnement pré-greffe qui n'impliquent pas d'ICT (Carreras et al. 2019).

Lorsque l'ICT est utilisée, elle est fréquemment administrée en fractions (deux doses par jour) afin de minimiser les effets secondaires.

Les patients pédiatriques ont besoin de préparatifs adaptés à leur âge avant la radiothérapie. Cela peut être fait par un éducateur, mais s'il n'y a pas de professionnel, cela doit être fait par une infirmière. Lorsque c'est possible, les préparatifs doivent commencer bien à l'avance afin de permettre au patient et aux parents de poser des questions. Les enfants peuvent choisir d'écouter de la musique ou des histoires audios pendant une ICT. L'immobilisation est une condition préalable à une radiothérapie précise, une anesthésie est donc nécessaire pour les jeunes enfants.

6.6 Poche de cellules hématopoïétiques

Les procédures et processus de poches de cellules hématopoïétiques sont en grande partie les mêmes pour les adultes et les enfants et sont abordés ensemble dans ce chapitre.

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent être obtenues auprès du patient (autologue) ou d'un donneur (allogénique ou sang placentaire).

Les CSH obtenues du patient sont presque toujours obtenues à partir du sang périphérique pendant l'aphérèse (voir Chap. 5).

Les CSH obtenues auprès d'un donneur peuvent provenir du sang périphérique (aphérèse), de la moelle osseuse ou du cordon ombilical.

Une fois prélevées, les CSH peuvent être stockées par cryoconservation. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un cryoconservateur couramment utilisé dans la conservation des CSH.

Une confirmation documentée de l'aptitude du donneur à la greffe de CSH ou du produit de thérapie cellulaire disponible est requise avant de commencer le traitement de conditionnement pré-greffe pour s'assurer que ce dernier est suivi par la perfusion en temps opportun du produit cellulaire prévu. La seule exception à cela est la perfusion de lymphocytes de donneur, bien que les dates confirmées de don et de produit disponible soient bien sûr nécessaires pour planifier la perfusion du patient. Il existe un certain nombre de principes de base à suivre pour une perfusion sans danger qui sont décrits dans cette section. Cependant, chaque centre dispose de ses propres procédures normalisées spécifiques auxquelles il convient de se référer pour obtenir des directives locales.

Les deux principales catégories de produits sont les produits frais ou cryoconservés avec des considérations différentes pour chacun.

Il existe des exigences de documentation minimales. Ceux-ci doivent être signés et des copies doivent être archivées ou numérisées dans le dossier du patient :

- Prescription : La prescription de produit cellulaire précisera le nombre de poches à perfuser
- Suivi des poches de cellules hématopoïétiques : Chaque perfusion de produit doit être documentée dans un dossier de greffe comportant les informations sur le produit cellulaire, la durée de perfusion de chaque poche ou unité, la survenue éventuelle de problèmes à l'administration du produit de thérapie cellulaire ou les effets secondaires observés par l'infirmière autorisée.

Avant de commencer la perfusion de cellules, il existe un certain nombre d'étapes de préparation au chevet du patient. La liste suivante est un exemple de l'équipement nécessaire, et chaque centre aura sa propre liste de contrôle

pour s'assurer que la bonne préparation a eu lieu.

Équipement

Brassard automatique pour la tension artérielle	Poche de 250 ml de solution saline (poche de 500 ml si le patient doit recevoir plus de 5 poches de produit)
Moniteur de saturation en O ₂	Tubulure en Y pour perfusion de produit sanguin avec filtre de 170 microns
O ₂ et sondes nasales	Chariot d'urgence avec médicaments pour la réanimation

Exemple de procédures entre l'équipe de soins infirmiers de l'unité de greffe et le laboratoire de cellules souches

PROCÉDURE de préparation du patient par le personnel infirmier agréé

- Le jour de la perfusion, contactez le laboratoire de cellules souches pour confirmer l'heure de la perfusion de la poche de cellules hématopoïétiques (cela peut dépendre de l'excrétion de la chimiothérapie ou de l'arrivée des cellules si une poche de cellules hématopoïétiques de donneur non apparenté fraîches est nécessaire)
- Administrer les prémédications conformément aux prescriptions du protocole
- Amorcer le set d'administration et les filtres avec du sérum physiologique normal fixé à une extension en Y, et fixer la tubulure à la grande lumière de la voie veineuse centrale du patient. (VVC)
- Consigner la saturation en oxygène de référence, le pouls, la tension artérielle et la température
- Une fois que le produit est présent dans l'unité, une infirmière agréée vérifie le dossier de perfusion ou la feuille de travail accompagnant les cellules pour vérifier les informations du patient, avec les notes du patient, le patient et le brassard du patient.

PROCÉDURE de préparation par le technicien de laboratoire des cellules souches

- Mettre en place la boîte de transport à sec Dry-shipper et le bain-marie en dehors de la chambre du patient.
- Le technicien des cellules souches vérifie le produit de thérapie cellulaire avec l'infirmière ou le médecin.

Perfusion : Points clés

Pour les produits cryoconservés, décongeler une poche à la fois

À la fin de la décongélation, effectuer une inspection visuelle de la poche et de son contenu. Perfuser les cellules rapidement après la décongélation pour optimiser la viabilité, documenter l'heure de début et de fin de la perfusion pour chaque poche sur le dossier de perfusion en vue de remplir chaque poche en < 10 min.

Surveiller les signes vitaux tout au long de la perfusion de cellules et continuer à surveiller une fois la perfusion terminée

6.6.1 Effets indésirables

Une réaction indésirable est définie comme une réponse nocive et involontaire suspectée ou démontrée comme étant causée par le recueil ou l'administration d'un produit de thérapie cellulaire ou par le produit lui-même (EBMT 2021).

La perfusion de cellules souches est une procédure généralement sûre, mais elle peut provoquer une variété de réactions indésirables allant des bouffées vasomotrices et des nausées aux réactions mettant en jeu le pronostic vital. Il est impératif que l'équipe soignante soit formée à l'identification et à la prise en charge précoces des réactions indésirables possibles. Le personnel infirmier doit mesurer les signes vitaux de référence, notamment la température, les bruits respiratoires, l'oxymétrie de pouls, le poids et l'état des fluides avant et pendant la perfusion de cellules.

Les réactions indésirables possibles associées à la perfusion de cellules souches varient selon que les cellules ont été cryoconservées ou perfusées fraîches :

- *Fraîches*
 - Réaction allergique
 - Réaction hémolytique transfusionnelle
 - Surcharge liquidienne
 - Embolies pulmonaires
 - Infection
- *Conservées*
 - Mauvais goût dans la bouche, nausées et vomissements (DMSO)
 - Arythmie Hypertension
 - Hémoglobinurie
 - Réaction allergique
 - Réaction hémolytique transfusionnelle
 - Surcharge liquidienne
 - Embolie micropulmonaire
 - Infection (Costa Bezerra Freire et al. 2014 ; Tomlinson and Kline 2010 ; Truong et al. 2016 ; Vidula et al. 2015)

6.6.2 Soins infirmiers : Avant, pendant et après la perfusion de cellules souches

6.6.2.1 Évaluation pré-perfusion

Maintenir un environnement sûr

Assurez-vous que votre patient est préparé et que la chambre est organisée de manière à avoir accès au patient et à tout ce dont vous avez besoin, y compris l'oxygène et l'aspiration. Le patient doit être allongé pendant la durée de la perfusion de cellules souches, notamment au regard du risque de réaction allergique sévère.

Mesures de référence des paramètres vitaux

Enregistrer les mesures de référence des paramètres vitaux afin d'évaluer l'état physiologique du patient pendant et après la perfusion.

Préparation du patient pour la perfusion

Si les patients reçoivent des cellules préalablement cryoconservées avec du DMSO, ils doivent recevoir une prémédication avec un antihistaminique, des antipyrétiques et des antiémétiques. L'infirmière doit expliquer la procédure, notamment préciser la durée, la façon dont le patient peut se sentir et ce qu'il doit dire à l'infirmière s'il présente l'un des effets secondaires fréquents. Encouragez votre patient à vous dire comment il se sent pendant toute la procédure, pour vous assurer que les incidents indésirables sont repérés, pour rassurer ou pour vous assurer que les effets secondaires sont pris en charge.

Soins de la voie IV

Vérifiez la perméabilité de la voie IV. Généralement, les patients subissant une perfusion de cellules souches auront une ligne centrale in situ permanente. Les lignes fréquemment utilisées pour ce traitement sont les piclines et les cathéters tunnelisés. Veillez à utiliser une technique aseptique sans contact pour prévenir le risque d'infection.

Toilette

Discutez avec le patient et encouragez-le à aller aux toilettes avant de commencer la procédure afin de minimiser les interruptions de la perfusion et d'assurer également la sécurité du patient.

Soutien psychologique

Le jour J peut être un grand événement pour quelqu'un qui nécessite une greffe de cellules

souches. Les patients peuvent ressentir toute une gamme d'émotions, de l'exaltation à la détresse, l'anxiété, la vulnérabilité et l'impuissance. L'utilisation de techniques simples telles que la discussion sur la procédure, l'écoute et l'assurance peuvent aider à réduire l'anxiété des patients.

6.6.2.2 Pendant la perfusion de la poche de cellules hématopoïétiques

Soins de la ligne IV

Veillez à utiliser une technique aseptique sans contact pour prévenir le risque d'infection.

Surveillance physiologique

Elle doit être réalisée au moins toutes les 10 à 15 min et augmentée en cas de préoccupations concernant l'état des patients pendant la perfusion. Les saturations en O₂ sont surveillées en permanence pendant la perfusion. Signaler et traiter les problèmes au fur et à mesure qu'ils surviennent (par exemple : baisse de la saturation nécessitant l'administration d'O₂ selon la prescription médicale)

Évaluation des effets secondaires potentiels

Les patients peuvent présenter des réactions légères à sévères à la perfusion d'une poche de cellules hématopoïétiques. Les cellules souches autologues ont tendance à être cryoconservées. Les patients peuvent présenter des réactions allergiques, notamment des nausées, une éruption cutanée à type d'éryhème, une oppression thoracique, une dyspnée et des frissons. Pour l'anaphylaxie, suivez les directives de votre centre pour la prise en charge d'un événement d'anaphylaxie. Pour les autres effets secondaires, la perfusion peut être ralentie selon la façon dont le patient tolère la perfusion. Rassurez le patient et traitez les effets secondaires lorsqu'ils surviennent.

6.6.2.3 Après la perfusion d'une poche de cellules hématopoïétiques

Surveillance physiologique

Évaluez les effets ultérieurs de la perfusion d'une poche de cellules hématopoïétiques. Les observations doivent être effectuées toutes les demi-heures pendant les 2 heures suivantes, puis toutes les heures pendant 2 heures supplémentaires, et toutes les quatre heures par la suite.

Documentation

En plus de remplir le dossier de perfusion d'une poche de cellules hématopoïétiques et de signer la prescription pour la perfusion de cellules, l'infirmière de chevet doit documenter l'événement de soins dans les dossiers médicaux des patients.

6.6.3 Normes JACIE

Le processus JACIE a été expliqué en détail au Chap. 1. Les normes JACIE fournissent des informations claires et détaillées sur l'administration sûre de produits de thérapie cellulaire. Le personnel infirmier doit avoir suivi une formation et avoir acquis les compétences nécessaires à l'administration de produits de thérapie cellulaire.

Chaque centre doit disposer de procédures écrites concernant l'administration en toute sécurité des produits de thérapie cellulaire. Cela inclut des politiques pour déterminer le volume approprié et la dose appropriée d'érythrocytes, de cryoprotecteurs et d'autres additifs, ainsi que pour la prise en compte des incompatibilités ABO dans les produits de thérapie cellulaire allogénique. Deux personnes qualifiées vérifient l'identité du destinataire, le produit et la commande (prescription) pour administration (normes JACIE B7.6).

Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter le site www.jacie.org.

Références

- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer chemotherapy. [Updated 2022 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Berlin: Springer Open; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
- Brown M, Cutler T. Haematology nursing. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;8:255–67. <https://doi.org/10.1586/eci.12.9>.
- Costa Bezerra Freire N, et al. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. *J Nurs UFPE Online*. 2014;9:391–8.

- EBMT, editor. FACT-JACIE International Standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. 8th ed. Paris: EBMT; 2021. <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>.
- Grundy M. Nursing in haematological oncology. 2nd ed. Edinburgh: Ballière Tindall; 2006.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, and Huff CA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
- Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. *Immunotherapy*. 2016;8(4):435–47. <https://doi.org/10.2217/imt.15.128>. PMID: 26973125.
- Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;46:173–82.
- Tomlinson D, Kline NE. Pediatric oncology nursing: advanced clinical handbook. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
- Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680–6.
- Vidula N, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:157–62.

Lectures complémentaires

- Passeport pour le traitement anti-cancéreux systémique (SACT) – une approche normalisée et mobile pour la formation et la compétence. https://www.england.nhs.uk/atlas_case_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/.
- Guide des bonnes pratiques de radiothérapie pédiatrique. The Royal College of Radiologists, 2018. <https://www.rcr.ac.uk/publication/good-practice-guide-paediatric-radio-second-edition>.

Open Access Ce chapitre est sous licence selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou dans n'importe quel format, tant que vous accordez un crédit approprié au(x) auteur(s) d'origine et à la source, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Thérapie cellulaire, implications pour les soins infirmiers

7

Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell,
Daphna Hutt, et Michelle Kenyon

Résumé

Ces dernières années, la thérapie cellulaire a connu des progrès considérables en Europe, en particulier l'immunothérapie cellulaire/les cellules effectrices de l'immunité (CEI), avec l'homologation de produits CAR-T anti-CD19 autologues pour les patients atteints de tumeurs malignes à cellules B récurrentes/réfractaires -lymphome diffus à grandes cellules B, leucémie aiguë lymphoblastique (patients pédiatriques, adolescents et jeunes adultes) et lymphome du manteau. Bien que cette étude présente des avantages pour les patients avec une maladie à risque défavorable, il existe un risque de toxicités associées qui nécessitent une sélection, une évaluation, une surveillance, un traitement et des soins complémentaires rigoureux. Les infirmières jouent un rôle crucial dans le soutien des patients tout au long de ce parcours. Ce chapitre est axé sur le processus d'immunothérapies à base de cellules effectrices de l'immunité autologues (autologous cell-based immuno-therapies, CAR-T), la perfusion, les toxicités, la prise

en charge et le parcours du patient, tout en explorant également les immunothérapies non cellulaires, la thérapie cellulaire dans les tumeurs solides et le rôle des essais cliniques.

Mots-clés

Thérapie par récepteur antigénique chimère y (CAR-T) · Lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILS) · Récepteur des lymphocytes T (TCR) · Immunothérapie · Cellules effectrices de l'immunité (CEI) · Syndrome de relargage des cytokines (CRS) · Encéphalopathie associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) · Gestion des soins infirmiers

7.1 Qu'est-ce que la thérapie cellulaire

Le terme de thérapie cellulaire est un terme générique qui peut désigner les traitements visant à introduire de nouvelles cellules saines dans l'organisme du receveur pour remplacer les cellules malades ou manquantes. Les cellules peuvent être des cellules souches, des cellules progénitrices ou des cellules matures, comme les lymphocytes T ; et ces lymphocytes T peuvent être non manipulés, comme la perfusion de lymphocytes de donneur (DLI) ou triés et/ou mis en culture et/ou manipulés génétiquement, comme les cellules CAR-T.

Les immunothérapies cellulaires s'inscrivent dans le champ plus large des immunothérapies, auxquelles s'ajoutent aujourd'hui les anticorps monoclonaux, y compris les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité, les conjugués immunitaires

R. Clout (✉) · J. Murray · M. Farrell
La Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Royaume-Uni e-mail : ruthelizabeth.clout@nhs.net ;
j.murray10@nhs.net ; maria.farrell1@nhs.net

D. Hutt
Service d'hématologie-oncologie pédiatrique et de
GMO, Hôpital pédiatrique Edmond and Lily Safra,
Centre médical Sheba, Tel-Hashomer, Israël
e-mail : dhutt@sheba.health.gov.il

M. Kenyon
Département de médecine hématologique, King's
College Hospital NHS Foundation Trust, Londres,
Royaume-Uni
e-mail : michelle.kenyon@nhs.net

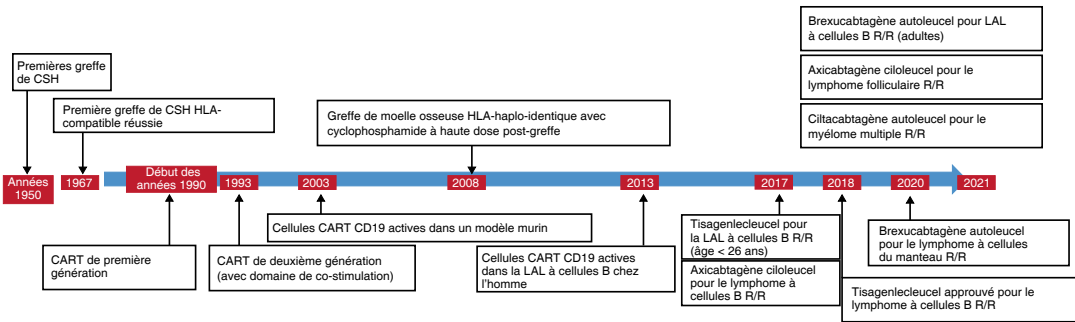


Fig. 7.1 Avancées en matière de greffe de CSH et de CEI (de Jain et al. 2021)

et les anticorps bi- et tri-spécifiques (Kröger et al. 2022), qui sont brièvement décrits ci-dessous.

La thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimère (CAR-T) représente une nouvelle classe de médicaments qui sont génétiquement modifiés à partir des lymphocytes T. Il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement, comme le révèle la chronologie de la Fig. 7.1 dans le contexte de la greffe de CSH. Il est anticipé que de nombreuses autres formes de traitements à base de cellules effectrices de l'immunité suivront.

Principes de base

Le système immunitaire a la capacité naturelle de détecter et de détruire les cellules anormales, et ce faisant, empêche le développement de nombreux cancers.

Cependant, les cellules cancéreuses sont parfois capables d'éviter la détection et la destruction par le système immunitaire en utilisant diverses stratégies.

Les cellules cancéreuses peuvent

- Réduire l'expression des antigènes tumoraux à leur surface, ce qui rend leur détection par le système immunitaire plus difficile
- Exprimer des protéines à leur surface qui inactivent ou neutralisent les cellules de l'immunité
- Encourager les cellules environnantes à libérer des substances qui suppriment les réponses immunitaires et contribuent à favoriser la croissance et la survie des cellules tumorales

Immunothérapie non cellulaire

Il s'agit d'un type de traitement anticancéreux conçu pour exploiter les défenses naturelles de l'organisme pour lutter contre le cancer en

impliquant ou en utilisant des composants du système immunitaire.

Certaines immunothérapies anticancéreuses consistent en des anticorps qui se lient aux protéines exprimées par les cellules cancéreuses et inhibent leur fonction. Les autres immunothérapies anticancéreuses comprennent les vaccins et les perfusions de lymphocytes T.

Plusieurs approches sont brièvement décrites ci-dessous.

Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, également connus sous le nom de mAbs, sont des substances développées en laboratoire qui recherchent et se lient à des protéines spécifiquement sélectionnées, où qu'elles se trouvent dans l'organisme. Les mAbs sont structurés par la liaison de deux chaînes lourdes et de deux chaînes polypeptidiques légères par un pont disulfure.

Il existe quatre types différents d'anticorps monoclonaux décrits (voir Tableau 7.1) (de Bayer 2019).

Plusieurs mécanismes d'action existent, notamment l'inhibition des cascades de survie des cellules tumorales, l'inhibition de la croissance tumorale en interférant avec l'angiogenèse tumorale, l'élimination de la mort cellulaire programmée et l'évitement des points de contrôle immunitaires (Bayer 2019).

Des réactions indésirables aux mAbs sont le plus souvent observées chez les patients naïfs de traitement. Bien que les réactions anaphylactiques soient rares avec les mAbs, les réactions à la perfusion sont relativement fréquentes et, bien que généralement légères, elles se manifestent par des frissons, de l'urticaire, une dyspnée, des nausées, des céphalées ou des douleurs abdominales (Guan et al. 2015)

Tableau 7.1 4 Différents types d'anticorps monoclonaux (de Bayer 2019)

Type	Concepts clés	Exemple
Murin	Utilise des lymphocytes B récoltés auprès de souris qui sont perfusées avec une lignée cellulaire immortelle de myélome dépourvue du gène hypoxanthine-guanine-phosphotransférase. Les réactions allergiques sont fréquentes chez l'homme, avec un bénéfice potentiellement limité en raison d'une courte demi-vie.	Blinatumomab
Chimérique	Environ 65 % d'origine humaine, 35 % d'origine murine, utilise une région variable spécifique à l'antigène murin et des chaînes lourdes et légères d'origine humaine. Démontrent une demi-vie prolongée chez l'homme avec une immunogénicité réduite ; encore capables d'induire des anticorps anti-médicament	Rituximab
Humanisé	Les régions hypervariées murines des chaînes légères et lourdes sont fusionnées sur un cadre d'Ac humains environ 95 % humains. A une production réduite d'anticorps anti-médicament ; limitations car le processus de création est difficile	Alemtuzumab
Humain	Anticorps monoclonaux entièrement humains Moins antigéniques et mieux tolérés ; semblent avoir la demi-vie la plus longue chez l'homme	Daratumumab

Inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité

Les points de contrôle de l'immunité sont des voies intégrées au système immunitaire qui contrôlent les réponses immunitaires. Ils aident à limiter la force et la durée des réponses immunitaires et à prévenir les réponses fortes qui pourraient endommager les cellules normales et anormales. Les tumeurs semblent détourner certaines voies des points de contrôle immunitaires et leurs protéines et les utilisent pour supprimer les réponses immunitaires normales.

Cette thérapie cible les voies des points de contrôle immunitaires de sorte que lorsque les protéines des points de contrôle immunitaires sont bloquées, les « freins » sur le système immunitaire sont libérés et se comportent de nouveau normalement et détruisent les cellules cancéreuses.

Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité avec des anticorps qui ciblent l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et la voie de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1/PD-L1) ont montré des résultats prometteurs dans diverses tumeurs malignes. Les exemples comprennent le nivolumab et le pembrolizumab, tous deux actifs dans le lymphome de Hodgkin.

Anticorps thérapeutiques

Les anticorps thérapeutiques sont des anticorps à base de « médicaments » produits pour détruire les cellules cancéreuses.

Un groupe d'anticorps thérapeutiques est appelé conjugué anticorps-médicament (antibody-drug conjugate, ADC). Un anticorps est lié à un ingrédient toxique tel qu'un médicament, une toxine ou une substance radioactive. Lorsque le conjugué anticorps-médicament (ADC) se lie à la cellule cancéreuse, il est absorbé et la substance toxique est libérée, tuant la cellule.

Tous les anticorps thérapeutiques ne sont pas liés à des substances toxiques. Certains anticorps provoquent la mort des cellules cancéreuses (apoptose), et d'autres peuvent rendre les cellules cancéreuses plus reconnaissables par certaines cellules immunitaires (complément) et faciliter la mort cellulaire. Les exemples comprennent l'inotuzumab (ADC anti-CD22) et le gemtuzumab (ADC anti-CD33).

Vaccins thérapeutiques contre le cancer

Une autre approche de l'immunothérapie est l'utilisation de vaccins contre le cancer. Ces vaccins sont généralement fabriqués à partir des propres cellules cancéreuses d'un patient ou à partir de substances produites par les cellules cancéreuses. Il est prévu que lorsqu'un vaccin contenant des antigènes spécifiques au cancer est injecté à un patient, ces antigènes stimuleront le système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules normales.

Immunothérapie cellulaire ou thérapie par cellules effectrices de l'immunité

Les immunothérapies cellulaires utilisent les cellules de notre système immunitaire pour

Tableau 7.2 Différents types d'immunothérapie cellulaire (d'après Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute consulté en février 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>)

Thérapie	Description
Lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL)	Utilise des lymphocytes T naturels qui ont déjà infiltré une tumeur. Ils sont isolés à partir d'une biopsie, activés et développés
Récepteurs des lymphocytes T conçus en laboratoire (TCR)	Utilise les lymphocytes T du patient et les équipe d'un nouveau récepteur de lymphocytes T afin qu'ils puissent cibler des antigènes cancéreux spécifiques
Cellules T du récepteur chimérique de l'antigène (CAR-T)	Utilise les lymphocytes T du patient et les modifie génétiquement pour exprimer un récepteur synthétique appelé CAR. Ici, les cellules CAR contournent la restriction du CMH et peuvent se lier aux cellules cancéreuses même si leurs antigènes ne sont pas présentés à la surface en utilisant une molécule cible, par ex. CD19 à la surface de la cellule maligne
Cellules tueuses naturelles (NK)	Utilise les cellules NK plutôt que les cellules T. La possibilité d'équiper les cellules NK avec des cellules CAR est en cours d'investigation

éliminer le cancer. Certaines approches utilisent nos propres cellules immunitaires sélectionnées et augmentent leur nombre, tandis que d'autres impliquent l'ingénierie de nos cellules immunitaires via la thérapie génique pour améliorer leur capacité à combattre le cancer.

Il existe plusieurs types différents d'immunothérapies cellulaires (voir Tableau 7.2) (d'après Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute consulté en février 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>).

Le chapitre se concentre principalement sur la thérapie cellulaire par CAR-T.

7.2 Indications d'utilisation

Il s'agit d'un domaine en constante évolution avec de nouvelles indications, de nouveaux produits et une expérience qui continue de croître en permanence. Cette section présente les grandes lignes des développements à ce jour.

En 2018, l'Europe a homologué deux produits CAR-T dirigés contre CD19 pour les patients atteints de tumeurs malignes à cellules B :

- Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) pour la LAL à cellules B pédiatrique en rechute/réfractaire et le lymphome à grandes cellules B de l'adulte ;
- Axicabtagène ciloleucel (Yescarta®, Gilead), pour le lymphome à grandes cellules B de l'adulte r/r ou le lymphome médiastinal primitif

Approbations européennes en 2021 du

Brexucabtagène autoleucel (Tecartus, Gilead), pour le lymphome à cellules du manteau adulte r/r (Hayden et al. 2022).

- Idécabtagène vicleucel (Abecma, BMS) pour le myélome multiple r/r. Il est utilisé chez les adultes qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie s'est aggravée depuis le dernier traitement (Agence européenne des médicaments 2021)

Approbations européennes en 2022

- Lisocabtagène maraleucel (Breyanzi, BMS) pour le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ; lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL) ; lymphome folliculaire de grade 3B (Agence européenne des médicaments 2022a)
- Ciltacabtagène Autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag), myélome multiple R/R. Il est utilisé chez les adultes ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie s'est aggravée depuis le dernier traitement (Agence européenne des médicaments 2022b)

La cible des tumeurs malignes à cellules B (DLBCL, lymphome du manteau et LAL) qui expriment le CD19. Alors que pour le myélome multiple, la cible est la protéine appelée antigène de maturation des cellules B (BCMA).

Les CAR-T et autres thérapies cellulaires sont également étudiées dans des essais cliniques pour d'autres tumeurs malignes hématologiques telles que le myélome multiple, la leucémie lymphoïde chronique et également les tumeurs solides. On s'attend à ce que d'autres formes de traitements à

base de cellules effectrices de l'immunité soient bientôt commercialisées (Kröger et al. 2022).

7.3 Le rôle de la thérapie cellulaire dans les tumeurs solides : TCR/TIL

Dans le contexte des cancers à tumeurs solides, les produits à base de cellules effectrices de l'immunité connus sous le nom de TCR (récepteurs des lymphocytes T conçus en laboratoire) et de TIL (lymphocytes infiltrant la tumeur) sont plus fréquemment utilisés (Li et al. 2019).

Récepteurs de cellules T conçus en laboratoire

Similaires à la thérapie cellulaire par CAR-T, les TCR sont génétiquement modifiés avec un vecteur viral pour produire un récepteur extracellulaire qui reconnaît les molécules à la surface des cellules cancéreuses. Pour ce faire, cette thérapie par TCR utilise l'antigène leucocytaire humain (HLA) de la cellule, car les cancers dans le cadre des tumeurs solides ne présentent pas de « CD » en surface des cellules, comme on peut l'observer dans les cancers hématologiques. Des récepteurs T conçus en laboratoire seront fabriqués pour reconnaître une combinaison spécifique HLA et de néoantigènes de surface, spécifiques à la tumeur qu'ils ciblent (Zhao et Cao 2019). Les lymphocytes T sont prélevés pour ce produit de la même manière que pour les CAR-T, par le biais du processus d'aphérèse. Actuellement, la thérapie par TCR a été utilisée dans le cadre d'essais cliniques dans le traitement de cancers du poumon, du mélanome et de sarcomes synoviaux (essais cliniques 2022a).

Lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) La thérapie par TIL utilise des lymphocytes d'origine naturelle déjà présents dans la tumeur elle-même et qui sont développés dans le laboratoire de fabrication pour développer un produit spécifique à cette tumeur et au patient. Comme les TIL proviennent directement de la tumeur du patient, ils sont déjà équipés pour reconnaître un grand nombre de ses cibles de surface (Boldt 2021).

Les TIL sont fabriqués de manière très différente des produits précédemment abordés. Initialement, des échantillons de tissu tumoral seront extraits et envoyés au laboratoire de fabrication. En laboratoire, la tumeur sera coupée en plusieurs morceaux et décomposée pour libérer les lymphocytes. Ces lymphocytes sont ensuite cultivés et développés au fil du temps, dans un

milieu appelé interleukine-2 (IL-2), le résultat étant un produit perfusable (Boldt 2021). Actuellement, les TIL ont été utilisés dans le cadre d'essais cliniques portant sur le mélanome, les cancers du poumon et du sein (Clinical Trials 2022b).

Les deux produits ci-dessus seront retournés congelés au site de traitement, et après décongélation, ils seront reperfusés aux patients de la même manière que la thérapie par CAR-T ou une perfusion de cellules souches. Le profil de toxicité, y compris le syndrome de relargage des cytokines et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires, devrait être similaire, et dans certains cas plus léger, à celui de la thérapie cellulaire par CAR-T.

Actuellement, les cellules CAR-T ne sont pas utilisées dans le cadre de cancers à tumeurs solides, sauf dans les essais cliniques, en raison de divers facteurs qui annulent leur succès. Il a été observé qu'elles sont dans l'incapacité de naviguer avec succès dans le microenvironnement tumoral complexe, des preuves de toxicités « sur la cible hors de la tumeur » s'accumulent et on a également observé qu'elles pouvaient circuler et infiltrer le tissu tumoral. Bien que de nombreux essais cliniques s'efforcent de surmonter ces obstacles, par le blocage des cytokines et des cellules immunosuppressives, ils en sont encore aux stades précoces (Zhao et Cao 2019).

7.4 Le rôle des produits d'essais cliniques/universitaires

La mise en service de produits commerciaux à base de cellules CAR-T n'aurait pas été possible sans les données cliniques prometteuses démontrées dans les essais de phase précoce. De nombreux traitements administrés quotidiennement en hématologie et en greffe de thérapie cellulaire ont émergé dans les essais cliniques.

Les essais cliniques sont importants pour diverses raisons. Initialement, leur objectif principal est d'établir si un traitement agit de la manière prévue et quels effets secondaires il peut causer. Cela se fait par le biais de phases progressives, allant des essais sur des modèles animaux aux essais cliniques de phases 1, 2 et 3 chez l'homme. Par la suite, certains traitements seront également testés dans un essai contrôlé randomisé pour déterminer s'ils sont plus efficaces que les traitements actuellement disponibles.

De plus, les essais jouent également un rôle important dans l'établissement de la logistique d'un nouveau traitement, par exemple, si les médicaments sont administrés aux patients d'une nouvelle manière, dans quelle mesure cela est-il réalisable pour le patient et l'équipe soignante (HealthTalk.org 2019).

Actuellement, plus de 2 000 essais cliniques sont menés dans le monde entier pour les trois produits les plus courants dans le domaine des CEI (1 051 pour les CAR-T, 606 pour les TIL et 652 pour les TCR), et cela ne tient pas compte des divers autres produits à l'étude, tels que les cellules CAR-NK (Clinical Trials 2022b). Les TIL ont le plus long historique d'activité en essai, leur importance clinique étant établie dès 1994 (Rohaan et al. 2019).

L'objectif actuel et futur des essais cliniques sur les CEI est de continuer à développer un produit de thérapie cellulaire uniquement personnalisé pour une large application dans les tumeurs malignes, tout en annulant le profil de toxicité connu et les obstacles à l'efficacité des produits individuels. Le paysage actuel des essais cliniques montre un éventail d'opportunités de développement, qui peuvent être observées dans l'ingénierie génétique de la thérapie par TIL pour améliorer sa fonctionnalité, le développement continu de CAR de 4^e génération pour améliorer leur durabilité *in vivo*, et également des essais contrôlés randomisés, utilisés pour établir si les produits CEI sont plus efficaces que les traitements actuellement disponibles (Rohaan et al. 2019). Par ailleurs, la recherche est également axée sur l'accès aux produits allogéniques CAR-T « standard », la simplification du processus de fabrication et l'atténuation des effets secondaires, entre autres (Kröger et al. 2022).

Les essais cliniques ont fourni un grand nombre de données importantes, tant sur le plan scientifique que global, sur l'amélioration de l'efficacité des produits CEI. Cependant, ces données ont également permis de mettre en évidence les domaines dans lesquels une progression significative est encore nécessaire.

7.5 Sélection et orientation des patients :

Les patients qui sont considérés comme éligibles à une thérapie par CAR-T doivent être évalués et abordés lors des réunions de l'équipe

pluridisciplinaire locale et orientés vers le centre de traitement par CAR-T. Un comité national de sélection peut également être présent pour déterminer si le patient est adapté, examiner les clichés d'imagerie et l'histologie et confirmer que le patient est en mesure d'intégrer le programme. Les considérations de l'assurance maladie peuvent nécessiter d'être satisfaites dans certains pays. Les critères à remplir sont décrits par l'EBMT/EHA/JACIE (Hayden et al. 2022) et comprennent l'état physique qui doit être un ECOG < 2, un indice de Karnofsky ou de Lansky > 60 %. Avoir une espérance de vie supérieure à 6 à 8 semaines, absence d'une tumeur maligne active et ne pas être sous traitement immunosuppresseur. Être exempt d'infection, notamment d'infections virales.

Une fois le patient accepté dans le programme, cela déclenche l'orientation vers l'équipe d'aphérèse avec les créneaux de fabrication réservés, la notification au laboratoire et la réservation provisoire d'une date de perfusion.

7.6 Aphérèse/Fabrication/Laboratoire/Chaîne d'identité

7.6.1 Aphérèse

La production de cellules CAR-T autologues nécessite le prélèvement de lymphocytes matures non mobilisés par aphérèse de cellules mononucléées (CMN) (Tuazon et al. 2019 ; Mahadeo et al. 2019). Les seuils de numération absolue des lymphocytes (NAL) pour procéder à la leucaphérèse peuvent varier entre les différents produits CAR-T (Mahadeo et al. 2019). La leucaphérèse est similaire à l'aphérèse pour la photophérèse extracorporelle ou pour le prélèvement de cellules mononucléées allogéniques destinées à l'immunothérapie post-greffe (perfusions de lymphocytes donneurs) ; aucun protocole d'aphérèse spécifique n'a été proposé jusqu'à présent par les fabricants de processeurs de cellules ou par les fabricants de cellules CAR-T (Yakoub-Agha et al. 2018). La procédure d'aphérèse peut être techniquement difficile, car les patients sont lourdement prétraités avec plusieurs lignes de traitement antérieur et présentent souvent une faible numération leucocytaire et lymphocytaire (Ceppi et al. 2018). La dose de cellules ciblées pour la leucaphérèse peut varier en fonction du produit et du processus

de fabrication spécifiques (Mahadeo et al. 2019).

Le moment auquel l'aphérèse est réalisée est essentiel chez la plupart des patients et doit être étroitement coordonné avec les médecins de soins primaires et l'équipe de cellules CAR-T, comme cela devrait être le cas lorsque les patients se rétablissent, mais avant la nécessité d'une chimiothérapie supplémentaire et après une période de sevrage appropriée. Cela est particulièrement difficile pour les patients présentant une maladie en rechute et un nombre élevé de blastes. L'aphérèse doit être coordonnée avec le laboratoire pour assurer la disponibilité du créneau de production. Certains produits sont envoyés frais à l'usine de production où d'autres sont envoyés congelés.

Les procédures d'aphérèse pédiatrique sont considérées comme sûres, mais difficiles, car elles comportent potentiellement plus d'effets secondaires que chez les adultes en raison de la petite masse corporelle et de la physiologie unique des enfants. Les principaux problèmes sont le volume extracorporel du séparateur de cellules, un mauvais accès veineux et des complications métaboliques dues à la toxicité du citrate (Del Fantea et al. 2018).

- Le volume extracorporel du séparateur de cellules est statique. Chez les enfants de faible poids (pesant moins de 20 à 25 kg), il est nécessaire d'amorcer le séparateur de cellules avec du sang, conformément à la politique de l'établissement.
- Un bon accès veineux est essentiel au succès de la procédure d'aphérèse. Les débits de prélèvement lents peuvent entraîner des retards dans l'établissement et la maintenance d'une interface stable, augmentant à la fois les volumes totaux traités et le temps de procédure. Les centres d'aphérèse ont diverses politiques concernant l'accès veineux requis. Les patients pédiatriques peuvent avoir besoin d'un cathéter de leucaphérèse pour le prélèvement de cellules (Mahadeo et al. 2019).
- Toxicité du citrate - Chez les enfants, les symptômes liés à l'hypocalcémie induite par le citrate doivent être rapidement reconnus et traités immédiatement. Outre les symptômes classiques de l'hypocalcémie chez les enfants de faible poids, les premiers signes peuvent être des douleurs abdominales et une agitation. Les enfants ont besoin d'une supplémentation de calcium par voie IV ou PO tout au long de la procédure.

Consultation pré-aphérèse

- Préparation adaptée à l'âge pour la procédure
- Vérification du consentement/assentiment avant l'aphérèse
- Coordination du meilleur moment pour l'aphérèse
- Évaluation par le personnel infirmier d'aphérèse de l'adéquation des veines périphériques
- Chez les enfants de faible poids, évaluation de la nécessité d'amorcer le sang - conformément à la politique du centre
- Dénombrement des CD3 pour l'évaluation potentielle de la durée et du moment de l'aphérèse.

7.6.2 Fabrication/Laboratoire/ Pharmacie/Chaîne d'identité

Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York décrit comment construire un programme de cellules CAR-T, avec huit tâches essentielles pour réussir : Accueil du patient ; consultation relative aux cellules CAR-T ; prélèvement, commande, expédition et réception ; stratégie d'attente ; perfusion de cellules ; jour de soins post-perfusion 0 à 30 ; jour de soins post-perfusion 30 et jours suivants ; financement, exigences réglementaires et de signalement (Perica et al. 2018). Ce processus peut différer d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre, mais, dans l'ensemble, suivre ce schéma entraînera un résultat positif pour le patient et l'établissement.

Des procédures définies facilitent le suivi et la vérification de l'identité du produit à partir du point de récolte en passant par les manipulations sur site et le stockage avant l'expédition pour la production. Une fois que les lymphocytes T ont été livrés à l'établissement commercial, le produit est manipulé, développé, cryoconservé et renvoyé à l'établissement hôte pour perfusion au patient. Les fabricants travaillent en étroite collaboration avec chaque centre pour s'assurer qu'une chaîne d'identité est maintenue et est exacte ; cela nécessite un programme de qualité étendu et l'engagement de plusieurs membres de l'équipe pluridisciplinaire (Perica et al. 2018).

La fabrication des cellules CAR-T a lieu après la leucaphérèse. Les lymphocytes T une fois isolés sont transduits avec le gène CAR. Les cellules sont traitées, développées en culture

pendant environ 1 mois, puis elles sont renvoyées au centre de greffe pour reperfusion. Au cours des étapes de traitement, les cellules sont surveillées pour la viabilité et dépistées pour toute contamination bactérienne. Le processus peut parfois ne pas produire suffisamment de produit et il peut s'avérer nécessaire de réaliser à nouveau une apherèse. Une fois que les cellules CAR-T sont fabriquées et génétiquement modifiées, elles deviennent un médicament de thérapie innovante (MTI) et sont sous la responsabilité de la pharmacie de l'hôpital. En vertu des réglementations actuelles de l'Union européenne, les thérapies cellulaires par CAR-T relèvent du cadre des médicaments de thérapie innovante (MTI). Les MTI représentent une catégorie de médicaments définie dans le Règlement européen 1394/2007 (Kröger et al. 2022). Par conséquent, le processus est étroitement réglementé en ce qui concerne la coordination entre l'équipe médicale et infirmière, le laboratoire de thérapie cellulaire, le site de fabrication et la pharmacie.

7.7 Préparation et consentement du patient

Tous les patients éligibles doivent être conseillés et recevoir des informations écrites et orales concernant la procédure. Les opportunités de questions sont importantes et les commentaires de l'équipe de soins infirmiers spécialisés sont essentiels. Avant l'aphérèse, les patients ont besoin d'une série d'examen et d'évaluations, c'est qu'on appelle le « bilan ». Ceux-ci comprendront un examen approfondi des antécédents de traitement, une évaluation physique, une imagerie, un examen de la moelle osseuse et des analyses de sang de routine, y compris la virologie. Un dépistage de la COVID-19 devra être valide dans les 30 jours suivant le prélèvement. Une numération absolue des lymphocytes $> 0,2 \times 10^9/l$ est recommandée pour garantir un prélèvement adéquat. Le personnel infirmier effectuera une évaluation veineuse et le patient pourrait éventuellement nécessiter l'insertion d'un cathéter veineux central si l'accès périphérique est mauvais. Une fois que tous les tests de pré-évaluation auront été satisfaits, le patient sera considéré éligible à recevoir le traitement, puis consentira à la clinique.

7.8 Thérapie d'attente

Entre l'aphérèse et la perfusion de CAR-T environ 4 à 6 semaines peuvent s'écouler. Cela présente des problèmes évidents pour les patients, en particulier ceux qui présentent une maladie rapidement progressive et agressive. Afin que les patients puissent recevoir une thérapie par CAR-T, ils peuvent nécessiter une thérapie d'attente après l'aphérèse et avant le conditionnement pré-greffe de lymphodéplétion. Dans l'idéal, la thérapie d'attente doit être instaurée dans les 3 jours suivant l'aphérèse. Le choix de la thérapie est déterminé par l'équipe pluridisciplinaire et prend en compte la charge tumorale globale et le site anatomique de la maladie. L'objectif est le contrôle de la maladie et des symptômes plutôt que l'induction de la rémission. La thérapie d'attente peut être divisée en quatre catégories : chimiothérapie à haute dose, chimiothérapie à faible dose, radiothérapie, nouveaux agents. Il convient de minimiser au maximum la toxicité et l'infection (Hayden et al. 2022). Ces thérapies peuvent toutes être employées et chaque établissement aura une préférence ; veuillez vous référer à la procédure de votre établissement. Exemples de thérapies d'attente ; dans le lymphome de haut grade, les thérapies d'attente fréquemment utilisées comprennent la radiothérapie pour une tumeur volumineuse et le polatuzumab avec rituximab et bendamustine ; dans le lymphome à cellules du manteau, les thérapies de transition fréquemment utilisées comprennent un inhibiteur de la BTK avec radiothérapie pour le traitement d'une tumeur volumineuse ; dans la leucémie aiguë, les thérapies de transition fréquemment utilisées comprennent l'inotuzumab ou un inhibiteur de la tyrosine kinase. Une thérapie d'attente ciblant le CD19 doit cependant être évitée.

7.9 Réception du produit

Une fois les produits CAR-T génétiquement modifiés, il y aura une coordination entre le site de fabrication et le centre de thérapie cellulaire. L'unité recevant les produits de cellules CAR-T devra disposer de conteneurs et d'installations de stockage appropriés pour le matériel génétiquement manipulé ; selon la législation nationale, un site de stockage peut nécessiter une approbation réglementaire, car les médicaments

de thérapie génique sont également des organismes génétiquement modifiés (Yakoub-Agha et al. 2018). À la réception des cellules provenant du site de fabrication, le laboratoire devra s'assurer de ce qui suit : (1) inspection des scellés de la boîte de transport à sec Dry-shipper pour détecter les éventuelles violations ; (2) examen du journal de température tout au long du transport ; (3) inspection de l'intégrité du produit ; (4) vérifications de l'étiquette d'identité CAR-T, avant de remplir les formulaires de réception (Hayden et al. 2022).

7.10 Chimiothérapie de lymphodéplétion (LD), décongélation et perfusion du produit

7.10.1 Chimiothérapie de lymphodéplétion (LD)

Le patient sera admis soit dans un service de soins ambulatoires, soit dans un service de soins dans une unité de thérapie cellulaire qualifiée. Si le centre ne dispose pas de politiques et d'infrastructures établies pour permettre une administration en ambulatoire sûre, une hospitalisation est recommandée pendant cette période afin d'assurer une surveillance étroite et une hydratation optimale (Yakoub-Agha et al. 2018).

Le patient recevra une chimiothérapie de lymphodéplétion (également appelée chimiothérapie de conditionnement pré-greffe) qui est utilisée avant la perfusion du produit. L'objectif de la LD est d'aider à créer un espace dans le système immunitaire pour que les cellules CAR-T perfusées se développent et prolifèrent. Dans la plupart des protocoles, les patients recevront une chimiothérapie de lymphodéplétion, qui crée un environnement immunitaire favorable pour les cellules CAR-T transférées de manière adoptive, améliorant leur expansion *in vivo*, leur persistance ultérieure et leur activité clinique (Hay et Turtle 2017).

Le choix de la LD dépend du produit CAR-T ou du protocole d'essai clinique. La fludarabine et le cyclophosphamide sont les deux principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association. La posologie de la fludarabine est cohérente entre les produits et les indications (25 à 30 mg/m²/jour × 3 jours), tandis que les schémas posologiques de cyclophosphamide

diffèrent. D'autres agents chimiothérapeutiques peuvent être utilisés en fonction du produit ou de l'essai, notamment des médicaments tels que la bendamustine ou la cytarabine et l'étoposide. Le traitement de conditionnement LD est généralement administré selon un calendrier de 3 à 5 jours avant la perfusion des cellules CAR-T (Yakoub-Agha et al. 2018), ce qui permet deux jours de repos avant la perfusion du produit.

L'équipe médicale et infirmière doit s'assurer que le patient a reçu toutes les investigations appropriées qui sont requises à son admission avant de commencer la LD. Les considérations avant de commencer une LD sont énoncées dans les directives de prise en charge des adultes et des enfants recevant une thérapie cellulaire par CAR-T de l'EBMT (Hayden et al. 2022), qui couvrent les paramètres sanguins, le statut de la maladie, la fonction cardiaque, l'état clinique et l'administration du produit CAR-T.

7.10.2 Décongélation et perfusion du produit

Le patient recevra un examen médical et devra être jugé apte à continuer. Des complications consécutives à la LD peuvent se développer ; les directives de l'EBMT (Hayden et al. 2022) décrivent les complications qui doivent être exclues avant la perfusion.

Le laboratoire, la pharmacie et la zone clinique devront se coordonner, en convenant d'un moment pour la perfusion. Les patients auront été informés et auront donné leur consentement avant leur admission. Cependant, une préparation supplémentaire du patient et une reconfirmation des informations avant la perfusion du produit sont considérées comme de bonnes pratiques. Le patient disposera d'un accès intraveineux approprié (une voie centrale ou une canule périphérique), d'informations écrites et verbales et d'une confirmation du consentement et d'une explication de la procédure pour s'assurer que toutes les questions ont été traitées.

La perfusion du produit présente certaines différences par rapport à la perfusion de cellules souches ; celles-ci doivent être décrites dans la procédure locale. Les centres seront équipés d'un dispositif de décongélation et d'un processus convenu en ce qui concerne le lieu de décongélation, ainsi que le personnel responsable et compétent à cet effet. La décongélation du produit, doublement enveloppé dans un sac

Tableau 7.3 Processus de perfusion du produit

Confirmation de l'heure de la perfusion, idéalement en journée
Prémédication par paracétamol et antihistaminiques (éviter les corticoïdes)
Fixer le set d'administration approprié à la tubulure centrale ou à la canule (les sets de transfusion sanguine standard de 170 à 200 microns sont acceptables). Il ne doit pas y avoir de filtre de déplétion leucocytaire et les sets de perfusion de liquide ne conviennent pas
Vérifier si les identifiants du patient correspondent à la documentation de la prescription et du produit
Retirer le produit et vérifier s'il correspond au patient, à la prescription et à la documentation
Le produit doit être inspecté avant la décongélation pour garantir l'intégrité de la poche et placé dans une poche extérieure stérile
Si la décongélation est effectuée au bain-marie, les orifices de perforation qui ressortent de l'eau doivent être soigneusement massés pour s'assurer qu'ils sont décongelés en synchronisation avec le reste du produit. De plus, les volumes beaucoup plus faibles de produits de cellules CAR-T ne nécessitent que des temps de décongélation très courts. (Yakoub-Agha et al. 2018)
Une fois que le produit est décongelé, la poche doit être raccordée avec précaution au set d'administration, en utilisant une technique aseptique sans contact
Les observations du patient doivent être enregistrées avant, pendant et après la perfusion, en prenant soin de reconnaître les réactions. La documentation des horaires est enregistrée, ce qui inclut la sortie du produit de la boîte d'expédition, l'heure de début et de fin de décongélation, l'heure de début et de fin de la perfusion
Après la perfusion, le flacon/la poche et le set d'administration doivent être éliminés comme des produits biologiques de GMO dangereux, conformément aux politiques de l'établissement et aux réglementations nationales (Hayden et al. 2022)
Confirmation de l'heure de la perfusion, idéalement en journée

en plastique étanche, est effectuée dans une salle stérile de pharmacie, une unité de thérapie cellulaire ou au chevet du patient, à l'aide de dispositifs de décongélation conformément aux instructions du fabricant et aux réglementations locales (dispositif de décongélation automatisée, bain-marie à 37 ± 2 °C ou méthode de décongélation à sec) (Hayden et al. 2022). Les produits autorisés actuels sont fournis en poches ; cependant, les essais cliniques peuvent différer avec l'utilisation de flacons nécessitant une mise en seringue. Le protocole de l'essai doit être suivi en s'assurant que la décongélation et la perfusion répondent aux exigences de l'essai.

Perfusion du produit

Le processus de perfusion du produit est décrit, voir Tableau 7.3.

7.11 Complications potentielles et implications pour les soins infirmiers

Les patients sont exposés à un risque de complications après la perfusion de produit CAR-T ; il existe des complications à court terme (jusqu'à 30 jours) et à long terme (après 30 jours). L'infirmière doit connaître et comprendre quand ces événements peuvent se produire, quelles sont les surveillances requises, les interventions appropriées et l'escalade, et jouer un rôle essentiel dans l'éducation et la prise en charge des patients.

Effets à court terme

Au cours de la phase immédiate suivant la perfusion, il existe des toxicités clairement documentées dont le personnel infirmier doit être informé. Il s'agit notamment du syndrome de lyse tumorale, de l'infection, de la neutropénie, de l'anémie, de la thrombocytopénie, du syndrome de relargage des cytokines (CRS), du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) et de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)/du syndrome d'activation macrophagique (SAM). Il est recommandé que les patients soient admis à l'hôpital au début de la période post-perfusion, sauf si des soins ambulatoires de haut niveau et des voies de réadmission rapides sont déjà bien établis, comme dans les centres fournissant déjà une greffe de cellules hématopoïétiques ambulatoires (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.11.1 Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Certains cas de SLT ont été rapportés dans les essais pivots CAR-T (Maude et al. 2018 ; Neelapu et al. 2017 ; Schuster et al. 2019). Pour les patients présentant un fardeau significatif de la maladie, en particulier une LAL avec infiltration médullaire étendue ou un lymphome non hodgkinien avec adénopathie volumineuse, de nombreux groupes commencent l'allopurinol pour la prophylaxie du SLT avant la chimiothérapie ou la perfusion de cellules (Brudno et Kochenderfer 2016). Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite du SLT après la perfusion de CAR-T en utilisant des protocoles standard.

7.11.2 Risque d'infection, neutropénie, anémie et thrombocytopénie

La plupart des patients qui se présentent pour une immunothérapie cellulaire par CAR-T dirigées contre CD19 ont une mauvaise fonction immunitaire en raison des effets de leur tumeur maligne et des traitements cytotoxiques antérieurs (Hill et al. 2017).

Les patients auront reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion et par conséquent développeront une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie. Leurs facteurs de risque doivent être évalués et une prise en charge appropriée et un traitement de soutien doivent être instaurés pendant cette phase. Pendant la période de neutropénie, le patient présente un plus grand risque d'infections bactériennes ou d'infection virale respiratoire. Les infections fongiques sont rares, cependant il existe des facteurs de risques tels que : une allogreffe antérieure, un antécédent d'infection fongique, une exposition antérieure prolongée aux corticoïdes à forte dose (Gudiol et al. 2021). Les médicaments prophylactiques seront instaurés dès l'admission conformément à la politique locale des centres de thérapie cellulaire et devront inclure les médicaments antiviraux (Aciclovir), antipneumocystiques (Co-trimoxazole ou Pentamidine). Prophylaxie antifongique systémique si le patient présente des facteurs de risque de développer une infection fongique. Les recommandations pour la prophylaxie et les délais sont définies plus en détail dans les directives des meilleures pratiques de l'EBMT (Hayden et al. 2022).

L'infirmière doit réagir rapidement dès l'apparition d'une fièvre ou d'autres signes d'infection, en s'assurant que des antibiotiques intraveineux appropriés sont instaurés. Ceci est particulièrement important compte tenu du chevauchement de certaines toxicités liées à la thérapie cellulaire.

7.11.3 Syndrome de relargage des cytokines (CRS)

L'infirmière joue un rôle fondamental dans la compréhension, la reconnaissance et la prise en charge du CRS. Le CRS est l'événement indésirable aigu le plus fréquent associé à la thérapie cellulaire par CAR-T. Il s'agit d'une réponse inflammatoire systémique

déclenchée par le relargage des cytokines par les cellules CAR-T suite à leur activation lors de la reconnaissance tumorale in vivo (Lee et al. 2018). Les cytokines impliquées dans le CRS peuvent être directement produites par les cellules CAR-T perfusées, ou d'autres cellules immunitaires telles que les macrophages qui pourraient produire des cytokines en réponse aux cytokines produites par les cellules CAR-T perfusées (Brudno et Kochenderfer 2016). Il existe de nombreuses cytokines qui peuvent être libérées dans le CRS ; l'une des principales est l'interleukine 6, qui s'est avérée corrélée avec le CRS sévère. D'autres cytokines et chimiokines telles que l'IL-8, IL-10, IL-15, l'IFN-g et la MCP-1 ont également montré qu'elles étaient associées à un CRS sévère (Neelapu 2019), en outre, le CRS peut entraîner une augmentation de la protéine C réactive (C-reactive protein, CRP) ; cette dernière et l'hyperferritinémie sont des marqueurs de laboratoire utiles. Le CRS peut évoluer vers un choc vasodilatateur potentiellement mortel, une fuite capillaire, une hypoxie et un dysfonctionnement des organes cibles (Frey et Porter 2019).

Les cas de CRS varient en fonction du produit, des caractéristiques de la maladie et du système de classification utilisé, l'incidence rapportée variait de 30 à 100 % et pour le CRS de grade 3 ou 4 de 10 à 30 % (Frey et Porter 2019). Ces variations se poursuivront en raison d'un plus grand nombre d'essais cliniques et de futurs produits potentiels sous licence.

Différents systèmes de classification ont été utilisés pour reconnaître et classer le CRS. La notation consensuelle de l'ASTCT (2018) a modifié d'autres systèmes de classification et est largement utilisée dans tous les centres de thérapie cellulaire ; toutefois, d'autres systèmes de classification peuvent être utilisés dans des essais cliniques par exemple. Les directives de l'ASTCT pour le diagnostic du CRS s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants ; cependant, une vigilance élevée pour le diagnostic pourrait être particulièrement importante chez les enfants et les adolescents et jeunes adultes (Ragoonanan et al. 2021).

Critères terminologiques communs pour les événements indésirables (CTCAE). Les infirmières qui s'occupent des patients recevant une thérapie cellulaire devront savoir comment utiliser le système de notation, et les interventions nécessaires et l'escalade des soins.

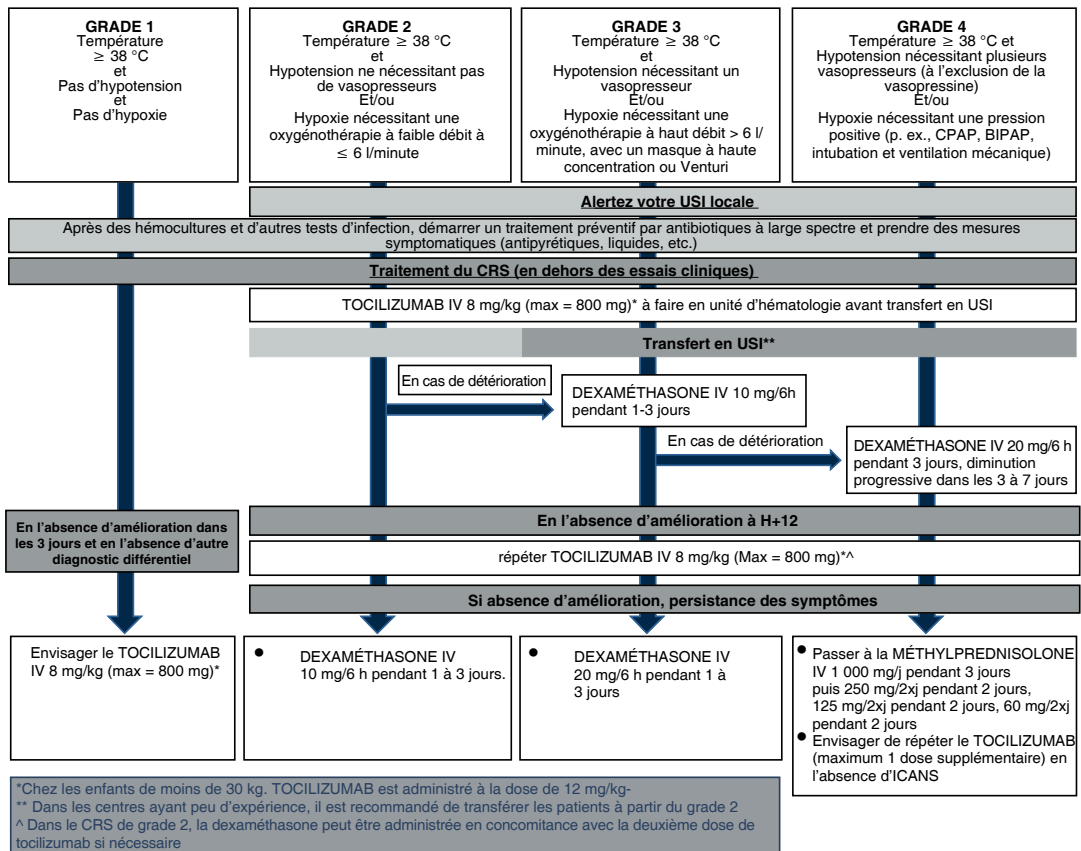


Fig. 7.2 Algorithme décrivant la classification du grade et la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines (CRS) (d'après Hayden et al. 2022)

Le CRS se caractérise par une fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$, une instabilité hémodynamique et une hypoxémie. La sévérité est évaluée selon les critères consensuels de l'ASTCT (ci-dessous) et le diagnostic différentiel comprend un sepsis neutropénique. Des antibiotiques empiriques à large spectre par voie IV doivent être instaurés (Hayden et al. 2022). Les procédures locales décrivent la gestion, l'intervention et l'escalade des soins appropriée. Les symptômes fréquents du CRS ne sont pas propres au CRS. Les praticiens doivent être prudents et exclure les autres causes de fièvre, d'hypotension, d'instabilité hémodynamique et/ou de détresse respiratoire, telles qu'une infection accablante (Lee et al. 2018).

Le CRS peut être soit auto-limité (nécessitant uniquement des soins de support avec des antipyrétiques et des liquides intraveineux), soit nécessiter une intervention avec un traitement ciblant les anticytokines, tel que des corticoïdes ou le tocilizumab (Frey et Porter 2019).

Le tocilizumab est approuvé pour une utilisation en première intention et est un traitement par anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL6. Il s'est avéré efficace chez la plupart des patients ; pour ceux qui ne répondent pas à une dose initiale, leur état s'améliore souvent cliniquement avec une deuxième administration et/ou l'ajout de corticoïdes. En plus d'être un outil efficace pour la prise en charge du CRS, le tocilizumab est intéressant, car le blocage du récepteur de l'IL-6 peut fournir une prise en charge de la toxicité sans impacter l'effet antitumoral des CAR-T (Frey et Porter 2019).

Les centres de thérapie cellulaire doivent avoir des doses de tocilizumab prêtes à être utilisées pour les patients à risque de développer un CRS. Les corticoïdes sont utilisés en traitement de deuxième intention. Dans les études précoces sur les cellules CAR-T, une réduction de l'expansion et une absence de persistance des cellules CAR-T ont été rapportées chez les patients ayant reçu des corticostéroïdes (Davila et al. 2014). Cependant,

dans des études ultérieures, l'utilisation précoce de corticoïdes n'a pas été associée à des effets néfastes sur les taux de rémission clinique ou la persistance des cellules CAR-T (Topp et al. 2019 ; Liu et al. 2020). La Figure 7.2 est un algorithme décrivant la classification et la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines (CRS) (EBMT/EHA/JACIE : directives des meilleures pratiques ; Hayden et al. 2022)

Grade 1 Le patient aura une température $> 38^{\circ}\text{C}$, sans hypotension ni hypoxie.

La gestion des soins infirmiers consistera en des hémocultures et une prise en charge des infections en commençant un traitement antibiotique à large spectre, en l'enregistrement régulier des signes vitaux, en la gradation du CRS et en la surveillance de l'équilibre hydrique. Les résultats des analyses de sang du patient seront surveillés pour la numération formule sanguine, l'urée et les électrolytes, et la fonction hépatique, la protéine C réactive, la ferritine et la coagulation.

Grade 2 Le patient aura une température $> 38^{\circ}\text{C}$ et une hypotension (ne nécessitant pas de vasopresseurs) et/ou une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit $< 6\text{ l/min}$.

La gestion des soins infirmiers sera la même que pour le grade 1, avec une justification pour augmenter la fréquence de la surveillance des signes vitaux et des fluides. L'hypotension peut être prise en charge par un soluté de remplissage qui doit être surveillé avec prudence compte tenu du risque de vasodilatation, de fuite capillaire et d'œdème consécutif chez les patients atteints de CRS évolutif (Schuster et al. 2019). Chez les enfants, l'hypotension doit être prise en compte en fonction de l'âge et des valeurs de référence individuelles du patient. Les indications pour le tocilizumab sont satisfaites au grade 2. Le patient peut être pris en charge dans l'unité CAR-T ; cependant, des discussions avec les collègues des soins intensifs et une surveillance étroite pour évaluer toute dégradation s'imposent. Lorsque deux doses de tocilizumab (8 mg/kg) ne parviennent pas à contrôler le CRS, il convient d'administrer de la dexaméthasone (Hayden et al. 2022).

Grade 3 Le patient aura une température $> 38^{\circ}\text{C}$, et une hypotension nécessitant des vasopresseurs et/ou une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit à $> 6\text{ l/min}$, un masque venturi ou à haute concentration. Le patient doit être pris en charge dans une unité

de soins intensifs, où il existe un soutien pour administrer des vasopresseurs et/ou de l'oxygène à haut débit.

Grade 4 Le patient aura une température $> 38^{\circ}\text{C}$, et une hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou une hypoxie nécessitant une pression positive (par ex. CPAP, intubation BiPAP et ventilation mécanique). Le patient sera placé en soins intensifs pour une meilleure prise en charge, en raison d'une fuite capillaire entraînant un œdème pulmonaire et une altération de la ventilation et de l'oxygénation. Ces patients ont tendance à répondre à la ventilation en pression positive, qui peut être réalisée de plusieurs manières, y compris l'intubation et la ventilation mécanique (Lee et al. 2018).

Si le CRS ne répond pas au tocilizumab/corticostéroïdes, d'autres options thérapeutiques comprennent le siltuximab et l'anakinra, mais des données cliniques limitées sont disponibles (Maus et al. 2020). Les corticoïdes doivent être soumis à une diminution progressive rapide une fois le CRS contrôlé (Hayden et al. 2022).

Le consensus de l'ASTCT indique que la résolution du CRS est moins claire que l'apparition de la maladie, car la température se normalise souvent dans les quelques heures suivant l'administration du tocilizumab, tandis que les autres composants du CRS prennent plus de temps à disparaître. Une fois ces traitements utilisés, le patient est considéré comme présentant toujours un CRS, même en l'absence de fièvre, jusqu'à ce que tous les signes et symptômes entraînant le diagnostic de CRS aient disparu (Lee et al. 2018). La plupart des patients ont obtenu une résolution du CRS dans les 14 jours.

7.11.4 Lymphohistiocytose hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM)

La LHH/le SAM est un syndrome hyperinflammatoire mettant en jeu le pronostic vital qui peut survenir chez les patients atteints d'infections graves, de tumeurs malignes ou de maladies auto-immunes. Il s'agit également d'une complication rare de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), comportant une mortalité élevée, et qui a également été observée dans la thérapie par CAR-T (Sandler et al. 2020).

Les patients peuvent présenter des symptômes qui se chevauchent, ce qui signifie qu'il existe un diagnostic différentiel. La LHH/le SAM est un syndrome qui peut se chevaucher avec le CRS. La LHH est également un syndrome inflammatoire qui survient suite à l'activation pathologique des lymphocytes T et des macrophages. Par conséquent, le tableau du CRS à cellules CAR-T chevauche le scénario clinique communément connu de LHH, notamment des taux élevés de ferritine (pic de ferritine > 10 000 ng/ml), une coagulopathie, un dysfonctionnement hépatique et une atteinte d'autres organes cibles (Shalabi et al. 2021). Elle peut survenir en même temps que le CRS ou après sa résolution. Les patients doivent être étroitement surveillés avec un renforcement des analyses de sang, notamment la numération formule sanguine, la fonction hépatique, la ferritine, la CRP et la coagulation. La LHH/le SAM peut être observé(e) dans le CRS sévère et le patient est susceptible d'être en soins intensifs si un soutien des organes est nécessaire.

Une enquête menée dans les centres EBMT a rapporté une absence de protocoles standard (Sandler et al. 2020). Neelapu et al. (2019) ont également rapporté qu'il n'existe actuellement aucune directive formelle pour la prise en charge de la LHH/du SAM associé(e) aux cellules CAR-T. Dans toute la littérature, les recommandations générales concernent l'anakinra (un antagoniste recombinant humanisé des récepteurs de l'IL-1) et les corticostéroïdes. Les directives des meilleures pratiques de l'EBMT décrivent un tableau issu de l'avis d'experts basé sur une revue de la littérature avec des délais et une posologie détaillés. Le rôle de l'infirmière est fondamental pour la vigilance dans le suivi et l'escalade des soins rapide vers l'équipe médicale.

7.11.5 Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) :

La toxicité neurologique est la deuxième toxicité la plus rapportée après le traitement par CAR-T (Neelapu et al. 2017). Les incidences varient selon les rapports d'essai clinique de 20 à 60 % chez les patients traités par CAR-T dirigées contre le CD19 (grade ≥ 3 , 12 à 30 %). L'apparition est typiquement observée 3 à 5 jours après la perfusion de cellules CAR-T mais peut survenir en même temps que/peu de temps après un CRS, et 10 % des patients développent un ICANS

retardé plus de 3 semaines après la perfusion (Hayden et al. 2022). Les patients atteints de CRS précoce et sévère sont à risque d'ICANS, ce qui montre que la sévérité et l'apparition précoce du CRS, mesurées par l'étendue de la fièvre dans les 36 heures suivant la perfusion, l'instabilité hémodynamique, la tachypnée et l'hypoalbuminémie reflétant la perte d'intégrité vasculaire et la fuite capillaire (Yakoub-Agha et al. 2018). Par conséquent, une surveillance étroite et une vigilance des patients sont essentielles dans les soins infirmiers.

La toxicité neurologique initiale a été appelée syndrome d'encéphalopathie liée aux cellules CAR-T (CAR-T-related encephalopathy syndrome, CRES) ; cependant, le consensus de l'ASTCT 2018 l'a renommée syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS). Cela incluait d'autres symptômes, et reconnaissait d'autres immunothérapies et traitements cellulaires, tels que des anticorps bispécifiques, qui peuvent avoir des effets secondaires neurologiques similaires (Lee et al. 2018).

L'ICANS est moins bien compris et sa physiopathologie est probablement due à l'association de cytokines inflammatoires augmentant la perméabilité vasculaire ; l'activation endothéliale entraînant une rupture de la barrière hémato-encéphalique (Hayden et al. 2022).

L'ICANS peut apparaître de manière subtile. L'utilisation du score de l'encéphalopathie à cellules effectrices de l'immunité (ICE) de l'ASTCT est un outil essentiel pour le personnel infirmier afin de classer efficacement les ICANS. Comme pour la classification du CRS, il comprend 4 grades. Ce classement consiste en une série de neuf questions et une phrase écrite, avec 1 point pour chaque question à laquelle le patient répond correctement. Le patient sera interrogé sur ses symptômes généralement deux fois par jour, ou plus fréquemment s'ils se dégradent. Un exemple d'évaluation est présenté ci-dessous (Tableau 7.4) :

Le grade sera calculé en fonction du score du patient. Les premiers signes pourraient par exemple être des difficultés à trouver ses mots, des changements au niveau de l'écriture. L'infirmière joue un rôle fondamental dans la clarté de la documentation et la communication efficace entre chaque changement d'équipe et l'équipe médicale.

Grade 1 : Cela constitue un score ICE de 7 à 9, ce qui signifie que le patient a mal répondu à

Tableau 7.4 Tableau d'évaluation ICANS

ICE	Question
1	Année
2	Mois
3	Ville
4	Hôpital
5	Suivre une consigne, par ex., fermer les yeux
6-8	Nommer 3 objets (un point pour chaque)
9	Écrire une phrase type (le patient peut choisir mais utiliser la même à chaque fois)
10	Compter à rebours de 100 en 10 en 10
Grade	Score
0	10
1	7-9
2	3-6
3	0-2 (voir aussi les autres signes ci-dessous)
4	Patient dans un état critique/hypoesthésié
Grade 1	
Score ICE 7-9	
Niveau de conscience – AVPU A	
Grade 2	
Score ICE 3-6	
Niveau de conscience - AVPU V	
Grade 3	
Score ICE 0-2	
Niveau de conscience – AVPU P	
Crise convulsive : toute crise convulsive clinique focale ou généralisée qui se résout rapidement ou non convulsive à l'EEG et qui se résout avec une intervention	
Élévation de la PIC/œdème cérébral—œdème focal/local sur la neuro-imagerie	
Grade 4	
Score ICE 0 (incapacité à répondre)	

1 à 3 questions. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et d'examen tels que IRM, EEG et ponction lombaire, selon les indications cliniques.

Grade 2 : Le score ICE est de 3 à 6. Les investigations seront les mêmes que pour le grade 1. Les médicaments doivent être examinés en cas de difficultés à avaler ou de confusion marquée. Une corticothérapie avec diminution progressive rapide est indiquée pour les ICANS de grade ≥ 2 (Hayden et al. 2022). Il faudra en discuter avec un neurologue et le patient sera également transféré en soins intensifs.

Grade 3 : Le score ICE est de 0 à 2. Le patient doit être pris en charge en soins intensifs, en raison d'une altération du niveau de conscience et de convulsions potentielles. Les patients atteints d'ICANS de grade 3 présentent une aphasie globale sévère et ne parlent pas ou ne suivent pas de consignes, même lorsqu'ils sont parfaitement éveillés, et peuvent donc être incapables de répondre aux questions de l'ICE (Lee et al. 2018). L'imagerie peut montrer un œdème local/focal. Les stéroïdes sont indiqués au grade 2 et le patient doit commencer à prendre du lévétiracétam en cas de crises convulsives cliniquement significatives ou visibles sur l'EEG et état de mal épileptique avec des benzodiazépines (Hayden et al. 2022).

Grade 4 : Le score ICE est de 0 sur l'évaluation ICE car le patient est en état d'indolence proche du sommeil profond et dans l'incapacité à effectuer l'évaluation ICE. Ce niveau de conscience léthargique doit être attribuable à aucune autre cause, par exemple à l'absence de médicament sédatif (Lee et al. 2018). Les crises convulsives sont décrites comme des crises convulsives prolongées menaçant le pronostic vital (> 5 min) ou des crises convulsives répétées cliniques ou électriques sans retour à la valeur de référence entre les deux. Il peut s'agir d'une faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie. Il existe également un potentiel de PIC élevée/d'œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie ; de posture décérébrée ou décortiquée ; ou de paralysie du nerf crânien VI ; ou d'œdème papillaire ; ou triade de Cushing (Lee et al. 2018). Le patient doit être pris en charge en soins intensifs et peut nécessiter une ventilation mécanique pour la prise en charge des voies respiratoires et des crises convulsives.

Bien que le tocilizumab soit efficace dans le traitement du CRS, son efficacité est limitée pour l'ICANS en raison du fait qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (Schubert et al. 2020) et ne doit être administré que si le patient présente un CRS concomitant. Les corticoïdes sont le principal traitement recommandé, avec des agents tels que le siltuximab et l'anakinra, mais les données cliniques sur leur utilité dans l'ICANS sont limitées (Hayden et al. 2022).

L'ICANS est une toxicité complexe et difficile et l'état des patients peut se détériorer rapidement. Cependant, la plupart des patients répondent au traitement et ce syndrome est considéré comme une toxicité réversible. En raison de la possibilité d'un ICANS tardif, il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire pendant 8 semaines au maximum

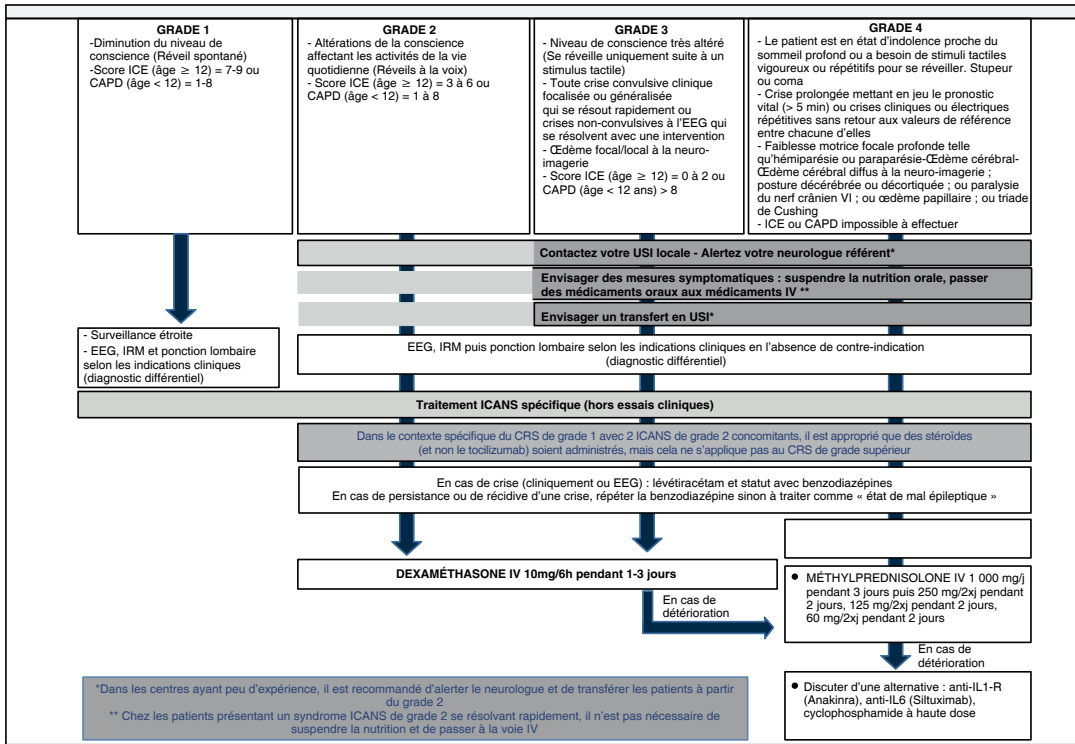


Fig. 7.3 Les directives de bonnes pratiques de l'EBMT (d'après Hayden et al. 2022)

	toujours	souvent	parfois	rarement	jamais
Contact visuel avec l'aidant	0	1	2	3	4
Actions réfléchies	0	1	2	3	4
Conscient de son environnement	0	1	2	3	4
Agitation	4	3	2	1	0
Inconsolable	4	3	2	1	0
Réaction insuffisante	4	3	2	1	0
Réponse lente aux interactions	4	3	2	1	0
Communication des besoins et des désirs	4	3	2	1	0

Fig. 7.4 Évaluation de Cornell du délire pédiatrique (CAPD) pour évaluer l'encéphalopathie chez les enfants < 12 ans. Adapté de Lee et al. (2018)

après la perfusion du produit, ce qui est recommandé pour tous les produits autorisés actuels.

Les recommandations de bonnes pratiques de l'EBMT (Hayden et al. 2022) illustrées à la Fig. 7.3 décrivent la prise en charge du patient atteint d'ICANS.

L'utilisation de l'ICE chez les enfants peut être limitée à ceux âgés de ≥ 12 ans ayant une capacité cognitive suffisante pour s'y soumettre. Chez les enfants âgés de < 12 ans, l'évaluation du syndrome confusionnel pédiatrique de Cornell (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD) est recommandée pour faciliter la classification globale de l'ICANS (Lee et al. 2018) (voir Fig. 7.4).

7.12 Sortie d'hôpital

La sortie d'hôpital du patient peut être organisée lorsqu'il est jugé médicalement apte et qu'il s'est rétabli de toute toxicité. Le patient et sa famille doivent être préparés et soutenus de manière appropriée par des informations à consulter chez eux.

- À leur sortie de l'hôpital, il doit leur être demandé de rester à 1 heure de trajet entre leur domicile et l'hôpital traitant pendant au moins 4 semaines après la perfusion, période pendant laquelle un aidant doit toujours être présent (Yakoub-Agha et al. 2018).

- Ils doivent recevoir tous leurs médicaments à prendre à domicile avec des instructions écrites et orales sur ce que sont les médicaments, à quoi ils servent, quand et comment les prendre.
- Il doit leur être conseillé de ne pas conduire pendant 8 semaines après la perfusion du produit cellulaire.
- Ils doivent être examinés soit dans un établissement de soins ambulatoires, soit dans une unité de jour pour évaluer leurs échantillons sanguins et toute toxicité potentielle, par exemple, l'ICANS. Cela doit avoir lieu dans les quelques jours suivant la sortie de l'hôpital. En outre, un rendez-vous en ambulatoire à la clinique doit être programmé. Les centres doivent avoir une politique locale de suivi pour soutenir ce parcours.
- Ils doivent avoir les numéros de contact de l'équipe clinique (par ex., un infirmier spécialiste) et également les coordonnées en dehors des heures de bureau.
- Les patients doivent être avisés de garder leur carte de conseil du patient sur eux en permanence et de la montrer à tout professionnel de santé qu'ils rencontrent, en particulier s'ils sont admis dans un autre hôpital (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13 Processus de suivi

Le suivi des receveurs de cellules CAR-T peut être envisagé en trois phases

Court terme	Admission à J+28
Moyen terme	J+28 à J+100
Long terme	À partir de J+100

Le processus d'admission à J+28 est décrit dans les sections précédentes.

7.13.1 Suivi à moyen terme

Les informations fournies au patient et à leurs aidants à la sortie de l'hôpital doivent inclure les complications, les signes à signaler et à qui, et des conseils sur le SLT/CRS retardé et l'ICANS. Bien que rares, ces syndromes peuvent survenir à ce stade et doivent être gérés conformément aux protocoles unitaires standard.

Les tests peuvent varier en fonction de la maladie, du produit et de l'unité ; toutefois, le tableau, la surveillance des patients pendant

le suivi à moyen terme (Hayden et al. 2022) offre une approche standardisée conforme aux recommandations de l'EBMT/EHA.

7.13.2 Complications infectieuses

Un traitement antérieur par greffe de CSH, une thérapie de transition et une thérapie pour le CRS/ICANS contribuent aux risques d'infection. Une neutropénie prolongée au-delà de J+30 touche environ un tiers des patients alors qu'une lymphopénie peut prendre jusqu'à 2 ans pour se résoudre (Burstein et al. 2018) et même à ce moment-là, seulement chez 86 % des patients.

La plupart des infections au cours des 30 premiers jours sont des virus bactériens et respiratoires avec des infections virales prédominant au-delà de J+30 (Strati et al. 2021).

Une prophylaxie antivirale et antipneumocystose est systématiquement recommandée, tandis qu'un traitement antibactérien n'est envisagé qu'en cas de neutropénie prolongée.

Cytopénies prolongées : Les patients recevant des traitements de thérapie cellulaire peuvent avoir des problèmes de cytopénies prolongées. La récupération hématologique après une lymphodéplétion et une perfusion de cellules CAR-T varie selon les produits à base de cellules CAR-T ; cependant, la récupération hématologique des thérapies à base de cellules CART dirigées contre le CD19 peut être plus retardée (Maus et al. 2020). Les cytopénies précoces peuvent être attribuées à la chimiothérapie LD ; cependant, la physiopathologie reste mal comprise et il peut y avoir des facteurs intrinsèques au produit et/ou spécifiques à la maladie. La biopsie de moelle osseuse peut être utile au-delà du Jour 28 pour exclure une récurrence de la maladie, une hémophagocytose et, rarement, une myélodysplasie (Hayden et al. 2022)

Des cas de cytopénies durant plus de 30 jours ont été rapportés chez les patients recevant à la fois de l'acicabtagène ciloleucel et du tisagenlecleucel (Neelapu et al. 2017 ; Schuster et al. 2019). Cela présente donc des défis potentiels continus pour les patients et les équipes soignantes cliniques. Des antimicrobiens prophylactiques contre les infections bactériennes et/ou fongiques doivent être envisagés chez les patients présentant une neutropénie prolongée de grade 4. En outre, si le traitement de conditionnement pré-greffe comprenait de la fludarabine, une prophylaxie

contre le zona et la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* est recommandée pendant au moins 1 an (Neelapu 2019). Les centres de thérapie cellulaire auront une politique locale pour soutenir les médicaments prophylactiques post-CAR-T.

Le patient continuera d'être soutenu en ambulatoire, ce qui nécessitera des analyses de sang régulières et une évaluation des toxicités. Le G-CSF peut être utilisé dans les cytopénies prolongées, le G-CSF peut être utilisé pour la neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) à partir du jour +14, sous réserve que le CRS/ICANS soit résolu (Hayden et al. 2022). La politique locale doit être suivie pour le support des patients en cas d'anémie et/ou de thrombocytopénie. Ces cytopénies disparaissent généralement chez la plupart des patients, et elles ne semblent pas exposer les patients à un risque majeur de complications tardives (Locke et al. 2019).

Le patient doit bénéficier d'un accompagnement de suivi régulier et d'informations sur les facteurs de risque de cytopénies telles que les complications infectieuses. Il peut y avoir des soins partagés entre le centre référent et le centre de thérapie cellulaire, par conséquent des lignes de communication claires entre ces derniers et le patient sont nécessaires.

7.13.3 Aplasie des lymphocytes B et hypogammaglobulinémie

L'aplasie des lymphocytes B est continue chez environ un quart des répondants à 12 mois (Frigault et al. 2019) et l'hypogammaglobulinémie peut entraîner des infections graves ou récurrentes/chroniques nécessitant un traitement de substitution. L'aplasie des lymphocytes B et l'hypogammaglobulinémie peuvent être observées chez les patients après une thérapie cellulaire et sont bien documentées dans la thérapie par CAR-T lorsque le CD-19 est la cible. L'effet hors tumeur ciblé des cellules CAR-T dirigées contre le CD19 sur les cellules B normales, l'aplasie des cellules B et l'hypogammaglobulinémie sont des toxicités attendues après une thérapie cellulaire par CAR-T dirigées contre le CD19 (Schubert et al. 2020). Cela signifie que les cellules CAR-T ciblent les cellules B normales ainsi que les cellules malignes. Cet effet survient chez tous les patients répondants et peut persister pendant plusieurs années (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13.4 Vaccinations

Les recommandations de vaccination suivent des principes similaires à ceux utilisés après la greffe de CSH à partir de 3 mois après la perfusion, avec des vaccins contre la grippe et le SARS-CoV-2, des vaccins inactivés plus tard à partir de 6 mois et des vaccins vivants à partir de 1 an ou plus, selon le statut de reconstitution immunitaire ou si antécédents d'allo-greffe de CSH ou de remplacement d'immunoglobulines. Les réponses au vaccin sont susceptibles d'être plus faibles dans ce groupe ; cependant, le consensus est que la vaccination peut réduire les taux d'infection et améliorer les résultats cliniques (Hayden et al. 2022).

7.14 Soins psychologiques

Les résultats rapportés par 40 patients 1 à 5 ans après la thérapie par CAR-T ont révélé une dépression, une anxiété et des difficultés cognitives chez 19/40, 7/19 rapportant des difficultés dans deux domaines et 2/19 rapportant des difficultés dans les trois domaines (Ruark et al. 2020). Dans cette étude, le fait d'avoir plus de difficultés cognitives post-thérapie par CAR-T semblait être associé à une moins bonne santé mentale globale et à une moins bonne santé physique globale. En outre, le fait que près de 50 % des patients de cette cohorte aient rapporté au moins 1 résultat neuropsychiatrique cliniquement significatif, indique fortement qu'un nombre significatif de patients bénéficierait probablement d'une forme de soutien psychologique ou d'un service de santé mentale après une thérapie cellulaire par CAR-T.

Une approche d'équipe pluridisciplinaire qui adopte une vision clinique et holistique exhaustive de ces patients est essentielle. Elle doit inclure les médecins spécialistes de CAR-T, les médecins spécifiques à la maladie, le personnel infirmier spécialisé, les gestionnaires de données et le personnel de l'essai clinique, ainsi que les professionnels de la santé psychosociale afin de saisir l'éventail des besoins pouvant être ressentis par ces patients pendant la période de suivi à long terme.

La relation et la liaison continues avec les centres référents sont complémentaires et essentielles, tout aussi essentielles pour les soins aux patients qu'au moment de l'orientation initiale. Proposer des procédures et modes

opératoires ainsi que des opportunités de formation continue aux professionnels peut aider à maintenir des dispositions de soins partagés qui sont particulièrement importantes pour les patients adressés par un autre établissement de santé que le centre de référence.

7.15 Après 30 à 100 jours : Rechute/ Non-réponse/Progression de la maladie/Thérapie

Après le Jour 28, les patients doivent être examinés régulièrement. Contrairement aux patients ayant reçu une greffe autologue et allogénique, on en sait peu sur les effets à long terme de la thérapie cellulaire par CAR-T au-delà de 1 à 2 ans. Seule une petite cohorte de patients a été suivie pendant plus de 2 ans. Les complications identifiées comprennent des cytopénies prolongées, une hypogammaglobulinémie et une reconstitution immunitaire retardée des lymphocytes B et T avec une infection atypique consécutive. D'autres toxicités à plus long terme peuvent apparaître avec le suivi à plus long terme de cohortes de patients plus importantes. Le moment exact de la sortie de l'hôpital sera basé sur l'état clinique du patient, la disponibilité des aidants, les comorbidités préexistantes, la distance entre le domicile et l'hôpital et l'appétitude aux soins ambulatoires à la sortie.

Des analyses de sang de routine seront effectuées à chaque visite de suivi clinique dans les 100 premiers jours et doivent inclure NFS,

biochimie, bilan hépatique, fibrinogène, CRP et pcr virale du CMV et de l'EBV, ainsi que les taux d'immunoglobulines. Il est recommandé d'évaluer la récupération immunitaire par immunophénotypage tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an en même temps que la cytométrie en flux pour la persistance des cellules CAR-T (Hayden et al. 2022). La rechute de la maladie d'origine est le plus grand risque, mais les patients peuvent développer de nouveaux problèmes tels qu'une deuxième tumeur maligne, des troubles neurologiques, immunitaires ou hématologiques. Comme pour les patients ayant subi une allogreffe, les receveurs de cellules CAR-T ont également besoin de produits sanguins irradiés à vie, et ils doivent recevoir des informations et une carte d'alerte à leur sortie. Les patients doivent être informés des symptômes potentiels de toxicité neurologique retardée et ils doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses jusqu'à au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des réactions indésirables neurologiques si elles sont plus longues. Les patients qui font une crise convulsive doivent informer les autorités de réglementation de leur pays et s'abstenir de conduire jusqu'à ce qu'ils soient autorisés à le faire.

Afin de prévenir les infections opportunistes, une prophylaxie par antiviraux, antibiotiques et antifongiques communs au patient ayant subi une greffe de CSH est utilisée pendant au moins 12 mois ou jusqu'à ce que la numération

Tableau 7.5 Surveillance de routine après le Jour 30

Jour	Surveillance des maladies/complications	Surveillance des cellules CAR-T
+30	LNH—TEP (et moelle osseuse ou MRD si indiqué) LAL—moelle osseuse, MRD, imagerie comme indiqué Virologie Ferritine/CRP/LDH (parvovirus, JC/BK, HHV 6/7/8) si positif à la visite de consentement	Suivi immunitaire Charge virale du VIH CMV/EBV PCR Immunoglobulines
+60	LAL—moelle osseuse, MRD, imagerie comme indiqué Ferritine/CRP/LDH	Suivi immunitaire Charge virale du VIH CMV/EBV PCR Immunoglobulines
+100	LNH—TEP (et moelle osseuse ou MRD si indiqué) LAL—moelle osseuse, MRD, imagerie comme indiqué Vitamine B12, vitamine D, folate	Suivi immunitaire Charge virale du VIH CMV/EBV PCR Immunoglobulines
Suivi ultérieur	LAL—moelle osseuse, MRD, imagerie comme indiqué tous les 3 mois jusqu'à 24 mois post-traitement LNH—TEP scan à 12 mois et par la suite uniquement en cas d'inquiétudes concernant la progression de la maladie	Surveillance immunitaire Charge virale du VIH PCR du CMV/EBV Immunoglobulines Toutes ces analyses sont effectuées 3 fois par mois jusqu'à 24 mois après le traitement

D'autres investigations spécifiques peuvent être entreprises si cliniquement indiqué

LNH Lymphome non hodgkinien, LAL leucémie aiguë lymphoblastique

lymphocytaire soit systématiquement > 1 et les CD4 > 200 , selon l'éventualité la plus longue. Les immunoglobulines IV sont utilisées en routine chez les enfants (pour des taux d'IgG < 400) et sont envisagées chez les adultes présentant des infections récurrentes avec des organismes encapsulés et une hypogammaglobulinémie < 4 g/l (Hayden et al. 2022).

Une fois cliniquement stable et après avoir répondu au traitement, le patient peut être renvoyé vers ses équipes locales pour un suivi. Les exigences en matière de surveillance et de suivi doivent être partagées avec l'équipe de référence. Les patients seront également suivis au centre de traitement (en personne ou par consultation à distance) tous les 6 mois (en année 1), puis tous les ans afin de surveiller l'évolution et de recueillir les données requises pour l'EBMT. Des rendez-vous de suivi supplémentaires au centre de traitement peuvent être nécessaires en cas de complications découlant du traitement, de rechute suspectée ou à la demande de l'équipe référente.

Exemple de surveillance de routine après J+30 (ceci n'est pas exhaustif) et les centres auront des procédures et politiques locales à suivre, voir Tableau 7.5.

Chez les patients qui rechutent, soit 40 à 60 % environ, beaucoup présentent une maladie à CD19 indétectable avec des cellules CAR-T encore présentes dans le sang périphérique (Perica et al. 2018). Il n'existe pas de traitement standard dans le contexte de rechute post-cellules CAR-T. Les patients doivent être inclus dans des essais cliniques s'il en existe. D'autres options peuvent inclure des chimiothérapies de rattrapage ou des inhibiteurs de points de contrôle. Une deuxième thérapie cellulaire par CAR-T peut être envisagée si la rechute survient plus de 3 mois plus tard et que la biopsie tissulaire révèle qu'une cible viable est toujours évidente.

7.16 Suivi à long terme (SLT) :

Contrairement au cadre de la greffe de CSH, la période de SLT commence beaucoup plus tôt, au J+100. L'hypogammaglobulinémie, l'infection et la cytopénie prolongée sont fréquentes (Cordeiro et al. 2020). Dans le même article sur les événements tardifs, rapportant des patients ayant survécu au moins 1 an après le traitement, des tumeurs malignes ultérieures sont survenues chez 15 % des patients, dont 5 % atteints de SMD.

Le dépistage des secondes tumeurs malignes est recommandé par le biais des programmes de dépistage du cancer standard (col de l'utérus, sein, colorectal) avec une surveillance des numérations sanguines complètes pour la cytopénie tardive et un faible seuil pour la biopsie de moelle osseuse afin d'exclure les SMD/LAM secondaires (Hayden et al. 2022).

7.17 JACIE

Depuis l'approbation de la thérapie cellulaire par CAR-T en Europe et le rôle croissant des cellules effectrices de l'immunité, les normes ont changé pour refléter cela. Le chapitre 1 couvre le JACIE et la gestion de la qualité dans le cadre de la greffe de CSH : Implications pour les soins infirmiers.

7.18 EBMT/EHA/GoCART- Enseignement complémentaire

Les cellules effectrices de l'immunité ont connu une certaine progression ces dernières années. La complexité et les changements rapides dans le domaine des thérapies cellulaires exigent une large collaboration pour maintenir une formation à jour sur l'ensemble du parcours, de la collecte au fabricant, puis de nouveau à l'unité clinique. GoCART, une coalition multipartite lancée par l'EBMT et l'EHA, offre une plateforme pour fournir l'éducation diversifiée et spécifique au sujet requise en matière de thérapies par cellules CAR-T (Kröger et al. 2022). De nombreuses ressources sont à la disposition des infirmières pour en savoir plus sur ce domaine complexe. L'EBMT/EHA et GoCART offrent d'excellentes opportunités pédagogiques européennes relatives aux cellules CAR-T et d'autres traitements d'immunothérapie.

- www.ebmt.org/education/e-learning
- www.ehacampus.ehaweb.org
- <https://thegocartcoalition.com/>

Références

- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35:150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.

- Boldt C. What is tumour infiltrating lymphocyte therapy – 6 things to know. MD Anderson – Cancerwise. 2021. Available <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-tumor-infiltrating-lymphocyte-til-therapy-6-things-to-know.h00-159460056.html>. Accessed 14 January 2022.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood*. 2016;127:3321–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
- Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(8): 1590–5.
- Cancer Research Institute. 2021. <https://www.cancer-research.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Accessed February 2021.
- Ceppe F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion*. 2018;58:1414–20.
- Clinical Trials. T Cell receptor Clinical Trials. 2022a. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TCR&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Clinical Trials. Tumour infiltrating lymphocyte clinical trials. 2022b. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TILs&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, Sorror ML, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224–5.
- Del Fantea C, Seghatchianb J, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:425–7.
- European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. Accessed September 2022.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123–7.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860–6.
- Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, Chen S-C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:428169. <https://doi.org/10.1155/2015/428169>.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *Lancet Haematol*. 2021;8:e216–28.
- Hay K, Turtle C. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs*. 2017;77(3):237–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0690-8>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub-Agha I. Management of adults and children receiving CAR T Cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
- HealthTalk.org. What are clinical trials and why do we need them? 2019. Available <https://healthtalk.org/clinical-trials/what-are-clinical-trials-and-why-do-we-need-them>. Accessed 16 January 2022.
- Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2017;131:121–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>.
- Jain T, Knight T, Alencar MC, Davis L, Rao K, Im A, Malone AK. American Society for Transplantation and Cellular Therapy guidelines for fellowship training in hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy. *Transp Cell Ther*. 2021;28(3):125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.011>.
- Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. Cham: Springer; 2022.
- Lee DW, et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Li D, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:35. Available <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0070-9#citeas>. Accessed 14 January 2022.
- Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10:15.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439–48.
- Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001511.

- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):48–52.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44.
- Neelapu SS, Tummala T, Kebriaei P. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;15(1):47–62.
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giral SA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.018>.
- Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Aziz H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, Ahmad AH, Rowan CM, Gutierrez C, Schadler K, Li S, Di Nardo M, Chi L, Gulbis AM, Shoberu B, Mirelevy ME, McArthur J, Kapoor N, Miller J, Fitzgerald JC, Tewari P, Petropoulos D, Gill JB, Duncan CN, Lehmann LE, Hingorani S, Angelo JR, Swinford RD, Steiner ME, Hernandez Tejada FN, Martin PL, Auletta J, Choi SW, Bajwa R, Dailey Garnes N, Kebriaei P, Rezvani K, Wierda WG, Neelapu SS. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(7):435–53.
- Rohaani MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447513/>. Accessed 16 January 2022.
- Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, Voutsinas J, Shaw BE, Flynn KE, Lee SJ, Turtle CJ, Maloney DG, Fann JR, Bar M. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.037>. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605820; PMCID: PMC6951812.
- Sandler R, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T Cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020;11:534.
- Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Muller-Tidow C, Dregar P. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2020;32(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56.
- Shalabi H, Gust J, Taraseviciute A, Wolters PL, Leahy AB, Sandi C, et al. Beyond the storm - subacute toxicities and late effects in children receiving CART cells. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):363–78.
- Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, Fowler NH, Lee HJ, Fayad LE, Samaniego F, Ahmed S, Chen Y, Horowitz S, Arafat S, Johny S, Kebriaei P, Mulanovich VE, Ariza Heredia E, Neelapu SS. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2667–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254045>.
- Topp M, Meerten T, Houot R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Blood.* 2019;134:243.
- Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion.* 2019;59(5):1773–80.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball JR, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, Snowden JA, Srour M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2018;105(2):297–316.
- Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol.* 2019;10:2250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

Open Access Ce chapitre est sous licence selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou dans n'importe quel format, tant que vous accordez un crédit approprié au(x) auteur(s) d'origine et à la source, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Paramètres de la greffe de CSH, infection et contrôle des infections

8

John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica,
Iris Agreiter, Laura Orlando, et Daphna Hutt

Résumé

Malgré des améliorations au cours des dernières décennies, l'infection reste un risque significatif pour tous les patients hématologiques recevant une thérapie. Les personnes nécessitant une greffe allogénique et, en particulier, celles qui présentent une disparité HLA ou des greffes de lymphocytes T déplétés présentent un risque encore plus élevé de complications infectieuses en raison d'un retard de récupération de la fonction des lymphocytes T et B. Les patients recevant une thérapie par CAR-T présentent également des problèmes uniques liés à leur aplasie des lymphocytes B. L'identification précoce avec un traitement efficace rapide est primordiale pour améliorer la survie de tous les patients. La récente pandémie a également mis en évidence la sécurité des patients grâce à une

observance rigoureuse de l'hygiène des mains et à l'entretien de l'environnement avec le nettoyage et la désinfection comme base d'un programme préventif efficace contre les infections. Les soins infirmiers élémentaires et une base de connaissances solide sur les risques, la présentation, le diagnostic et le traitement amélioreront les soins aux patients.

Mots-clés

Infection virale · Infection bactérienne ·
Infection fongique · Lavage des mains ·
Isolement

J. Murray (✉)

Unité d'hématologie et de greffe, The Christie NHS
Foundation Trust & The University of Manchester,
School of Medical Sciences, Manchester, Royaume-Uni
e-mail : j.murray10@nhs.net

E. Samarani · C. Renica

Unité des maladies du sang et de la greffe de cellules
souches Service d'oncologie clinique, ASST Spedali
Civili di Brescia, Brescia, Italie

I. Agreiter · L. Orlando

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana,
Bellinzona, Suisse

D. Hutt

Service d'hématologie-oncologie pédiatrique et de
GMO, Hôpital pédiatrique Edmond and Lily Safra,
Centre médical Sheba, Tel-Hashomer
e-mail : dhutt@sheba.health.gov.il

8.1 Introduction

L'infection est une cause majeure de mortalité et de morbidité chez les receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques (CSH) et de cellules T porteuses de récepteurs antigéniques chimères (CAR-T) en raison d'une toxicité liée au schéma thérapeutique. Les améliorations réalisées au cours des dernières décennies, en particulier dans le domaine des soins de support, ont contribué à réduire ce risque. Le développement d'une neutropénie fébrile est fréquent, et les centres disposent d'algorithmes pour identifier et traiter rapidement les infections. Dans ce chapitre, nous abordons les infections virales, bactériennes et fongiques courantes que nos patients développent.

Mackall et al. (2009) présentent la variété des infections dans la Fig. 8.1 qui peuvent survenir et le délai approximatif de leur développement, ce qui aide l'équipe clinique à affiner et diriger les investigations et les traitements potentiels de manière appropriée.

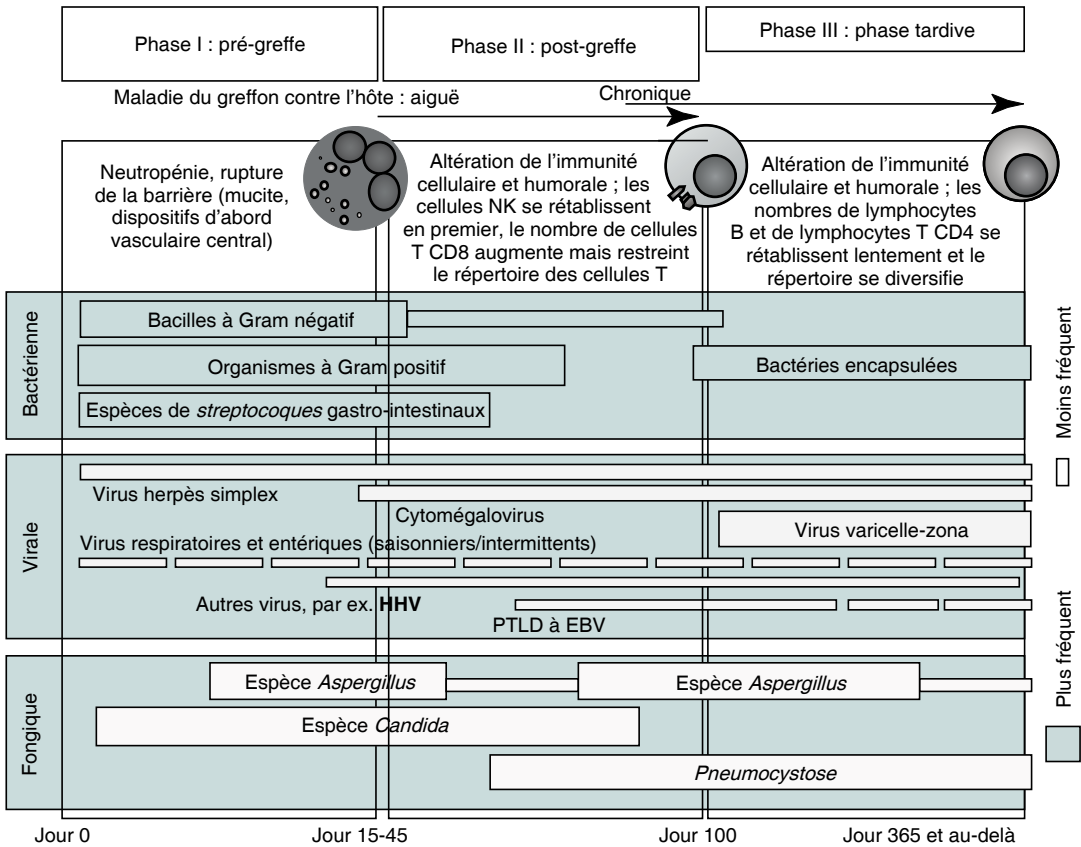


Fig. 8.1 Phases des infections opportunistes chez les receveurs de greffe de CSH allogéniques. HHV6 Herpèsvirus humain type 6, NK cellules tueuses naturelles, PTLD maladie lymphoproliférative post-greffe (Mackall et al. 2009)

8.2 Infections virales

L'infection virale se propage par contact étroit avec des sécrétions infectieuses, soit par des aérosols de grosses particules, des formites ou par auto-inoculation ultérieure. La toux et les éternuements produisent des particules d'aérosol, et un virus peut également être attrapé après un contact avec des surfaces contaminées.

8.2.1 Cytomégalovirus

8.2.1.1 Introduction

La maladie à cytomégalovirus (CMV) est une complication potentielle grave de la greffe de CSH entraînant des complications mettant en jeu le pronostic vital. Le CMV est généralement contracté pendant l'enfance. Il s'agit d'un virus présent dans le monde entier, et bien que dans les pays développés, environ 50 % de la population soit séropositive, ce chiffre s'élève à près de 100 % dans les pays en voie de développement.

Le CMV est libéré de manière intermittente dans l'oropharynx et dans les voies génito-urinaires des personnes immunocompétentes et immunodéprimées. Avant l'allogreffe, le statut sérologique (IgG) du patient et des donneurs potentiels est évalué pour évaluer le risque (Zaia et al. 2009).

Le CMV appartient à la famille des virus de l'herpès humain HHV5 et provient de la sous-famille bêtaherpesvirinae. Les bêtaherpesvirinae infectent les cellules mononucléées, établissent la latence dans les leucocytes et une fois réactivés, se répliquent lentement. Le CMV est capable de rester dormant pendant des durées prolongées, et l'immunité au complexe CMV implique à la fois les voies humorales et les voies à médiation cellulaire. Les patients traités par greffe de CSH dans le contexte de tumeurs malignes hématologiques peuvent réactiver le virus latent, soit à partir de leucocytes hôtes natifs, soit à partir de ceux dérivés du donneur, soit à partir des deux (Girmenia et al. 2019). Le risque de réactivation varie en fonction de l'exposition antérieure du

patient et/ou du donneur au CMV. Le statut du CMV peut être présent comme suit :

	Receveur	Donneur
Risque élevé	Positif	Négatif
Risque moyen	Négatif	Positif
Risque moyen	Positif	Positif
Aucun risque	Négatif	Négatif

Facteurs de risque de réactivation du CMV

- Statut sérologique du CMV du receveur/donneur (+/- or +/- >> -/+)
- Réactivation antérieure du CMV
- Temps post-greffe—augmenté au début de la période post-greffe (au jour 100) protocoles de conditionnement pré-greffe avec déplétion en lymphocytes
- T (par ex., Campath 1-H)
- Immunosuppression systémique (en particulier corticoïdes, anticorps dirigés contre les lymphocytes T, par ex., ATG/Campath 1-H)
- Âge du receveur : augmenté chez les patients plus âgés
- Maladie du greffon contre l'hôte

Facteurs de risque de primo-infection au CMV

- Transmission d'une personne à l'autre
- Faible risque en cas d'utilisation de sang non dépisté négatif au CMV (Meijer et al. 2003)

8.2.1.2 Présentation

L'infection à CMV peut survenir en tant qu'infection primaire ou en tant que réactivation du virus précédemment latent. Lorsqu'un patient négatif pour les IgG du CMV développe le CMV, on parle alors d'infection primaire. Lorsqu'un patient, ou un donneur, est connu pour être positif aux anticorps anti-CMV et développe ensuite le CMV, on parle de réactivation. Le diagnostic de la maladie à CMV nécessite la présence de symptômes et de signes compatibles avec des lésions des organes cibles, ainsi que la détection du CMV. En l'absence de traitement, l'infection à CMV asymptomatique peut évoluer vers une maladie à CMV.

8.2.1.3 Diagnostic

Il est important de diagnostiquer la réactivation précocement et d'instaurer un traitement en temps opportun ; par conséquent, une surveillance régulière des taux de CMV est d'une importance capitale. La réaction de polymérisation en chaîne

(PCR) est la méthode de surveillance la plus sensible et la plus quantitative pour les patients à risque, en particulier au début de la période post-greffe (au moins jusqu'au Jour 100 après la greffe) et plus longtemps chez ceux sous immunosuppression systémique.

L'infection à CMV touche le plus souvent les poumons, le tractus gastro-intestinal, les yeux, le foie ou le système nerveux central, la pneumonie à CMV étant la complication la plus grave avec une mortalité > 50 % (Tomblin et al. 2009).

Le statut du CMV de tous les patients et donneurs ayant reçu une greffe de CSH sera testé à la clinique avant la greffe, ainsi que le statut du CMV du donneur.

8.2.1.4 Monitoring et surveillance

Pour la surveillance de la maladie après la greffe, tous les patients qui sont eux-mêmes séropositifs ou dont le greffon est séropositif doivent faire l'objet d'une surveillance au moins hebdomadaire par PCR sur sang total (échantillon EDTA). Cette surveillance doit se poursuivre pendant que le patient est considéré comme présentant un risque élevé de réactivation ; les 100 premiers jours suivant la greffe ou jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression systémique, et qu'il n'y a pas de signe de maladie du greffon contre l'hôte (Girmenia et al. 2019).

Prophylaxie

Létermovir

Dans la greffe d'organe solide, le ganciclovir et le valganciclovir sont souvent utilisés, cependant, en raison de taux élevés de myélosuppression dans la greffe de CSH, ce traitement n'est pas suivi. Dans un essai clinique pivot d'enregistrement de phase 3, la prophylaxie par létermovir a significativement réduit l'incidence d'infection à CMV cliniquement significative après une greffe de CSH allogénique et a été approuvée pour une utilisation en prophylaxie chez les receveurs adultes séropositifs au CMV en 2017 et est en cours d'études supplémentaires chez les enfants (Marty et al. 2017). Le létermovir a été adopté par de nombreux centres en prophylaxie <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11798/smpc#gref> (consulté le 25 octobre 2021).

8.2.1.5 Traitement

Le traitement de la réactivation du CMV sera entrepris après deux taux de PCR du CMV positifs consécutifs, ou supérieurs à la limite de sensibilité, 500 copies/ml ou un résultat

supérieur à 1 000 copies/ml (ou selon la politique locale). Le traitement sera également instauré indépendamment des résultats de la PCR si des signes de maladie spécifique aux organes sont identifiés. Certains centres peuvent adopter une politique de traitement préventif ; veuillez vous reporter aux directives de votre établissement pour obtenir des conseils (Girmenia et al. 2019).

Le schéma thérapeutique est souvent entrepris alors que le patient est hospitalisé. Dans ce cas, la thérapie de première intention consiste à administrer du ganciclovir par voie intraveineuse. Une alternative orale ambulatoire est le valganciclovir, mais peut entraîner une suppression significative de la moelle osseuse (numération des neutrophiles inférieure à $1 \times 10^9/l$) ou un échec du traitement avec augmentation des taux viraux ou preuve de résistance virale après au moins 1 semaine de traitement (Maffini et al. 2016).

Les traitements de deuxième et troisième intention sont le foscarnet et le cidofovir. Le foscarnet peut être adopté comme traitement de première intention si le patient réactive le virus dans le premier mois suivant la greffe lorsque les numérations sanguines ne se sont pas complètement rétablies, car il est moins myélotoxique que le ganciclovir. Cependant, il présente davantage de complications rénales, et un remplacement électrolytique régulier est souvent nécessaire. Le maribavir est un médicament à l'essai de phase 3 en attente d'approbation, mais qui a montré une toxicité rénale moindre ou une myélosuppression et peut être un substitut (Maffini et al. 2016).

Le cidofovir entraîne une insuffisance rénale, et un échantillon d'urine doit être analysé avant la perfusion pour détecter la présence de protéines. Si la protéinurie est supérieure à 2 sur la bandelette réactive, ou si la fonction rénale s'est détériorée (veuillez vous reporter aux directives de l'hôpital/de l'unité), le cidofovir ne doit pas être administré.

Ganciclovir et valganciclovir, posologie et administration pour le personnel infirmier

Pour des instructions détaillées, consultez le résumé des informations sur le produit en vous rendant sur les sites Web aux adresses suivantes <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242#gref> <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9315#gref> (consulté le 15 octobre 2021)

Le ganciclovir est un irritant ; il est alcalin et peut provoquer une phlébite chimique. Il convient donc d'observer la voie veineuse et de s'assurer qu'elle fonctionne bien avant chaque utilisation.

Le valganciclovir est la prodroge orale du ganciclovir, il convient donc de prendre en compte les mêmes considérations que lors de l'utilisation du ganciclovir.

Le traitement par ganciclovir et valganciclovir entraîne fréquemment des cytopénies, et il convient de faire preuve d'une extrême prudence lors de son utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction de la moelle osseuse (neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$ ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$), et le médicament est contre-indiqué en cas d'altération sévère de la fonction de la moelle osseuse (neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ ou plaquettes $< 25 \times 10^9/l$).

Toxicité

La tératogénicité a été démontrée dans des modèles animaux et, par conséquent, des précautions doivent être prises lors de la manipulation du médicament. Il ne doit pas être administré par du personnel enceinte.

La toxicité gastro-intestinale est fréquente avec les nausées, les vomissements et la diarrhée et doit être enregistrée. D'autres médicaments, par ex., la ciclosporine, l'amphotéricine B ou le MMF, peuvent également augmenter la toxicité du ganciclovir ; pour plus de détails, consultez le lien électronique du RCP ou discutez-en avec votre pharmacien ou votre médecin référent.

Posologie et administration du foscarnet pour le personnel infirmier

Pour des instructions détaillées, consultez le résumé des caractéristiques du produit en vous rendant sur les sites Web aux adresses suivantes

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/874/smmpc#gref> (consulté le 15 octobre 2021)

Foscarnet est un irritant ; il est alcalin et provoque une phlébite chimique ; par conséquent, il doit être dilué s'il est administré par une veine périphérique ; la solution non diluée peut être utilisée si elle est administrée par un cathéter veineux central.

Toxicité

La néphrotoxicité est un effet secondaire majeur ; 12 à 30 % des patients présentant une baisse significative de la fonction rénale. Les perturbations électrolytiques surviennent

fréquemment avec un faible taux de magnésium, de calcium, de phosphate et de potassium, ce qui nécessite le plus souvent une surveillance régulière au moins une fois par jour pendant le traitement et après la thérapie. Une ulcération locale dans la région génitale peut également survenir chez les hommes et les femmes en raison d'irritants excrétés dans l'urine, et les patients doivent en être informés au début du traitement et invités à être vigilants et informer le personnel si et quand cela se produit. Une hygiène stricte doit être conseillée afin de réduire le risque d'ulcération cutanée.

Traitement par cidofovir Posologie et administration pour le personnel infirmier

Pour des instructions détaillées, consultez le résumé des caractéristiques du produit en vous rendant sur les sites Web aux adresses suivantes

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref> (consulté le 15 octobre 2021)

Le cidofovir est administré une fois par semaine pendant deux semaines consécutives, puis en traitement d'entretien deux semaines après la fin du traitement d'induction, il est administré une fois toutes les 2 semaines.

Toxicité

Le dysfonctionnement rénal est la principale toxicité dose-limitante et peut être irréversible, pour minimiser cela, une hydratation et du probénécide doivent être administrés avec chaque dose de cidofovir. Chez les patients présentant une hypersensibilité au probénécide ou aux médicaments à base de sulfamide, le cidofovir est susceptible d'être contre-indiqué. Quatre-vingts pour cent des patients développent une protéinurie due à un dysfonctionnement tubulaire pendant la thérapie.

Traitement par maribavir Posologie et administration pour le personnel infirmier

Pour des instructions détaillées, consultez le résumé des caractéristiques du produit en vous rendant sur les sites Web aux adresses suivantes

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/> (consulté le 25 octobre 2021).

Le maribavir inhibe la réplication de l'ADN, la maturation et la sortie nucléaire du virus selon un mécanisme d'action distinct. Il est administré sous forme de médicament oral à raison de 400 mg deux fois par jour. Dans l'essai de phase 3 Solstice, le maribavir s'est avéré supérieur

aux traitements antiviraux traditionnels chez les patients atteints de CMV réfractaire résistant après la greffe. Au moment de la rédaction, il s'agit d'un traitement expérimental en attente d'homologation (Marty 2021).

8.2.2 EBV

8.2.2.1 Introduction

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpès virus latent qui serait présent chez jusqu'à 95 % de la population adulte à l'âge de 40 ans. Il s'agit d'un virus de l'herpès virus humain 4 (HHV4) enveloppé et double brin. La primo-infection par l'EBV entraîne généralement une maladie de l'oropharynx légère et spontanément résolutive dans l'enfance et le syndrome clinique de mononucléose infectieuse chez l'adulte, et est souvent asymptomatique (Hamad et al. 2020).

Au cours de la primo-infection, une personne immunocompétente déclenchera une réponse vigoureuse. Une fois l'infection initiale éliminée, le génome linéaire de l'EBV devient circulaire, formant un épisode dans les lymphocytes B préférentiellement infectés et s'établissant comme une infection latente en attente de réactivation à vie (Hamad et al. 2020). Les agents antiviraux tels que le ganciclovir inhibent la réplication de l'ADN linéaire de l'EBV, mais sont inefficaces contre l'ADN épisomique. Ces médicaments ne parviennent donc pas à prévenir la prolifération des lymphocytes B et ne sont d'aucune utilité clinique dans les plans de traitement (Rasch et al. 2014).

La maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD-EBV) du virus d'Epstein-Barr résulte de la croissance des lymphocytes B infectés par l'EBV (qui sont normalement contrôlés par une réponse efficace des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à l'EBV) qui survient chez l'hôte immunodéprimé (Deeg et Socie 1998 ; Heslop 2009). PTLT est classée comme des lésions d'apparition précoce qui se développent dans l'année ou d'apparition tardive survenant plus d'un an après la greffe (Ibrahim et Naresh 2012).

8.2.2.2 Risque, présentation et manifestations

La maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD) est une maladie rare, mais potentiellement mortelle, avec une incidence de 0,5 à 17 %. Il existe plusieurs risques qui augmentent la probabilité de développer une PTLT-EBV. Il s'agit notamment d'un âge supérieur à 50 ans, d'une splénectomie,

d'un conditionnement à intensité réduite, d'une non-correspondance HLA, d'un donneur positif à l'EBV et d'un non appariement de la sérologie du patient receveur, d'une greffe de sang placentaire ou haplo-identique, de l'utilisation d'ATG ou d'alemtuzumab, d'une GvHD aiguë et d'une réactivation du CMV (Hamad et al. 2020).

Les manifestations cliniques de la PTLD varient considérablement et peuvent inclure des symptômes non spécifiques tels que fièvre, malaise, sueurs, perte de poids et, dans certains cas, un élargissement évident du tissu lymphoïde (Ibrahim et Naresh 2012).

La surveillance de la charge virale d'EBV par PCR dans le sang total est largement acceptée comme la méthode privilégiée de surveillance des patients (Hamad et al. 2020). La Conférence européenne sur les maladies infectieuses (European Conference on Infectious Diseases, ECIL-6) n'émet aucune recommandation spécifique. Cependant, les directives de l'ECIL recommandent de commencer la surveillance dans les 4 semaines suivant la greffe jusqu'à la reconstitution cellulaire, soit environ pendant 4 mois. Cela sera plus long chez les personnes ayant reçu de l'alemtuzumab ou de l'ATG et ayant reçu des greffes haplo-identiques ou ayant développé une GvHD (Styczynski et al. 2016). Il est présumé que l'EBV est transmis du donneur au receveur par le greffon à un moment d'immunosuppression considérable pour le receveur, ou le patient développe une primo-infection par l'EBV non liée au statut EBV du donneur. Il est donc conseillé si possible de choisir un donneur séronégatif si disponible. La réactivation est fréquente, mais n'entraîne pas toujours une maladie des organes cibles nécessitant un traitement (Styczynski et al. 2009).

8.2.2.3 Diagnostic

Le diagnostic pathologique de la PTLD est basé sur la classification de l'OMS et comprend quatre catégories principales. Il constitue la base des directives du BCSH du Royaume-Uni (Swerdlow et al. 2008) :

Lésions précoces	Présentent les caractéristiques lors de la biopsie d'une mononucléose infectieuse et d'une hyperplasie plasmocytaire. Ce sont les premiers signes dans le spectre du diagnostic de la PTLD
PTLD polymorphe	Comprend des lymphocytes de petite et moyenne taille et des cellules de Reed-Sternberg. La structure cellulaire sous-jacente est détruite et peut présenter des caractéristiques malignes

PTLD monomorphe	Comprend de grands lymphocytes et des plasmocytes d'aspect uniforme, la plupart étant des lymphocytes B avec une anomalie clonale
Lymphome de Hodgkin classique	Il s'agit d'une forme rare de PTLD généralement observée chez les patients ayant subi une greffe rénale

En pratique, une séparation claire entre les différents sous-types n'est pas toujours possible, Styczynski et al. (2009) ont publié des définitions de l'EBV qui sont couramment utilisées en Europe.

ADN de l'EBV - aémie	Détection de l'ADN de l'EBV dans le sang
Primo-infection à EBV	EBV détecté chez un patient précédemment séronégatif pour l'EBV
Maladie à EBV probable	Lymphadénopathie significative (ou autre maladie des organes cibles) avec une charge sanguine élevée d'EBV, en l'absence d'autres facteurs étiologiques ou de maladies établies
Maladie EBV avérée	PTLD ou autre maladie des organes cibles : EBV détecté à partir d'un organe par biopsie ou par d'autres procédures invasives avec un test de sensibilité et de spécificité appropriés, ainsi que des symptômes et/ou des signes de l'organe affecté

Un diagnostic précoce est important pour que le traitement puisse être instauré rapidement. Le nombre de copies ou le nombre logarithmique exact pour commencer la thérapie n'a pas encore été entièrement établi. L'action suite à une analyse de sang seule n'est pas indiquée et doit être mise en parallèle avec les symptômes cliniques tels que la fièvre et la lymphadénopathie et les études d'imagerie (Heslop 2009).

Quelle que soit la présentation du PTLD, maladie localisée ou disséminée, les tumeurs sont agressives et progressent rapidement et sont souvent mortelles si elles ne sont pas traitées en temps opportun (Deeg et Socie 1998).

8.2.2.4 Traitement

Retrait de l'immunosuppression en premier lieu pour permettre la récupération du système immunitaire de l'hôte pour contrôler le fonctionnement de la maladie chez 0 à 73 % des patients ; réponse extrêmement variable. Cela peut également présenter un risque considérable de rejet du greffon ou de GvHD. Une autre option consiste à passer d'un traitement par inhibiteur de la calcineurine à un traitement par inhibiteur de m-TOR. Si les patients sont toujours positifs,

le traitement par anticorps monoclonal anti-rituximab (anti-CD20) une fois qu'une TDM et, si possible, une biopsie ont été réalisées (Hamad et al. 2020).

Il a été démontré que le rituximab améliore l'évolution lorsqu'il est instauré précocement, car il cible les antigènes de surface spécifiques des lymphocytes B présents sur les cellules malignes transformées par l'EBV. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain anti-CD20. Comme les cellules CD20 sont exprimées non seulement sur les cellules malignes, les cellules B normales sont détruites chez un patient qui sera déjà immunocompromis et peut entraîner d'autres infections virales. L'effet du rituximab sur le compartiment des lymphocytes B peut durer jusqu'à 6 mois après le traitement et doit donc être utilisé avec prudence et sous surveillance stricte dans les centres spécialisés. Les taux de réponse rapportés pour le rituximab utilisé seul sont de 60 à 80 %.

La thérapie par transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques antiviraux (CTL) est utilisée depuis plusieurs années et montre de bonnes réponses autour de 60 %. Des essais sont en cours pour étudier cela de manière plus approfondie, tels que III MATCH. L'absence de réponse à l'élimination de l'immunosuppression et du rituximab en monothérapie ainsi que l'échec de l'immunothérapie cellulaire adoptive conduit à l'option de la chimiothérapie sous forme de CHOP (cyclo-phosphamide, doxorubicine, vincristine et pred-nisolone), bien que cela soit associé à une mortalité de 27 % dans ce contexte (Hamad et al. 2020 ; Rasch et al. 2014).

8.2.3 HHV6

8.2.3.1 Introduction

Il existe deux espèces de virus de l'herpès humain, HHV6, A et B. Le virus herpès humain 6B (HHV6) est un virus ubiquitaire, et plus de 90 % de la population âgée de plus de 2 ans sont séropositifs, car il est facilement transmis d'une personne à l'autre par le biais de la salive (Ward et al. 2019). Contrairement aux autres virus, le HHV6B peut s'intégrer aux chromosomes comme mécanisme de latence. Il en résulte une affection héréditaire appelée HHV-6 intégré dans les chromosomes (ici HHV6-6). Presque toutes les réactions HHV6 post-greffe allogénique sont de type B (Hill 2019).

8.2.3.2 Présentation

HHV6B peut être associé au développement d'une encéphalite (Ward et al. 2019). Sur le plan clinique, les patients présentent, 2 à 6 semaines après l'allogreffe, un délire, une amnésie, une confusion, une ataxie et des convulsions. Au cours du processus de greffe, l'HHV6 a été cité par Zerr et al. (2005) comme entraînant un retard de la prise de greffe avec jusqu'à 60 % de besoins en plaquettes en plus chez ceux qui deviennent positifs.

8.2.3.3 Diagnostic

Le diagnostic est posé à partir de tests PCR chez les patients symptomatiques. À l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, on note des lésions hyperintenses, appelées encéphalite limbique aiguë post-greffe (Post-Transplant Acute Limbic Encephalitis, PALE). Lors de l'examen du liquide céphalorachidien (LCR), l'ADN HHV6 est observé (Ward et al. 2019).

8.2.3.4 Traitement

Le foscarnet et le ganciclovir sont les traitements recommandés et doivent être instaurés dès que possible après des symptômes évocateurs d'HHV6 (Hill 2019).

8.2.4 Virus varicelle-zona

8.2.4.1 Introduction

L'infection par le virus varicelle-zona (VZV), ou varicelle, est généralement une maladie infantile, et la transmission se fait soit par inhalation de sécrétions respiratoires, soit par contact physique direct. Après l'exposition, le virus reste latent dans le ganglion de la racine dorsale, et lorsqu'il se réactive, il est appelé « zona » ou infection à herpès zoster. Le zona est un groupe de lésions vésiculaires douloureuses pouvant affecter plusieurs dermatomes chez les personnes immunocompétentes. Dans le cadre de la greffe de CSH allogénique, le VZV comporte un risque majeur de morbidité et de mortalité, 18 à 52 % des patients présentant une infection cliniquement apparente liée à la réactivation du virus latent ; cependant, avec l'utilisation d'aciclovir, ce nombre a diminué (Thomson et al. 2005). Les complications telles que la névralgie post-zostérienne, la cicatrisation de la peau et l'infection bactérienne surajoutée sont des facteurs de morbidité (Steer et al. 2000 ; Boeckh et al. 2006).

8.2.4.2 Facteurs de risque

Tous les patients ayant reçu une greffe de CSH doivent recevoir une prophylaxie par aciclovir ou valaciclovir par voie orale pour le VZV pendant 6 mois à 1 an (selon la politique locale) ou jusqu'à ce que l'immunosuppression soit interrompue (Kanda et al. 2001). La transmission du VZV est difficile à prévenir car la période précédant les symptômes où une personne est contagieuse peut aller jusqu'à 48 h avant l'apparition d'une éruption cutanée. La période d'incubation varie de 10 à 21 jours, et une personne reste contagieuse jusqu'à ce que toutes les vésicules se soient recouvertes de croûtes. Si le patient immunodéprimé est en contact avec une personne infectée par le VZV (varicelle ou zona), il présente un risque significatif de développer lui-même la varicelle et nécessitera une action rapide de la part de l'équipe de greffe (Styczynski et al. 2009).

La greffe de CSH détruira probablement toute immunité antérieure au VZV. Il est conseillé de vacciner les proches, en particulier les enfants, pour réduire le risque.

8.2.4.3 Présentation

L'infection par le VZV survient chez 40 à 50 % des patients si la prophylaxie est arrêtée à 6 à 12 mois, avec un pic d'incidence autour de 5 mois et une propagation de 2 à 10 mois, survenant généralement dans les 5 semaines suivant l'arrêt de la prophylaxie orale (Steer et al. 2000). Les facteurs de risque comprennent les donneurs non apparentés, le conditionnement pré-greffe myéloablatif, la GvHD et l'utilisation de corticoïdes systémiques. L'éruption cutanée peut s'étendre à plus de 1 à 3 dermatomes chez les patients atteints de dissémination viscérale et est plus difficile à traiter.

8.2.4.4 Diagnostic

La meilleure méthode pour diagnostiquer le VZV est l'utilisation d'une PCR d'un échantillon de sang ou d'une lame de verre mise en contact avec une vésicule, car l'ADN est hautement spécifique et sensible.

8.2.4.5 Traitement

Un traitement par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir (analogues nucléosidiques qui interfèrent avec l'activité de la thymidine kinase virale) à haute dose peut être utilisé.

Après le traitement pour le VZV, il est conseillé de reprendre l'aciclovir en prophylaxie si celui-ci a déjà été arrêté. La durée de la prophylaxie

doit être déterminée par la politique locale et peut aller de 1 an à vie.

8.2.4.6 Vaccination

Shingrix peut être utilisé chez les patients immunocompétents après la greffe et âgés de plus de 50 ans. Il s'agit d'un vaccin non vivant administré en deux doses, à 2 mois d'intervalle (Kamboj et Shah 2019). Il existe un vaccin recombinant contre le zona (RZV) non vivant avec adjuvant qui a été développé pour prévenir le zona, mais il n'existe aucune recommandation d'utilisation chez les patients allogéniques (Baumrin et al. 2021). Les directives de l'EBMT de 2005 et de l'étude CIBMTR en 2009 autorisent l'utilisation d'un vaccin vivant contre la varicelle dans des groupes de patients sélectionnés à partir de 24 mois après la greffe de CSH (Chou et al. 2011).

8.2.5 Hépatite B

8.2.5.1 Contexte

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN classé dans la famille des hépadnavirus. Les patients infectés par le VHB avant la greffe présentent un risque plus élevé (70 à 86 %) de réactivation du VHB 5 ans après la greffe de CSH. Une immunisation active des donneurs et une vaccination précoce post-greffe des receveurs ont été suggérées pour éviter la réactivation du VHB. Les donneurs doivent recevoir de manière optimale plus d'une vaccination, une dose d'Ag plutôt élevée et un vaccin hautement immunogène (Lindemann et al. 2016).

L'utilisation de la chimiothérapie et de l'immunosuppression peut réactiver l'hépatite B latente. En outre, l'infection ou la réactivation du VHB contribue à la morbidité et à la mortalité hépatiques ; elle survient chez 21 à 53 % des patients. La greffe de patients VHB négatifs avec cellules souches provenant d'un donneur infecté (AgHBs positif) est associée à un risque élevé de transmission ; certains patients développent une hépatite B chronique. Les donneurs présentant un VHB actif (détection de l'ADN) doivent recevoir, si possible, un traitement antiviral (Ullmann et al. 2016).

8.2.5.2 Caractéristiques cliniques

Après la greffe au moment de la reconstitution immunitaire ou pendant la réduction des médicaments immunosuppresseurs, il y a une augmentation des taux sériques d'aspartate

aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT). Les autres symptômes cliniques sont une jaunisse et une insuffisance hépatique fulminante dues au VHB (mortalité liée au foie) (Lau et al. 2003).

8.2.5.3 Traitement

La lamivudine (100 mg/jour) est une thérapie antivirale de premier choix pour le traitement, qui doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs (Tomblin et al. 2009).

8.2.5.4 Prévention

Les patients qui subissent une greffe de CSH pour une tumeur maligne hématologique constituent une population à risque en raison de l'immunosuppression prolongée après la chimiothérapie de conditionnement.

Les médicaments antiviraux analogues nucléosidiques lamivudine, adéfovir, telbivudine, entécavir et ténofovir peuvent tous être utiles dans la prévention de la réactivation du VHB chez ces patients. La majorité des rapports décrivent l'utilisation de lamivudine ou d'entécavir, et les deux médicaments semblent réduire l'incidence de la réactivation du VHB. Cependant, l'entécavir (et potentiellement le ténofovir) peut être supérieur à la lamivudine en raison d'une suppression virale plus puissante et d'un risque plus faible de résistance antivirale.

Une prophylaxie de la réactivation du VHB par des analogues nucléosidiques antiviraux doit être instaurée chez les personnes sensibles avant l'instauration de la chimiothérapie (Pattullo 2016).

8.2.6 Hépatite C

8.2.6.1 Contexte

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN double brin classé dans la famille des Flaviviridae. Six génotypes majeurs ont été identifiés, du HCV1 au HCV6. Il peut être responsable de plusieurs complications systémiques. Les manifestations extra-hépatiques comprennent la vascularite, la fatigue, la cryoglobulinémie et les troubles auto-immuns. La répllication du VHC est significativement augmentée par l'immunosuppression et peut provoquer un effet cytopathique direct dans les cellules infectées. L'identification de l'infection par le VHC avant la greffe semble cliniquement pertinente. Le fait d'être infecté par le VHC a été indiqué comme un facteur de risque indépendant de maladie

veino-occlusive (MVO) hépatique post-greffe. La réactivation d'une infection chronique par le VHC après diminution progressive de la thérapie immunosuppressive peut parfois entraîner une insuffisance hépatique fulminante (Locasciulli et al. 2009).

8.2.6.2 Caractéristiques cliniques

Le VHC a un impact négatif sur la récupération plaquettaire, la mortalité sans rechute et la survie globale. Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), la GvHD hépatique et les problèmes hépatiques sont plus susceptibles d'être graves et mortels chez les receveurs du VHC. L'infection par le VHC avant la greffe est associée à un taux inférieur de récupération plaquettaire. (Nakasone et al. 2013).

8.2.6.3 Traitement

Tous les receveurs de greffe de CSH infectés par le VHC doivent être évalués pour la thérapie anti-VHC avant le début du traitement de conditionnement pré-greffe. Dans la mesure du possible, les candidats à une greffe de CSH infectés par le VHC doivent commencer et terminer la thérapie anti-VHC avant la greffe. S'il est impératif pour les oncologues de passer rapidement à la greffe, une thérapie par des agents antiviraux à action directe (AAD) devrait être capable d'éliminer le VHC extrahépatique des donneurs plus rapidement que l'interféron et la ribavirine.

Le traitement de l'infection par le VHC post-greffe doit être un élément à prendre en compte en urgence pour les patients atteints d'un VHC cholestatique fibrosant, les patients atteints d'une cirrhose dont l'état se détériore et les patients ayant reçu une greffe de CSH pour des troubles lymphoprolifératifs liés au VHC. Une fois la thérapie anti-VHC instaurée, l'interruption du traitement n'est pas recommandée, car elle est associée à un risque accru d'échec du traitement.

8.2.6.4 Prévention

Il n'existe pas de vaccination contre le VHC. Cependant, pour prévenir la complication de la co-infection, les personnes atteintes d'hépatite C doivent être vaccinées contre les hépatites A et B. Des précautions standard sont recommandées pour la prise en charge et le traitement de tous les patients (ASHM 2012).

Les donneurs infectés par le VHC doivent être évalués pour la thérapie anti-VHC et traités avant le prélèvement de cellules, afin de prévenir la

Tableau 8.1 Manifestations extrahépatiques de l'hépatite E aiguë et chronique

Systémique	Système neurologique	Système hématologique	Autres organes
Malaise/léthargie	Syndrome de Guillain-Barré	Thrombocytopénie	Pancréatite aiguë
Nausées/vomissements	Névríte brachiale	Lymphopénie	Arthrite
Douleur abdominale	Myélite transverse	Immunoglobuline monoclonale	Thyroïdite auto-immune
Perte d'appétit	Paralysie de Bell		
Fièvre			
Perte de poids			
Myalgie	Névríte vestibulaire		

transmission du VHC aux receveurs non infectés (Torres et al. 2015).

8.2.7 Hépatite E

8.2.7.1 Contexte

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN simple brin non enveloppé. Dans les zones où l'hygiène est mauvaise, les VHE 1 et 2 se propagent par voie orofécale entre les humains, généralement par l'intermédiaire d'eau contaminée. Dans les pays développés, le VHE 3 et le VHE 4 sont transmis à partir de réservoirs animaux. En Europe occidentale, la chaîne alimentaire est la principale source d'infection (Marano et al. 2015).

Il existe deux types d'infections : aiguës et chroniques.

Aiguë

L'infection à VHE aiguë est principalement causée par les génotypes 3 et 4. Une jaunisse survient chez environ 75 % des patients.

Chronique

Aucune étude n'a évalué la prévalence ou l'incidence de l'infection par le VHE chez les patients hématologiques recevant une chimiothérapie. Un petit nombre d'entre eux se sont avérés être atteints d'une infection chronique par le VHE et comprennent un patient atteint de leucémie à tricholeucocytes non traitée, un patient atteint de lymphopénie CD4 T idiopathique et des patients traités pour un lymphome, une leucémie myélomonocytaire chronique et une leucémie lymphocytaire chronique à cellules B. (Kamar et al. 2014).

8.2.7.2 Caractéristiques cliniques et pays en voie de développement

La période d'incubation varie entre 2 et 6 semaines ; le symptôme le plus fréquent du VHE est la jaunisse (fréquence de 40 %). Les manifestations

extrahépatiques de l'hépatite E aiguë et chronique impliquent les systèmes et organes suivants (Dalton et al. 2015) (Tableau 8.1).

8.2.7.3 Traitement

Chez les patients hématologiques, de l'interféron pégylé seul et de la ribavirine seule pendant 3 mois ont été utilisés (Kamar et al. 2014).

8.2.7.4 Prévention

Les patients immunodéprimés doivent faire l'objet d'un dépistage des anticorps anti-VHE et de l'ARN, non seulement avant la greffe, mais également après la greffe et pendant les épisodes d'anomalies des enzymes hépatiques (De Keukeleire et Reynders 2015).

8.3 Adénovirus

8.3.1 Introduction

L'adénovirus (ADV) est un virus à ADN double brin ubiquitaire non enveloppé. Il comporte actuellement plus de 100 sérotypes et est divisé en six sous-groupes A à G (Lion 2019). L'adénovirus est plus répandu chez les enfants, mais il devient plus prévalent chez les adultes dans la population greffée.

8.3.2 Facteurs de risque

L'adénovirus se transmet par aérosolisation ou par voie féco-orale, environ 80 % des enfants âgés de 1 à 5 ans étant séropositifs. Les facteurs de risque comprennent le donneur non compatible ou non apparenté, la GvHD aiguë et l'isolement de l'ADV à partir de plusieurs sites (Ljungman et al. 2003).

8.3.3 Présentation

Chez les personnes en bonne santé, l'infection se résorbe spontanément, provoquant une conjonctivite et des infections des voies

respiratoires supérieures, des voies urinaires ou gastro-intestinales, et reste latente dans les lymphocytes après l'exposition. Chakrabarti et al. (2002) rapportent une incidence de 5 à 29 % d'ADV après une greffe de CSH allogénique. L'occurrence post-greffe peut être associée à des manifestations cliniques mettant en jeu le pronostic vital, une défaillance multiviscérale entraînant le décès (Lion 2019).

8.3.4 Diagnostic

Les échantillons prélevés dans les sécrétions nasopharyngées, rectales et cornéennes, les urines et les tissus de biopsie non fixés peuvent être examinés par PCR pour évaluer la charge virale. Un faible taux d'infection par ADV n'entraîne pas une mortalité élevée. Cependant, les patients qui développent une maladie invasive, telle qu'une colite à ADV, ont une mortalité significative de 20 à 80 % (Robin et al. 2007).

8.3.5 Traitement

Si possible, la thérapie immunosuppressive doit être réduite progressivement en tant que première étape (Lion 2019). Le cidofovir est un traitement de première intention et un analogue nucléotidique monophosphate de la cytosine. Le cidofovir inhibe l'ADN polymérase virale et a une faible biodisponibilité, 90 % du médicament étant excrété dans l'urine. Les patients nécessitent une hyperhydratation et l'administration de probénécide par voie orale avant, pendant et après le cidofovir pour protéger les néphrons.

8.4 Coronavirus

Les coronavirus (CoV) provoquent principalement des infections enzootiques chez les oiseaux et les mammifères. Les êtres humains ont été infectés au cours des dernières décennies. Il y a eu une épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003 avec 8 000 cas et 700 décès. Puis, en 2012, en Arabie saoudite, il y a eu une épidémie de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) qui a également provoqué huit-cents décès. Ces deux infections se sont avérées mortelles lorsqu'elles ont traversé la barrière de l'espèce et infectées l'homme (Schoeman et Fielding 2019).

L'infection chez l'homme provoque des maladies à des degrés variables, allant des infections des voies respiratoires supérieures aux infections des voies respiratoires inférieures qui entraînent des symptômes de rhume, de bronchite, de pneumonie et même de SRAS (Schoeman et Fielding 2019).

8.4.1 Virus SARS-Cov-2

8.4.1.1 Introduction

Un nouveau coronavirus *SARS-CoV-2* a été signalé pour la première fois le 1er décembre 2019 à Wuhan en Chine et s'est propagé dans le monde entier. L'épidémie était possiblement liée à une transmission zoonotique sur un large marché de fruits de mer et est également associée à un syndrome respiratoire aigu sévère causé par les chauves-souris (Fei Zhou et al. 2020). C'est l'agent responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (Orchard et al. 2021). Au 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré une pandémie de SARS-CoV-2 (Directeur général de l'OMS 2020). La plupart des pays ont imposé des restrictions dans la vie quotidienne (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque comprennent l'âge avancé, la privation et le fait d'appartenir à des groupes minoritaires noirs et asiatiques. Les comorbidités telles que l'obésité, le diabète, le cancer et l'asthme mal contrôlé étaient associées à un risque accru de décès (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.3 Présentation

La transmission se fait par voie interhumaine, par aérosols respiratoires, par contact humain direct et par fomites. Il existe un tableau clinique étendu, allant de l'asymptomatique au décès (Fei Zhou et al. 2020). Les estimations du nombre de reproduction de base [R] étaient initialement comprises entre 2 et 3, bien qu'une estimation récente ait atteint 5,7 (Orchard et al. 2021). Dans les efforts visant à réduire l'infection, des mesures utilisant la surveillance active, la distanciation physique, la quarantaine précoce et le suivi des contacts ont été utilisées pour réduire et renforcer l'effet dans le monde entier, idéalement l'évitement en premier lieu était la stratégie la plus efficace. Le délai entre l'exposition et l'apparition de symptômes allait de 2 à 14 jours (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.4 Diagnostic

En général, les symptômes surviennent dans les 5 à 6 jours (période d'inclusion) suivant l'exposition, bien qu'environ 20 % des patients restent asymptomatiques tout au long de l'infection (NHS England Green Book 2021). Les personnes présentant des symptômes évocateurs de la COVID-19 nécessitent de réaliser un test par PCR conformément aux directives nationales. L'isolement et l'utilisation d'EPI sont nécessaires jusqu'à ce que le résultat du test soit connu (Orchard et al. 2021). De nombreuses personnes sont susceptibles de présenter des symptômes légers et peuvent être asymptomatiques au moment du diagnostic. Les symptômes comprennent une nouvelle apparition de toux et de fièvre, des maux de tête, une perte de l'odorat, une obstruction nasale, une léthargie, une myalgie, un dysfonctionnement du goût, un mal de gorge, une diarrhée, des vomissements et une confusion.

8.4.1.5 Traitement

Aucun médicament antiviral n'a jusqu'à présent démontré un impact sur le taux de mortalité après plusieurs essais dans le monde. Une mortalité plus faible a été observée chez les patients recevant des corticoïdes (Ljungman et al. 2020). Les soins de support de l'équipe pluridisciplinaire élargie sont d'une importance capitale.

Il existe plusieurs vaccins ciblant la protéine S autorisée à l'utilisation ; deux utilisent une plateforme à ARNm (vaccin à ARNm contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech BNT162b2 ou Comirnaty® et le vaccin à ARNm de Moderna mRNA-1273 contre la COVID-19 ou Spikevax®) et deux utilisent un vecteur adénoviral (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca/Vaxzevria® et vaccin contre la COVID-19 de Janssen, Ad26COV2-S [recombinant]). Aucune des études n'a inclus de receveurs de greffe de CSH ou de CAR-T (BSBMT 2021).

Le NHS d'Angleterre a collaboré avec la Société britannique de greffe de sang et de moelle osseuse et de thérapie cellulaire (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cell Therapy, BBSMTCT) et Anthony Nolan pour s'assurer que ceux qui ont reçu une greffe de CSH ou une thérapie cellulaire par CAR-T se voient proposer une revaccination contre la COVID-19. Chez les patients qui reçoivent une greffe de CSH ou une thérapie cellulaire par CAR-T, tous les anticorps protecteurs de l'exposition ou de

la vaccination avant la greffe sont susceptibles d'être perdus et on ne sait pas avec certitude si le receveur acquiert l'immunité du donneur. Toute vaccination antérieure contre la COVID-19 doit être considérée comme n'étant plus d'actualité et il est recommandé que la personne soit à nouveau vaccinée comme si elle n'avait jamais reçu de vaccin contre la COVID-19. Les patients qui doivent recevoir une troisième dose primaire sont les patients dans les 24 mois suivant la greffe au moment de leur première ou deuxième dose, idéalement au moins 8 semaines après la deuxième dose. Les patients dont la greffe date d'il y a plus de 24 mois doivent recevoir une dose de rappel au plus tôt 6 mois après la fin de la dose primaire (EBMT 2021 ; NHS England Green Book 2021).

En décembre 2021, deux nouveaux agents destinés à la prise en charge des patients non hospitalisés utilisant des anticorps monoclonaux neutralisants ou des antiviraux chez les adultes et les enfants âgés de > 12 ans ont été commercialisés. Les données ont montré que le sotrovimab administré à des patients non hospitalisés atteints d'une maladie légère à modérée et présentant au moins un facteur de risque entraînait une réduction du risque relatif d'hospitalisation ou de décès de 85 % (Gupta et al. 2021). MOVE-OUT, un essai de phase 3 de Merck et Ridgeback (2021) a également révélé une réduction de 30 % du risque relatif du critère d'évaluation principal composite d'hospitalisation ou de décès au jour 29. Le sotrovimab, un AcM neutralisant qui bloque l'entrée virale dans les cellules saines et élimine les cellules infectées, est administré par voie intraveineuse (500 mg une seule fois) et le molnupiravir (800 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours), une thérapie antivirale est administré par voie orale si le sotrovimab est contre-indiqué ou impossible. Les critères d'inclusion sont l'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par PCR dans les 5 jours. Apparition de symptômes de COVID-19 au cours des 5 derniers jours et membre du groupe de risque le plus élevé. Ce groupe de risque comprend les patients autologues, allogéniques et receveurs de CAR-T. Les critères d'exclusion sont que le patient nécessiterait une hospitalisation pour son infection, ou un nouveau besoin en oxygène d'appoint spécifiquement pour la prise en charge des symptômes de COVID-19. Les enfants de moins de 12 ans et de moins de 40 kg sont également exclus (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.6 Implication pour le personnel infirmier

À l'échelle mondiale, on compte 43,5 millions de professionnels de la santé (PS), dont 2 millions sont des infirmières (Organisation mondiale de la Santé 2020).

Pendant la période de pandémie, les PS ont subi un stress physique et émotionnel. Le diagnostic comprenait une détresse morale (Turale et al. 2020), de l'anxiété, une dépression et un trouble de stress post-traumatique (TSPT) (Morley et al. 2020). Ces affections nécessitaient un soutien psychologique, émotionnel et physique. Par ailleurs, la réaffectation du personnel a augmenté l'état d'anxiété, potentiellement en raison du manque de familiarité dans le nouveau rôle (Centers for Disease Control and Prevention 2020). Ces facteurs peuvent entraîner la suppression du processus naturel de deuil et de perte et, à long terme, peuvent conduire à un épuisement professionnel plus rapide (Ayane 2020).

Pendant cette période, le Code de déontologie international (ICN 2012) stipule que, au sein du personnel infirmier,

il existe un respect des droits de l'homme, y compris des droits culturels, du droit à la vie et au choix, de la dignité et du traitement avec respect (Turale et al. 2020)

Les PS essayent d'équilibrer leurs obligations de bienfaisance et de devoir de soins envers les patients, d'une part, et leurs droits et responsabilités de remédier aux insuffisances de leurs systèmes de santé, d'autre part, tout en respectant leurs droits et devoir de se protéger et de protéger leurs proches (Morley et al. 2020).

Le personnel infirmier est également une préoccupation critique pendant une pandémie. Bien qu'il soit nécessaire d'être spécifique au contexte et flexible en raison de l'impossibilité de prédire exactement le nombre d'infirmières qui pourraient être malade ou qui devraient être mises en quarantaine, il existe très peu de directives concernant les niveaux de personnel optimaux ou minimum pour les phases de préparation, pour l'initiation du triage ou pour la fourniture adéquate de soins de crise (Morley et al. 2020). Le résultat pour le patient est directement lié aux niveaux de dotation en personnel infirmier (Aiken 2011, 2017).

Les systèmes de santé et les réponses politiques au COVID-19 évoluent rapidement, le personnel infirmier et d'autres PS jouent un rôle important, en adoptant une approche

proactive avec des équipes multidisciplinaires pour participer à la planification de la pandémie au sein de leurs organisations de santé. Il est essentiel que le personnel infirmier examine et suive régulièrement les recommandations institutionnelles, de l'université spécialisée, de l'État et du gouvernement. Les mesures doivent faire l'objet d'un examen continu qui reflétera les politiques organisationnelles, locales, étatiques et nationales (y compris les critères de dépistage de la COVID-19, d'auto-isollement, de distanciation sociale, de quarantaine et d'équipement de protection individuelle [EPI]) (Paterson et al. 2020 ; Tableau 8.2).

L'avènement de la pandémie a surpris de nombreuses personnes non préparées au niveau organisationnel, mais malgré cela, la prise en charge des patients a été optimale pendant cette période, par une réorganisation des activités et une gestion des ressources disponibles.

Il existe d'importantes opportunités d'apprendre de cette situation pandémique, en commençant par l'amélioration des pratiques en matière de soins infirmiers et la contribution à la prise de politiques par le biais de recherches factuelles et de stratégies d'autonomisation. Nous avons également « besoin d'améliorer la compréhension des attentes justifiées sur le plan éthique concernant ce que le public, les employeurs et les collègues peuvent raisonnablement attendre des infirmières lors d'urgences de santé publique ». Les infirmières continueront d'avoir besoin de courage moral et d'une résilience solides pour travailler pendant cette pandémie de COVID-19, dans les hôpitaux, les cliniques, les maisons de soins et les communautés du monde entier, et à travers les frontières et les cultures (Turale et al. 2020).

Au moment de la rédaction, le SARS-CoV-2 reste un problème important. Tous les patients sont sélectionnés avant leur admission, les pratiques locales peuvent différer selon les délais exacts. Si un patient est positif pour la PCR, la greffe sera mise en attente même si elle est asymptomatique. Dans la population générale, l'infection est considérée comme non contagieuse après 10 jours. Les recommandations du CDC aux États-Unis suggèrent que les patients peuvent continuer à produire un SARS-CoV-2 apte à la réplication au-delà de 20 jours et recommandent une stratégie basée sur des tests pour la prise en charge, y compris deux tests négatifs à au moins 24 heures d'intervalle après la résolution des symptômes depuis au moins

Tableau 8.2 Recommandations relatives aux EPI de Paterson et al. (2020)

Recommandations intermédiaires de la Société des soins infirmiers en oncologie (Oncology Nursing Society, ONS) pour l'utilisation des EPI pendant la prestation des soins et l'administration de médicaments anticancéreux dangereux

EPI	Recommandation ONS	Recommandation intermédiaire COVID-19
Tenues	Poly-revêtement jetable	Tenue jetable standard (résistante à l'eau) Tenue en tissu (lavée dans les installations)*
Masques	Masque avec protection du visage et des yeux requis uniquement si des éclaboussures sont probables et pour le nettoyage des déversements	Les masques N95 doivent être réservés pour les patients symptomatiques ou positifs pour la COVID-19, en cas de déversements dangereux et lors de l'utilisation d'appareils respiratoires à épuration d'air en poudre (PAPR)
Protection des yeux	Masque avec protection oculaire ou lunettes de protection si des éclaboussures sont probables et pour le nettoyage des déversements	Appareils respiratoires à épuration d'air complets ou PAPR
Gants	Doublets gants éprouvés pour chimiothérapie	Gants simples éprouvés pour chimiothérapie, double gants standard pour examen ou gants simples standard pour examen
Couvre-chaussures	Utilisation dans les zones de préparation	Chaussures lavables uniquement
Manipulation sûre des médicaments dangereux selon le NIOSH	Blouse en polyester enduite et doubles gants éprouvés pour chimiothérapie (usage unique pour chimiothérapie à suspendre ou décrocher)	Utilisez une blouse par patient - accrochez la blouse à l'envers près du patient et loin des surfaces entre les utilisations Une infirmière effectue tous les démontages de la chimiothérapie Utilisez uniquement des gants (pas de blouse) pour les médicaments à plus faible risque

* Pour le contrôle des infections et les médicaments non dangereux.

Reproduit à partir de Seminars in Oncology Nursing, volume 36, numéro 3, C. Paterson, et al. Oncology Nursing During a Pandemic: Critical Reflections in the Context of COVID-19, 151028, Copyright 2020, avec l'autorisation d'Elsevier

24 heures et l'amélioration des autres symptômes et, si un patient a été constamment positif à la PCR au-delà de 30 jours, envisager des tests supplémentaires (EBMT 2021).

8.5 Complications respiratoires

Les complications pulmonaires sont une cause majeure de complications post-greffe et de décès chez les receveurs de greffe de CSH (Alsharif 2009 ; Roychowdhury et al. 2005). Les complications pulmonaires post-greffe sont classées comme infectieuses ou non infectieuses. Le taux de complications est significativement plus faible chez les receveurs d'autogreffe que chez les receveurs d'allogreffe. Cela est dû à l'absence de risque de GvHD dans les greffes autologues, à l'utilisation peu fréquente de médicaments immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et à l'absence de radiothérapie dans le schéma conditionnement pré-greffe (Ho et al. 2001 ; Kotloff et al. 2004). Les méthodes que les professionnels de santé peuvent utiliser pour améliorer les résultats des patients chez les receveurs autologues et allogéniques comprennent la sensibilisation clinique, l'amélioration des diagnostics, le raccourcissement du délai d'intervention médicale et la poursuite de la recherche multidisciplinaire (Stephens 2013). Le spectre des complications pulmonaires chez les receveurs de greffes va continuer à changer, en partie en raison des progrès rapides dans les soins de support, de l'âge croissant des receveurs de greffes, des nouveaux agents antiviraux

et antifongiques et de l'utilisation croissante d'antibiotiques prophylactiques à large spectre post-greffe (Sharma et al. 2005). Cependant, la véritable clé de la réduction de la morbidité et de la mortalité dans les populations de patients adultes et pédiatriques ayant reçu une greffe de CSH reste dans les techniques de diagnostic efficaces (Stephens 2013).

Les infections pulmonaires sont la principale cause de morbidité infectieuse post-greffe de CSH et ont été rapportées chez la plupart des patients receveurs, avec un taux de mortalité de 20 % (Cooke et al. 2008 ; Zuccotti et al. 2005). La principale cause d'infection est le statut immunodéprimé sévère des patients issus du processus pathologique (malin ou non malin), des schémas de conditionnement pré-greffe (non myéloablatif et myéloablatif) et de la prophylaxie immunosuppressive pour prévenir et traiter la GvHD. Une étude menée par Escuissato et al. (2005) a examiné les résultats des TDM de patients greffés et a révélé que, chez les receveurs post-greffe, les infections virales (51 %) étaient les plus fréquentes, suivies des infections bactériennes (23 %), des infections fongiques (19 %) et des infections à protozoaires (moins de 1 %). Dans 5 % des cas examinés, les patients présentaient au moins deux agents infectieux en concomitance.

8.5.1 Apparition typique de complications pulmonaires après une greffe de cellules souches

Apparition typique de complications pulmonaires après une greffe de CSH divisée en trois stades

Jour 0 à jour 30	
Infections et complications liées au schéma de conditionnement pré-greffe et à la neutropénie	<p>Œdème pulmonaire Épanchement pleural Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion Syndrome de pneumopathie idiopathique Syndrome de prise de greffe Hémorragie alvéolaire diffuse Candidose aspergillaire (sepsis à <i>Candida</i>) et candidose (infections générales à <i>Candida</i>) Virus respiratoires—virus respiratoire syncytial, parainfluenza, bactériémies d'origine gastro-intestinale Infections liées aux cathéters veineux centraux Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) Toxicité pulmonaire associée à la chimiothérapie</p>
Jour 31 à jour 100	
Infections et complications opportunistes classiques	<p>Maladie veino-occlusive pulmonaire (due au syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique) Hémorragie alvéolaire diffuse Cytomégalovirus Aspergillose Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> Virus respiratoires— Virus respiratoire syncytial, parainfluenza, grippe Toxoplasmose SDRA Syndrome de pneumopathie idiopathique Toxicité pulmonaire associée à la chimiothérapie</p>
Au-delà du Jour 100	
Infections par des organismes encapsulés	<p>Aspergillose Virus respiratoires— Virus respiratoire syncytial, parainfluenza, virus de la grippe Varicella zoster Cytomégalovirus Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> Syndrome lymphoprolifératif post-greffe Pneumonie SDRA Bronchiolite oblitérante Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée Toxicité pulmonaire associée à la chimiothérapie</p>

sur la base des informations d'Antin and Raley (2009), Camus et Costabel (2005), Coomes et al. (2010), Polovich et al. (2009) et Soubani et Pandya (2010)

8.5.2 Diagnostics

Les techniques de diagnostic de la maladie pulmonaire chez les patients ayant subi une greffe de CSH sont similaires à celles des patients non greffés. La radiographie thoracique et la tomodensitométrie (TDM) thoracique restent les options les plus populaires et les moins invasives. Les TDM sont particulièrement utiles par rapport aux radiographies bidimensionnelles, car elles peuvent exposer des modifications aiguës et chroniques du parenchyme pulmonaire. Les TDM respiratoires impliquent de prendre des images de coupes transversales de tissu pulmonaire en utilisant une reconstruction à haute fréquence spéciale pendant l'inspiration et l'expiration (Stephens 2013).

Des changements tels que nodules, « blancs » et un aspect « en verre dépoli » incitent le médecin et le personnel de radiologie à envisager des diagnostics complémentaires (Truong et al. 2010). Cela pourrait inclure le recueil d'échantillons d'expectorations, une bronchoscopie avec ou sans lavage broncho-alvéolaire (LBA), une biopsie pulmonaire ouverte et une biopsie à l'aiguille (Kaplan et al. 2011 ; Truong et al. 2010).

Les échantillons d'expectorations peuvent être prélevés par le personnel infirmier, les médecins ou les thérapeutes respiratoires conformément aux protocoles du programme de greffe. La détection du virus respiratoire dépend fortement du type d'échantillon prélevé, du moment du prélèvement après l'apparition des symptômes cliniques, de l'âge du patient et du transport et de la conservation de l'échantillon avant le test. Plusieurs échantillons différents des voies respiratoires supérieures sont applicables pour l'analyse, y compris les lavages nasopharyngés (NP), les aspirations NP et les écouvillons NP placés dans des milieux de transport de virus (Specter 2009 ; Storch 2000). Les expectorations en début de matinée ou après une procédure respiratoire peuvent être les plus faciles à produire pour le patient en raison de l'accumulation naturelle de sécrétions à ces moments-là. Environ 15 ml d'expectorations sont généralement nécessaires pour une analyse biologique adéquate (Murray et al. 2010). Les expectorations peuvent également être recueillies

Tableau 8.3 Autres virus responsables d'infections chez les patients ayant reçu une greffe de CSH allogénique

Rhinovirus	Le rôle du traitement est limité par le manque d'agents et d'essais contrôlés randomisés
Grippe	Oseltamivir +/- zanamivir (la recherche et certaines régions européennes limitées utilisent le péramivir IV, le favipiravir)
Virus respiratoire syncytial	Ribavirine (recherche et utilisation du palivizumab en Europe)
Para-influenza	Ribavirine +/- IgIV dans certains centres
Métapneumovirus	Ribavirine +/- IgIV dans certains centres
Coronavirus	Le rôle du traitement est limité par le manque d'agents et d'essais contrôlés randomisés
Bocavirus	Le rôle du traitement est limité par le manque d'agents et d'essais contrôlés randomisés

au cours d'une bronchoscopie. Dans certains cas, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) sera effectué pendant la bronchoscopie. Le LBA implique le rinçage du fluide (généralement une solution saline normale stérile) dans une zone localisée des voies respiratoires inférieures, puis l'aspiration immédiate du fluide dans le bronchoscope et dans un récipient stérile pour échantillon. Le LBA permet la détection et la caractérisation de plusieurs agents pathogènes respiratoires, notamment des agents viraux, fongiques et bactériens, et est considéré comme un mécanisme diagnostique majeur pour la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (maintenant appelée pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) (PPJ) (Forslöw et al. 2010). Chez les patients présentant des lésions pulmonaires focales, une aspergillose ou une GvHD pulmonaire, la biopsie par aspiration à l'aiguille fine est considérée comme la méthode diagnostique de première intention (Gupta et al. 2021).

Chez les patients après une greffe de CSH allogénique, il existe d'autres virus fréquents qui provoquent des infections (énumérées dans le Tableau 8.3) pouvant entraîner une maladie significative et finalement une hospitalisation. De nombreux centres effectuent un dépistage sur un panel de PCR lors de l'évaluation d'un patient malade présentant des symptômes coryzaux ou respiratoires. Les traitements disponibles sont souvent limités, avec un manque de données solides pour étayer l'utilisation.

8.6 Infections bactériennes

8.6.1 Bactéries à Gram positif et à Gram négatif

Dans la première phase post-greffe de CSH allogénique, il existe deux sources principales d'infections bactériennes : la flore gastro-intestinale endogène (principalement à Gram⁻) et les cathéters vasculaires (principalement à Gram⁺).

Aux stades précoces, la prophylaxie antibactérienne, ainsi que le lavage des mains et l'hygiène bucco-dentaire jouent un rôle très important.

Les stratégies recommandées pour prévenir la transmission des bactéries associée aux soins de santé sont l'identification rapide en laboratoire, le respect des précautions de contact et une hygiène des mains stricte. Les approches plus coûteuses comprennent l'équipement et le personnel dédiés.

Les infections bactériennes surviennent le plus souvent au cours du premier mois, mais peuvent survenir à tout moment. Les organismes à Gram négatif et à Gram positif peuvent provoquer une pneumonie et avoir une morbidité et une mortalité significatives chez les patients receveurs de greffe de CSH (Tripathi et Sapa 2021). Les plus fréquents sont *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* à coagulase négative, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* et entérocoques. Il faut également reconnaître le risque d'infections à *Mycoplasma* et Chlamydia, bien que l'utilisation fréquente de fluoroquinolones traite empiriquement ces organismes. Les autres causes de pneumonie tardive qui ne doivent pas être manquées comprennent *Nocardia*, *Listeria* et *Actinomyces*.

Le groupe des entérocoques sont des aérobie à Gram positif et comprennent les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), *Staphylococcus* à coagulase négative (SNC), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Streptococcus viridans* et *Streptococcus pneumoniae*. Ce sont des anaérobies facultatifs qui sont vus au microscope en paires simples et en chaînes courtes et font partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal. Chez les receveurs de greffe, les infections à entérocoques sont généralement nosocomiales et surviennent généralement comme des infections invasives dans la période post-greffe immédiate, principalement

Tableau 8.4 Caractéristiques bactériennes

	Gram ⁺ / gram ⁻	BMR (O/N)	Principales caractéristiques
Entérocoques	Gram ⁺	O	Font partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal. Les infections sont généralement nosocomiales et surviennent généralement comme des infections invasives dans la période post-greffe immédiate
Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)	Gram ⁺	O	Les ERV sont les organismes prédominants à l'origine de la bactériémie pré-greffe chez les receveurs de greffe de CSH. Les efforts de contrôle des infections doivent inclure des précautions de contact et la nécessité de réaliser des tests de surveillance active (Kamar et al. 2014) L'isolement sans contact peut être associé à l'anxiété et à la dépression qui surviennent chez ces patients (Alanio et al. 2016)
Staphylocoque à coagulase négative (SCN)	Gram ⁺	N	Les membres de la famille des Micrococcaceae, les patients porteurs de CVC sont particulièrement vulnérables aux infections du SNC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram ⁺	O	Sensible à la méticilline (SASM) et <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) sont des causes majeures d'infections après une greffe (Garzoni 2009)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	Gram ⁺	O	Souche de <i>S. aureus</i> qui résiste à la méticilline. Elle provoque des lésions cutanées, une ostéomyélite, une endocardite et une furoncolite. Les centres de greffe de CSH doivent suivre des pratiques strictes de contrôle des infections. Lavage des mains. Précautions de contact. En effet, le SARM est transmis par un patient infecté ou colonisé ou par un professionnel de santé colonisé
<i>Streptocoque viridans</i>	Gram ⁺	N	Partie de la microflore normale, retrouvée principalement dans la cavité buccale mais également dans les voies respiratoires supérieures, gastro-intestinales et génitales féminines. La septicémie est la manifestation la plus fréquente chez les receveurs de greffe de moelle osseuse (Ihendyane et al. 2004)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram ⁺	N	Il provoque une morbidité et une mortalité significatives dans tous les groupes d'âge. Il s'agit d'une infection communautaire, des mois ou des années après la greffe, comme une méningite ou un sepsis fulminant
Entérobactéries	Gram ⁻		Colonisatrices intestinales, qui sont divisées en deux groupes : fermentatrices de lactose et non fermentatrices de lactose
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram ⁻	N	Colonise le tractus gastro-intestinal, de la peau et du nasopharynx <i>K. pneumoniae</i> est un notoire « collectionneur » de mécanismes de résistance multi-médicamenteux, tels que les « carbapénémases » (Tzouveleakis et al. 2012)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de carbapénémases (CP-kP)	Gram ⁻	O	Émerge chez les patients immunodéprimés, ce qui représente un défi en termes de résultats et de prise en charge (Girmenia et al. 2019). Pour plus d'informations, reportez-vous aux directives du CDC https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram ⁻	O	A globalement la capacité d'acquérir une résistance à tous les agents traditionnellement efficaces. Patient présentant une colonisation gastro-intestinale sévère en tant que réservoir important pour une infection endogène, ainsi que la source de transmission horizontale à d'autres patients ; chez les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques, la colonisation entérique par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> survient généralement après une chimiothérapie
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram ⁻	N	A la capacité de survivre sur des surfaces sèches et inanimées pendant de longues périodes. Elle peut être résistante à de nombreux médicaments antibactériens. Pour prévenir la transmission de cette bactérie, il est important d'identifier et d'éliminer les sources fréquentes de contamination, en optimisant l'isolement des contacts et l'hygiène des mains (Lin et al. 2014)
<i>Clostridium difficile</i>	Gram ⁻	O	Le principal symptôme de l'infection à <i>C. difficile</i> (ICD) est la diarrhée. Les facteurs de risque d'ICD sont l'exposition à des antibactériens à large spectre, l'irradiation corporelle totale, une longue hospitalisation, un état immunodéprimé, un âge avancé et l'irritation de la muqueuse intestinale par des médicaments de chimiothérapie (Gu et al. 2015). La prise en charge de cette bactérie nécessite une attention particulière, l'indication est rapportée dans le paragraphe « Gestion du contrôle des infections » Le traitement de première intention est fourni par métronidazole et/ou vancomycine par voie orale (Kamboj et Shah 2019)

en conséquence d'une translocation endogène à Gram positif.

Les bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques sont des organismes résistants aux antibactériens et ils représentent un problème émergent en santé publique. Les bactériémies à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistantes et *K. pneumoniae* productrice de carbapénémases (KPC) sont prévalentes dans les populations hématologiques. Il y a une augmentation des taux d'entérocoques résistants à la vancomycine qui sont responsables de jusqu'à 41 % de toutes les bactériémies à Gram positif (Trubiano et al. 2013).

En 2020, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré la résistance aux antimicrobiens comme une menace mondiale qui nécessite une action urgente.

Le Tableau 8.4 décrit les principales caractéristiques de chaque bactérie nommée et s'il s'agit d'un organisme à Gram⁺ ou à Gram⁻ et s'il est classé comme BMR aux antibiotiques.

8.7 Gestion du contrôle des infections

Adapté de Weston (2013).

8.7.1 Isolement

- En cas de confirmation d'un résultat positif à la toxine de *Clostridium difficile* (CD) et un résultat de BMR aux antibiotiques chez un patient souffrant de diarrhée, qui n'est pas déjà isolé, le patient doit être déplacé dans une chambre individuelle avec salle de bain attenante ou chaise d'aisance/percée dédiée.
- Un avis d'isolement doit être affiché sur la porte.
- L'infirmière qui s'occupe du patient doit informer l'équipe de contrôle de la prévention des infections.
- L'isolement peut être interrompu une fois que le patient est asymptomatique depuis 48 h et dont les selles sont « normales ».

8.7.2 Équipement et nettoyage

- Un équipement dédié au patient doit être utilisé, y compris des brassards et garrots jetables pour mesurer la tension artérielle.
- Les sols, les chaises d'aisance, les toilettes et les cadres de lit sont soumis à la contamination

fécale la plus lourde ; il est important que l'environnement du service ne soit pas encombré afin de faciliter un nettoyage minutieux et efficace du service.

- Lors de la sortie d'hôpital ou du transfert du patient, il est important d'effectuer un nettoyage précis de la chambre en utilisant 1 000 ppm de chlore disponible et/ou d'un agent sporicide.

8.7.3 Hygiène des mains

- Le patient doit être aidé pour l'hygiène des mains après avoir utilisé les toilettes ou la chaise percée et avant de manger s'il ne peut pas se laver les mains de manière autonome.
- Le personnel soignant doit se laver les mains à l'eau et au savon après avoir été en contact avec le patient ou son environnement. Le frottement des mains avec de l'alcool ou des gels hydroalcooliques ne sont pas efficaces contre les spores de *Clostridium difficile* et les BMR aux antibiotiques.

8.7.4 Équipement de protection individuelle (EPI)

- Porter des gants et un tablier avant d'entrer dans la chambre du patient.
- Retirer le tablier et les gants avant de quitter la chambre du patient.
- Les mains doivent être décontaminées avant et après le retrait des gants.
- Assurez-vous que tous les professionnels de santé et les visiteurs portent et éliminent les EPI de manière appropriée.

8.7.5 Déchets et linge

- Tous les déchets cliniques et le linge, y compris la literie et, le cas échéant, les rideaux, doivent être considérés comme contaminés et gérés correctement.

8.7.6 Déplacement des patients

- Les patients infectés par CD et des BMR aux antibiotiques ne doivent pas être transférés dans d'autres services de l'hôpital, sauf à des fins d'isolement ou s'ils nécessitent des soins spécialisés dans un autre service.
- Lorsque les patients doivent se rendre dans les services pour des investigations essentielles,

l'infirmière qui s'occupe du patient est responsable d'informer à l'avance le service d'accueil du statut positif à CD du patient ; si possible, les patients symptomatiques doivent être vus à la fin de la session de travail et ne doivent être envoyés que lorsque le service est prêt à les recevoir ; il faut éviter de les laisser dans une zone d'attente avec d'autres patients.

- Les spores de CD sont connues pour contaminer l'environnement, sont résistantes aux désinfectants standard et peuvent survivre pendant de longues périodes sur des surfaces sèches. Les solutions d'eau de Javel à 10 % sont sporicides et doivent être utilisées pour la décontamination environnementale pendant les épidémies.

L'association d'une hygiène des mains stricte et de précautions de contact (gants et tablier) réduit significativement l'incidence de CD (Dubberke et Riddle 2009).

Les autres traitements de l'infection à CD récurrente sont la fidaxomicine, les probiotiques, les immunoglobulines intraveineuses et les greffes de microbiote fécal.

8.8 Greffe de microbiote fécal

Le microbiote intestinal est une communauté complexe de micro-organismes qui vivent dans le tube digestif ; au cours de la dernière décennie, la greffe de microbiote fécal a pris de l'ampleur (Gomaa 2020).

Le traitement par microbiote fécal est réalisé par une technique qui implique le transfert de selles fraîches d'un donneur sain vers le tractus gastro-intestinal.

En particulier, la greffe de microbiote fécal (GMF) est apparue comme un traitement remarquablement efficace pour une infection récurrente à *Clostridioides difficile* qui ne peut pas être guérie avec des antibiotiques seuls (Khoruts et al. 2021).

8.9 Infections fongiques

Les maladies fongiques invasives constituent un obstacle majeur pour les patients après la greffe et sont une cause majeure de mortalité pulmonaire (Ji et al. 2011). Les patients sont exposés à plusieurs risques ; pendant la neutropénie avant la prise de greffe, en particulier en cas de mucite buccale et

lorsque la barrière muqueuse est compromise. Pendant la prise de greffe, lorsque l'immunité des lymphocytes T n'est pas rétablie, et plus tard en cas de GvHD chronique concomitante entraînant un retard de la reconstitution immunitaire. *Aspergillus* est la cause fongique la plus fréquente et la plus virulente de pneumonie après une greffe de CSH (Blaes et al. 2009 ; Wilson et al. 2009). D'autres infections respiratoires fongiques chez les patients post-greffe de CSH, en particulier ceux recevant un conditionnement pré-greffe myéloablatif complet, comprennent les espèces *Malassezia*, *Zygomycètes* et *Candida* (Wilson et al. 2009). Les signes et symptômes peuvent inclure de la fièvre, une gêne thoracique pleurétique et une dyspnée.

8.9.1 Diagnostic

- L'imagerie montre des nodules ou des infiltrats cavitaires.
- Le « signe de halo » classique peut être vu sur la TDM thoracique, mais l'imagerie peut ne pas être utile.
- Le LBA peut être utile.
- Le galactomannane et le bêta-glucane peuvent être utiles, mais ils ne sont pas toujours informatifs.

8.10 Mycobactéries

Les tests avec un dérivé protéique purifié (PPD) ne sont souvent pas utiles après une greffe de cellules souches allogénique en raison de la diminution des réactions d'hypersensibilité retardées. Par conséquent, une réaction cutanée avec PPD ne se produira probablement pas.

8.10.1 Diagnostic

L'échantillon d'expectorations mis en culture/ le LBA divers dosages indirects tels que Quantiferon Gold sont utiles.

8.11 *Pneumocystis jirovecii*

8.11.1 Introduction

Pneumocystis jirovecii (PJP) est un champignon atypique qui provoque une pneumonie sévère chez les patients immunodéprimés. Reconnu comme un protozoaire initialement et reclassé en

1988 comme un champignon, la pneumocystose ne peut pas être propagée en culture, et il existe peu d'options thérapeutiques pour les personnes atteintes de pneumonie à PJP. Il est omniprésent avec une séropositivité quasi universelle à l'âge de 2 ans (Thomas et Limper 2004).

8.11.2 Facteurs de risque

Il est recommandé que tous les patients allogreffés soient adéquatement couverts par une prophylaxie de PJP pendant au moins 6 mois et jusqu'à 1 an ou plus s'ils sont sous traitement immunosuppresseur avec une association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), car cela a réduit l'incidence d'infection à environ 5 % (Castro et al. 2005). La prophylaxie commence généralement au moment de la prise de la greffe ou à la sortie de l'hôpital, car le TMP-SMX peut entraîner un retard de prise de la greffe.

Si le patient développe une sensibilité à TMP-SMX, les alternatives sont le nébuliseur à la pentamidine, l'atovaquone et la dapsonne par voie orale. (Gea-Banacloch et al. 2009).

8.11.3 Présentation

Les personnes infectées par PJP présentent des symptômes de dyspnée d'apparition subtile, une température de bas grade et une toux non productive, et à l'examen, le thorax est clair à l'auscultation. Cependant, cela peut rapidement évoluer avec l'apparition d'une hypoxie nécessitant une admission dans une unité de soins intensifs. L'imagerie du thorax avec radiographie met en évidence des infiltrats interstitiels périhilaires bilatéraux qui deviennent de plus en plus homogènes et diffus au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Les tomodensitométries (TDM) montrent une atténuation étendue en verre dépoli ou des lésions kystiques (Thomas et Limper 2004).

8.11.4 Diagnostic

Un diagnostic et un traitement rapides sont justifiés par l'adhésion à la couverture prophylactique. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur des critères cliniques ou des examens d'imagerie. En raison des difficultés de mise en culture des échantillons, le diagnostic de PJP est posé par un examen microscopique des expectorations ou du liquide broncho-alvéolaire ou par PCR (Alanio et al. 2016).

8.11.5 Traitement

Le traitement consiste en l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et l'ajout de corticoïdes systémiques pour réduire les processus pulmonaires inflammatoires. Pour les personnes intolérantes au triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'utilisation d'atovaquone ou une association de clindamycine et de primaquine est autorisée (Chen et al. 2003 ; Alanio et al. 2016).

8.12 Contexte de la GMO, infection et contrôle de l'infection

8.12.1 Introduction

La greffe de CSH utilisant la chimiothérapie et la radiothérapie entraîne un statut immunitaire réduit et compromis. L'administration d'immunosuppresseurs pour prévenir le rejet du greffon contribue également au risque élevé d'infections dans ce groupe de patients (Brown 2010).

Au cours des dernières années, l'amélioration des mesures de soins de support de la greffe de CSH a réduit la morbidité et la mortalité infectieuses. Cependant, des progrès restent à faire puisque l'infection reste une cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une greffe de CSH (Gratwohl et al. 2005).

8.12.2 Soins infirmiers barrière isolement protecteur inversés

Il est essentiel d'avoir une équipe de soins infirmiers compétente pour évaluer, prévenir, détecter et traiter les infections. Les retards dans le diagnostic d'une infection résultant d'une diminution de la réponse inflammatoire peuvent entraîner une sensibilité accrue à un large éventail d'organismes potentiellement mortels. Pour cette raison, en plus de la prophylaxie antimicrobienne, il existe d'autres stratégies importantes pour prévenir les infections, par exemple, la création d'une équipe de réseau multiprofessionnelle spécialisée dans les mesures de contrôle des infections (Masszi et Mank 2012).

8.12.2.1 Isolement de protection et nettoyage

Le grand nombre de patients considérés à risque nécessite une évaluation de toutes les

Tableau 8.5 Précautions standard de contrôle des infections (<https://www.dhs.wisconsin.gov/ic/precautions.htm>)

Précautions standard	Les précautions standard sont un ensemble de pratiques de contrôle des infections utilisées pour prévenir la transmission de maladies qui peuvent être contractées par contact avec le sang, les fluides corporels, la peau non intacte (y compris les éruptions cutanées) et les muqueuses. Ces mesures doivent être utilisées lors de l'administration de soins à toutes les personnes, qu'elles semblent ou non infectieuses ou symptomatiques
Hygiène des mains	L'hygiène des mains fait référence à la fois au lavage avec du savon ordinaire ou antibactérien et de l'eau, et à l'utilisation de gel hydroalcoolique pour se décontaminer les mains. Lorsque les mains ne sont pas visiblement souillées, le gel hydroalcoolique est la méthode d'hygiène des mains préférée lorsqu'il s'agit de fournir des soins de santé aux clients
Équipement de protection individuelle (EPI)	Les EPI comprennent des éléments tels que des gants, blouses, masques, les masques respiratoires et les protections oculaires utilisés pour créer des barrières qui protègent la peau, vêtements, les muqueuses et les voies respiratoires des agents infectieux L'EPI est utilisé en dernier recours lorsque les pratiques de travail et les contrôles techniques seuls ne peuvent pas éliminer l'exposition des travailleurs. Les éléments sélectionnés pour l'utilisation dépendent du type d'interaction qu'un agent de santé publique aura avec un client et des modes probables de transmission de la maladie. Porter des gants lors du contact avec le sang ; liquides corporels, peau non intacte, les muqueuses et les objets contaminés. Les gants doivent toujours être portés lors d'activités impliquant un accès vasculaire, telles que la réalisation de phlébotomies. Porter un masque chirurgical et des lunettes de protection ou un écran facial s'il existe un risque raisonnable qu'une éclaboussure ou une pulvérisation de sang ou de fluides corporels se produise dans les yeux, la bouche ou le nez. Porter une blouse si la peau ou les vêtements sont susceptibles d'être exposés au sang ou aux fluides corporels Retirer l'EPI immédiatement après l'utilisation et se laver les mains. Il est important de retirer les EPI dans le bon ordre pour éviter la contamination de la peau ou des vêtements
Piqûre d'aiguille et prévention des blessures par piqûre	La manipulation sûre des aiguilles et autres dispositifs tranchants fait partie des précautions standard mises en œuvre pour empêcher l'exposition du personnel soignant aux pathogènes à diffusion hémotogène. La loi sur la sécurité et la prévention des piqûres d'aiguille (lien externe) exige l'utilisation d'objets pointus et tranchants équipé de dispositifs de sécurité techniques lorsque des dispositifs appropriés existent
Nettoyage et désinfection	Les zones de soins des clients, les zones d'attente communes et autres zones où les clients peuvent avoir des surfaces ou des objets potentiellement contaminés qui sont fréquemment touchés par le personnel et les clients (boutons de porte, éviers, toilettes, autres surfaces et objets à proximité immédiate des clients) doivent être nettoyés régulièrement avec des désinfectants homologués par l'EPA, en suivant les instructions du fabricant concernant la quantité, la dilution et le temps de contact
Hygiène respiratoire (hygiène en cas de toux)	Les clients dans les salles d'attente ou d'autres zones communes peuvent transmettre des infections à d'autres personnes dans la même zone ou au personnel de l'agence de santé publique locale. Les mesures visant à éviter la propagation des sécrétions respiratoires doivent être encouragées pour prévenir la transmission des maladies respiratoires. Les éléments de l'hygiène respiratoire et de l'hygiène en cas de toux comprennent : Recouvrir le nez/la bouche d'un mouchoir en papier lorsque vous toussiez ou éternuez, ou utiliser le coude pour contenir les gouttelettes respiratoires. Utiliser des mouchoirs en papier pour contenir les sécrétions respiratoires et jeter dans le bac à déchets le plus proche après utilisation. Effectuer une hygiène des mains (lavage des mains avec du savon non antimicrobien et de l'eau, à base d'alcool) immédiatement après le contact avec des sécrétions respiratoires et des objets/ matériels contaminés. Demander aux clients présentant des signes et symptômes de maladie respiratoire de porter un masque chirurgical en attendant dans les zones communes ou les placer immédiatement dans les salles d'examen ou les zones éloignées des autres. Mettre à disposition des mouchoirs en papier et des récipients sans contact pour l'élimination des tissus usagés. Des sièges espacés d'au moins 1,5 mètre pour minimiser le contact étroit entre les personnes dans ces zones. Les articles, tels que les mouchoirs en papier, les corbeilles à papier, le gel hydroalcoolique et les masques chirurgicaux, doivent être mis à disposition dans les zones d'attente et autres zones communes des agences de santé publique locales. Placer des consignes d'hygiène en cas de toux (lien externe) où le grand public peut les voir
Élimination des déchets	
Pratiques d'injection sûres	Les épidémies d'infections par le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C dans les établissements de soins ambulatoires aux États-Unis ont poussé à insister à nouveau sur les pratiques d'injection sûres. Tous les professionnels de santé qui administrent des injections doivent respecter strictement les recommandations des CDC

propositions de systèmes de protection, en lien avec l'efficacité, l'applicabilité et le rapport coût-bénéfice (Pizzo 1981).

Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) en 2009 ont émis des recommandations très spécifiques concernant les précautions à prendre en cas de greffe de CSH. Celles-ci comprenaient des mesures telles que l'isolement protecteur, l'utilisation d'une pièce unique et l'entrée d'air filtré à travers un filtre central ou portable à haute efficacité (HEPA), capable d'éliminer 99,97 % des particules de diamètre $\geq 0,3 \mu\text{M}$.

Pour les greffe de CSH autologues, il n'y a pas d'indication spécifique autre que la référence aux précautions « standard » (comme indiqué dans le Tableau 8.5) pour chaque interaction avec le patient. La protection par blouse de laboratoire, gants et masque n'est pas indiquée en l'absence d'infection suspectée ou confirmée des patients (Tomblyn et al. 2009). L'efficacité des précautions spécifiques dans la prévention des infections chez les patients recevant une greffe de CSH autologue n'a pas été évaluée, mais elle doit respecter les précautions standard pour chaque contact avec un patient.

Certains centres utilisent une protection supplémentaire pour réduire le risque d'infection, mais les données sont insuffisantes pour recommander de tels comportements (Tomblyn et al. 2009). Conformément à l'organisation du service, il serait conseillé d'hospitaliser le patient dans une chambre avec salle de bain individuelle contiguë. Le système de ventilation doit assurer au moins 12 renouvellements d'air par heure ; de préférence avec des filtres HEPA pour la prévention des infections fongiques aéroportées, en particulier *Aspergillus* (Ifversen et al. 2021). Les chambres, hébergeant des patients hautement immunodéprimés, doivent être placées sous pression positive pour empêcher l'entrée dans la pièce des agents pathogènes en suspension dans le couloir ou dans les espaces adjacents. Dans les chambres, il est interdit de conserver des fleurs fraîches et/ou des plantes en pot et séchées (Tomblyn et al. 2009). Bien qu'il soit peu probable que l'exposition aux plantes provoque des infections fongiques invasives chez les patients ayant subi une greffe de CSH, il est recommandé que les plantes et les fleurs fraîches ou séchées n'entrent pas dans la pièce pendant l'hospitalisation (phase de conditionnement pré-greffe incluse) en raison des espèces d'*Aspergillus*, isolées du sol des plantes d'ornement et des fleurs.

En outre, il a été constaté qu'une proportion élevée de bactéries à Gram négatif se trouve dans l'eau des vases de fleurs coupées (*Pseudomonas*) (Tomblyn et al. 2009).

Pour le patient hospitalisé dans un environnement protecteur, les sorties de la chambre doivent être restreintes uniquement pour l'exécution des tests diagnostiques et pour une courte période. Si un site de construction est présent à proximité de l'hôpital, il est indiqué d'utiliser un masque filtrant (N95) pour empêcher l'inhalation de spores. Il n'y a pas de recommandation concernant l'utilisation du masque avec filtre en l'absence de travaux de construction (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.2 Lavage des mains

Le point le plus important dans la prévention des infections chez les patients hospitalisés, étant en isolement protecteur, reste le lavage des mains. L'hygiène des mains est un élément clé des précautions standard pour tous les types de patients (Tomblyn et al. 2009).

Tout le personnel et les visiteurs doivent se laver les mains avant d'entrer dans la chambre du patient afin de réduire le risque d'infection croisée.

Suivez les directives de votre établissement pour l'hygiène des mains. Les cinq moments de lavage des mains tels que définis par l'Organisation mondiale de la Santé (2020) sont :

1. avant de toucher le patient
2. avant une procédure propre/aseptique
3. après un risque d'exposition aux liquides corporels (sang, liquides corporels ou excréments, muqueuses, peau non intacte ou pansement)
4. après avoir touché un patient
5. après avoir touché l'environnement du patient

Il est également conseillé de ne pas porter de faux ongles ou d'extensions lors du contact direct avec le patient et de garder des ongles naturels courts. En outre, l'hygiène des mains ne peut pas être effectuée de manière parfaite si vous portez de grosses bagues. La recommandation des experts consiste à fortement décourager le port de bagues lors des soins (Organisation Mondiale de la Santé 2020).

Le personnel infirmier joue un rôle important dans la formation de la famille, du patient et des visiteurs à un lavage efficace des mains et à fournir toutes les informations pertinentes pour réduire le risque de contracter des infections.

8.12.2.3 Nettoyage de l'environnement

Le nettoyage de l'environnement joue un rôle important dans la prévention des infections nosocomiales, en particulier chez les patients atteints de cancers hématologiques et de maladies subissant une greffe de CSH. Le personnel de nettoyage doit être bien préparé et avoir besoin d'être informé et formé, en portant une attention particulière aux problèmes des patients immunodéprimés. Il est préférable d'affecter du personnel stable à la division, afin d'assurer une continuité de service. La chambre d'hôpital doit être nettoyée plus d'une fois par jour, avec un contrôle spécial de la poussière, qui doit être éliminée par humidité.

Les appareils d'éclairage et les grilles de ventilation extérieure, les événements et toutes les surfaces horizontales doivent être nettoyés avec des chiffons jetables préhumidifiés et un désinfectant approuvé par la FDA et l'Agence de protection de l'environnement. La conception et la sélection du mobilier d'un programme de greffe doivent être axées sur la création et le maintien d'un environnement : exempt de poussière et les sols et les finitions doivent pouvoir être brossés, imperméables, faciles à désinfecter et antistatiques (Tomblyn et al. 2009).

Pour vérifier que les chambres d'hôpital présentent une charge environnementale réduite et efficace, une surveillance périodique des environnements doit être garantie.

8.12.2.4 Gestion du linge

Tous les draps doivent être changés quotidiennement et les oreillers et matelas doivent avoir des housses de protection. Pendant le séjour à l'hôpital pour le patient subissant une greffe de CSH, il suffit de laver les vêtements et le linge à des températures élevées dans une machine à laver (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.5 Accès à un service de chargement environnemental faible

Chaque centre a sa propre politique sur le nombre de visiteurs autorisés et la fréquence des visites. Cependant, tous les centres sont d'accord pour souligner que les contacts avec le patient ne sont pas autorisés en cas d'infections, d'éruptions cutanées, de nausées et/ou de vomissements ou d'exposition récente à des maladies exanthématiques telles que la varicelle ou la rougeole (Tomblyn et al. 2009).

Tableau 8.6 Recommandations pour l'hygiène personnelle (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, 2020)

Quand	Comment	Quoi
Prendre une douche tous les jours en utilisant un savon liquide doux dispensé par des distributeurs. Une hygiène intime approfondie doit être effectuée après chaque évacuation, en particulier en cas de diarrhée.	Il est conseillé aux patients de frotter doucement la peau et de la sécher soigneusement, en particulier au niveau des aisselles et de l'aîne, où les micro-organismes corporels peuvent proliférer s'ils trouvent un environnement humide.	Ne pas utiliser d'éponges ou de brosses (uniquement jetables). Pour le nettoyage des dents, il est recommandé d'utiliser des brosses synthétiques à poils souples.
Les serviettes doivent être remplacées tous les jours.	Le matériel pour les toilettes doit être neuf et dans des sachets fermés. Pour une peau sèche et qui pèle, il peut être utile d'appliquer une crème hydratante sur le corps.	Pendant la période d'hospitalisation, les produits suivants ne doivent pas être utilisés : savons, parfums, déodorants et après-rasage contenant de l'alcool, cotons-tiges pour le nettoyage des oreilles (le patient doit nettoyer le pavillon externe avec du savon et de l'eau uniquement), rouges à lèvres.
Il convient de conseiller aux patients de se couper les ongles des mains et des pieds avant leur admission, car, pendant l'aplasie, ils sont plus sensibles aux infections et aux saignements. Le maintien des ongles courts facilite également une bonne hygiène des mains. Le vernis ou les faux ongles doivent être retirés.	Une hygiène personnelle approfondie permettra au patient d'évaluer quotidiennement l'état de sa peau et d'avertir rapidement le médecin et le personnel infirmier de tout changement tel qu'érythème, desquamation, hématomes.	Pour les hommes, il est recommandé d'utiliser un rasoir électrique ; les lames de rasoir et les ciseaux sont interdits en raison du risque accru de saignement qui leur est attribué.

8.12.2.6 Hygiène personnelle

L'hygiène personnelle est un aspect clé pour le patient recevant une greffe de CSH. Cela représente la manière la plus efficace de réduire les infections causées par des organismes

Tableau 8.7 Manipulation des aliments pendant la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques

Étapes	Manipulation et préparation des aliments	Choisir l'option à faible risque pour les aliments	
		Risque faible	Risque élevé
Nettoyage	Laver souvent les mains et les surfaces Rincer les fruits et les légumes, et frotter les fruits et les légumes à peau ferme sous l'eau courante du robinet	Légumes frais lavés, y compris laitues/salades ; légumes cuits	Légumes frais non lavés, y compris laitues/salades
Séparation	Séparer la viande crue, la volaille, les fruits de mer et les œufs des autres aliments pour éviter une contamination croisée (par ex. au réfrigérateur, en utilisant différentes planches à découper pour les aliments crus et les aliments prêts à consommer)		
Cuisson	Cuire à des températures sûres, envisager d'utiliser un thermomètre alimentaire pour mesurer la température interne (par ex., bœuf, agneau, porc, veau et poisson à au moins 63 °C, viande hachée à au moins 70 °C, œufs jusqu'à ce que les jaunes d'œuf et les blancs soient fermes) Réchauffer les hot-dogs et les viandes du déjeuner jusqu'à ce qu'ils soient chauds ou à 75 °C	Viande, volaille, fruits de mer et œufs suffisamment cuits ; poisson et fruits de mer en conserve ; lait pasteurisé, produits laitiers, œufs et produits à base d'œufs	Viande crue ou mal cuite, volaille, fruits de mer ; lait et produits laitiers non pasteurisés (crus) Hot-dogs et viandes de déjeuner non préchauffées
Refroidissement	Réfrigérez rapidement et suivez les tableaux de conservation au froid pour le réfrigérateur (en dessous de 4 °C) et le congélateur (< -16 °C). Ne décongelez jamais les aliments à température ambiante		

endogènes. Il est important d'expliquer l'imputabilité de l'hygiène personnelle et son rôle dans la prévention des infections, comme indiqué dans le Tableau 8.6.

8.12.2.7 Mucite buccale et gastro-intestinale

La mucite buccale et gastro-intestinale causée par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie à haute dose reste un problème clinique important.

Les soins bucco-dentaires sont un aspect important du contrôle des infections chez les patients greffés (Quinn et al. 2008) (voir Chap. 10).

8.12.2.8 Dispositifs veineux centraux

L'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC) est liée à la nécessité de perfuser des traitements complexes pendant une longue période, avec un accès valide et sécurisé. Les objectifs des soins, pour la prise en charge des CVC, doivent viser à assurer la prévention des infections et le maintien de la perméabilité (voir Chap. 4).

8.12.2.9 Alimentation pauvre en bactéries

L'alimentation pauvre en bactéries, également connue sous le nom de régime neutropénique ou régime propre, est un régime visant à réduire l'ingestion de contaminants bactériens et fongiques, pouvant être contenus dans les

aliments tels que les fruits et légumes frais, les œufs crus, la viande et le poisson crus, les produits laitiers non pasteurisés, la glace et le yaourt qui seront exclus de tout type de régime ou les aliments crus contenant des probiotiques. Les fruits avec une peau épaisse, si elle est pelée et lavée, conformément aux bonnes pratiques d'hygiène, ont une faible probabilité d'être contaminés (Todd et al. 1999).

Pendant des décennies, une alimentation pauvre en bactéries impliquait une stricte limitation aux aliments autorisés à la consommation. La justification était de limiter l'introduction de bactéries potentiellement nocives dans le tractus gastro-intestinal par la restriction de certains aliments qui pourraient héberger ces organismes (Fox et Freifeld 2012).

Cependant, il n'existe aucune preuve évidente que cela diminue effectivement le nombre d'infections. De nombreuses études ont des limites et concluent qu'il n'y a pas de différences en termes d'épisodes infectieux et de survie lorsque l'on compare un régime normal à un régime neutropénique (Van Tiel et al. 2007 ; Gardner et al. 2008 ; Trifilio et al. 2012).

Une alimentation plus libre pourrait apporter des bénéfices en termes de palatabilité, de réduction du cholestérol, d'utilisation de la nutrition parentérale et d'amélioration de la qualité de vie. De plus en plus, les centres

remplacent l'alimentation pauvre en bactéries strictes par des directives de manipulation des aliments en toute sécurité (<https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>). Quatre étapes essentielles de « nettoyage, séparation, cuisson et refroidissement » sont mises en évidence, ainsi que des recommandations détaillées concernant le lavage des mains et des surfaces « propres », comment éviter la contamination croisée d'un produit alimentaire à un autre en les « séparant », comment cuisiner différents aliments à des températures de « cuisson » sûres et comment réfrigérer pour un « refroidissement » correct sont données. Un récent article publié par le Pediatric Diseases Working Party de l'EBMT a conclu que le remplacement du régime neutropénique strict chez les receveurs de greffe de CSH par un régime plus appétissant ne devrait pas entraîner un risque accru d'infection et améliorerait la qualité de vie et entraînerait davantage une augmentation de l'apport oral en calories et en protéines, contribuant ainsi à prévenir une perte de poids indésirable (Ifversen et al. 2021). Un exemple de manipulation d'aliments dans la greffe de CSH est présenté dans le Tableau 8.7.

8.13 Soutien psychologique

L'isolement protecteur peut avoir des effets psychologiques significatifs sur le patient. Les patients sont encouragés à personnaliser leurs chambres avec des photos de famille. Certains peuvent avoir accès à un ordinateur et être capables de maintenir la communication avec les membres de leur famille et leurs amis de cette manière. Cependant, la durée passée en isolement entraîne un sentiment d'anxiété chez de nombreux patients, une peur pour l'avenir, des inquiétudes concernant la famille et une inquiétude quant à la prise de greffe (Brown 2010). Le personnel infirmier doit être conscient de l'effet potentiel que la greffe et l'isolement peuvent avoir sur les patients. Pour plus de renseignements, voir Chap. 11.

L'augmentation de la mise en œuvre d'un traitement ambulatoire a le potentiel de réduire l'exposition des patients aux BMR aux antibiotiques à l'hôpital et de permettre aux patients de passer la phase neutropénique à domicile et de faciliter davantage d'admissions dans le service d'hématologie (Mank et al. 2015).

8.14 Éducation sanitaire à la sortie d'hôpital

Le retour à son domicile est le moment le plus difficile au cours du traitement. Le patient et sa famille devront faire face à une vie quotidienne loin d'un environnement hospitalier sûr. En fait, à l'hôpital, le soutien continu de l'équipe pluridisciplinaire les aide à se sentir protégés ; à l'hôpital, les médecins, le personnel infirmier et d'autres professionnels sont toujours présents pour clarifier les doutes, donner des conseils et essayer de réduire l'anxiété et les peurs. Le fait d'être conscient des risques d'infection signifie que rentrer chez soi peut être stressant (Brown 2010).

Les infirmières doivent passer du temps avec le patient, identifier et explorer toute préoccupation avant la sortie. Dans certains cas, le patient peut devenir trop dépendant du personnel infirmier, et il peut s'avérer nécessaire d'aborder ce problème. Les patients ayant reçu une greffe allogénique présentent un risque élevé de réadmission suite à une infection, et il est essentiel que la planification de la sortie de l'hôpital fournisse aux patients la compréhension et les informations sur la meilleure façon de minimiser le risque d'infection (Grant et al. 2005).

Le patient aura besoin de beaucoup d'informations avant et à sa sortie de l'hôpital, ce qui inclura des informations sur le traitement de suivi. Voir aussi Chap. 11.

8.15 Implications pour les soins infirmiers

Tous les patients subissant une greffe de CSH présentent un risque de complications pulmonaires. Le personnel infirmier affecté au chevet du patient est le plus susceptible d'observer des changements subtils dans l'état du patient, et pour cette raison, il est essentiel que le personnel infirmier travaillant avec la population greffe de CSH soit hautement formé en oncologie et aux interventions de soins intensifs. Un signalement rapide des symptômes peut garantir une intervention médicale appropriée et en temps opportun et faciliter l'amélioration des résultats des patients. Cela s'est avéré particulièrement vrai dans l'identification de la GvHD, avec le personnel infirmier clinique en première ligne pour identifier et signaler les symptômes suspects à l'équipe soignante (Mattson 2007). Le personnel

infirmier joue un rôle central dans l'éducation des patients et de la famille concernant le déroulement du traitement, les complications et d'autres éléments clés du processus de greffe de CSH, y compris les soins prodigués par voie centrale (Stephens 2013). En éduquant les patients sur ce à quoi s'attendre après une greffe en ce qui concerne les symptômes gênants, le personnel infirmier s'assure que les patients participent à l'identification précoce des complications et à l'amélioration des résultats de la greffe de CSH. Une évaluation approfondie peut aider le personnel infirmier à détecter les changements indiquant le développement de complications. Les signes vitaux, y compris la fréquence et la qualité des respirations, et l'oxymétrie doivent être mesurés conformément aux protocoles du programme, généralement toutes les 4 h et plus fréquemment pour les patients à risque d'insuffisance pulmonaire. La prise de la température du patient toutes les 4 h ou au besoin est une autre intervention respiratoire critique, la plupart des complications post-greffe de CSH étant de nature infectieuse (Stephens 2013). Le personnel infirmier est essentiel pour évaluer les symptômes d'infection bactérienne chez les patients et doit réaliser des analyses biologiques de routine si nécessaire.

En ce qui concerne les infections pulmonaires, les infirmières doivent surveiller étroitement les patients pour détecter des symptômes de maladie respiratoire progressive, tels qu'une diminution de l'auscultation des sons de l'air dans les poumons, une fièvre accrue et l'apparition d'une toux productive avec expectorations colorées. Les antibiotiques doivent être instaurés dès que possible chez ces patients. Une étude en soins infirmiers chez des patients neutropéniques dans la phase précoce de greffe de CSH a montré que l'instauration d'antibiotiques dans l'heure suivant l'apparition des symptômes infectieux peut réduire de manière significative les complications infectieuses, y compris le sepsis (Hyman 2005).

Il est important que les patients de la période post-greffe soient encouragés à suivre le rythme de leur activité en fonction de leur niveau de capacité. La toux et les exercices de respiration profonde accompagnant l'utilisation régulière d'un spiromètre incitatif constituent des moyens essentiels pour ouvrir le tissu alvéolaire profond et encourager la toilette bronchique chez les patients sujets à la fatigue et au malaise et

dont la numération globulaire est très faible (Stephens 2013).

8.16 Les paramètres de la greffe de CSH, les infections et le contrôle des infections pour les patients pédiatriques doivent être pris en compte

8.16.1 Anomalies congénitales des patients immunologiques

La vaccination avec des vaccins viraux ou bactériens vivants est un danger connu pour les patients atteints d'immunodéficiences graves (Shearer et al. 2014). Ils n'ont pas de réponse immunitaire protectrice et sont donc à risque de développer la maladie elle-même (Marciano et al. 2014).

Éviter l'immunisation avec le bacille de Calmette et Guérin (BCG), le vaccin contre le rotavirus ou le poliovirus vivant, car ils peuvent provoquer une infection persistante et disséminée (Shearer et al. 2014 ; Rivers et Gaspar 2015 ; Lankester et al. 2021). Les patients atteints de SCID ayant reçu le vaccin BCG avant le diagnostic devront commencer un traitement prophylactique avec deux médicaments antimycobactériens en l'absence de symptômes (Rivers et Gaspar 2015 ; Lankester et al. 2021).

L'allaitement par une mère positive au CMV doit être évité (Lankester et al. 2021).

8.16.2 BCGite

Si le vaccin BCG est administré à des nourrissons présentant des déficits immunitaires primitifs sévères, ils développeront une BCGite. Elle se caractérise par un érythème local et une hypertrophie des ganglions lymphatiques régionaux purulents,

BCGose. La forme la plus grave est une infection disséminée, qui peut être mortelle. Elle implique des ganglions lymphatiques à distance, les os, le foie et de la rate (Shrot et al. 2016). En cas de BCGite, l'administration de quatre médicaments antimycobactériens a été recommandée (Lankester et al. 2021).

Références

- Aiken L. Effects of nurse staffing and nurse education on patient deaths in hospitals with different nurse work. *Environ Crit Med.* 2011;49(2):1047–53.
- Aiken L. Nursing skill mix in european hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *BMJ Qual Saf.* 2017;26:559–68.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, WJG M, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S, 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2386–96.
- Alsharif M. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132: 746–55.
- Antin JH, Raley DY. Manual of stem cell and bone marrow transplantation. New York: Cambridge University Press; 2009.
- ASHM. Nurses and hepatitis C. Darlinghurst: ASHM; 2012. <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4799afa2-cddb-46cd-a393-f23719622ef8&subId=303939>.
- Ayanian JZ. Mental health needs of health care workers providing frontline COVID 19 care. NAMA Network. 2020. Available at <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764228>. Accessed 25 April 2020.
- Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactivity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(6):1585–93.
- Blaes A, Cavert W, Morrison V. Malassezia: is it a pulmonary pathogen in the stem cell transplant population? *Transpl Infect Dis.* 2009;11:313–7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers MF, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006;107(5):1800–5.
- Brown M. Nursing care of patients undergoing allo-geneic stem cell transplantation. *Nurs Stand.* 2010;25(11):47–56.
- BSBMT. 2021. <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/05/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-27-5-21-FINAL.pdf>. Accessed 18 October 2021.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:458–81.
- Castro ND, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, Sociè G, Molina JM. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:879–83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed 24 April 2020.
- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PAH, Milligan D. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood.* 2002;100(5):1619–27.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED, Sullivan KM. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:515–22.
- Chou J, Nancy MS, Kernan A, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, Knowles MA, Papadopoulos EB, Copeland C, TorokCastanza J, Zakak N, Ruggiero J, Small TN. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1708–13.
- Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(Suppl 1):23–32.
- Coomes SM, Hubbard LL, Moore BB. Impaired pulmonary immunity post-bone marrow transplant. *Immunologic Research.* Advance online publication. 2010.
- Dalton HR, Saunders M, Woolson KL. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad.* 2015;1(1):23–9.
- De Keukeleire S, Reynders M. Hepatitis E: an underdiagnosed, emerging infection in nonendemic regions. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:288–91.
- Deeg J, Socie G. Malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood.* 1998;91(6):1833–44.
- Dubberke ER, Riddle DJ. *Clostridium difficile* in solid organ transplantation recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(4):S35–40.
- EBMT. COVID-19 task force guidance. 2021. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>. Accessed 22 November 2021.
- Enrico Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Benedetto BB. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):585–96.

- Escuissato D, Emerson G, Marchiori E, de Melo RG, Inoue C, Pasquini R, Muller N. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185:608–15.
- Fei Zhou MD, Ting Yu MD, Ronghui Du MD, Guohui Fan MS, Ying Liu MD, Zhibo Liu MD, Jie Xiang MS, Bin Song MS, Xiaoying Gu PD, Lulu Guan MD, Yuan Wei MS, Hui Li MD, Xudong Wu MS, Jiuyang Xu MD, Shengjin Tu MD, Yi Zhang MD, Hua Chen MD, Cao PB, MD. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Forsl w UU, Remberger M, Nordlander AA, Mattsson JJ. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945–50.
- Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology*. 2012;26(572–575):580–2.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5684–8.
- Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S41–9.
- Gea-Banacloch J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchoff L, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:489–94.
- Girmentra C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, Aversa F, Citterio F, Cillo U, Cozzi E, Gringeri E, Baldanti F, Cavallo R, Clerici P, Barosi G, Grossi P. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transpl*. 2019;33(10):e13666.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113:2019–40.
- Grant M, Cooke L, Bhatia S, Forman S. Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing interventions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(1):E1–8.
- Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:757–69.
- Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P, Li LJ. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol*. 2015;64:209–216.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARSCoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941–50.
- Hamad R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:25–39.
- Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114:4002–8.
- Hill J. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):584–90.
- Ho V, Weller E, Lee S. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:223–9.
- Hyman J. Neutropenic patients-Are they receiving their antibiotics on time? *Nurs Monogr*. 2005;2005:15–8.
- Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol*. 2012;2012:230173.
- Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Pediatr*. 2021;9:705179.
- International Council of Nurses. The ICN Code of Ethics. Geneva, Switzerland. 2012.
- Paterson C, Gobel B, Gosselin T, Haylock PJ, Papadopoulou C, Slusser K, Rodriguez A, Pituskin E. Oncology nursing during a pandemic: Critical reflections in the context of COVID-19. *Semin Oncol Nurs*. 2020;36(3):151028–S0749208120300437 151028. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151028>.
- Ihendyane N, Sparrelid E, Wretling B, Remberger M, Andersson J, Ljungman P, Ringden O, Henriques Normark B, Allen U, Low DE, Norrby-Teglund A. Viridans streptococcal septicaemia in neutropaenic patients: role of proinflammatory cytokines. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):79–95.
- Ji Y, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Han W, Zhang XH, Huang XJ. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:759–64.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;1(27):116–38.
- Kamboj M, Shah M. Vaccination of the stem cell transplant (SCT) recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am*. 2019;33(2):593–609.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M,

- Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:689–92.
- Kaplan R, Bashoura L, Shannon VR, Dickey BF, Stover DE. Noninfectious lung infiltrates that may be confused with pneumonia in the cancer patient. In: Safdar A, editor. *Principles and practice of cancer infectious diseases.* London: Churchill Livingstone; 2011. p. 153–65.
- Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:67–80. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0350-4>.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care.* 2004;170:22–48.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62.
- Lau GKK, Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis virus infections in patients with cancer. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients.* London: Martin Dunitz; 2003. p. 322–3.
- Lin M, Weinstein R, Hayden MK. Multidrug-resistant organisms: epidemiology and control. In: Jarvis WR, editor. *Bennett & Brachman's hospital infections.* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 198–9.
- Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Belen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell (HSC) recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:428–31.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett.* 2019;593(24):3571–82.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrieh M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infectious diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:481–6.
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour P, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:2071–6.
- Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in hematopoietic stem cell transplant. *Med J Hemat Infect Dis.* 2009;1:3.
- Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):585–96.
- Mank APM, Schoonenberg C, Bleeker K, Heijmenberg S, de Heer K, Marinus H, van Oers J, Kersten MJ. Early discharge after high dose chemotherapy is safe and feasible: a prospective evaluation of 6 years of home care. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(7):2098–104.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liumbro GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus.* 2015;13:6–20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134–41.
- Marty F. A phase 3 randomized study of maribavir (MBV) versus investigator-assigned antiviral therapy (IAT) for the treatment (Tx) of refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic cell transplant (HCT) or solid organ transplant (SOT) recipients. In: *The 2021 TCT meetings digital experience.* 2021. Abstract LBA2.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433–44.
- Masszi T, Mank AP. Chapter 10. Haematopoietic stem cell transplantation. In: *Handbook EBMT supportive care page.* Cham: Springer; 2012. p. 157–9.
- Mattson M. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:325–8.
- Meijer E, Bolland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:647–57.
- Merck A and Ridgeback A. Biotherapeutics provide update on results from MOVE-OUT study of molnupiravir, an

- investigational oral antiviral medicine, in at risk adults with mild-to-moderate COVID-19. *Business Wire*. 2021. Accessed 24 December 2021.
- Morley G, Grady C, McCarthy J, Ulrich CM. *Hastings Cent Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1002/hast.1110>.
- Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol*. 2010;59:829–33.
- Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88:477–84.
- NHS England Green Book. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf. Accessed 18 October 2021.
- Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, Patkin A, Shearn P, Snowden JA. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. *Br J Haematol*. 2021;192:467–73.
- Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:219–37.
- Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med*. 1981;70(3):631–7.
- Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice*. 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
- Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Flidner M, Marquiles A, Sharp L. Guidance for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):61–72.
- Rasch L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:163–7.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100:667–72.
- Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, Peffault de Latour R, Ferry C, Rocha V, Molina J, Bergeron A, Devergie A, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica*. 2007;92:1254–7.
- Roychowdhury M, Pambuccian S, Aslan D, Jessurun J, Rose A, Manivel J. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:366–71.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Sharma S, Nadrous H, Peters S, Tefferi A, Litzow M, Aubry M, Afessa B. Complications in adult blood and marrow transplant recipients. *Chest*. 2005;128:1385–92.
- Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blease M, Bonilla F, Comley M, Cunningham C, Filipovich A, Fuleihan R, Gelfand E, Hernandez-Trujillo V, Holland S, Hong R, Lederman H, Malech MS, Notarangelo L, Ochs H, Orange J, Puck J, Routes J, Stiehm E, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts medical advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961–6.
- Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, Soudack M. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency—imaging characteristics. *Pediatr Radiol*. 2016;46:237. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3464-z>.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3:143–57.
- Specter S. *Clinical virology manual*. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2009.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grig A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:657–64.
- Stephens JML. *Hematopoietic stem cell transplantation. A manual for nursing practice*. 2nd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2013.
- Storch GA. *Essentials of diagnostic virology*. 1st ed. New York: Academic; 2000.
- Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in haematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:383–92.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL- 6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803–11.
- Swerdlow AJ, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: World Health Organisation Press; 2008.
- Thomas CFJ, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350:2487–98.
- Thomson KJ, Har DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1065–9.
- Todd J, Schmidt M, Christian J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients: reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract*. 1999;7(4):205–7.

- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh M. Guidelines for preventing infectious complications among Haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143–238.
- Torres HA, Chong PP, Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwen M. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1870–82.
- Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Greenberg D, Mehta J. Questioning the role of a neutropenic diet following Hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1385–90.
- Tripathi N, Sapra A. Gram staining. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;79(2):195–207.
- Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin N Am.* 2010;48:141–55.
- Turale S, Meechamnan C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev.* 2020;67:164–7.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol.* 2012;25(4):682–707.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl N, Kruger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95:1435–55.
- Van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, van Boxtel RT, Kessels AG, Voss GB, Schouten HC. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1080–4.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(11):2155–63.
- Weston D. *Clostridium difficile*. In: *Fundamentals of infection prevention and control. Theory and practice.* 2nd ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 332–9.
- WHO Director General. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Accessed 27 October 2021.
- Wilson D, Drew R, Perfect J. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia.* 2009;168:313–27.
- World Health Organisation. Health workforce nursing and midwifery. 2020. Available at https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/. Accessed 23 April 2020
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:471–82.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):932–40.
- Zuccotti G, Strasfeld L, Weinstock DM. New agents for the prevention of opportunistic infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:1669–79.

Open Access Ce chapitre est sous licence selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou dans n'importe quel format, tant que vous accordez un crédit approprié au(x) auteur(s) d'origine et à la source, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Les greffes au fil des générations

9

Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink et Sarah Jayne Liptrott

Résumé

Si les principes de base de la greffe de CSH restent les mêmes, quel que soit l'âge du patient, il existe un certain nombre de considérations importantes supplémentaires sont relatives aux greffes chez nos patients plus jeunes, plus âgés ainsi que chez les adolescents. Les principes exposés dans ce chapitre servent de rappels utiles pour les soins axés sur le patient et adaptés en fonction de l'âge. Ce chapitre se concentre d'abord sur la greffe chez l'enfant et sur ses aspects physiologiques et psychosociaux. Par la suite, nous aborderons les défis en matière de soins infirmiers dans la population AJA. Ce chapitre conclut sur des considérations relatives au traitement et aux soins destinés aux personnes âgées.

Mots-clés

Greffe de CSH · Pédiatrique · AJA · PJA · Patients âgés · Fragile · Problèmes gériatriques · Évaluation gériatrique · Informations sur le patient · Prise de décision

9.1 La greffe chez l'enfant

La greffe de CSH donne la possibilité de soigner des patients d'âge pédiatrique atteints d'une maladie hématologique. En Europe, environ 5 000 enfants sont greffés chaque année. Différents stades de croissance et de développement peuvent être identifiés pendant l'enfance. La greffe de CSH a un impact majeur sur les enfants, leurs parents etfratrie, en particulier lorsqu'un des membre de la famille assume le double rôle de parent et de donneur. La capacité de soigner des enfants atteints de troubles acquis ou héréditaires du système hématopoïétique s'est nettement améliorée au cours des dernières décennies.

A. Castagna
Service pédiatrique d'hématologie-oncologie
et greffe de CSH, Ospedale Donna e
Bambino – Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata (AOUI) Verona, Vérone, Italie
e-mail : alberto.castagna@aovr.veneto.it

H. Mekelenkamp (✉)
Hôpital Willem-Alexander pour enfants, Service
de pédiatrie, Centre médical universitaire de
Leiden, Leiden, Pays-Bas
e-mail : h.mekelenkamp@lumc.nl

L. Mcmonagle
Children and Young People Cancer Service,
University College London Hospital, Londres,
Royaume-Uni
e-mail : lisa-marie.mcmonagle@nhs.net

M. Kenyon
Department of Haematological Medicine, King's M.
Kenyon College Hospital NHS Foundation Trust,
Londres, Royaume-Uni
e-mail : michelle.kenyon@nhs.net

C. Eeltink
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis, Hoorn,
Pays-Bas
e-mail : c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli et Istituto
Oncologico della Svizzera Italiana. Ente Ospedaliere
Cantonale, Bellinzona, Suisse
e-mail : SarahJayne.Liptrott@eoc.ch

Aujourd'hui, plus de 80 % des enfants atteints de cancer sont guéris de leur maladie (Gatta et al. 2014). Cette réussite incroyable est l'un des plus grands succès de l'histoire de la médecine et est le résultat de nombreux facteurs, y compris les avancées dans le domaine des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'enfant. Des progrès ont été réalisés dans divers traitements pour les malades d'âge pédiatrique, notamment la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, la greffe de CSH et la thérapie cellulaire par CAR-T. Bien que ces thérapies aient considérablement amélioré les résultats dans les pathologies pédiatriques, il reste encore beaucoup à faire.

9.1.1 Le rôle de l'EBMT dans la greffe de CSH pédiatrique

Les changements dans les approches à la greffe de CSH ont permis de faire des progrès dans ce domaine particulier. Le rôle et le statut de la greffe ont évolué. La greffe n'est plus considérée comme un traitement de dernier recours pour des patients en situation désespérée, mais elle constitue désormais le traitement de choix pour de nombreuses pathologies. L'histoire de la greffe de CSH pédiatrique en Europe a commencé en Pologne en 1949 (Raszek-Rosenbusch), avec des transfusions thérapeutiques de moelle osseuse chez des enfants atteints de leucémie et autres maladies hématologiques. Les développements ultérieurs dans la greffe de CSH pédiatrique ont été stimulés par la création, en 1974, de la Société européenne de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). L'objectif de la société reste de promouvoir tous les aspects associés à la greffe de CSH. Depuis le lancement de la Société EBMT en 1974, plusieurs groupes de travail ont été mis en place et, en 1995, le bureau de l'EBMT a fondé le Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Peu de temps après, le registre de l'EBMT a commencé à analyser les résultats des greffes chez les enfants et les adolescents, ce qui a permis d'approfondir notre compréhension et d'apporter des changements et développements dans ce domaine. Les progrès et l'évolution continus en matière de greffe de CSH pédiatrique en Europe ont permis d'établir la greffe de CSH comme une procédure thérapeutique standard en hémato-oncologie et en immunologie pédiatriques.

Le nombre d'enfants et d'adolescents traités par greffe de CSH augmente régulièrement depuis les années 1980. Il est clair qu'une étroite collaboration nationale et internationale entre les unités de greffe de CSH contribue à résoudre les difficultés courantes liées à ce traitement complexe. L'ampleur de la collaboration entre les membres de l'EBMT est confirmée par les enquêtes annuelles de l'EBMT sur les greffes.

Au cours des 30 dernières années, plus de 800 000 greffes de CSH ont été rapportées chez 715 000 patients (Passweg et al. 2021). Entre 2016 et 2020, le nombre annuel de greffes de CSH pédiatriques variait de 4 690 à 5 368, dont environ 25 % étaient autologues (Passweg et al. 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

Les principales indications pour les greffes de CSH pédiatriques sont les hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes et des pathologies non malignes (Passweg et al. 2021, 2022). La proportion élevée de greffes allogéniques en pédiatrie est largement due aux caractéristiques des maladies pédiatriques pouvant faire l'objet d'une greffe, notamment pour les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires, les dysrégulations immunitaires et les maladies métaboliques.

9.1.2 Croissance et développement de l'enfant

Il est important de connaître et de comprendre les stades de développement des nourrissons et des enfants, car la connaissance des âges, des stades, des étapes importantes et des aptitudes permet aux infirmières d'établir des relations adaptées avec les enfants et leurs parents. Une bonne connaissance de la croissance et du développement normaux permet aux infirmières d'identifier tout retard de développement. La croissance et le développement sont un processus unique qui commence pendant la grossesse et se poursuit tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Par croissance, on entend les changements affectant la taille et la structure du corps, tandis que le développement désigne le changement des fonctions de l'organisme.

La croissance de l'enfant fait donc référence à des changements structurels et physiologiques progressifs de la taille du corps d'un enfant. La croissance physique comprend l'acquisition de la taille complète et d'un poids approprié ainsi que l'augmentation concomitante de la taille de tous

les organes. Les mesures de poids, de la taille, du périmètre crânien, la composition corporelle et de la dentition aident à évaluer la croissance physique normale et standard (Mona 2015).

Le développement de l'enfant concerne la capacité d'un enfant à entreprendre des processus plus complexes au fur et à mesure de sa maturation. Le développement de l'enfant est subdivisé en plusieurs domaines spécifiques, tels que la motricité, le langage, la cognition, le comportement et les émotions.

9.1.3 L'enfant et l'expérience de la maladie

Quel que soit son âge, l'enfant est conscient de la maladie et, souvent, de sa sévérité (Badon et Cesaro 2015). Cette conscience découle principalement de sa perception du corps et des changements de son état de bien-être. Par ailleurs, la prise de conscience de la maladie par un enfant est déterminée par son propre niveau de fonctionnement cognitif, ses expériences antérieures, sa structure psycho-émotionnelle et la qualité des relations établies avec les personnes de référence. Ces facteurs ont un impact sur la capacité d'un enfant à comprendre le sens et l'importance de ce qui se passe et sur sa façon d'y répondre.

9.1.3.1 Hospitalisation

L'enfant est sensible à l'expérience de rupture que la maladie impose. La maladie agit comme une rupture dans la vie de l'enfant et modifie la façon dont l'organisme est perçu et traité. L'hospitalisation modifie l'environnement physique et relationnel, mais aussi le climat émotionnel et les règles habituelles en matière d'éducation.

Pendant son hospitalisation, le monde de l'enfant est changé ; par exemple, il est déchargé de ses responsabilités et de nombreuses règles disparaissent ou sont remplacées. Ils font l'objet de traitements médicaux, parfois au mépris de l'intimité ou de la confidentialité. L'enfant se retrouve séparé de son propre monde. Si cette dissociation reste dans les limites de tolérance de l'enfant, elle est intégrée dans son développement normal. Cependant, si cette dissociation dépasse son seuil de tolérance, elle se traduit par une expérience traumatique et devient en elle-même source d'anxiété et de détresse (Badon et Cesaro 2015).

L'enfant n'a souvent pas la capacité de comprendre les causes et la logique des événements qui l'amènent soudainement à être exclu de son environnement familial, séparé des personnes importantes pour lui et confié aux soins d'inconnus. Il aura tendance à vivre l'hospitalisation avec un sentiment de danger essentiellement lié à son incapacité à comprendre et à contrôler le parent absent (Badon et Cesaro 2015).

9.1.4 L'expérience de la greffe de CSH

La greffe de CSH est généralement un traitement électif et planifié. Les enfants qui sont atteints d'une hémopathie maligne et qui nécessitent une greffe ont souvent connu des traitements et hospitalisations antérieurs pour le traitement de complications telles que fièvre, douleur, mucite, nausées et vomissements, ainsi que des périodes d'isolement. Cette expérience de la maladie est différente pour les patients atteints de pathologies non malignes. Les enfants atteints de pathologies non malignes et leurs aidants sont parfois confrontés à une maladie grave sans aucune expérience de traitement peu de temps avant la greffe de CSH. Cependant, de nombreuses maladies non malignes ont un caractère héréditaire, ce qui signifie que les patients ont été confrontés à (la contrainte de) la maladie dès la petite enfance. L'enfant hospitalisé reçoit un soutien important de la part de sa famille. Les aidants sont invités à participer activement aux soins de leur enfant et, pendant la période de la greffe, l'un d'eux reste habituellement avec lui pendant toute la durée de l'hospitalisation. L'expérience de la greffe de CSH ne doit pas entraver le développement psychosocial du jeune patient et peut même aider à favoriser son développement et son estime de soi. Les infirmières jouent un rôle essentiel en apportant un soutien émotionnel à l'enfant et à l'aidant familial. Elles peuvent aider l'enfant à comprendre sa maladie et à surmonter ses émotions négatives.

9.1.4.1 Expérience de la greffe de CSH chez les patients pédiatriques

La greffe de CSH est un processus de traitement intensif et offre la possibilité d'une guérison, mais elle peut aussi produire toute une série d'émotions, notamment l'anxiété, la dépression, des problèmes comportementaux ou

psychosociaux et des réactions de stress post-traumatique (Packman et al. 2010).

Beaucoup de ces préoccupations découlent de longues hospitalisations loin du domicile, de l'école et des amis, mais aussi de l'isolement et de l'incertitude pour l'avenir. Ces facteurs contribuent à un niveau émotionnel élevé à l'admission et il a été rapporté qu'ils s'intensifient jusqu'à 1 semaine après la greffe de CSH (Phipps et al. 2002). Le patient pédiatrique recevant une greffe de CSH peut être hospitalisé plusieurs fois, sur une période pouvant durer jusqu'à 1 an ou plus, en fonction de la sévérité des complications. La greffe de CSH et ses conséquences immédiates et tardives ont un impact important sur le bien-être physique, émotionnel, cognitif et social de l'enfant et compromettent par conséquent gravement la qualité de vie (QdV) de l'enfant.

QdV

La QdV est potentiellement affectée à tous les stades de la greffe de CSH, y compris avant la greffe, pendant la période post-greffe de CSH aiguë, pendant l'isolement et jusqu'à la réintégration dans la vie de tous les jours après la sortie de l'hôpital. Les prédicteurs de la QdV avant la greffe incluent le fonctionnement familial et les ressources individuelles. Il est rapporté que pendant l'hospitalisation, les enfants qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent de faibles niveaux de base de qualité de vie. Cependant, la QdV s'améliore dès quelques mois après la greffe de CSH, revenant à la valeur de référence dans les années suivant la greffe de CSH (Tremolada et al. 2009) et est comparable à celle des sujets sains de leur âge pour la plupart des enfants (Di Giuseppe et al. 2020).

Impact cognitif

L'effet de la greffe de CSH sur les capacités cognitives peut varier selon l'âge au moment de la greffe de CSH et selon les conditionnements pré-greffe, c'est-à-dire soit une irradiation corporelle totale (ICT), soit un conditionnement sans ICT. Plus l'enfant est jeune au moment de la greffe de CSH, plus il y a un risque élevé de déficits au niveau du quotient intellectuel, des résultats scolaires, de la motricité fine et de la mémoire. L'enfant ayant un bon niveau de développement cognitif au moment de la greffe de CSH peut présenter un risque plus faible de détérioration cognitive (Barrera et al. 2007).

Santé mentale et préoccupations émotionnelles

De nombreux patients pédiatriques ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent une adaptation psychosociale stable ou un retour au fonctionnement antérieur ou à deux ans après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, la morbidité psychiatrique chez les survivants à une greffe de CSH est rapportée dans certaines études comme étant plus élevée que dans la population générale et semble être corrélée avec un niveau d'éducation inférieur et une période post-greffe de CSH plus courte. En outre, sur un délai plus court après la greffe de CSH, un nombre plus élevé d'infections majeures, un score de symptomatologie élevé et un faible niveau d'éducation sont des facteurs prédictifs d'une détresse psychosociale plus élevée (Tremolada et al. 2009).

Cette détresse psychosociale n'est pas unique à la période post-greffe immédiate. Il y a également des préoccupations plus tard après la greffe de CSH. Un an après la greffe de CSH, lorsque de nombreux survivants retournent à l'école, ils fonctionnent à un niveau scolaire inférieur par rapport aux attentes pour leur âge. Ils peuvent être décrits par les pairs comme s'absentant plus souvent de l'école, comme moins susceptibles d'être choisis comme meilleur ami, comme moins sportifs et moins attrayants, et les enfants passant des périodes étendues d'isolement peuvent présenter un ralentissement au niveau du développement de la socialisation et de la communication (Packman et al. 2010). D'autres problèmes à long terme affectant la vie émotionnelle et les comportements sociaux sont par ailleurs susceptibles de survenir.

Dépression et anxiété

Les enfants recevant une greffe de CSH constituent un groupe à haut risque de dépression et d'anxiété (Chang et al. 2012 ; Manookian et al. 2014). Les facteurs contributifs comprennent :

- Traitements médicaux intenses
- Isolement en chambre individuelle (Packman et al. 2010)
- Préoccupation parentale (Asadi et al. 2011)
- Incertitude et perte de contrôle (Manookian et al. 2014)

Soutenir et promouvoir des stratégies saines d'adaptation

La greffe doit être considérée comme une source d'espoir pour un avenir en santé et un bonheur

durable pour l'enfant. Si l'enfant maintient cette attitude positive d'espérance en une rémission, il peut répondre positivement au traitement et surmonter les complications (Manookian et al. 2014).

Comme prévu, la plupart des enfants ressentent un sentiment de peur au cours de leur greffe de CSH. Ce sentiment peut être lié à un manque d'information ou de compréhension de l'état de l'enfant et du processus de greffe. Fournir des réponses claires et compréhensibles aux questions de l'enfant sur la maladie, le traitement et le pronostic peut l'aider à se sentir rassuré et plus détendu. La recherche d'informations est une stratégie d'adaptation importante pour les enfants recevant une greffe de CSH. Le statut de développement et l'état psychologique doivent être pris en compte pour permettre une communication et une information appropriées.

Les stratégies d'adaptation utilisées pour faire face à un facteur de stress médical ou psychosocial sont susceptibles d'évoluer dans le temps en fonction de facteurs personnels et du contexte. L'enfant peut utiliser plusieurs stratégies d'adaptation différentes souvent classées comme suit :

- Approche (recherche d'informations)
- Évitement (distraction ou distanciation)
- Stratégie axée sur le problème (résolution de problèmes)
- Stratégie axée sur l'émotion (recherche de soutien émotionnel)

En outre, Bingen et al. (2012) ont observé que la pensée magique, la distraction, la restructuration cognitive et le soutien social étaient utilisés avant et après la greffe de CSH. La musicothérapie peut aider les enfants pendant leur séjour à l'hôpital et peut avoir un effet positif sur la perception de la QdV (Uggla et al. 2018, 2019 ; Yates et al. 2018).

Soutien social

Le soutien social est la perception qu'a l'individu du regard positif dont il fait l'objet dans ses relations avec les autres, du sentiment d'être aimé, de faire partie d'un groupe, d'être rassuré sur sa valeur personnelle et d'établir une alliance fiable avec les autres (Barrera et al. 2007). Le soutien social est déclaré comme le soutien le plus efficace pour un enfant recevant une greffe de CSH, qu'il émane des parents, des amis, des enseignants, des camarades de classe ou des prestataires médicaux, infirmiers et psychosociaux. Il s'agit d'un soutien

à la fois instrumental et émotionnel et peut être fourni directement à l'enfant, sous la forme de visites à l'hôpital ou de télécommunications (par ex., appels vidéo, conversations téléphoniques ou SMS, sites de réseaux sociaux en ligne et e-mails). Un soutien social plus fort ou perçu plus positivement a été identifié comme étant associé à un ajustement positif, à une moindre détresse et à une estime de soi plus importante chez les patients pédiatriques recevant une greffe de CSH (Barrera et al. 2007).

Il est important que l'enfant bénéficie d'un soutien de la part de la fratrie. Cela peut augmenter la tolérance aux conditions difficiles rencontrées lors de la greffe de CSH et faciliter les progrès et la récupération. Pendant cette période, l'enfant peut développer de solides liens d'affection avec ses frères et sœurs, mais par le désir d'être plus utiles, surtout lorsque le frère ou la sœur malade se sent seul(e). Lorsque les cellules souches sont données par un frère ou une sœur, l'enfant malade ressent des sentiments plus positifs à son égard (Manookian et al. 2014).

9.1.4.2 Expérience parentale de la greffe de CSH

L'expérience de la greffe de CSH est une expérience peu familière, source de peur, d'inquiétude et de stress pour les parents de l'enfant recevant ce traitement (Asadi et al. 2011).

Plusieurs raisons centrées sur le patient sont connues, notamment :

- Pressions familiales et financières
- Sentiments de culpabilité
- Solitude
- Désespoir
- Peur de la récurrence de la maladie
- Déménagement au centre de greffe
- Vie dans deux foyers distincts
- Trajets entre le domicile et le centre de greffe
- Autres responsabilités du membre de la famille et de l'aidant
- Modifications sur le plan professionnel
- Séjours prolongés à l'hôpital
- Consentement éclairé des parents pour la procédure de greffe de CSH
- Observance du médicament
- Complications liées à la greffe de CSH

Au cours de la greffe de CSH, les parents développent une attente élevée quant à un résultat positif et craignent un échec possible. L'état de l'enfant peut provoquer une détresse parentale,

de l'anxiété et une dépression. L'épuisement physique, émotionnel et cognitif ou le surmenage des parents peuvent affecter négativement leur capacité à répondre aux besoins de leur enfant. Les parents pourraient être en situation de crise extrême et être incapables de s'occuper de leurs enfants ou d'assumer des rôles parentaux traditionnels et, par conséquent, avoir un sentiment de désespoir, d'inquiétude et de culpabilité. Les réactions psychologiques parentales peuvent à leur tour affecter négativement l'enfant. La charge psychologique sur les parents persiste même après que l'enfant a quitté l'hôpital. L'épuisement chez les mères et les pères est associé au nombre et à la sévérité des effets tardifs que présente l'enfant jusqu'à 5 ans après la greffe de CSH (Norberg et al. 2014). Il est recommandé que les parents d'un enfant ayant reçu une greffe de CSH soient suivis et bénéficient d'un soutien psychologique spécialisé, en particulier pour ceux dont l'enfant souffre d'effets tardifs.

La stratégie d'adaptation commune pour les familles est de recourir à un soutien social. Les interactions des parents avec leur réseau de soutien peuvent soulager le stress et permettre aux parents de s'adapter. Certains parents pensent que la communication avec les membres de la famille d'autres patients leur est utile pour acquérir des informations, pour partager des expériences, pour mieux contrôler leurs émotions, atténuer leurs craintes et mieux s'adapter (Badon et Cesaro 2015). Les aidants tentent également de faire face en participant activement, en s'engageant et en posant des questions relatives à la maladie de leur enfant et sur les procédures mises en œuvre pour l'aider. Les parents qui ont reçu une formation cognitivo-comportementale à la lutte contre le stress dans le cadre d'un groupe présentaient des scores d'anxiété inférieurs et des scores d'auto-évaluation positifs plus élevés (Packman et al. 2010).

De plus en plus, les parents agissent comme donneurs haplo-identiques pour leur enfant malade. Le rôle de parent et de donneur est double. Selon les résultats de la greffe de CSH, l'expérience peut varier. Le double rôle parental exige des conseils et un suivi spécifiques (van Walraven et al. 2012 ; Aguilera et al. 2022 ; Schaefer et al. 2022).

Mise en place d'une alliance thérapeutique

Les parents et l'équipe de soins de santé doivent être unis pour former une alliance thérapeutique. Les parents doivent être intégrés dans l'équipe

soignante pluridisciplinaire, le cas échéant. Les explications de l'équipe soignante concernant le processus de greffe peuvent les aider à mieux comprendre les pathologies et, par conséquent, soulager l'anxiété parentale et la peur liée à l'incertitude, et réduire davantage la charge émotionnelle. Les professionnels peuvent accompagner les parents dans leur réflexion sur leurs convictions de « bons parents ». Ces croyances comprennent les définitions personnelles des parents sur la façon d'être un « bon parent » pendant le parcours de soins, par exemple dans les prises de décision (Neumann et al. 2021).

9.1.4.3 Expérience du donneur de la fratrie dans la greffe de CSH

Les donneurs de la fratrie compatibles sont souvent préférés aux donneurs non apparentés en raison d'un moindre risque de complications. La plupart des membres de la famille considèrent l'expérience du don comme bénéfique, malgré certaines préoccupations concernant le processus de don lui-même (Pentz et al. 2014). Les donneurs de la fratrie participent activement à l'effort visant à guérir leur frère ou leur sœur malade. Ils ont un double rôle : en tant que membres de la famille, ils rencontrent les difficultés d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital d'un frère ou d'une sœur. En tant que donneurs, ils sont exposés à une procédure médicale invasive, ce qui ajoute de l'anxiété, du stress et de l'incertitude, pouvant les positionner dans une situation complexe (Munzenberger et al. 1999 ; Williams et al. 2003). Lorsqu'il existe des liens étroits entre frères et sœurs, on peut supposer avec plus de certitude que le don apportera un bénéfice psychologique au donneur (Vogel 2011). Cependant, les donneurs de la fratrie risquent de développer des troubles émotionnels tels que des réactions de stress post-traumatique, de l'anxiété et une faible estime de soi, et peuvent potentiellement conduire au développement sur le long terme de réactions de détresse. (Packman et al. 2010). Une attention particulière doit être portée à la possibilité de tels problèmes. Au cours du bilan pré-greffe, les donneurs potentiels peuvent ressentir de l'anxiété et de la peur concernant les processus de détermination de l'éligibilité des donneurs, ainsi que pendant le processus de don lui-même (Bauk et Andrews 2013). Si les frères et sœurs compatibles peuvent se sentir satisfaits et fiers de pouvoir être donneurs, les frères et sœurs non compatibles peuvent se sentir

dévalorisés ou rejetés et ne pas s'impliquer dans le processus de transplantation. Une fois que le groupage HLA a confirmé une compatibilité dans la fratrie, le bilan pour la plupart des donneurs de cellules souches hématopoïétiques implique de déterminer à la fois les risques pour le receveur et les risques pour le donneur. Il est également important de ne pas oublier que ces différents tests peuvent être accablants pour le donneur pédiatrique, et qu'il ne faut pas sous-estimer l'importance de bien en expliquer la nécessité. Le processus de bilan peut avoir un impact significatif sur la famille. En 2010, l'American Academy of Pediatrics (Académie américaine de pédiatrie) a publié une déclaration de politique sur les enfants agissant comme donneurs de cellules souches hématopoïétiques. Du point de vue éthique, les enfants peuvent servir de donneurs si cinq critères sont remplis :

1. Il n'existe aucun parent adulte histocompatible médicalement équivalent qui soit disposé et capable de faire un don.
2. Il existe un lien personnel et émotionnellement positif solide entre le donneur et le receveur.
3. Il existe une probabilité raisonnable que le bénéficiaire tire profit de la procédure.
4. Les risques cliniques, émotionnels et psychosociaux pour le donneur sont minimisés et raisonnables par rapport aux bénéfices attendus pour le donneur et pour le receveur.
5. L'autorisation parentale et, le cas échéant, l'assentiment de l'enfant sont obtenus. Il est également recommandé que l'enfant donneur ait un porte-parole ou qu'un rôle similaire soit mis en place, avec une expertise en matière de développement pédiatrique : un tel référent devrait être désigné pour toutes les personnes qui n'ont pas atteint l'âge de la majorité (Comité de bioéthique 2010).

Le processus de greffe de CSH peut être un facteur de rapprochement au sein de la famille : il peut améliorer les relations avec le frère ou la sœur malade et créer un sentiment de fierté et de bonheur à travers le don (Vogel 2011 ; Hutt et al. 2015). Wiener et al. (2007) ont constaté que les donneurs plus jeunes se concentraient davantage sur la douleur du don et tendaient à ressentir une baisse d'estime de soi, de l'anxiété et de la dépression. À l'inverse, les donneurs de la fratrie qui sont plus âgés rapportent des niveaux moindres d'anxiété, probablement parce qu'ils sont en mesure d'avoir une réflexion plus globale

sur le processus de don.

Les études sur les aspects physiques et la sécurité du prélèvement de cellules souches chez un frère ou une sœur mineur ont conclu qu'il s'agissait d'une procédure sûre, même chez les jeunes enfants (Pulsipher et al. 2005 ; Styczynski et al. 2012). Il existe des risques physiologiques et des effets secondaires potentiels du don, les plus fréquents étant la douleur, la fatigue et des changements transitoires dans la numération leucocytaire, l'hémoglobine et les valeurs plaquettaires. Dans les jours qui suivent immédiatement le don, le personnel doit observer de près le donneur pour déceler des signes de saignement, d'infection et d'autres complications aiguës de la procédure de don. Se sentir responsable de l'issue de la greffe est une préoccupation notable pour les donneurs de la fratrie. Les difficultés de mise en œuvre des stratégies d'adaptation (stratégies de coping) des donneurs de la fratrie peuvent être attribuées en partie à un manque d'informations sur le processus de greffe (Wiener et al. 2007).

L'infirmière peut jouer un rôle important dans la diminution du stress et de l'anxiété du donneur de la fratrie à l'approche du don. En communiquant des informations précises et adaptées à l'âge concernant la procédure, l'infirmière peut également aider l'enfant à se préparer à l'expérience et à s'y adapter plus rapidement. Ces informations augmentent la prévisibilité des procédures médicales effrayantes, augmentant ainsi la probabilité d'une expérience moins stressante et d'une récupération plus rapide. L'infirmière peut également créer des occasions d'exprimer des émotions, des préoccupations et des questions afin de mieux gérer l'anxiété et le sentiment de culpabilité ; elle peut impliquer les parents dans la préparation et le suivi du donneur pour assurer la communication familiale lors de la greffe de CSH et organiser une visite de l'hôpital et une présentation au personnel.

9.1.5 Soins infirmiers ciblés sur les patients recevant une greffe de CSH et sur leurs aidants

Les aspects psychologiques et émotionnels de l'expérience pédiatrique sont nombreux et complexes. Les professionnels de la santé qui s'occupent de l'enfant malade doivent être des personnes de confiance qui écoutent l'enfant

et sont réceptifs à son point de vue afin de lui donner la possibilité de s'exprimer.

9.1.5.1 Relation entre l'infirmière, l'aidant et l'enfant

L'approche de l'équipe pédiatrique est marquée par des méthodes de communication et de relations interpersonnelles axées sur la compréhension empathique, le sourire, la patience et la gentillesse. La relation entre le personnel infirmier et les enfants, mais surtout entre le personnel infirmier et les parents, est difficile à résumer. Cependant, cette triangulation implique de nombreux mécanismes, rôles et fonctions et a un impact sur différents aspects de la personnalité et du caractère.

9.1.5.2 Participations du personnel infirmier aux soins des enfants devant recevoir une greffe de CSH

Pour que la communication soit efficace, les professionnels doivent améliorer leurs capacités d'écoute et d'observation et exercer leur aptitude à transmettre des idées et des sentiments aux autres.

Informations et réconfort

C'est par le biais d'un dialogue adapté à l'âge que les professionnels de santé peuvent aider l'enfant malade à donner un sens à ce qui se passe, lui montrer la nécessité d'interventions effrayantes, reconnaître ses peurs et les lui expliquer. L'enfant doit savoir qu'il ne sera jamais laissé seul et qu'il ne se passera rien qui n'ait d'abord été contrôlé ou décidé par quelqu'un en qui il a confiance (Manookian et al. 2014).

L'opportunité pour l'enfant d'être correctement informé lui permet de prendre conscience de ce qui se passe dans sa vie, de mieux se familiariser avec le cadre hospitalier hostile et d'être en mesure de coopérer tout au long du parcours thérapeutique. La communication sur le processus de greffe entre le personnel soignant, l'enfant et la famille peut être rendue plus compliquée encore du fait de la diversité des opinions quant à ce qu'il faut ou non expliquer à l'enfant malade. En général, il est préférable d'adopter une attitude qui respecte la volonté des parents, mais cela peut entraîner des difficultés lorsque l'enfant lui-même demande ou cherche de plus amples informations. L'information permet cependant d'atténuer la perception de la douleur, de renforcer l'observance du traitement par l'enfant et d'améliorer globalement sa qualité

de vie à l'hôpital (Badon et Cesaro 2015). L'enfant qui déclare être plus libre d'exprimer ses émotions en famille présente également un moindre niveau de détresse tout au long de la période de greffe. L'ouverture et l'honnêteté dans la communication au sein de la famille peuvent favoriser le bien-être émotionnel de l'enfant et promouvoir davantage sa résilience une fois la procédure de greffe de CSH terminée (Packman et al. 2010).

Écoute

La capacité d'écoute nous permet d'établir des relations constructives. Une réelle attitude d'écoute implique l'attention, l'intérêt, la tolérance, la compréhension et l'acceptation de l'autre. Toutes ces conditions sont des préalables nécessaires à l'établissement d'une relation ouverte dans laquelle il est plus facile pour l'enfant de s'exprimer et de donner des informations le concernant. Il est utile d'encourager le patient à s'exprimer librement car, en plus de contenir sa détresse, il est possible pour l'infirmière de mieux comprendre l'organisation de sa personnalité et les défenses mises en place pour faire face à la situation (Badon et Cesaro 2015).

Service de soutien psychologique

Les services de soutien psychologique sont bien développés et sont considérés comme le traitement recommandé dans les contextes de greffe de CSH pédiatrique. Le soutien psychologique est donc configuré comme la relation d'accompagnement d'un système familial complet dans toutes les phases du parcours de greffe. La présence d'un psychologue avec l'enfant qui reçoit une greffe de CSH :

- permet de développer des relations constructives ;
- facilite la compréhension de la maladie de l'enfant dans toute sa complexité ;
- permet de demander de l'aide, explicitement ou implicitement, face aux difficultés pratiques, organisationnelles, relationnelles et émotionnelles susceptibles de survenir.

L'intervention doit être envisagée en fonction de l'âge, et même si le parent est toujours présent durant l'hospitalisation, le patient et le psychologue peuvent essayer de trouver des moments d'échanges privés. L'attention portée aux aspects psychologiques et psychopathologiques ne s'exprime pas seulement

à travers des interventions spécialisées, mais elle doit être soutenue chaque jour par tous les membres du personnel. Même le personnel infirmier, s'il est formé, peut effectuer un travail relevant du rôle de d'accompagnant ou de coach (Barrera et al. 2007).

9.1.5.3 Prise de décision

La prise de décision est une partie essentielle du traitement et de la prise en charge des enfants recevant une greffe de CSH et de leurs aidants. Plusieurs décisions concernant le traitement et les soins seront prises, à commencer par la décision de greffe de CSH. Les parents peuvent vivre la prise de décision relative au choix de la greffe de CSH comme un plan préétabli par le médecin et auquel ils se plient (Pentz et al. 2012 ; Mekelenkamp et al. 2020). Pour d'autres, la décision est abordée ou vécue selon un modèle plus partagé, comme dans la drépanocytose (Bakshi et al. 2017 ; Khemani et al. 2018 ; Mekelenkamp et al. 2021). La greffe de CSH étant un traitement intensif qui comporte des risques graves possibles, il est important de discuter avec les enfants et leurs aidants de leurs préférences personnelles en ce qui concerne les soins actuels et futurs. Il est nécessaire de consacrer suffisamment de temps à aborder toutes les options, avec leurs avantages et inconvénients respectifs, puis de discuter de leurs préférences et de leurs valeurs afin que celles-ci soient prises en compte dans la décision.

9.2 La greffe selon les âges : adolescents et jeunes adultes

9.2.1 Introduction

Dans les années qui suivent l'apparition de la puberté, un jeune traversera les changements peut-être les plus rapides et les plus décisifs de sa vie. Le parcours de transition de l'enfant à l'âge adulte peut être gravement affecté lors d'un traitement hospitalier pour une greffe de CSH. Les patients adolescents ou jeunes adultes présentent un ensemble unique de défis aux professionnels de santé, et il est important que les cadres de soins soient conçus pour répondre aux besoins particuliers des jeunes et de leurs familles. La définition d'un adolescent ou d'un jeune adulte dans un contexte de soins de santé varie d'un pays à l'autre. Au Royaume-Uni, les adolescents et les jeunes adultes (AJA), ou

les pré-adultes et jeunes adultes (PJA), sont considérés comme des personnes de 13 à 24 ans ou de 16 à 24 ans ; cependant, dans certains pays, cette fourchette peut s'étendre jusqu'à des personnes dans leur trentaine. Un diagnostic de cancer chez les jeunes est rare, représentant moins de 1 % de tous les nouveaux cancers au Royaume-Uni, mais c'est la deuxième cause principale de décès dans cette tranche d'âge (TCT 2016). Les chiffres ont augmenté de 10 % depuis 1990, mais sont restés stables au cours de la dernière décennie (Cancer Research 2022). Les cancers dans cette tranche d'âge se présentent différemment de ce qu'on observe chez les enfants et les adultes plus âgés, et ils peuvent être plus difficiles à traiter. La rareté des cas de cancer chez les adolescents se présentant aux services de soins locaux entraîne des retards dans le diagnostic - les professionnels de la santé ne reconnaissent pas les signaux d'alarme (NHS England 2013). Les AJA ont besoin d'un soutien adapté à leur tranche d'âge ; le traitement au sein des services pour patients pédiatriques ou adultes ne répond pas à leur profil global. En réponse à cela, des recommandations telles que celles publiées par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) visent à façonner les services et les soins pour répondre aux besoins des patients AJA âgés de 13 à 24 ans (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014). Les patients recevant une greffe de CSH nécessitent des soins cliniques à long terme, au-delà de la phase aiguë de la greffe, et ils seront en contact régulier avec les cliniciens chargés de la greffe et l'équipe pluridisciplinaire pendant une période significative après la récupération de la moelle osseuse et la sortie de l'hôpital. Les soins doivent être prodigués dans un environnement adapté à l'âge par des professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des AJA.

9.2.2 Indications spéciales pour la greffe de CSH chez les AJA

L'indication la plus fréquente pour la greffe de CSH est le traitement des maladies hématologiques malignes que sont le lymphome et la leucémie aiguë (Sureda et al. 2015). Pour les patients atteints de lymphome non hodgkinien, de leucémie aiguë lymphoblastique ou de leucémie myéloïde aiguë, une greffe de CSH sera envisagée s'ils présentent une maladie à haut risque, réfractaire ou en

rechute. Dans le cas du lymphome de Hodgkin, les recommandations pour cette population indiquent d'éviter la greffe de CSH si le patient parvient à obtenir une rémission complète (RC) après une chimiothérapie de première intention, car celle-ci seule ou associée à une radiothérapie donne généralement des résultats positifs à long terme. Cependant, une fois qu'un patient a besoin d'un traitement de deuxième ou troisième intention, la nécessité d'une greffe de CSH devient plus importante (Sureda et al. 2015). Les recommandations standards prônent une greffe autologue après un traitement de deuxième intention avec obtention d'une RC. Le fait de ne pas parvenir à une rémission à ce stade ouvre la possibilité d'une allogreffe, qui devra toutefois être discutée lors des réunions des équipes pluridisciplinaires locales. Les allogreffes à pleine intensité sont plus couramment utilisées chez les patients adultes plus jeunes plutôt que dans la population âgée, car ces personnes ont tendance à ne pas présenter les comorbidités associées au vieillissement, par exemple une maladie cardiaque, et elles peuvent donc tolérer un conditionnement plus fort.

Un petit nombre de greffes de CSH sont effectuées chaque année pour les tumeurs solides. Selon les données de la Société britannique pour la greffe de moelle osseuse (British Society for Bone Marrow Transplant, BSBMT), 117 greffes ont été réalisées chez des patients de tous âges atteints de tumeurs solides en 2020 au Royaume-Uni et en Irlande, toutes étant des autogreffes (BSBMT 2020). Les tumeurs solides les plus fréquentes pour lesquelles une greffe de CSH est indiquée comprennent le neuroblastome, les tumeurs germinales et le sarcome d'Ewing, les cliniciens utilisant les greffes pour augmenter l'intensité de la dose bien que le nombre de cas intéressés diminue à mesure que d'autres lignes de traitement sont ouvertes pour ces maladies (Gratwohl et al. 2004).

9.2.3 Considérations relatives aux soins

9.2.3.1 Comportement à risque et non-observance

L'âge de l'adolescence peut être annonciateur d'une période de comportements à risque, avec des adolescents testant les limites de leur

indépendance. À une époque où leurs pairs se voient offrir de plus grandes libertés, un diagnostic de cancer rétablit souvent la relation de dépendance entre le jeune adolescent et sa famille. Fumer, boire de l'alcool, consommer des drogues à usage récréatif et adopter des pratiques sexuelles non protégées peut permettre à l'adolescent de retrouver un certain degré de contrôle de soi, tout comme le choix du degré d'observance qu'il décide d'accorder à son traitement. Dans le contexte de la greffe de CSH, se prêter à des comportements dangereux peut augmenter le risque d'infections et de toxicité pour les organes. Le non-respect des traitements de supports tels que les anti-infectieux et les immunosuppresseurs augmente le taux de morbidité et de mortalité de la greffe de CSH. Les adolescents se concentrent souvent sur les résultats à court terme et, si les effets de la non-observance ne sont pas immédiatement évidents, cela peut renforcer ce type de comportement. De même, en cas d'effets secondaires immédiats liés au traitement, par ex. nausées et prise de poids, le patient peut être moins susceptible de se conformer aux conseils médicaux. Cela aura un effet sur le succès du traitement ; les patients qui respectent le traitement ont presque trois fois plus de chances d'obtenir de meilleurs résultats que ceux qui ne le font pas (Taddeo et al. 2008).

Le sexe, le statut socio-économique et l'origine ethnique n'ont pas d'impact sur l'observance des soins par un patient (Kondryn et al. 2011), bien que des difficultés financières puissent affecter les patients qui parcourent de longues distances pour recevoir un traitement. La dépression et la perte d'estime de soi peuvent augmenter le taux de non-observance, tout comme la perception de la sévérité de la maladie. La relation entre le patient et sa famille peut avoir un impact sur le degré d'observance d'un jeune, tout conflit familial augmentant le risque de non-observance. Les jeunes patients qui sont traités dans un service spécialisé pour jeunes adultes sont plus susceptibles d'observer le traitement que ceux qui sont traités dans une unité adultes, un point qui soutient encore le développement de domaines cliniques dédiés aux soins des adolescents et des jeunes adultes. Ce point sera abordé ultérieurement dans le chapitre.

Les professionnels de santé doivent être conscients des signes de non-observance et faciliter un échange ouvert et honnête avec le patient. La confidentialité doit être respectée, mais si un comportement à risque est découvert,

les patients doivent être informés dans le cas où il serait nécessaire d'informer d'autres membres de l'équipe ou des agences externes. Les choix de mode de vie sains doivent être encouragés, mais dans un environnement sans jugement. Il est important que les jeunes patients soient conscients des limites à ne pas franchir lorsqu'ils sont à l'hôpital et de la conduite à tenir au niveau local. Des politiques opérationnelles doivent aider le personnel à lutter contre les comportements à risque au sein de l'environnement de soins (TCT 2012). Les professionnels de santé qui ont du mal à faire en sorte que leurs patients s'y conforment doivent présenter le cas aux équipes pluridisciplinaires psychosociales pour une discussion complète.

9.2.3.2 Fertilité

La fertilité a été abordée ailleurs dans ce livre, mais il existe des défis propres à cette tranche d'âge, qui seront abordés dans cette section. L'ICT et la chimiothérapie de conditionnement à haute dose sont susceptibles d'entraîner une stérilité. Comme le type de greffe pour le patient AJA est souvent une approche à pleine intensité, la conséquence est que le risque d'infertilité soit un effet secondaire probable de la greffe. Le cas échéant, les patients doivent être informés des options de préservation de la fertilité dans le cadre du bilan prégreffe et doivent avoir la possibilité d'explorer les options de préservation de la fertilité, bien que l'urgence de la greffe puisse rendre cela difficile.

Johnson et Kroon (2013) ont constaté que jusqu'à 54 % des oncologues n'avaient pas discuté de la fertilité avec les patients AJA. Les obstacles à la communication comprennent une gêne mutuelle entre le patient AJA et le professionnel de santé en ce qui concerne le sujet de la fertilité. Les cliniciens peuvent utiliser une approche badine à l'égard des jeunes patients et éprouver des difficultés à aborder des sujets sensibles (Quinn et al. 2009). Les patients peuvent se sentir désorientés et effrayés par les effets potentiels du traitement du cancer, ou être incapables d'envisager l'impact des problèmes de fertilité sur leur vie future (TCT 2012).

Chez les garçons post-pubères, la préservation de la fertilité peut être obtenue par le recueil d'un échantillon de sperme. Avant de réaliser ces recueils, il convient d'expliquer clairement que l'échantillon est obtenu par masturbation, afin que le jeune homme soit préparé au processus.

La collecte de sperme peut être une procédure embarrassante. L'échec de la collecte d'un échantillon de sperme peut susciter chez le jeune garçon un sentiment de déception. Il convient alors de rappeler que les tentatives ne réussissent pas, en particulier dans le contexte de préoccupation importante en lien avec la maladie.

La préservation de la fertilité féminine est un processus plus complexe. La stimulation ovarienne et le recueil d'ovocytes peuvent être envisagés, mais actuellement, ces méthodes ont un succès limité. Le prélèvement d'embryons peut être difficile dans cette tranche d'âge, car il est peu probable que les jeunes filles soient prêtes à considérer leurs partenaires actuels comme un conjoint potentiel à vie (Levine et Stern 2010). En outre, il y a un problème additionnel de temps, car le prélèvement du matériel de reproduction chez la femme peut prendre 2 à 4 semaines. Une option pour d'autres traitements anticancéreux consiste en l'utilisation d'une hormone analogue libérant des gonadotrophines, la triptoréline, pour supprimer les menstruations, réduire la toxicité pour la fertilité et réduire le risque d'hémorragie. Dans d'autres traitements anticancéreux, il a été démontré que cette hormone réduisait l'insuffisance ovarienne, mais dans la population ayant reçu une greffe de CSH, cela s'avère moins efficace. Les patientes doivent participer à une discussion totalement ouverte sur la préservation de la fertilité et se voir offrir la possibilité d'être orientées vers des experts en fertilité dans le cadre du bilan de la greffe de CSH.

Les discussions sur la préservation de la fertilité doivent avoir lieu le plus tôt possible, et les parents doivent être inclus afin de soutenir l'adolescente dans sa prise de décision. Une contribution psychologique doit être apportée, car la stérilité peut être l'un des aspects les plus importants de la survie à long terme. Il existe de nombreuses stigmatisations culturelles, religieuses et sociales liées à l'incapacité à avoir un enfant.

9.2.3.3 Impact du traitement sur l'unité familiale

Les professionnels de santé qui s'occupent de la population AJA doivent également penser à la dynamique familiale et aborder les soins de manière holistique. Entre 13 et 24 ans, les jeunes connaissent de nombreuses évolutions par rapport à la cellule familiale. Ils dépendent peut-être encore de leurs parents, ou ont peut-être

leurs propres enfants et leurs responsabilités. Les soins doivent être adaptés en conséquence.

Avec les patients AJA qui sont parents, souvent, les enfants seront des bébés ou des enfants d'âge préscolaire. Moore et Rauch (2006) ont décrit ce que les parents peuvent attendre de cette tranche d'âge dans le contexte d'un diagnostic de cancer ; même avec une explication adaptée à l'âge, les enfants âgés de moins de 5 ans auront une compréhension limitée du diagnostic et des objectifs associés à la greffe de CSH. Ce qu'ils verront, c'est l'absence d'un parent, le stress à la maison et les changements apportés à leur routine. Plutôt que de comprendre que tous ces faits résultent d'une maladie, l'enfant peut croire qu'il est, d'une certaine manière, responsable de l'absence. Les parents peuvent également observer une régression du comportement de l'enfant, comme l'énurésie nocturne chez des enfants qui étaient propres auparavant.

Les parents de patients recevant une greffe de CSH peuvent trouver que leur relation avec un partenaire est mise à rude épreuve. Dans l'étude de Long et Marsland (2011), les auteurs ont noté que les besoins des parents étaient mis en suspens pour donner la priorité aux besoins du patient AJA. En cas d'hospitalisation, la séparation entre les parents ajoute encore à la pression, du fait d'une diminution de la communication, de l'interaction et de la proximité entre les conjoints. La réaction au processus de traitement peut varier d'un partenaire à l'autre. L'un des partenaires peut essayer de contenir ses émotions pour se montrer fort pour la famille, tandis que l'autre se sent isolé. Les différences d'approche peuvent entraîner une distance émotionnelle et des sentiments de solitude. Cependant, dans certaines relations, le fait de passer par l'expérience d'avoir un enfant atteint d'un cancer peut renforcer le partenariat, les conjoints étant considérés comme la principale source de soutien.

La fratrie des jeunes patients atteints de cancer ressent un certain chaos dans la vie de famille, une situation qui affecte les dynamiques familiales et l'estime de soi (Yang et al. 2013). Les frères et sœurs doivent être pris en compte dans la discussion sur la greffe de CSH. Ils peuvent avoir besoin de l'intervention de psychologues ou d'intervenants spécialisés dans l'assistance aux jeunes pour les aider à s'adapter aux changements affectant les dynamiques familiales. Passer du temps avec un frère ou une sœur malade peut augmenter l'empathie de l'enfant en bonne santé et améliorer les relations de famille. Les

centres qui s'occupent des AJA doivent soutenir l'environnement familial et inclure la fratrie dans leurs activités lorsque cela est possible.

Contrairement à d'autres domaines de la médecine, les membres de la famille peuvent être directement impliqués dans le traitement des patients recevant une greffe de CSH en agissant comme donneurs de cellules souches, devenant de ce fait un deuxième patient. Les frères et sœurs sont généralement la première option pour une source de cellules souches. Cela peut créer un dilemme éthique pour les parents et le personnel de santé, en particulier si le donneur potentiel est mineur. Que se passera-t-il si l'enfant refuse ? Quelles sont les limites de la décision parentale ? Quelles sont les conséquences pour l'enfant qui fait un don ? La Human Tissue Authority donne des conseils concernant le consentement d'un mineur pour le prélèvement de cellules souches dans ses lignes directrices de 2017 (Human Tissue Authority 2015).

L'impact psychologique est potentiellement important sur les frères et sœurs qui font l'objet d'une procédure de groupage tissulaire HLA, et ce qu'ils soient ou non compatibles au final. Dans l'étude de Macleod et al. (2003), les frères et sœurs ont indiqué qu'ils n'avaient pas le sentiment d'avoir le choix d'être testés et de faire un don en cas de correspondance. Bien souvent, la réticence n'était pas due au fait qu'ils ne voulaient pas aider, mais plutôt à la peur de la procédure. Dans le cas de frères et sœurs non compatibles, les intéressés ont décrit leurs sentiments comme un mélange de soulagement et de culpabilité. Si, par contre, ils étaient compatibles mais que le frère ou la sœur décédait pendant ou après le traitement, les donneurs se sentaient en colère et se blâmaient, en particulier en cas d'échec de la greffe ou d'une réaction du greffon contre l'hôte. Dans l'étude de Pentz et al. (2014), les frères et sœurs ont estimé qu'il n'y avait pas d'autre choix que de faire un don s'ils étaient compatibles, et que les préoccupations étaient initialement davantage centrées sur les procédures associées au don. Plus de la moitié des personnes interrogées pensaient que le fait de donner leurs cellules leur avait été bénéfique, mais qu'elles auraient pu recevoir plus d'informations.

Une autre source de cellules souches familiales est le parent. Dans le cas où l'on ne trouve pas un donneur approprié par l'intermédiaire de la fratrie ou du registre, souvent, les parents se présentent comme des donneurs de cellules souches motivés. Cependant, comme dans le

cas du frère ou de la sœur, les parents peuvent eux aussi se sentir profondément coupables si la greffe échoue (Barfield et Kodish 2006).

Les professionnels de santé ont le devoir de prendre soin de la famille en tant qu'unité. Les professionnels de santé doivent guider les patients et leurs familles vers une communication ouverte appropriée, bien que les besoins varient en fonction de la famille. Les donneurs, qu'il s'agisse de frères et sœurs ou de parents, devraient être impliqués dans le processus de greffe de CSH dès le début, et les paramètres complexes associés au succès de la greffe devraient être soigneusement étudiés. Les membres de l'équipe pluridisciplinaire, tels que les psychologues, les éducateurs, les enseignants, les travailleurs sociaux, etc., doivent être impliqués dès le début du parcours avec le consentement du patient. Créer un espace familial convivial dans l'environnement de soins encouragera les enfants et les frères et sœurs à venir rendre visite au patient. Les principaux professionnels doivent connaître les réseaux de soutien et les ressources locales afin de les adresser ou les orienter au besoin.

Étude de cas

Une jeune fille de 14 ans a été traitée dans une unité AJA pour une leucémie lymphoblastique aiguë. Dès le début du traitement, il était clair que la maladie présentait un risque élevé en raison d'une cytogénétique défavorable et d'une mauvaise réponse lors de la réévaluation de la maladie. Elle a été traitée par chimiothérapie, mais a présenté des complications, notamment une encéphalopathie au méthotrexate et des réactions médicamenteuses à l'asparaginase et à l'alternative : l'erwinase. Le traitement était sous-optimal. Après 6 mois de traitement, la MRD étant toujours positive, l'équipe médicale a décidé de réaliser un typage HLA de la fratrie. Sa sœur s'est avérée HLA compatible 10/10. Cependant, sa mère a eu beaucoup de difficultés avec l'idée que son enfant « en bonne santé » doive être soumise à des procédures médicales, d'autant plus que la petite sœur n'avait que 10 ans. L'enfant plus jeune avait clairement l'intention d'aider sa sœur, mais elle a ressenti une certaine anxiété lorsqu'elle a subi des tests sanguins. Cela a exacerbé le sentiment de malaise de sa mère qui s'inquiétait de l'éventuel prélèvement de moelle osseuse et parlait ouvertement de refuser de consentir à la procédure devant sa fille de 14 ans, malgré le fait que trouver une autre source de cellules

souches était peu probable, car la patiente était d'origine ethnique mixte. Avec l'aide de l'équipe de psychologues et d'éducateurs disponible dans l'unité de soins pédiatrique et AJA, la patiente, son frère, sa sœur, sa mère et sa famille ont reçu des informations distinctes et ont eu accès à des éducateurs spécialisés et de jeunes enfants, et la procédure qui en a suivi a été concluante.

9.2.3.4 Image du corps

Les effets secondaires des médicaments utilisés dans le processus de greffe de CSH peuvent provoquer des changements physiques importants dans l'apparence d'un patient. Cela n'est pas exclusif au patient AJA, mais peut avoir un impact psychologique plus important, car les jeunes sont à un âge où le fait de se sentir différent de ses pairs peut avoir un impact négatif sur l'estime de soi (Smith et al. 2012). Des problèmes tels que la prise de poids et l'alopécie peuvent avoir un impact psychologique plus important que chez des adultes plus âgés. Les préoccupations en matière d'apparence chez les patients AJA atteints de cancer ont été corrélées à la dépression, l'anxiété, au sentiment de solitude, au suicide et à la diminution de l'observance du traitement (Fan et Eiser 2009).

La perte de poids fait souvent partie de la phase aiguë et de récupération de la greffe de CSH, car les patients ont des difficultés à gérer les effets secondaires gastrointestinaux du traitement. Traditionnellement, la littérature sur l'image du corps s'est concentrée sur la perspective féminine, mais pour les hommes jeunes, la perte de masse musculaire associée à un traitement prolongé à l'hôpital, combinée à la fatigue, au manque d'appétit et à une tolérance réduite à l'exercice physique, peut amener le patient à se sentir en mauvaise condition. Dans l'étude de Rodgers et al. (2010), les participants ont décrit une perte d'appétit jusqu'à J50 après la greffe de CSH, date à laquelle ils ont pu constater une amélioration et, à J100, l'appétit avait considérablement augmenté. Les participants ont été en mesure de faire le lien entre l'amélioration des habitudes alimentaires et l'appétit, avec un retour à la normale, de sorte qu'il a été conseillé aux futurs patients d'exercer un certain contrôle sur ce qu'ils mangeaient et sur la taille des portions, plutôt que d'être forcés à manger par leurs parents et les professionnels de santé.

Pour les patients recevant des corticoïdes à haute dose, par exemple pour traiter une réaction du greffon contre l'hôte, un effet

secondaire typique comprend un gonflement du visage, appelé faciès lunaire, et l'apparition de poils indésirables sur le visage. Cela peut altérer considérablement l'apparence et être préjudiciable pour une jeune personne. Cela peut également les conduire à ne pas observer le traitement avec des conséquences négatives pour la réussite de la thérapie.

L'alopécie est un effet secondaire fréquent et bien connu de la chimiothérapie. Les cheveux sont souvent très importants pour l'identité, et l'idée de les perdre peut être extrêmement pénible à tout âge. Les intervenants spécialisés et les infirmières spécialistes peuvent aider à proposer une solution alternative avant que la perte de cheveux ne commence (généralement 2 semaines après le début de la chimiothérapie). Les perruques fabriquées en véritables cheveux peuvent être beaucoup plus réalistes que les versions synthétiques. Cependant, les perruques sont très souvent destinées aux femmes, les options étant limitées pour les hommes.

Les protocoles de conditionnement pré-greffe avec ICT peuvent avoir un impact sur la croissance des patients traités à un jeune âge (Jackson et al. 2018). Ceci est dû au rayonnement administré à l'axe hypothalamo-hypophysaire et à la baisse de production de l'hormone de croissance. Une mauvaise croissance est encore aggravée par une GvHD chronique, l'utilisation de corticoïdes et la malnutrition (Chow et al. 2016). Un traitement de substitution peut aider à atténuer l'atteinte sur le potentiel de croissance, mais il ne peut pas inverser la perte déjà subie. Les cliniciens doivent surveiller attentivement la croissance des patients pour garantir une intervention précoce.

9.2.3.5 Impact sur la vie

Environ 60 % des enfants et des adolescents ayant survécu à long terme à une greffe de CSH présentent des effets tardifs, à la fois physiques et psychologiques (Forinder et Posse 2008). Les problèmes de fertilité et de croissance ont déjà été abordés dans ce chapitre, et la toxicité pour les organes associée à la greffe de CSH est traitée dans d'autres sections de ce livre. Il existe d'autres façons dont la greffe de CSH affecte la vie, qui constituent des défis uniques pour le patient AJA.

Pour l'adolescent et le jeune adulte, les pairs sont une caractéristique importante de la vie. Cependant, les patients de cet âge qui reçoivent une greffe de CSH sont socialement isolés de

leurs amis et de leur communauté. Cela n'est pas seulement dû à l'absence à l'école, à l'université et au travail, mais aussi à la difficulté pour le jeune en bonne santé de comprendre et de compatir aux expériences de son ami malade (TCT 2012). Du point de vue de la personne ayant survécu à une greffe de CSH, elle peut avoir du mal à établir des liens avec ses pairs après ce qu'elle a enduré. Les jeunes peuvent avoir l'impression que suivre des traitements médicaux aussi graves modifie leur point de vue sur la vie et rend plus difficile de se lier à leurs pairs (Forinder et Posse 2008). De plus, ils sont conscients de leur changement d'apparence et sont contrariés d'avoir l'air différents des membres de leur réseau social, ce qui peut renforcer la mise à l'écart.

La relation entre les parents et l'adolescent malade est difficile à établir. L'augmentation de la dépendance est en décalage avec le besoin d'autonomie typique à cet âge. Cela peut conduire à un conflit direct entre les deux parties, en particulier une fois que le patient AJA a terminé la phase aiguë de la greffe. Une forte différence de priorités peut exister entre le parent et le patient (Grinyer 2009). Les patients AJA peuvent ne pas avoir pleinement développé leurs fonctions exécutives en raison d'une régression et d'un retard du développement cognitif, ce qui ajoute à la tension dans la relation entre les parents et les patients (Kaufman 2006).

L'après cancer est un domaine de recherche en pleine croissance à mesure que les résultats du traitement du cancer s'améliorent. Les professionnels de la santé et les chercheurs reconnaissent que l'achèvement du traitement du cancer est le début d'un parcours difficile d'adaptation et de transition. Le personnel clinique doit prendre en compte les retombées du traitement, et les patients doivent savoir qu'ils peuvent continuer à bénéficier d'un soutien. Le traitement dans des unités cliniques dédiés aux AJA peut aider les patients à accéder à un soutien par les pairs, qui est plus adapté à leurs besoins de développement.

9.2.4 Adolescent considéré comme un enfant plutôt qu'un adulte

Les personnes âgées de moins de 18 ans présentent des défis juridiques pour les professionnels de santé, car la capacité de la jeune personne à prendre des décisions appropriées concernant ses

soins doit être évaluée au cas par cas. Dans la section suivante, les questions du consentement, de la confidentialité et du rôle de tuteur sont abordées. Cette partie portera pour la plus grande part sur la législation en vigueur au Royaume-Uni. Les professionnels de santé doivent se référer à leur législation nationale pour avoir une vision plus claire de la question.

9.2.4.1 Consentement au traitement

Le consentement éclairé est la pierre angulaire de la pratique médicale. La violation de cette règle a des implications juridiques pour les cliniciens, mais elle compromet surtout les droits éthiques du patient (Bayer et al. 2011). Afin de satisfaire aux principes du consentement éclairé, celui-ci doit être donné librement et en toute compréhension. Les patients doivent recevoir des informations adéquates, en des termes compréhensibles. Les alternatives thérapeutiques doivent être examinées, et une discussion sur les risques et les avantages du traitement proposé et de ses alternatives doit avoir lieu et être documentée. La signature d'un formulaire de consentement est symbolique et représente la réalisation du processus de consentement.

Le consentement éclairé est un processus relativement simple lorsqu'il concerne des personnes de plus de 18 ans, tant que la personne a toutes ses capacités. Au Royaume-Uni, les patients entre 16 et 18 ans peuvent consentir au traitement, mais ne peuvent pas le refuser s'il s'agit de sauver leur vie ou d'éviter un préjudice grave. Les moins de 16 ans peuvent légalement consentir s'ils remplissent certains critères de compétence de Gillick. Ce principe est basé sur une affaire survenue dans les années 1980, dans laquelle Victoria Gillick a poursuivi les autorités locales en justice afin de les empêcher de fournir un moyen de contraception à ses enfants à son insu (Wheeler 2006). La haute cour a déterminé que les mineurs de moins de 16 ans ont la possibilité de consentir de manière indépendante à un traitement s'ils sont jugés aptes à le faire. Cependant, il est préférable d'impliquer la famille des jeunes intéressés dans le processus. Dans le cas des moins de 18 ans jugés compétents selon les critères de Gillick, mais refusant le traitement, il est possible que la décision soit annulée si elle devait entraîner le décès ou provoquer un préjudice sérieux (Département de la santé 2009).

Dans le cas où un mineur ne peut consentir de façon indépendante et où l'implication des parents est requise, la Convention d'Oviedo recommande

l'utilisation du terme « autorisation » plutôt que « consentement pour le compte d'un enfant », parce que ce dernier renvoie au concept d'une troisième autorité, c'est-à-dire le parent, et est légèrement différent du consentement éclairé. Le consentement éclairé est une expression de choix personnel, il ne peut être lié qu'à la personne traitée. Autoriser un traitement est un moyen de reconnaître que celui-ci est dans l'intérêt de la jeune personne. En outre, la Convention d'Oviedo exige que l'avis du mineur soit toujours pris en compte. Ainsi, le processus décisionnel implique trois parties : les cliniciens, la personne ayant la responsabilité parentale et l'enfant recevant le traitement (Nicolussi 2015). Selon la loi sur les enfants de 2004, la responsabilité parentale s'étend aux deux parents s'ils sont mariés au moment de la conception ou de la naissance, au père de l'enfant s'il n'est pas marié à la mère mais qu'il figure sur l'acte de naissance, au tuteur légal de l'enfant ou à une autorité locale ayant reçu un ordre de soins concernant l'enfant.

Bien que rares, les litiges entre les parties impliquées dans les décisions de traitement peuvent se produire. Ils peuvent survenir entre les patients et leurs parents, entre les professionnels de santé et la famille, ou entre les parents. Par exemple, lorsque des parents qui sont des témoins de Jehovah refusent des transfusions sanguines au nom de leur enfant. Les croyances culturelles doivent être respectées, mais l'insuffisance médullaire peut être une complication potentiellement mortelle de la greffe de CSH. Dans de tels cas, qui peuvent être préemptés, il est nécessaire de planifier la façon de gérer la complication avant qu'elle ne se produise, c.-à-d. l'utilisation de l'érythropoïétine comme alternative. Malheureusement, toutes les éventualités ne peuvent pas être prises en compte, et il peut être nécessaire de recourir à la voie juridique pour obtenir avis : cela apportera une protection au patient, à la famille et aux professionnels de santé concernés.

9.2.4.2 Communication

Qu'un mineur soit en mesure de donner son consentement ou non, il doit être présent pour participer aux discussions sur ses soins, et les informations doivent lui être adressées. Les professionnels de santé doivent accorder le même temps et le même respect aux jeunes qu'à des patients adultes. Les informations doivent être fournies en utilisant un langage compréhensible et en donnant à toutes les parties impliquées

l'opportunité de poser des questions. Les discussions doivent être honnêtes et ouvertes, tout en respectant la confidentialité. Les informations fournies doivent être appropriées à l'âge de la jeune personne et inclure une discussion sur :

- sa maladie et le traitement proposé ;
- l'objectif des investigations et des traitements, et ce qu'ils impliquent ;
- les bénéfices et les risques, y compris en ce qui concerne l'absence de traitement ;
- la personne qui sera responsable de ses soins ;
- leur droit de demander un deuxième avis ou de retirer le consentement si la jeune personne est jugée capable (GMC 2007).

Il est justifiable de ne pas divulguer les informations ci-dessus à la jeune personne si vous pensez qu'elles lui causeront un préjudice grave (cela n'inclut pas la peur de la contrarier) ou si le patient vous demande de ne rien lui dire, préférant laisser quelqu'un d'autre prendre la décision à sa place. L'équipe soignante doit régulièrement passer en revue cette décision avec la jeune personne, car la participation à ses soins lui permettra de mieux appréhender son parcours thérapeutique.

Souvent, les tuteurs et les jeunes personnes peuvent avoir du mal à engager des discussions franches, car ils ont peur de se contrarier mutuellement, en particulier sur des sujets sensibles. Bien que la jeune personne ait le droit de ne pas être accompagnée durant les consultations, il est préférable qu'elle puisse être soutenue par quelqu'un, car le parcours de la greffé de CSH peut être difficile et solitaire. L'équipe pluridisciplinaire est en mesure de briser les obstacles à la communication et d'aider les jeunes et leur réseau de soutien à traverser cette période difficile.

9.2.4.3 Confidentialité

Le respect de la confidentialité est important pour entretenir de bonnes relations avec les jeunes, leur permettant de se sentir confiants dans la recherche de soins et de conseils. S'il est nécessaire de partager des informations avec les parents ou d'autres professionnels de santé, la jeune personne doit en être informée et l'accepter. En cas de refus de sa part, dans certaines circonstances, ces informations devront tout de même être divulguées, notamment lorsque cette divulgation est dans l'intérêt public ou de la jeune personne elle-même, lorsque cette

dernière n'a pas les capacités requises ou lorsque la divulgation est requise par la loi. Par exemple, si les informations peuvent aider à prévenir un crime grave ou contribuer au traitement judiciaire d'un tel crime (généralement contre la jeune personne) ou si le patient se livre à des activités qui pourraient le mettre en danger, par exemple une dépendance grave ou des actes d'automutilation.

9.2.5 Soins oncologiques destinés au AJA en Europe : présentation générale

En Europe, le cancer est la deuxième cause de décès chez les 15-24 ans (Gatta et al. 2009). Malgré cela, les services pour cette population sont encore en voie de développement par rapport aux services pour enfants ou pour adultes plus âgés. Il y a un effort pour changer cette situation : un exemple en est le programme du Réseau européen pour la recherche sur le cancer chez les enfants et les adolescents (ENCCA), qui vise à partager des connaissances et des services sur l'ensemble du continent. Stark et al. (2016) ont résumé le travail dans chaque pays et établi des directives avec des objectifs de collaboration pour :

- établir des traitements en fonction des besoins des diverses populations, mais sans nécessairement de seuils d'âge sur toute l'Europe ;
- fournir un environnement adapté à l'âge des patients AJA pour qu'ils terminent leurs soins, avec des services adaptés aux besoins des patients et des familles ;
- avoir une relation active entre les oncologues pédiatriques et les adultes ou une équipe AJA dédiée, y compris des professionnels de santé spécialisés tels que des infirmiers, des travailleurs sociaux, des psychologues, des enseignants et des coordinateurs d'activité ;
- avoir un programme de préservation de la fertilité ;
- avoir un programme de transition pour ceux qui passent des services pour enfants aux services AJA et des services AJA aux soins pour adultes plus âgés ;
- avoir à disposition des essais cliniques pour la population AJA dans différents groupes de tumeurs.

Stark et al. (2016) ont également résumé les progrès de chaque pays en ce qui concerne les

soins pour la population AJA.

Le Royaume-Uni a été le pionnier du modèle AJA dans les années 1990 grâce à la collaboration entre le Teenage Cancer Trust (TCT) et le NHS (National Health Service). Ainsi, la voie est bien définie. Tous les patients AJA avec un diagnostic de cancer doivent être soumis à l'équipe pluridisciplinaire AJA, et ceux qui ont entre 13 et 18 ans doivent être traités dans un centre AJA dédié. Le service fait l'objet d'un examen annuel par les pairs, et les principaux cliniciens sont à l'avant-garde des réseaux de spécialistes. Il existe un groupe d'études cliniques AJA distinct qui a pour but d'inclure la disponibilité des essais pour ce groupe de patients. Les professionnels de santé des AJA ont leur propre organisation professionnelle britannique d'adhésion, qui fournit un soutien aux pairs et un partage d'informations entre les services. 25 centres AJA sont en place dans le pays, et le développement de ces services est présenté en détail dans la section suivante.

En Allemagne, il existe une infrastructure distincte pour les patients pédiatriques et adultes atteints d'un cancer, avec une barrière d'âge stricte à 18 ans les séparant. La majorité des soins aux adolescents est effectuée en oncologie pédiatrique. Cependant, la pratique évolue et une approche collaborative est en cours, certains centres créant des programmes d'équipe pluridisciplinaire spécifiques pour la population AJA.

En Italie, le Comité sur les adolescents a été formé par l'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica en 2010 pour garantir que les AJA atteints de cancer aient un accès rapide, adéquat et équitable aux meilleurs soins. Depuis, deux unités AJA ont été ouvertes. Un groupe de travail national dédié aux adolescents et jeunes adultes atteints de cancer a été mis en place en 2013 pour faire progresser les projets de soins pour la population AJA.

En France, la recherche de Desandes et al. (2012) a montré que 82 % des 15-18 ans atteints d'un cancer étaient traités dans un environnement adulte, et peu d'entre eux étaient enrôlés dans des essais cliniques. Cela a entraîné le lancement d'un plan d'amélioration. Depuis lors, huit unités AJA et trois centres spécialisés ont été ouverts avec des équipes dédiées ; des améliorations ont été apportées à l'inclusion de patients AJA dans des essais cliniques, et un programme psychosocial spécifique a été initié. L'Institut de France a prévu de créer des parcours de soins localisés et a lancé

une association nationale pour se concentrer sur la prise en charge du cancer chez les patients âgés de 15 à 25 ans.

En Espagne, en 2011, le Comité des adolescents atteints de cancer a été mis en place par la Société espagnole d'hématologie pédiatrique ; cependant, une enquête menée en 2014 a montré que les patients de plus de 14 ans étaient toujours généralement traités dans des établissements de soins pour adultes (Lassaletta et al. 2013). Les oncologues et les patients AJA ont fondé l'association caritative espagnole des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer afin d'apporter un soutien aux jeunes atteints de cancer et de promouvoir les projets des AJA.

Au Danemark, un projet AJA lancé par des infirmières a été mis en train en 2000 à l'Université d'Aarhus. Une initiative nationale est également prévue pour donner une vision collective des jeunes patients, pour créer une unité centrée sur les AJA et pour spécialiser le traitement.

En 2013, aux Pays-Bas, les professionnels de santé ont lancé un projet national AJA dédié aux soins des 18 à 35 ans et axé sur la qualité de vie, les effets tardifs et la fertilité.

Au Portugal, il n'y a pas encore de projet national, mais à Lisbonne, un projet a commencé à créer une unité AJA pour les patients âgés de 16 à 25 ans.

9.2.6 Développement des unités d'oncologie pour AJA : L'expérience du Royaume-Uni

Il a d'abord été reconnu que les jeunes patients britanniques avaient des besoins spécifiques dans les années 1950 avec la publication du Rapport Platt (Ministère de la Santé 1959). La publication du rapport de Calman-Hine en 1995 a particulièrement reconnu les problèmes auxquels sont confrontés les jeunes patients atteints de cancer. Le traitement des enfants âgés de 13 à 18 ans dans les mêmes unités que les enfants en bas âge ou des jeunes adultes de plus de 18 ans avec des adultes plus âgés ne permet pas de fournir des soins qui répondent à leurs besoins. Le Royaume-Uni a été à l'avant-garde du développement de domaines thérapeutiques spécifiques à la population AJA ; cependant, des soins adaptés à l'âge ne sont toujours pas disponibles pour tous.

L'association caritative Teenage Cancer Trust a été créée il y a plus de 10 ans afin d'agir en tant que soutien et défenseur des jeunes confrontés au cancer. Aux côtés d'autres organisations caritatives internationales, notamment CanTeen Australia, CanTeen New Zealand, LIVESTRONG et SeventyK, elle a créé la Charte internationale des droits des jeunes atteints de cancer qui stipule que les jeunes atteints de cancer devraient :

- recevoir des informations sur le cancer et sa prévention ;
- être pris au sérieux pendant les consultations médicales pour s'assurer qu'ils reçoivent un diagnostic le plus tôt possible et qu'ils soient orientés en conséquence pour un soupçon de cancer ;
- avoir accès à des professionnels de santé qualifiés et appropriés ayant une expérience significative dans le traitement des patients atteints de cancer dans cette tranche d'âge ;
- avoir accès à des essais cliniques appropriés ;
- recevoir un soutien adapté à l'âge ;
- pouvoir participer de façon autonome aux prises de décisions ;
- avoir droit à la préservation de la fertilité ;
- avoir accès à un traitement et à des services spécialisés dans des établissements adaptés à l'âge ;
- bénéficier d'un soutien financier ;
- bénéficier d'un soutien dans le cadre de la survie à long terme.

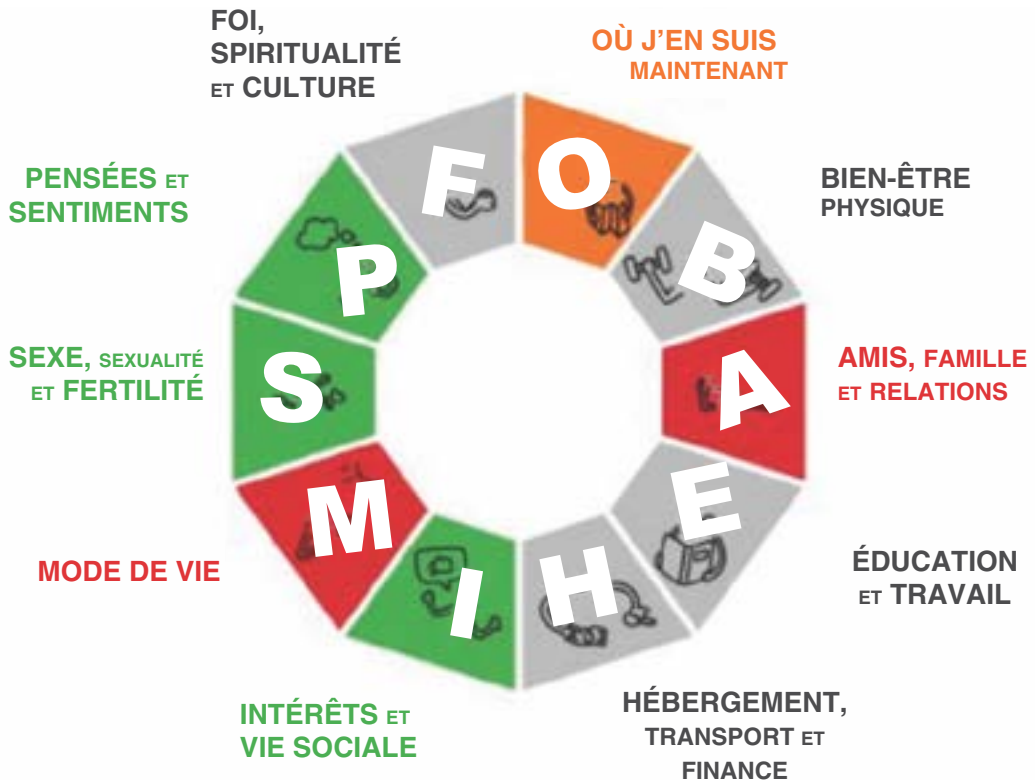
Le Teenage Cancer Trust a été créé il y a plus de dix ans et travaille en partenariat avec le National Health Service pour ouvrir des unités de lutte contre le cancer pour les patients hospitalisés et ambulatoires, en fournissant des formations, du personnel spécialisé et des réunions annuelles pour sensibiliser aux problèmes associés à la prise en charge de cette tranche d'âge. En 1990, la première unité dédiée a été ouverte au Middlesex Hospital de Londres. 28 unités opérant au Royaume-Uni sont aujourd'hui disponibles. Le développement des unités dédiées à la population AJA est en baisse du fait d'initiatives lancées en réponse aux besoins locaux plutôt qu'en raison d'une politique de santé coordonnée générale.

Au cours de l'étape de développement d'une nouvelle unité, il sera souvent demandé aux patients de donner leur opinion et leurs observations concernant les installations et la conception. L'utilisation d'Internet est importante dans cette tranche d'âge car elle permet de rester

en contact avec le monde normal pendant le séjour à l'hôpital, et des installations appropriées doivent être fournies à cet effet. Les patients ont accès à des équipements tels que des consoles de jeux, des tables de billard, des ordinateurs, etc. Des zones récréatives spécialement conçues peuvent offrir aux patients un espace pour se rencontrer et se détendre loin de leur lit d'hôpital. Les interactions entre les patients dans les espaces communs peuvent également encourager le soutien entre pairs. La jeune personne peut obtenir un soutien en obtenant que quelqu'un reste avec elle, et les espaces de soins doivent pouvoir satisfaire cette demande. Cela est souvent possible dans les services de pédiatrie et pour adolescents, mais plus difficile dans les unités pour adultes.

La philosophie des soins pour les patients AJA consiste à adopter une approche holistique. Pour ce faire, chaque nouveau patient est présenté à la réunion hebdomadaire de l'équipe pluridisciplinaire pour les patients AJA. Au cours des réunions de l'équipe pluridisciplinaire pour la population AJA, des professionnels de santé issus de l'ensemble du service participent à des discussions sur les nouveaux patients et les traitements prévus pour eux. Tous les patients AJA, quel que soit le lieu de traitement, doivent être examinés par une équipe pluridisciplinaire AJA pour s'assurer qu'ils ont la possibilité de recevoir le soutien approprié. Obstacles à la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire pour les patients AJA, notamment contraintes de temps, duplication perçue et ressources (TCT 2012). Cependant, on pense que le recours aux équipes pluridisciplinaires améliore le recrutement, les résultats et le travail multi-agences dans les essais cliniques.

En raison de la durée du suivi après la greffe de CSH, les patients peuvent devoir effectuer une transition aux anniversaires de référence. Il doit s'agir d'un processus planifié qui répond aux besoins des patients AJA ayant des problèmes de santé chroniques au fur et à mesure qu'ils progressent des soins axés sur l'enfant à ceux destinés aux patients AJA ou des soins destinés aux patients AJA au système de soins pour adulte. Il peut être difficile pour les patients et leurs familles de laisser derrière eux l'équipe qui les a suivis pendant la phase aiguë du processus de greffe de CSH et avec laquelle ils ont établi un lien solide. La planification peut prendre plusieurs mois et doit être abordée avec sensibilité. Le processus peut être facilité par une



Disponible sur <https://iamportal.co.uk>. (Reproduit avec l'autorisation du Teenage Cancer Trust, 2022)

visite des patients dans les nouveaux services et grâce à une bonne communication entre toutes les parties.

9.2.7 Soins pour patients AJA : Approche d'équipe pluridisciplinaire

Au Royaume-Uni, les soins pour patients AJA sont prodigués dans le cadre de réseaux. Au sein de chaque réseau, il existe au moins un centre de traitement principal (CTP), qui travaille avec d'autres hôpitaux (appelés hôpitaux de proximités) pour s'assurer que les jeunes peuvent accéder aux soins à la fois dans les centres spécialisés (CTP) et dans les hôpitaux les plus proches, ce qui permet de gagner du temps et de réduire les coûts associés aux déplacements pour les rendez-vous. Auparavant, la relation au sein du réseau était régie par des principes vagues, difficiles à contrôler et à gérer, mais en 2022, NHS England a travaillé avec AYA Teams pour créer des spécifications de service dans le cadre

des soins oncologiques destinés à la population AJA dans les CTP et les hôpitaux de proximité. Cela permettra de formaliser les réseaux et le travail afin de s'assurer que tous les patients AJA du Royaume-Uni reçoivent des soins de support standards une fois le diagnostic de cancer établi.

Les spécifications de service comprennent des recommandations sur (entre autres) :

- l'accès aux tumorothèques ;
- la disponibilité du séquençage du génome entier ;
- l'amélioration de l'accès aux essais cliniques ;
- des soins appropriés en fonction de l'âge et du diagnostic ;
- des soins holistiques pour la population AJA ;
- la fertilité ;
- la survie.
- Transition dans les services pédiatriques et adultes

L'une des recommandations prône que tous les patients AJA traités pour un cancer sur l'ensemble du réseau fassent l'objet d'une discussion lors d'une réunion de l'équipe

pluridisciplinaire organisée au CTP et tenue en présence de médecins couvrant l'ensemble des tumeurs typiques pour les patients AJA, d'infirmières spécialisées, de psychologues, d'assistants sociaux, d'éducateurs, de chercheurs ou infirmières de recherche clinique. Les obstacles à la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire pour les AJA comprennent les contraintes de temps, l'impression d'une duplication des tâches et les ressources (Smith et al. 2012). Cependant, on pense que le recours aux équipes pluridisciplinaires améliore le recrutement dans les essais cliniques, les résultats et le travail multi-agences. Le cas de chaque patient est discuté à l'aide de l'outil Integrated Assessment Mapping (IAM, cartographie pour évaluation intégrée). Outre le diagnostic, le traitement et les essais présentés, l'infirmière spécialisée discutera également des résultats de l'évaluation des besoins sanitaires conduite avec le patient. Celle-ci se concentre sur les domaines spécifiques de la vie de la jeune personne : un score est attribué en fonction du degré de difficulté qu'il éprouve dans le domaine concerné et d'autres observations peuvent être ajoutées. Des domaines particuliers de préoccupation de la jeune personne sont ainsi mis en évidence, ce qui permet de mieux focaliser les discussions durant la réunion de l'équipe pluridisciplinaire. La procédure est distincte de la réunion diagnostique de l'équipe pluridisciplinaire et se concentre uniquement sur les besoins holistiques de la jeune personne et de sa famille.

9.2.8 Résumé

- Les patients AJA atteints d'un cancer incluent la tranche d'âge de 13 à 24 ans.
- Souvent, les indications de greffe de CSH dans cette tranche d'âge concernent les hémopathies malignes, notamment la leucémie réfractaire ou en rechute et le lymphome.
- Ce groupe d'âge est confronté à des défis uniques lorsqu'il est diagnostiqué et en cours de traitement.
- Un défi important est l'impact qu'un diagnostic de cancer a sur l'unité familiale, en particulier chez les frères et sœurs plus jeunes qui sont donneurs de CSH.
- Même lorsqu'ils sont considérés comme mineurs, les patients doivent encore être évalués en termes de compétences et être traités avec le même respect que les patients adultes.
- Le partenariat entre le NHS et des organismes caritatifs tels que le Teenage Cancer Trust permet de fournir un environnement adapté à l'âge pour les patients et leur famille.
- Il reste encore beaucoup à faire en Europe pour s'assurer que chaque patient reçoit des soins qui répondent à ses besoins.

9.3 La greffe chez l'adulte et les patients plus âgés : considérations en matière de soins infirmiers

Les personnes âgées sont généralement identifiées par leur âge chronologique, et les personnes âgées de 65 ans et plus sont souvent désignées par le terme « personnes âgées » (OMS 2010). L'âge médian au moment du diagnostic des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), de syndromes myélodysplasiques (SMD), de leucémie lymphoïde chronique (LLC), de myélome multiple (MM) et de lymphome non hodgkinien (LNH) est de plus de 65 ans (Eichhorst et al. 2011 ; NCI 2003 ; Palumbo et Anderson 2011 ; Sekeres 2010 ; Smith et al. 2011 ; Siegel et al. 2015). La plupart de ces maladies hématologiques ne peuvent pas être guéries à moins qu'une greffe de cellules hématopoïétiques allogénique ou autologue ne puisse être réalisée.

Actuellement, on observe une augmentation des indications pour la greffe de cellules hématopoïétiques comme alternative thérapeutique chez les adultes âgés atteints de tumeurs malignes hématologiques, et par conséquent du recours à de telles greffes dans cette population, mais notre expérience porte en majorité sur des patients de moins de 65 ans.

Les patients plus âgés représentent cependant un groupe très hétérogène en ce qui concerne l'état de santé général : certaines personnes restent en forme, tandis que d'autres sont fragiles ou deviennent soudainement plus fragiles.

Pour aider les professionnels de santé à décider de la meilleure alternative thérapeutique pour leurs patients âgés, l'évaluation gériatrique (Extermann et al. 2005) permet d'identifier des problèmes médicaux, fonctionnels, cognitifs et sociaux inconnus et, donc, de planifier des interventions précoces. Les troubles gériatriques, tels que la polymédication, la malnutrition et l'altération des activités instrumentales de la vie quotidienne, sont fréquents chez les patients

hématologiques âgés (Scheepers et al. 2020). Bien que l'évaluation gériatrique nécessite toujours une validation prospective dans des cohortes plus importantes, des études menées dans des populations oncologiques ont montré que les plans de traitement ont été modifiés chez 28 % des patients sur la base de l'évaluation gériatrique complète, résultant souvent en des alternatives thérapeutiques moins intensives. Un pourcentage important d'adultes âgés ont plus de difficultés à assimiler et à se souvenir des informations que les adultes plus jeunes. Il est important de s'assurer que les personnes âgées comprennent également leur maladie, le pronostic et le plan de traitement pour prendre une décision éclairée. Par conséquent, il est essentiel d'évaluer le fonctionnement cognitif, et en cas de troubles cognitifs légers, que les informations soient adaptées selon les besoins de la personne. Des études suggèrent que la kinésithérapie et les conseils nutritionnels pourraient améliorer la qualité de vie et l'exécution du traitement. Il serait donc très intéressant de travailler à l'amélioration des déficiences ou déficits gériatriques. Malheureusement, la plupart des professionnels de santé travaillant en hématologie ne sont pas formés en gériatrie.

L'objectif de cette section est de décrire l'évaluation gériatrique, de fournir des informations sur la prévalence croissante de certains facteurs de risque (altération de la fonction cognitive, non-observance du traitement) et sur la façon dont les informations destinées aux patients peuvent être ajustées aux besoins des personnes âgées.

9.3.1 Différences entre les patients âgés et les patients plus jeunes

L'incidence de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), des syndromes myélodysplasiques (SMD), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du myélome multiple (MM) et du lymphome non hodgkinien (LNH) augmente avec l'âge, la majorité des patients étant âgés de plus de 65 ans (Eichhorst et al. 2011 ; National Cancer Institute 2003 ; Palumbo and Anderson 2011 ; Sekeres 2010 ; Smith et al. 2011 ; Siegel et al. 2015). La plupart de ces maladies hématologiques ne peuvent pas être guéries à moins qu'une greffe de cellules hématopoïétiques allogénique ou autologue appropriée puisse être réalisée.

L'âge chronologique constitue de moins en moins un obstacle au conditionnement à intensité réduite dans la greffe de cellules hématopoïétiques (GCH) allogénique et, par conséquent, l'occurrence des GCH chez la population adulte âgée augmente. Cependant, l'expérience en matière de greffe de cellules souches porte en grande majorité sur les adultes plus jeunes.

L'âge avancé est toujours associé à :

- des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
- une augmentation du risque de toxicités et de complications infectieuses des agents chimiothérapeutiques ;
- un système immunitaire déficient ;
- une prévalence élevée des comorbidités et une dégradation du *performance status* global.

Ces facteurs peuvent entraîner des risques plus élevés de décès sans rechute après une greffe de CSH autologue et allogénique (Artz et Chow 2016 ; Mamdani et al. 2016).

Les patients plus âgés représentent un groupe très hétérogène en termes de santé et de fonctionnement ; si certaines personnes restent en forme, d'autres sont fragiles ou deviennent soudainement plus fragiles.

Plus de la moitié des adultes âgés de plus de 65 ans ont trois problèmes médicaux ou plus (Boyd et al. 2012) et sont susceptibles de prendre plusieurs médicaments, ce qui rend les soins plus complexes.

Chez les patients plus âgés, les décisions thérapeutiques reposent largement sur l'âge du patient, son état de santé général, les caractéristiques de la maladie ainsi que ses souhaits personnels et son jugement clinique. Cependant, même chez les patients âgés ayant un bon *performance status*, des troubles gériatriques sont rapportés (Scheepers et al. 2020 ; Extermann et al. 2005). Afin d'aider les professionnels de santé qui n'ont pas été formés en gériatrie à travailler avec les patients plus âgés et leurs aidants pour décider de la meilleure alternative thérapeutique, l'évaluation gériatrique peut servir à évaluer objectivement les patients en identifiant les problèmes médicaux, fonctionnels, cognitifs et sociaux, ce qui permettrait de découvrir les domaines problématiques potentiels et de planifier des interventions précoces. Bien qu'une validation prospective de l'évaluation gériatrique dans des cohortes plus importantes et dans le

Tableau 9.1 Domaines d'évaluation gériatrique complète et outils de dépistage couramment utilisés

Domaine	Outils	Référence
Statut fonctionnel	<i>Performance status</i>	Karnofsky et Burchenal (1949), Mor et al. (1984)
	Activités de la vie quotidienne (AVQ)	Mahoney et Barthel (1965)
	Activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ)	Graf (2008)
	Nombre de chutes auto-déclarées	Peeters et al. (2010)
Comorbidités	Indice de comorbidité de la greffe de cellules hématopoïétiques (HCT-CI)	Sorrer et al. (2005)
Polymédication	Examen complet des médicaments	
Syndromes gériatriques	Mini examen de l'état mental (MMSE)	Folstein et al. (1975)
	Échelle de dépression gériatrique (Geriatric Depression Scale, GDS-15)	Almeida et Almeida (1999)
Statut nutritionnel	Outil universel de dépistage de la malnutrition (MUST)	Stratton et al. (2004)
	Questionnaire simplifié d'évaluation nutritionnelle (SNAQ)	Kruizenga et al. (2005)
	Formulaire abrégé de mini-évaluation nutritionnelle (MNA)	Guigoz (2006)
Outil de dépistage		
Enquête sur les personnes âgées vulnérables	Âge	Saliba et al. (2001)
	Auto-évaluation de la santé	
	Six limitations de la fonction physique	
	Cinq éléments AIVQ/AVQ	
Outil de dépistage G8	Appétit, perte de poids, IMC	Soubeyran et al. (2011)
	Mobilité	
	Humeur et cognition	
	Nombre de médicaments	
	Santé liée au patient	
	Catégories d'âge	

cadre d'une greffe reste nécessaire (Elsawy et Sorror 2016), on sait que cette évaluation est en mesure de prédire la survie et les toxicités (Artz et al. 2006 ; Palumbo et al. 2015) et de détecter des problèmes gériatriques inconnus, permettant

de planifier des interventions précoces et d'influencer les décisions thérapeutiques (Kenis et al. 2013). La réalisation d'une évaluation gériatrique est pertinente, et des études récentes dans les populations oncologiques montrent que les plans de traitement ont été modifiés chez 28 % des patients sur la base de l'évaluation gériatrique complète, entraînant souvent des alternatives thérapeutiques moins intensives (Hamaker et al. 2018). Parmi les patients hématologiques plus âgés (même avec un bon *performance status*), les déficiences gériatriques sont fréquentes (entre 17 % et 68 %), la polymédication, le statut nutritionnel et les AIVQ présentant les altérations les plus graves (Scheepers et al. 2020).

9.3.2 Évaluation gériatrique

Les stratégies pour l'évaluation gériatrique doivent être mises en œuvre tôt dans le parcours du patient afin de faciliter la prise de décision en ce qui concerne l'approche optimale de traitement. Elles peuvent aider à identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier des traitements standards d'induction à la suite de l'obtention d'une rémission et à envisager la réalisation d'une Greffe de CSH. Pour déterminer le meilleur traitement pour le patient, l'évaluation gériatrique est nécessaire afin de découvrir systématiquement des problèmes médicaux, fonctionnels, cognitifs et sociaux susceptibles de compromettre la thérapie. Le Tableau 9.1 fournit un aperçu des domaines et des outils couramment utilisés. Les domaines sont évalués au moyen des outils couramment utilisés pour mesurer le statut fonctionnel, la fonction cognitive, le statut nutritionnel, les comorbidités, la polymédication et le statut socio-économique. Certains l'utilisent en association avec un outil de dépistage abrégé visant à détecter la vulnérabilité. Un professionnel de santé dûment formé peut effectuer l'évaluation ; dans certains cas, il peut s'agir d'une infirmière. Les instruments d'évaluation gériatrique aident à identifier les problèmes potentiels ; cependant, lorsque le problème est identifié comme étant grave, une évaluation approfondie est nécessaire pour en comprendre la cause. Pour optimiser les résultats du patient âgé, une intervention gériatrique ou une orientation peut être nécessaire, par exemple, vers un gériatre, un diététicien, un kinésithérapeute, un assistant social ou un psychologue. Plusieurs études indiquent que l'altération de la fonction physique, de la cognition et de la santé

mentale, la malnutrition et la polymédication sont associées à une diminution de la survie globale (Kennedy et Olin 2021), mais du point de vue des professionnels de santé non formés en gériatrie, il serait très intéressant de savoir si l'amélioration des altérations ou des déficits améliorerait la qualité de vie et l'exécution du traitement. Cependant, il est trop tôt pour tirer des conclusions, et surtout, la qualité de vie n'est pas abordée dans la plupart des études.

Une évaluation gériatrique complète peut être chronophage et pénible pour les professionnels de santé qui ne sont pas formés à l'évaluation des personnes âgées. Des outils de dépistage plus simplifiés tels que l'Enquête sur les personnes âgées vulnérables (Vulnerable Elders Survey, VES) (Saliba et al. 2001) et questionnaire de dépistage G8 (Soubeyran et al. 2011) peuvent être utilisés dans une évaluation initiale, pour identifier ceux qui bénéficieraient le plus d'une évaluation gériatrique plus détaillée et complète. L'une des dernières recommandations de la Société internationale d'oncologie gériatrique (International Society of Geriatric Oncology, SIOG) a rapporté que 68 à 82 % des patients cancéreux âgés de > 70 ans avaient un score anormal au G8 (≤ 14). En outre, 74 à 94 % de ces patients étaient fragiles d'après l'évaluation gériatrique (Decoster et al. 2015).

9.3.2.1 Statut fonctionnel

Un facteur déterminant important de la fragilité est le statut fonctionnel, y compris le *performance status* de Karnofsky (Karnofsky et Burchenal 1949 ; Mor et al. 1984), les activités de la vie quotidienne (AVQ) (Mahoney et Barthel 1965) et les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) (Graf 2008). Utilisé en routine dans la GCH, le statut de performance est une estimation globale de la santé globale des patients selon leur médecin. Les AVQ permettent de mesurer le niveau d'indépendance ou de dépendance des patients, notamment en termes de limitations des auto-soins, de mobilité et de capacité à marcher, et ainsi que le degré de continence.

L'AIVQ décrit les AVQ plus complexes nécessaires à la vie en communauté et évalue les compétences telles que les courses, la cuisine et la gestion des finances, qui sont nécessaires pour vivre de manière indépendante.

L'évaluation de la difficulté à marcher et le nombre auto-déclaré de chutes peuvent également être utiles pour examiner l'état fonctionnel. Les problèmes peuvent être causés par la fatigue,

la faiblesse musculaire, les étourdissements ou les neuropathies induits par le cancer ou son traitement et peuvent causer une mortalité et une morbidité importantes.

9.3.2.2 Vision et déficiences auditives

De nombreux adultes âgés présentent soit une déficience visuelle, soit une déficience auditive, soit les deux. Il existe des preuves d'une association entre la déficience auditive et le déclin cognitif chez les adultes âgés (Valentijn et al. 2005). Une évaluation de l'acuité visuelle et auditive du patient doit toujours être effectuée pendant l'évaluation physique. Dans la mesure du possible, les déficiences auditives et visuelles doivent être corrigées afin que les personnes âgées puissent mieux fonctionner, favorisant ainsi une plus grande indépendance.

9.3.2.3 Comorbidité et polymédication

Les personnes âgées présentent généralement de multiples comorbidités. Pour la greffe de CSH, la comorbidité peut être évaluée en utilisant l'indice de comorbidité de la greffe de cellules hématopoïétiques (HCT-CI) introduit par Sorror et al. en 2005, comme évaluation du dysfonctionnement organique pour les receveurs potentiels de GCH. Le HCT-CI ou score de Sorror a été développé à partir de l'indice historique de comorbidité de Charlson (Charlson et al. 1987).

En raison des comorbidités existantes, le patient âgé prend souvent plusieurs médicaments, chacun avec ses propres effets secondaires, interactions et contre-indications. La polymédication (définie comme un nombre excessif de médicaments [≥ 5]) est parfois augmentée par la prise de médicaments en vente libre. Certains de ces médicaments peuvent interagir avec les traitements anticancéreux prescrits, ou même avec les médicaments de support tels que les immunosuppresseurs utilisés après une greffe de CSH. Un examen complet des médicaments est vivement conseillé avant l'instauration du traitement, puis régulièrement tout au long du parcours de soins des patients afin de tenir des registres précis des médicaments concomitants et d'éviter les médicaments potentiellement inappropriés.

9.3.2.4 Fonctionnement cognitif

Bien que le déclin cognitif augmente avec l'âge, on note une variabilité significative parmi la population âgée (Greene et Adelman 2003). Les troubles cognitifs légers sont ainsi définis comme

des déficits de la mémoire n'ayant pas d'impact sur le fonctionnement quotidien.

Cependant, les conséquences d'un déficit cognitif même léger sont significatives, car ces patients peuvent avoir plus de difficultés à comprendre les risques et les bénéfices du traitement et à adhérer à des schémas thérapeutiques complexes contre le cancer. Il convient de se rappeler qu'un diagnostic de troubles cognitifs ne signifie pas nécessairement que le patient est incapable de prendre des décisions et de consentir. La plupart des patients sont toujours capables de comprendre les risques et les bénéfices du traitement et de participer à la recherche. Il est important que les chercheurs n'excluent pas automatiquement les patients présentant des troubles cognitifs du traitement, mais que tous les efforts soient faits pour s'assurer que les patients sont pleinement informés afin de pouvoir donner leur consentement.

L'évaluation de la fonction cognitive est incluse comme domaine dans l'évaluation gériatrique. En outre, le mini-examen de l'état mental (Mini-Mental State Examination, MMSE) est largement utilisé comme questionnaire de dépistage des troubles cognitifs et de la démence chez les personnes âgées (Folstein et al. 1975).

9.3.2.5 Syndromes gériatriques

Les syndromes gériatriques comprennent la démence, la dépression, le délire, l'ostéoporose, les chutes et la fatigue. Les syndromes gériatriques spécifiques peuvent être évalués à l'aide d'instruments tels que le MMSE et l'échelle de dépression gériatrique (Geriatric Depression Scale, GDS-15) (Almeida et Almeida 1999). Le MMSE évalue dans quelle mesure la personne est alerte, orientée et capable de se concentrer et d'effectuer des tâches mentales complexes et des fonctions affectives, et il détecte les signes de démence (Folstein et al. 1975 ; Sattar et al. 2014). L'échelle de dépression gériatrique (Geriatric depression scale, GDS-15) recherche des signes de dépression (Sheikh et Yesavage 1986 ; Almeida et Almeida 1999). La présence de démence et/ou de dépression est associée à un impact négatif sur la survie (Pallis et al. 2010).

9.3.2.6 Observance du traitement

Pendant la greffe de CSH, il est impératif que les patients respectent le traitement prescrit. La non-observance entraîne de moins bons résultats de santé, tels qu'une incidence accrue de morbidité et de mortalité liées à la greffe, des taux de

récidive du cancer plus élevés et une survie plus courte (Puts et al. 2014).

L'âge avancé n'a pas été identifié comme un facteur de risque de non-observance, à moins que l'adulte âgé lui-même ne reçoive un soutien social insuffisant. Pour les personnes âgées, on sait que certains facteurs ont un impact sur la non-observance médicamenteuse. Ceux-ci comprennent des facteurs relatifs au système de santé et à l'équipe soignante :

- coût élevé des médicaments alors que les revenus des patients sont faibles ;
- couverture d'assurance incomplète ;
- manque de coordination des soins ;
- facteurs individuels tels qu'une mauvaise compréhension des instructions, le choix intentionnel de médicaments et la non-observance pour s'adapter au mode de vie et aux activités quotidiennes des individus (Van Cleave et al. 2016)

Bien qu'il n'y ait pas d'outil de dépistage actuellement disponible pour la non-observance chez les patients géro-oncologiques, plusieurs échelles d'observance médicamenteuse sont actuellement disponibles pour évaluer l'observance des patients au médicament (Lam et Fresco 2015).

9.3.2.7 Statut nutritionnel

La carence nutritionnelle et la malnutrition sont fréquentes chez les personnes âgées. La présence d'une perte de poids et/ou d'une anorexie oriente vers la malnutrition, ce qui augmente la vulnérabilité à la maladie. Afin de déterminer le statut nutritionnel, des instruments de dépistage tels que l'outil de dépistage universel de la malnutrition (MUST) (Stratton et al. 2004) ou le questionnaire simplifié d'évaluation nutritionnelle (SNAQ) (Kruizenga et al. 2005) sont disponibles. Dans tous ces instruments de dépistage, la perte de poids involontaire en peu de temps est un paramètre à élément fixe pour évaluer la malnutrition. Pour diagnostiquer la malnutrition, la mini-évaluation nutritionnelle (MNA) (Guigoz 2006) peut être utilisée. La MNA évalue :

- la diminution de la prise alimentaire ;
- la perte de poids et de mobilité ;
- des problèmes neuropsychologiques ;
- l'indice de masse corporelle ;
- le nombre de médicaments pris par jour ;
- l'évaluation par les patients de leur état de

santé par rapport aux autres personnes de leur âge.

Une approche pluridisciplinaire de l'évaluation nutritionnelle, de la planification des soins, de l'intervention et de l'évaluation chez les patients recevant une greffe de CSH doit être préconisée dans la mesure du possible, avec l'implication de professionnels de santé tels que des diététiciens et des équipes de spécialistes de la nutrition en collaboration avec l'équipe médicale et infirmière.

9.3.2.8 Aspects socio-économiques

Le soutien social, les conditions générales de vie des personnes ainsi que la disponibilité et l'adéquation des aidants devraient faire partie intégrante de l'évaluation gériatrique. Il existe différents types de soutien, tels que :

- soutien émotionnel au quotidien ;
- soutien émotionnel en cas de problèmes ;
- soutien appréciatif ;
- soutien pratique ;
- soutien social ;
- soutien informatif.

D'une certaine façon tout le monde a besoin d'un soutien quotidien. Le type et la quantité de soutien nécessaires dépendront de la personne, et également de la phase de la maladie et du traitement. Il convient également de tenir compte du bien-être de l'aidant, car la qualité de vie et la qualité des soins du patient dépendent également de ce facteur.

9.3.2.9 Prise de décision

Les personnes âgées peuvent avoir grandi dans une culture de soins de santé où les décisions étaient prises de façon plus paternaliste. Par conséquent, cela peut conduire à des demandes d'information moins nombreuses par le patient, ou à un risque de mauvaise communication globale. Pour la plupart des jeunes patients, la décision et le désir de greffe sont souvent clairs. Cependant, pour les patients âgés, la décision est souvent beaucoup moins évidente, et le choix de procéder à la greffe de CSH est complexe (Randall et al. 2016). Les patients peuvent penser qu'ils sont « trop vieux » pour la greffe et ils peuvent avoir peur de ne pas trouver un aidant qui soit disponible, de ne pas avoir assez d'argent pour assumer les coûts supplémentaires encourus ou que leur qualité de vie en soit diminuée (Randall

et al. 2016). Les informations médicales sur le processus général et les résultats de la greffe, les sources de donneurs, les médicaments, les délais et les risques et bénéfices de la procédure sont généralement fournies après la réussite de la thérapie d'induction. Cependant, les personnes âgées ont plus de difficultés à assimiler et à se souvenir des informations que les personnes plus jeunes (Posma et al. 2009), et la cognition peut avoir été davantage affectée par la chimiothérapie qui a été administrée (Williams et al. 2016). Il est donc important de prévoir une présentation des informations relatives à la greffe de CSH qui soit graduelle et répétée, pendant l'induction et par la suite, présentée dans un langage simple permettant au patient âgé de former sa décision concernant la greffe (Randall et al. 2016). Afin d'améliorer la capacité des patients à participer activement au processus décisionnel et à augmenter l'adhésion au traitement, une approche pas à pas doit être envisagée (Posma et al. 2009) et réduite à ce qui est significatif pour prendre une décision (D'Souza et al. 2015 ; Posma et al. 2009). En ce qui concerne les risques et les connaissances générales des procédures médicales, des informations écrites, des interventions multimédia, des discussions prolongées et des techniques de test/feedback peuvent améliorer la compréhension des patients (Schenker et al. 2011). Une attention particulière doit être accordée à la mise en œuvre d'interventions accessibles aux patients dont l'alphabétisation et/ou la vision sont limitées. Ces groupes présentent un risque accru de mauvaise compréhension.

Références

La greffe chez l'enfant

- Aguilera V, Schaefer MR, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. Psychosocial outcomes of parents in pediatric haploidentical transplant: parental hematopoietic cell donation as a double-edged sword. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):377–83.
- Asadi M, Manookian A, Nasrabadi AN. Parent' experiences of their children bone marrow transplantation: a qualitative study. *Int J Hema Oncol Stem Cell Res.* 2011;5:264.
- Bakshi N, Sinha CB, Ross D, Khemani K, Loewenstein G, Krishnamurti L. Proponent or collaborative: physician perspectives and approaches to disease modifying therapies in sickle cell disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0178413.
- Badon P, Cesaro S. *Assistenza infermieristica in pediatria.* 2nd ed. New Delhi: CEA; 2015.

- Barrera M, Andrews GS, Burners D, Atenafu E. Age differences in perceived social support by paediatric haematopoietic progenitor cell transplant patients: a longitudinal study. *Child Care Health Dev.* 2007;34(1):19–24.
- Bauk K, Andrews A. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs.* 2013;28:235–42.
- Bingen K, Kent MW, Rodday AM, Ratichek SJ, Kupst MJ, Parsons SK. Children's coping with hematopoietic stem cell transplant stressors: results from the journeys to recovery study. *J Child Health Care.* 2012;41(2):145–61.
- Chang G, Recklitis SJ, Recklitis C, Syrjala K, Patel SK, Harris L, Rodday AM, Tighiouart H, Parsons SK. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:289–96.
- Committee on Bioethics. Children as hematopoietic stem cell donors. *Pediatrics.* 2010;125:392.
- Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1240–54.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5).
- Hutt D, Nehari M, Munitz-Shenkar D, Alkalay Y, Toren A, Bielurai B. Hematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of pediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(10):1337–42.
- Khemani K, Ross D, Sinha C, Haight A, Bakshi N, Krishnamurti L. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease: 'patient and caregiver' perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):1041–8.
- Manookian A, Nikbakht Nasrabadi A, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci.* 2014;16:314–20.
- Mekelenkamp H, Lankester AC, Bierings MB, Smiers FJW, de Vries MC, Kars MC. Parental experiences in end-of-life decision-making in allogeneic pediatric stem cell transplantation: "Have I been a good parent?". *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28229.
- Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, Lankester A, Smiers F. How to facilitate decision-making for hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoglobinopathies. The perspectives of healthcare professionals. *Front Pediatr.* 2021;9:690309.
- Munzenberger N, Fortanier C, Macquart-Moulin G, Faucher C, Novakovitch G, Maraninchi D, et al. Psychosocial aspects of haematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psychooncology.* 1999;8(1):55–63.
- Mona M. 2015. <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview>.
- Neumann ML, Weaver MS, Lord B, Wiener L, Hinds PS. Care provider behaviors that shape parent identity as a "Good Paren" to their seriously ill child. *Palliat Med Rep.* 2021;2(1):113–21.
- Norberg L, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014;18:302–9.
- Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1134–46.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation European off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1139–48. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1>.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, de Latour RP, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, Kroger N. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1575–85.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-'s come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1604–13.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651–64.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, Mohty M, Neven B, Peffault de Latour R, Perić Z, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):742–52.
- Peeters G, Pluijm SMF, van Schoor NM, Elders PJM, Bouter LM, Lips P. Validation of the LASA fall risk profile for recurrent falling in older recent fallers. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1242–8.
- Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: what if there is no decision to make. *Oncologist.* 2012;17(6):881–5.
- Pentz RD, Alderfer MA, Pelletier W, Stegenga K, Haight AE, Hendershot KA, et al. Unmet needs of siblings of pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1156–62.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:435–42.

- Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):361–7.
- Schaefer MR, Aguilera V, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. “Giving the gift of life twice”: understanding the lived experiences of parent donors and nondonors in pediatric haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29480.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Marktel S, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012;119(12):2935–42.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2009;12:955–70.
- Ugglå L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B. Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr*. 2018;107(11):1986–94.
- Ugglå L, Mårtensson Blom K, Bonde LO, Gustafsson B, Wrangsjö B. An explorative study of qualities in interactive processes with children and their parents in music therapy during and after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2019;6(1):28.
- van Walraven SM, Ball LM, Koopman HM, Switzer GE, Ropes-de Jong CM, de Jong A, Bredius RG, Egeler RM. Managing a dual role—experiences and coping strategies of parents donating haploidentical G-CSF mobilized peripheral blood stem cells to their children. *Psychooncology*. 2012;21(2):168–75.
- Vogel R. The management of the sibling hematopoietic stem cell transplant donor. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(6):336–43.
- Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne A. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(1):45–66.
- Williams S, Green R, Morrison A, Watson D, Buchanan S. The psychosocial aspects of donating blood stem cells: the sibling donor perspective. *J Clin Apher*. 2003;18(1):1–9.
- Yates GJ, Beckmann NB, Voss ME, Anderson MR, Silverman MJ. Caregiver perceptions of music therapy for children hospitalized for a blood and marrow transplant: an interpretivist investigation. *Glob Adv Health Med*. 2018;7:2164956118788853.
- Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London: Department of Health; 2009.
- Desandes E, Bonnay S, Berger C, Brugieres L, Demeocq F, Laurence V, Sommelet D, Tron I, Clavel J, Lacour B. Pathways of care for adolescent patients with cancer in Europe from 2006 to 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:924–9.
- Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body Image*. 2009;6:247–56.
- Forinder U, Posse E. A life on hold’: adolescents’ experiences of stem cell transplantation in a long-term perspective. *J Child Health Care*. 2008;12:301–13.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer*. 2009;45:992–1005.
- GMC. 0-18 years: guidance for all doctors. London: GMC; 2007.
- Gratwohl A, Baldomero H, Demirev T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol*. 2004;15:653–60.
- Grinyer A. Contrasting parental perspectives with those of teenagers and young adults with cancer: comparing the findings from two qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13:200–6.
- Human Tissue Authority. Guidance to bone marrow and peripheral blood stem cell transplant teams and accredited assessors. London: HTA; 2015.
- Kaufman M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transplant*. 2006;16:286–90.
- Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TOB. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:100–8.
- Lassaletta A, Andiñón M, Garrido-Colino C, Gutierrez-Carrasco I, Echebarria-Barona A, Almazán F, López-Ibor B, Ortega-Acosta MJ. The current situation of adolescents with cancer in pediatric hematology-oncology units in Spain. Results of a national survey. *Anales Pediatr*. 2013;78:268.
- Levine J, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4831–41.
- Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14:57–88.
- Macleod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:223–30.
- Ministry of Health. The welfare of children in hospital, Platt report. London: Ministry of Health; 1959.
- Moore C, Rauch P. Addressing parenting concerns of bone marrow transplant patients: opening (and closing) Pandora’s box. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:775–82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Children and young people with cancer. London: Nice; 2014.
- Nicolussi A. Informed consent and minors. *Ital J Pediatr*. 2015;41:1.

La greffe selon les âges : adolescents et jeunes adultes (PJA)

- Barfield R, Kodish E. Ethical considerations in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematopoiet Stem Cell Transpl*. 2006;2006:251–70.
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston Ivf handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. Boca Raton: CRC Press; 2011.

- Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health*. 2009;44:394–400.
- Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27:65–72.
- Smith S, Vogel CL, Waterhouse K, Pettitt N, Beddard L, Oldham J, Hubber D, Simon S, Siddall J. A blueprint of care for teenagers and young adults with cancer. London: Guidelines for Health Professionals; 2012.
- Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, Erdelyi DJ, Grew T, Hjorth L, Jazbec J, Kabickova E, Konsoulova A, Kowalczyk JR, Lassaletta A, Laurence V, Lewis I, Monrabal A, Morgan S, Mountzios G, Olsen PR, Renard M, Saeter G, Van Der Graaf WT, Ferrari A. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:419–27.
- Taddeo DM, Egedy MM, Frappier JYM. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health*. 2008;13(1):19–24.
- Wheeler R. Gillick or Fraser? A plea for consistency over competence in children. *BMJ*. 2006;332:807.
- La greffe chez l'adulte et les patients plus âgés : considérations en matière de soins infirmiers**
- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(10):858–65.
- Artz AS, Chow S. Hematopoietic cell transplantation in older adults: deciding or decision-making? *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):643–4.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(9):954–64.
- Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Eppin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288–300.
- D'Souza A, Pasquini M, Spellecy R. Is 'informed consent' an 'understood consent' in hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):10–4.
- Elsawy M, Sorror ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1283–300.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi50–4.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–52.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN*. 2008;108(4):52–62.
- Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient communication about cancer. *Patient Educ Couns*. 2003;50(1):55–60.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10:466–87.
- Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ Press; 1949. p. 191–205.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
- Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853–61.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wiersma NJ, van Bokhorst-Schuuren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr*. 2005;24:75–82.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.
- Mamdani H, Santos CD, Konig H. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients—a therapeutic dilemma. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):581–7.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;1461–5

- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. *Cancer*. 1984;2002–7.
- National Cancer Institute. MDS, median age 71 years, Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;24(2):287–94.
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer*. 2010;46:1019–25.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.
- Palumbo A, Bringham S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74.
- Posma ER, van Weert JC, Jansen J, Bensing JM. Older cancer patients' information and support needs surrounding treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nurs*. 2009;8:1.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, Alibhai SM. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(3):564–77.
- Randall J, Keven K, Atli T, Ustun C. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):623–8.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1691–9.
- Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056–68.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, van der Griend R, Stauder R, Hamaker ME. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(6):1484–93.
- Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Mak*. 2011;31(1):151–73.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):287–94.
- Sheikh JA, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press; 1986.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):9001.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(5):799–808.
- Valentijn SA, van Bostel MP, van Hooren SA, Bosma H, Beckers HJ, Ponds RW, Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):374–80.
- Van Cleave JH, Kenis C, Sattar S, Jabloo VG, Ayala AP, Puts M. A research agenda for gero-oncology nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(1):55–64.
- Williams AM, Zent CS, Janelsins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with hematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol*. 2016;174(6):835–46.
- WHO. Definition of an older or elderly person. Geneva: World Health Organisation; 2010. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed 14 April 2017.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons pour ce chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur du droit d'auteur.



Complications précoces et aiguës et principes des soins infirmiers pour la greffe de CSH

10

Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon,
et Barry Quinn

Résumé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) comprend généralement des schémas préparatoires ou de conditionnement pré-greffe contenant des associations de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, et parfois d'immunothérapie. Ces schémas thérapeutiques, ainsi que d'autres traitements avant et après la greffe de CSH tels que les médicaments immunosuppresseurs pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) (voir Chap. 11), peuvent affecter les organes et les tissus du patient et provoquer des complications précoces et à long terme. Dans le domaine en pleine évolution des thérapies à base de cellules souches, en raison de changements dans les schémas préparatoires et dans le choix de la source de cellules souches, certaines complications qui étaient traditionnellement considérées comme précoces sont actuellement parfois observées plus tardivement dans le cadre du traitement ambulatoire post-greffe. Les complications abordées dans ce chapitre surviennent généralement dans les 100 jours suivant la greffe de CSH et sont donc classées

comme complications précoces. Deux des complications précoces les plus fréquentes sont les complications buccales/la mucite et le sepsis. D'autres complications relativement rares sont également abordées ici : la cystite hémorragique (CH), les syndromes de lésions endothéliales, y compris le syndrome de prise de greffe (SPG), le syndrome de pneumonie idiopathique (SPI), l'hémorragie alvéolaire diffuse (HAD), la microangiopathie thrombotique (MAT) et le syndrome d'obstruction sinusoidale/maladie veino-occlusive (SOS/MVO). Des recommandations de prévention et des principes de soins infirmiers sont présentés pour toutes les complications, car une surveillance infirmière étroite et des interventions et des soins rapides peuvent avoir un impact sur la morbidité et la mortalité des patients.

Mots-clés

Complications buccales · Mucite · Sepsis ·
Cystite hémorragique · SOS/MVO ·
Syndromes d'atteinte endothéliale

E. Wallhult

Section d'Hématologie et de Coagulation, Département
de Médecine, Hôpital Universitaire de Sahlgrenska,
Göteborg, Suède
e-mail : elisabeth.wallhult@vgregion.se

M. Kenyon (✉)

Département de Médecine Hématologique, King's
College Hospital NHS Foundation Trust, Londres,
Royaume-Uni
e-mail : michelle.kenyon@nhs.net

B. Quinn

Woking et Sam Beare Hospices, Surrey, Royaume-Uni
e-mail : Barry.Quinn@qub.ac.uk

10.1 Soins bucco-dentaires dans le contexte de la greffe

10.1.1 Introduction

Compte tenu des progrès réalisés dans le domaine de la greffe de cellules souches afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des individus, une approche correcte et cohérente de la prise en charge des problèmes bucco-dentaires reste un défi dans de nombreux contextes de greffe (Quinn et al. 2021). De nombreuses preuves indiquent que, au lieu d'adopter une approche proactive de cet

© Le ou les auteur(s) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_10

aspect des soins, de nombreuses équipes de greffe réagissent simplement aux complications buccales lorsqu'elles surviennent avec une approche parfois incohérente et anecdotique (Quinn et al. 2019). Les problèmes et les dommages bucco-dentaires peuvent être temporaires ou permanents, ce qui entraîne un fardeau important pour la santé de la personne, qui pèse sur des ressources sanitaires limitées. Cependant, les complications buccales ne sont pas toujours inévitables, et on peut faire beaucoup pour réduire ou minimiser la sévérité des symptômes en adoptant une approche plus proactive de cet aspect des soins (Hannen et al. 2017). Travailler en tant qu'équipe pluridisciplinaire en plaçant le patient au centre des soins et du plan de traitement, détecter rapidement les problèmes potentiels et réels et les traiter peut aider à réduire les problèmes bucco-dentaires et à prévenir les interruptions de traitement tout en maximisant la sécurité et le confort du patient (National Cancer Institute 2013).

10.1.2 Mucite buccale (MB)

La mucite buccale (MB) a été définie par Al-Dasoogi et al. (2013) et d'autres, comme une inflammation de la muqueuse caractérisée par une ulcération pouvant provoquer des douleurs, des difficultés à avaler et une altération de la capacité à parler. Les lésions des muqueuses causées par la mucite buccale (MB) représentent un terrain fertile pour les infections, notamment pour un patient gravement immunodéprimé dans le cadre d'une greffe de CSH à risque de sepsis (Quinn et al. 2020). Cependant, la MB n'est pas la seule complication buccale observée dans le cadre d'une greffe (Tableau 10.1) et la plupart des patients recevant une greffe de CSH autologue et allogénique présenteront des changements dans leur cavité buccale (Quinn et al. 2016, 2021). Avec l'utilisation croissante de thérapies médicamenteuses ciblées et d'approches dans le cadre du cancer et de l'hématologie, les problèmes affectant la cavité buccale augmenteront et deviendront encore plus complexes avec l'utilisation croissante de thérapies et d'approches médicamenteuses ciblées dans le domaine du cancer et de l'hématologie (Quinn et al. 2020 ; ESMO 2017).

Les complications buccales de la greffe de CSH (Tableau 10.1) entraînent des difficultés à manger, à dormir et à parler, et une réduction de la qualité de vie.

Tableau 10.1 Complications buccales de la greffe de CSH

Mucite buccale	Halitose
Xérostomie	Saignement
Infections buccales	Lèvres sèches
Maladie du greffon contre l'hôte buccale	Douleur
Ulcération	Caries
Trismus	Ostéonécrose
Altération du goût	Fibrose

Quinn et coll. (2019, 2021)

10.1.3 Principes clés du traitement

Toutes les stratégies de traitement visant à améliorer les soins bucco-dentaires continuent de dépendre de quatre principes clés : examen attentif de la cavité buccale, plan de soins individualisé, instauration de mesures préventives en temps opportun et traitement correct (Quinn et al. 2020). Le processus d'évaluation doit commencer avant de commencer le traitement en identifiant tous les risques les plus susceptibles d'augmenter les lésions buccales chez le patient (Tableau 10.2). Chaque patient doit être évalué en fonction des facteurs de risque qui peuvent l'exposer à un risque accru de complications bucco-dentaires pendant le traitement.

Les patients sur le point de commencer un traitement hématologique doivent faire l'objet d'un examen dentaire réalisé par un spécialiste (Elad et al. 2015). Il s'agit d'établir l'état de santé bucco-dentaire général et d'identifier et de prendre en charge les sources existantes et/ou potentielles d'infection, de traumatisme ou de lésions. Dans la mesure du possible, tout problème dentaire identifié doit être corrigé avant de commencer le schéma thérapeutique. Une nouvelle évaluation de base de la muqueuse buccale doit être effectuée aussi près que possible de l'administration de la première dose de traitement (Tableau 10.3). La cavité buccale doit être évaluée par des professionnels de la santé formés à l'aide d'un système de classement reconnu afin de garantir une surveillance et un enregistrement précis. L'outil choisi doit contenir des éléments objectifs et subjectifs. L'évaluation doit inclure les modifications de la muqueuse buccale, la présence ou l'absence de douleur et l'état nutritionnel du patient (Quinn et al. 2019). Les évaluations doivent être effectuées quotidiennement pendant le processus de greffe de CSH et à intervalles réguliers après le traitement pour surveiller les complications. Certains patients

Tableau 10.2 Facteurs de risque de lésions buccales

Problèmes bucco-dentaires préexistants	Antécédents de consommation d'alcool et/ou de tabac
Traitements antérieurs	Mauvaise nutrition et mauvaise hydratation
Comorbidités	Alimentation de soutien (alimentation nasogastrique, gastrostomie endoscopique percutanée, gastrostomie percutanée sous contrôle radiologique)
Patients plus âgés et femmes (risque plus élevé de lésions buccales)	Thérapies de soutien (opiacés, diurétiques, sédatifs, oxygénothérapie) pouvant provoquer une sécheresse de la muqueuse

Tableau 10.3 Critères d'évaluation buccaux de référence

Inspection de la cavité buccale
Outils cliniques : bonne source lumineuse, gants, abaisse-langue et compresse sèche
Assurez-vous que le patient est dans une position confortable.
Utiliser un instrument d'évaluation valide et fiable, facile à interpréter.
Sites buccaux à évaluer (joues, lèvres, palais mou, plancher buccal, langue)

auront besoin d'un suivi dentaire régulier après le traitement. Les patients peuvent être encouragés à évaluer leur propre bouche à l'aide d'un outil qui leur est destiné et à signaler à l'équipe de greffe tout changement qu'ils remarquent ou ressentent (Gussgard et al. 2014).

10.1.4 Soins de bouche

Les soins de bouche sont essentiels pour aider à prévenir et/ou à réduire les complications buccales pendant et après le traitement (British Dental Health Foundation 2021). L'équipe de soins bucco-dentaires dans le cadre de la greffe de CSH comprend des professionnels des soins dentaires, un diététicien, une infirmière, un médecin et un pharmacien. Le soutien apporté par l'équipe, une bonne communication et le fait que le patient soit au centre de tous les plans de soins sont essentiels au maintien de la santé bucco-dentaire du patient. Tous les patients doivent recevoir des instructions claires et être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire. L'éducation doit également porter sur les complications bucco-dentaires potentielles afin de permettre aux patients de les identifier et de les signaler rapidement (British Dental Health

Foundation 2021 ; Quinn et al. 2019). Tous les patients doivent recevoir des informations écrites, ainsi que des instructions verbales, sur les soins bucco-dentaires dans le cadre de la prévention et du traitement des changements oraux.

Une bonne nutrition est essentielle pour lutter contre l'infection, maintenir l'intégrité des muqueuses, améliorer la réparation des tissus muqueux et réduire l'exacerbation d'une mucite existante. Les problèmes susceptibles d'affecter la nutrition, tels que la perte d'appétit, les changements de goût et la dysphagie, doivent être abordés. Certains aliments peuvent endommager la muqueuse buccale ; cela peut inclure les aliments rugueux, tranchants et durs. Ils doivent être évités. Les aliments épicés, très salés et acides peuvent provoquer une irritation des muqueuses, mais peuvent être préférés ou tolérés par certains patients.

Le brossage des dents, des gencives et de la langue doit être effectué deux à quatre fois par jour, de préférence après les repas et avant d'aller au lit (British Dental Health Foundation 2021 ; Peterson et al. 2015). Une brosse à dents à poils souples (manuelle ou électrique) est recommandée pour éviter les lésions de la muqueuse buccale, et elle doit être soigneusement rincée à l'eau après chaque utilisation. Si la bouche est douloureuse ou si les patients ne peuvent pas l'ouvrir complètement, des éponges buccales souples peuvent être utilisées, mais avec prudence. Pour éviter les infections, la brosse à dents doit être rangée avec la brosse vers le haut, et non pas mise à tremper dans une solution désinfectante. Il convient aussi d'effectuer une surveillance pour détecter tout signe de colonisation fongique/bactérienne. Pour protéger l'émail, il convient d'utiliser un dentifrice non abrasif contenant du fluorure à haute dose (Quinn et al. 2021).

Un nettoyage interdentaire quotidien avec des brossettes peut réduire la formation de plaque dentaire entre les dents (Sambunjak et al. 2011). Cependant, il convient d'être prudent dans l'utilisation de nettoyants interdentaires chez les patients atteints de thrombocytopenie ou de troubles de la coagulation. Après chaque repas, les prothèses dentaires doivent être rincées. Un nettoyage soigneux avec de l'eau et un détergent doit être effectué au moins deux fois par jour. Les prothèses dentaires doivent être nettoyées, séchées et conservées dans un récipient fermé pendant la nuit (Duyck et al. 2013).

L'objectif des bains de bouche peut inclure l'hygiène buccale, la prévention/le traitement des infections, l'humidification de la cavité buccale

ou le soulagement de la douleur. Au minimum, pour maintenir la bouche propre, des bains de bouche simples et des rinçages avec une solution saline normale (0,9 % NaCl) ou de l'eau salée sont recommandés au moins quatre fois par jour (Lalla et al. 2014 ; Quinn et al. 2019). Certains patients auront besoin d'aide ; il peut être nécessaire que les professionnels de santé effectuent/assurent les soins bucco-dentaires par le biais d'un rinçage au sérum physiologique (NaCl à 0,9 %) (Elad et al. 2015), avec ou sans aspiration.

Des lubrifiants ou des baumes ou crèmes à lèvres peuvent être utilisés pour hydrater les lèvres. Les patients doivent maintenir une hydratation adéquate et boire de l'eau fréquemment pour maintenir la bouche humide. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la sécheresse, tels que l'oxygénothérapie et les médicaments de soutien (par ex., antidépresseurs, antihistaminiques, sédatifs et opioïdes). Pour maintenir la muqueuse buccale humide, une gorgée ou une pulvérisation régulière d'eau peut être utile. L'utilisation de sprays salins et de bains de bouche ainsi que l'utilisation de substituts de salive peuvent être utilisés. Il existe des preuves anecdotiques que des morceaux d'ananas frais peuvent également contribuer à stimuler la salive, mais ils doivent être utilisés avec prudence car leur acidité pourrait irriter la muqueuse buccale et affecter les dents (Lalla et al. 2014).

10.1.5 Prévention des lésions buccales

Le choix des régimes de prévention doit s'appuyer sur des interventions fondées sur des données probantes et sur l'avis d'experts, en collaboration avec le patient concerné et en fonction du risque potentiel de lésions buccales, ce qui peut inclure les éléments suivants (adaptation de Quinn et al. 2020) :

- Donner des explications au patient et l'encourager à signaler lui-même toute modification buccale.
- Hygiène bucco-dentaire au moins deux fois par jour, y compris des gargarismes pour éliminer les débris indésirables.
- Nettoyage interdentaire.
- Dentifrice fluoré à haute dose /mousse/gel/plateau.
- Rinçage à 0,9 % chlorure de sodium/eau salée.
- Soutien nutritionnel précoce.
- Cryothérapie/Sucer des morceaux de glace pendant la perfusion de melphalan.
- Envisager des bains de bouche (Caphosol® et Benzydamine®).
- Envisager d'utiliser des produits de protection des muqueuses, des rinçages de barrière approuvés comme mesure de prévention ou comme analgésiques (Mugard®, Episil®).
- Prophylaxie anti-infectieuse.
- Palifermine.
- Traitement au laser de bas niveau.

10.1.6 Prophylaxie anti-infectieuse

Bien qu'une bonne hygiène bucco-dentaire soit fondamentale, des traitements antifongiques et antiviraux seront prescrits pour réduire les infections chez les patients en hématologie et dans le cadre d'une greffe. Les patients doivent recevoir un agent antifongique administré par voie orale ou intraveineuse. Une prophylaxie antivirale doit également être administrée. Le choix du médicament dépendra des politiques/directives locales.

10.1.7 Traitement des complications buccales

Tous les plans de traitement doivent être basés sur la classification des lésions buccales et sur les signalements des patients ; les lésions en question sont décrites dans ce qui suit.

10.1.7.1 Mucite légère/modérée

Une fois des lésions buccales apparues, les patients doivent être encouragés à poursuivre les soins bucco-dentaires et la fréquence des rinçages buccaux peut être augmentée. L'objectif est de maintenir les surfaces buccales propres et humides (Elad et al. 2014). L'équipe doit envisager des protections pour les muqueuses afin de prévenir d'autres lésions et de soulager la cavité buccale (Quinn et al. 2019).

L'équipe doit vérifier la présence d'infections buccales, écouvillonner la zone suspectée et traiter de manière appropriée. Une révision du traitement antifongique, local ou systémique, peut s'avérer nécessaire (ESMO 2017 ; Watson et al. 2011).

Les besoins alimentaires doivent être évalués et les aliments gênants évités. Les problèmes de déglutition, la malnutrition et la perte de poids doivent être surveillés et les patients doivent recevoir un soutien et des conseils. Les ajustements de la consistance des aliments, des méthodes de prise et de l'enrichissement des aliments doivent

être évalués et les patients doivent bénéficier d'un soutien et d'une éducation. Le recours à des boissons de supplémentation, à la gastrostomie endoscopique percutanée, à la gastrostomie percutanée sous contrôle radiologique ou à l'alimentation nasogastrique doit être envisagé (Quinn et al. 2019). L'apport hydrique du patient doit être évalué et la voie d'administration des analgésiques doit être surveillée en permanence.

Chaque patient aura besoin d'un traitement analgésique adéquat, y compris des analgésiques topiques et systémiques tels que le paracétamol, la codéine, des bains de bouche à base de morphine et des bains de bouche à base de benzydamine, de trimécaïne et de lidocaïne. Les patients doivent être formés à l'utilisation et aux effets secondaires possibles, y compris l'engourdissement de la muqueuse buccale.

10.1.7.2 Mucite sévère

Une augmentation des analgésiques et un support nutritionnel doit être envisagée. L'équipe travaillant avec le patient peut envisager une augmentation des bains de bouche et des soins bucco-dentaires. Lorsque des lésions buccales apparaissent et progressent, une surveillance et un soutien plus étroits du patient sont nécessaires.

Un aspect important des soins consiste à assurer le confort buccal, ce qui aide le patient à continuer à s'alimenter et à s'hydrater, et lui permet de dormir et de se reposer.

En cas de complications buccales, l'utilisation d'analgésiques topiques peut être intensifiée. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves que de nombreux produits réduisent la sévérité des lésions buccales, beaucoup de produits peuvent apporter un certain degré de soulagement au patient. Les équipes cliniques peuvent proposer une gamme de bains de bouche en choisissant le plus approprié à la situation clinique et les patients peuvent essayer celui qui leur convient le mieux. L'utilisation de bains de bouche, de gels topiques ou de films peut être envisagée individuellement. N'importe quel bain de bouche avec une sécurité d'emploi suffisante et des expériences positives parmi les utilisateurs peut être utilisé : Caphosol[®], Mugar[®], Oralife[®], Gelclair[®] et Episil[®] ne sont que quelques-uns des produits disponibles sur le marché. Il est généralement admis que les substances antibactériennes topiques ne sont pas recommandées.

Pour les analgésiques systémiques, il est utile de procéder à une augmentation étape par étape afin que le patient ne ressente plus de douleur

dans les 24 heures. Il peut être utile de surveiller l'efficacité des médicaments contre la douleur à l'aide d'outils d'évaluation de la douleur (Watson et al. 2011). Les institutions doivent suivre un schéma standardisé de traitement de la douleur, conformément aux recommandations, le cas échéant. En cas de mucite sévère, l'utilisation d'opiacés avec la voie d'application optimale doit être envisagée. La meilleure voie d'application dépend des facteurs individuels et du contexte et peut être orale, sous-cutanée, intraveineuse ou transdermique avec des patches. Les patients peuvent nécessiter une association de médicaments à libération lente et à action rapide. Une analgésie contrôlée par le patient doit être envisagée. Un suivi attentif doit porter sur le soulagement de la douleur et les éventuels effets secondaires. Il peut être utile d'inclure les membres de la famille pour obtenir une vision plus large de la manière dont le patient s'en sort en dehors de l'unité de traitement (Quinn et al. 2021 ; Watson et al. 2011).

10.1.8 Traitement des complications buccales spécifiques

10.1.8.1 Saignement de la MB

Continuer à faire des gargarismes. L'acide tranexamique a été largement utilisé en chirurgie buccale, et il peut être utile d'envisager de se gargariser/rincer la bouche avec de l'acide tranexamique (500 mg) en bain de bouche (Quinn et al. 2020 ; Watson et al. 2011).

10.1.8.2 Xérostomie (bouche sèche)

Comme ce phénomène peut être dû à une médiation concomitante ou augmenté par celle-ci, il est nécessaire de revoir les médicaments du patient et, si possible, de les adapter. Les patients doivent être encouragés à boire davantage de liquides. La salive artificielle, les solutions visqueuses et les gels destinés à protéger et à humidifier la muqueuse doivent être envisagés ; les patients doivent être conseillés sur l'application correcte de ces produits. Dans la xérostomie chronique liée à la radiothérapie, la pilocarpine peut être utilisée.

10.1.8.3 Lésions aphteuses

La présence de lésions aphteuses résultant de certains des traitements ciblés les plus récents peut être observée. Ils peuvent d'abord ressembler à des ulcères, mais sont reconnaissables à leur

aspect « creux ». Ces lésions ne doivent pas être traitées comme une ulcération et elles peuvent nécessiter l'utilisation topique d'un gel de dexaméthasone (Hannen et al. 2017).

10.1.8.4 Trismus (spasme des muscles de la mâchoire)

Il s'agit d'un effet secondaire observé pendant et après une radiothérapie à haute dose. Les patients doivent faire des exercices utiles, et l'équipe peut envisager des dispositifs mécaniques pour aider à atténuer le problème.

10.1.8.5 Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Les lésions buccales peuvent être une caractéristique de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) chez les patients après une greffe de cellules souches allogénique et la présence de plaques hyperkératosiques lichénoïdes (signe diagnostique), d'une gingivite, de mucite, d'érythème, de douleur, de xérostomie et d'ulcères peut indiquer une GvHD. Shorrer et al. (2014) suggèrent que des solutions de dexaméthasone ou d'autres stéroïdes soient utilisées comme traitement de première ligne ; la deuxième ligne peut inclure des solutions de stéroïdes en combinaison avec d'autres médicaments immunosuppresseurs.

10.1.9 Soins et suivi post-traitement

Les lésions buccales en hématologie et en greffe de CSH nécessitent plusieurs semaines/mois et, dans certains cas, plusieurs années pour guérir, et les patients ont besoin d'un soutien et de soins continus pendant cette période. Les conseils et le soutien d'un professionnel de santé dûment qualifié doivent se poursuivre pendant cette période. Le soutien pour la prise en charge des effets secondaires, y compris la douleur et la réduction progressive de l'analgésie, est extrêmement important. Les effets secondaires chroniques peuvent inclure les caries dentaires, le trismus, la fibrose, le lymphœdème, la xérostomie chronique et la douleur chronique. Ils nécessiteront une prise en charge attentive et une collaboration plus étroite entre les équipes hématologiques et dentaires (Quinn et al. 2021). Tous les patients doivent être évalués individuellement et recevoir les soins et le traitement appropriés. Les soins de suivi doivent être planifiés et supervisés pour traiter les complications à long terme ou tardives.

10.1.10 Conclusion

Les principes présentés ici servent de support et ne doivent en aucun cas remplacer la prise de décision clinique liée au patient et à la situation clinique. En fonction de la gravité des complications bucco-dentaires et de leur impact sur le patient, l'équipe devra revoir le plan de soins.

10.2 Sepsis et principes des soins

10.2.1 Introduction

Le risque accru d'infections chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est bien connu, et l'infection est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont particulièrement à risque, surtout pendant la période neutropénique qui suit le traitement de conditionnement. Chez les patients ayant subi une greffe de CSH, les signes et symptômes de sepsis peuvent être subtils et difficiles à reconnaître en raison d'une neutropénie ou d'autres complications de la procédure de greffe. Des mesures préventives doivent être appliquées, mais la vigilance et la surveillance rapprochée du patient, une collaboration étroite entre les membres de l'équipe et une action immédiate permettront une prise en charge rapide et appropriée des patients septiques.

10.2.2 Définition du sepsis

Il existe plusieurs définitions et plusieurs critères cliniques pour le sepsis. Les termes ci-dessous sont tous applicables à des infections sévères dans lesquelles des bactéries peuvent être identifiées ou non dans les hémocultures.

- Sepsis
- Sepsis grave
- Septicémie
- Syndrome septique
- Choc septique

Selon les définitions du Troisième consensus international pour le sepsis et le choc septique (Sepsis-3) (Singer et al. 2016), le sepsis est défini comme :

Dysfonctionnement d'organe mettant en jeu le pronostic vital en raison d'une réponse anormale de l'hôte à une infection. Le choc septique est défini comme un sous-ensemble de sepsis dans lequel des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement profondes augmentent considérablement la mortalité.

Les progrès réalisés dans la physiopathologie, la prise en charge et l'épidémiologie du sepsis ont permis de mieux comprendre ce phénomène.

10.2.3 Critères cliniques du sepsis

Infection suspectée ou documentée et augmentation aiguë de ≥ 2 points SOFA.

SOFA (évaluation séquentielle des défaillances organiques) utilise huit critères pour décrire la gravité du dysfonctionnement et de la défaillance des organes. Cependant, Singer et al. (2016) ont considéré que les critères positifs du qSOFA (SOFA rapide) devraient également inciter à envisager une infection possible chez les patients non précédemment reconnus comme infectés.

Critères du qSOFA :

- Altération de l'état mental (score GCS < 15)
- Tension artérielle systolique < 100 mmHg
- Fréquence respiratoire > 22 respirations par min

Le choc septique peut être identifié par un tableau clinique de sepsis avec une hypotension persistante, nécessitant un traitement vasopresseur

pour élever la PAM ≥ 65 mmHg (pression artérielle moyenne) et un lactate > 2 mmol/l malgré une réanimation liquidienne adéquate.

La conséquence de la réponse inflammatoire et de l'évolution du sepsis est appelée cascade septique et est illustrée dans la Fig. 10.1. La cascade septique commence par une réponse inflammatoire qui causera des lésions microvasculaires, une vasodilatation et une hypoxie tissulaire. La lésion microvasculaire entraîne une fuite capillaire qui se traduit par un œdème, une diminution du débit urinaire, une tachycardie, avec un pouls d'abord rapide, puis de plus en plus faible, et une augmentation de la fréquence respiratoire. L'hypotension est un autre symptôme causé par une lésion microvasculaire et une vasodilatation. La vasodilatation entraînera également une diminution du flux sanguin rénal. L'hypovolémie provoque insidieusement une mauvaise perfusion tissulaire, de l'oxygène et du lactate sont libérés pour le métabolisme, ce qui provoque une acidose métabolique. Kit d'apprentissage en ligne Sepsis et Sepsis Six (<http://sonet.nottingham.ac.uk/>)

10.2.4 Facteurs de risque

Dans la phase précoce de la greffe de CSH, c'est-à-dire les 100 premiers jours, les principaux facteurs de risque d'infections sont (Rovira et al. 2012) :

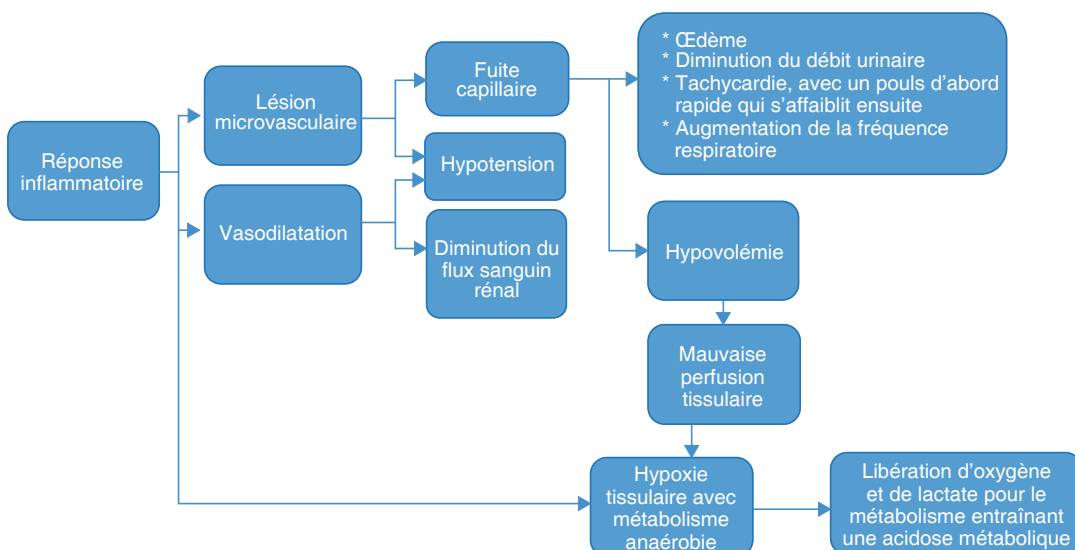


Fig. 10.1 Kit d'apprentissage en ligne Sepsis et Sepsis Six 2017 (<http://www.sonet.nottingham.ac.uk/>)

- Neutropénie
- Rupture des barrières
- Fonction diminuée des lymphocytes T et B
- Présence d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD)

10.2.4.1 Neutropénie

On peut souvent s'attendre à une période de neutropénie plus longue après une greffe allogénique qu'après une greffe autologue. La source de cellules souches affecte également la durée de la période neutropénique, le sang périphérique (CSP) ayant une phase neutropénique prévue d'environ 2 semaines, la moelle osseuse (MO) de 3 semaines et le sang de cordon (SC) de 4 semaines.

Le traitement de conditionnement myéloablatif (MAC) entraînera une phase neutropénique plus longue que le conditionnement à intensité réduite (RIC).

10.2.4.2 Rupture des barrières

Toute rupture de la barrière cutanée ou muqueuse augmentera le risque d'infection, et une mucite survient chez presque tous les patients greffés. Les lésions cutanées peuvent être causées par des médicaments et une aGvHD, par exemple. Les cathéters à demeure tels que les canules périphériques, les cathéters centraux, les sondes urinaires et les sondes de pyélostomie constituent une porte d'entrée potentielle pour les micro-organismes dans la circulation sanguine.

10.2.4.3 Immunodépression et réduction de la fonction des lymphocytes T et B

L'allogreffe est suivie d'une immunodéficience de longue durée. Le traitement de conditionnement peut inclure des agents de déplétion des lymphocytes T, et même les schémas non myéloablatifs provoquent une lymphodéplétion avec des périodes prolongées d'incompétence immunitaire. Le type de donneur et le degré d'histocompatibilité (compatibilité avec l'antigène leucocytaire humain (HLA)) sont d'autres facteurs qui influencent le délai de reconstitution immunitaire. L'immunosuppression pour la prophylaxie de la GvHD est nécessaire dans la greffe de CSH allogénique et retardera la reconstitution immunitaire (Toubert 2012). De même, les receveurs autologues peuvent être immunodéprimés par leur maladie ou par le traitement qu'ils ont reçu avant leur greffe.

10.2.4.4 Présence d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD)

La nécessité d'une prophylaxie ou d'un traitement immunosuppresseur de la GvHD augmentera le risque d'infections. La rupture de la muqueuse ou de la barrière cutanée due à la GvHD peut augmenter davantage le risque.

10.2.4.5 Mauvais état général

Si le patient n'est pas en rémission à la greffe de CSH et s'il est physiquement fragile ou dénutri, il existe un risque plus élevé d'infection et de sepsis. Les comorbidités, comme le diabète et l'insuffisance rénale, sont d'autres facteurs de risque.

10.2.5 Stratégies de prévention des infections et des sepsis

Le personnel infirmier joue un rôle essentiel dans la prévention et le contrôle des infections. Les mesures de base de prévention et de contrôle des infections suivantes doivent être adoptées pour tous les contacts avec les patients :

- Hygiène des mains
- Hygiène respiratoire et toux
- EPI
- Gestion sûre des équipements de soins
- Gestion sûre de l'environnement
- Gestion du linge
- Gestion des déversements de sang et de fluides corporels
- Gestion des déchets
- Gestion de l'exposition

Des directives nationales sont promulguées dans chaque pays individuellement, mais les principes de base restent les mêmes. L'hygiène des mains est peut-être l'action la plus importante pour prévenir les infections contractées par des organismes exogènes (agents pathogènes pénétrant dans l'organisme d'un patient à partir de son environnement). L'hygiène des mains consiste à se laver les mains afin de réduire les agents pathogènes potentiels sur les mains. Pour être efficace, l'hygiène des mains doit être réalisée au bon moment, avec le bon produit, en utilisant la bonne technique et en la rendant facile à mettre en œuvre.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit les « moments » auxquels les travailleurs doivent pratiquer l'hygiène des mains :

- avant de toucher une personne ;
- avant une procédure propre ou aseptique (le cas échéant) ;
- après une exposition à du sang ou à des liquides biologiques ;
- après avoir touché une personne ou après un contact soutenu avec l'environnement de cette personne.

Il existe d'autres situations dans lesquelles l'hygiène des mains doit être réalisée, notamment :

- après le retrait de l'EPI ;
- après avoir été aux toilettes ;
- entre différentes activités de soins avec la même personne (comme les nourrir, les aider à se laver) ;
- après le nettoyage ou la manipulation des déchets ;
- avant et après la manipulation des aliments.

(Source consultée le 09/10/2022 <https://www.gov.uk/government/publications/infection-prevention-and-control-in-adult-social-care-settings/infection-prevention-and-control-resource-for-adult-social-care>.)

Le personnel clinique doit porter un uniforme propre à manches courtes. L'isolement protecteur pendant la phase neutropénique est recommandé et le patient ne doit pas être en contact avec le personnel ou les visiteurs présentant des symptômes d'infection.

Pour la prévention des infections endogènes (le patient est exposé à sa propre flore microbienne), l'hygiène buccale et les soins de la peau pour maintenir la barrière muqueuse et cutanée et l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques sont les actions les plus importantes. La manipulation correcte de tout cathéter à demeure est une responsabilité infirmière essentielle dans la lutte contre les infections.

Les autres domaines où des infections peuvent être évitées sont la qualité de l'air et de l'eau, l'hygiène alimentaire et le nettoyage environnemental, y compris les équipements médicaux. Pour des conseils plus détaillés sur le contrôle des infections, voir Chap. 7.

Le dépistage de routine d'une infection par des cultures bactériennes et/ou fongiques, c.-à-d. sang, urine, selles, écouvillons provenant du nasopharynx et du site d'insertion de la voie centrale et test sanguin sérique au galactomannane, peut permettre une identification et une mise en

œuvre plus précoces du traitement, bien que le bénéfice de ces routines soit discutable (Nesher et al. 2014 ; Mikulska 2019). Une surveillance régulière des analyses de sang telles que la numération globulaire complète, les électrolytes, l'urée et/ou la créatinine, et la protéine C réactive (CRP) peut aider à détecter tout changement pouvant indiquer une infection.

Des antibiotiques prophylactiques, par ex. fluoroquinolones, et des médicaments antifongiques et antiviraux seront utilisés chez la plupart des patients ayant subi une greffe de CSH, au moins pendant la phase neutropénique (Martino 2019).

10.2.6 Diagnostic et prise en charge

Une identification et un traitement précoces sont essentiels pour obtenir une issue favorable du sepsis. La température, le pouls, la tension artérielle, la respiration et la saturation (signes vitaux) doivent être surveillés fréquemment. Les signes d'infection ne sont pas toujours évidents, mais si le patient a une température $\geq 38,0$ °C, des cultures doivent être effectuées, des antibiotiques et des fluides IV doivent être mis en place ou augmentés et une oxygénothérapie doit être instaurée. L'objectif est toujours de *débuter un traitement antibiotique dans l'heure* suivant la détection de la fièvre (Swedish « Pro Sepsis » Programme Group Sepsis 2015). Cette période est parfois appelée l'« heure d'or » (ou « l'heure de la porte à l'aiguille » pour les patients admis de l'extérieur de l'hôpital) et constitue la période la plus critique pour la survie du patient à la suite d'un sepsis.

Reconnaître le sepsis peut être difficile chez les patients ayant subi une greffe de CSH pendant la période post-greffe immédiate : une multitude de symptômes sont souvent présents durant cette période, mais aussi après la sortie de l'hôpital, en ambulatoire, car certains symptômes ne sont pas spécifiques. Outre la fièvre, les frissons ou la frilosité, une sensation de mal-être ou différent (sans explication claire), des changements de comportement ou des modifications mentales, une sensation de faiblesse ou des changements dans le teint de la peau peuvent indiquer un sepsis. Une augmentation de la fréquence respiratoire peut être observée même si la saturation est normale. Une augmentation du pouls et une baisse de la tension artérielle peuvent être notées. Certains patients peuvent ne pas développer de fièvre ; l'hypothermie, soit une température < 36 °C, peut

également être un signe de sepsis. Si un patient ambulatoire présentant des symptômes pouvant être liés à un sepsis signale une température corporelle normale, il doit être contrôlé à nouveau à la clinique avec un thermomètre fiable et une méthode correcte. La diarrhée et les vomissements sont fréquemment observés en cas de septicémie, mais peuvent facilement être confondus avec une gastro-entérite, une mucite ou une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (aGvHD). Une douleur diffuse ou locale, par exemple dans l'abdomen, est fréquente. Les chutes sont souvent secondaires à un sepsis, en particulier chez les patients âgés. Chacun de ces indices requiert une évaluation rapide et approfondie.

Le concept des « *Six de la septicémie* » a été développé comme un guide pour prioriser les interventions et proposer un ensemble de mesures de réanimation chez les patients chez qui une septicémie est suspectée (Daniels et al. 2011).

1. Oxygénothérapie
2. Hémocultures
3. Antibiotiques IV
4. Remplissage vasculaire
5. Lactate sérique
6. Évaluer le débit urinaire (peut nécessiter une cathétérisation)

Lorsqu'un sepsis est suspecté, toutes les cultures doivent être prises avant de commencer la prise des antimicrobiens, si possible (Rhodes et al. 2017). Les cultures doivent être prélevées à partir des voies centrales, des plaies, du nasopharynx, de l'urine et des selles. Il est également raisonnable de considérer la canule IV périphérique comme une source possible d'infection. Malgré la pratique conventionnelle consistant à prélever des hémocultures lors d'un pic de fièvre afin d'augmenter les chances de détecter une bactériémie, il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'étayer ce principe (Kee et al. 2016). Les tests peuvent inclure la virologie de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) (par ex. pour le cytomégalovirus (CMV) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV)) et le dépistage des champignons (par ex. écouvillon buccal), en fonction des symptômes et de l'agent microbien suspecté. Pour les procédures de diagnostic des infections de la circulation sanguine associées aux cathéters centraux (ICSLC), voir Chap. 4. Des analyses biologiques doivent être réalisées pour surveiller le statut électrolytique, la fonction

des organes, la numération sanguine et les signes d'infection.

Il n'est pas toujours possible d'identifier un site d'infection. Si une source d'infection est confirmée, ou fortement suspectée, des mesures appropriées doivent être prises, par ex. soins des plaies ou retrait de l'aiguille IV périphérique avec signes de thrombophlébite (Schorr et al. 2014).

Au début du traitement antimicrobien, un antibiotique à large spectre est généralement utilisé. En fonction des résultats des cultures effectuées, il est possible qu'il faille ensuite changer le médicament choisi.

La fièvre et l'infection affectent la numération sanguine et provoquent souvent une consommation de plaquettes ; il peut donc être nécessaire d'augmenter les transfusions.

10.2.7 Considérations et soins infirmiers

La reconnaissance et l'intervention précoces sont obtenues grâce à une surveillance fréquente des signes vitaux et de l'état général du patient, avec une attention particulière portée aux changements subtils qui doivent être rapidement signalés.

Comme décrit ci-dessus, une action immédiate est requise dès la première indication de sepsis. Une fois le traitement instauré, le patient doit être surveillé en permanence pour déterminer l'effet du traitement ou l'aggravation de l'affection. Cette surveillance inclut les signes vitaux, l'équilibre hydrique, y compris le poids et l'évaluation des sites d'infection identifiés et/ou potentiels (bouche, peau, tout cathéter à demeure ou tunnelisé, urine, selles, etc.), l'état mental, les signes de saignement, la douleur, l'apparence générale et le bien-être. La mise en œuvre d'outils d'évaluation des signaux d'avertissement précoces permet une approche standardisée de l'escalade des patients médicalement malades, y compris ceux atteints de sepsis (Royal College of Physicians 2019).

Les antibiotiques doivent être administrés en respectant strictement le calendrier prescrit. Les antipyrétiques doivent être évités car ils peuvent masquer la fièvre. Dans certaines circonstances, toutefois, ils peuvent être utilisés afin de soulager la gêne et la douleur du patient.

Les résultats des analyses de laboratoire détermineront la nécessité d'une substitution électrolytique et d'une transfusion de produits sanguins, qui peuvent être demandées à titre prophylactique ou en cas de saignement. Il peut être nécessaire de répéter les cultures

pour confirmer l'infection et/ou la réponse au traitement. L'oxygène doit être administré selon les besoins pour assurer une saturation adéquate (c.-à-d. $\geq 94\%$, ou 88 à 92 % pour les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]) (Royal College of Physicians 2019). Si l'état du patient s'aggrave et qu'un support d'organe est nécessaire, par ex., la ventilation assistée ou une hémodialyse, il faudra peut-être préparer le patient pour le transfert en unité de soins intensifs (USI).

Un soutien psychologique renforcé est alors important pour le patient et sa famille. Éduquer le patient et l'aidant sur l'état de santé et les mesures prises ou prévues permettra d'éviter toute inquiétude inutile et leur permettra d'alerter le personnel sur les symptômes ou les changements. L'information et l'éducation peuvent également faciliter la préparation mentale si l'affection s'aggrave et qu'un niveau de soins plus élevé en USI est nécessaire.

Les patients souffrant de sepsis auront probablement besoin de soins infirmiers supplémentaires, tels qu'une assistance bucco-dentaire et des soins d'hygiène personnelle. Il est important de veiller à ce que les besoins du patient et des aidants en matière d'information, d'éducation et de soutien soient satisfaits. À la sortie de l'hôpital, nous devons nous assurer que le patient et son aidant savent quand, pourquoi et comment contacter la clinique ou l'hôpital, qu'ils ont un thermomètre à la maison, qu'ils savent quand prendre leur température et qu'ils connaissent le seuil de la fièvre.

10.3 Cystite hémorragique

10.3.1 Introduction

La cystite hémorragique (CH) est parfois observée chez les patients ayant reçu une greffe de CSH et peut, seule ou à travers des complications ultérieures, entraîner une morbidité significative, voire le décès.

10.3.2 Définition

Selon le Dictionnaire des termes du cancer du NCI, la CH est définie comme suit :

Affection dans laquelle la paroi de la vessie s'enflamme et commence à saigner. Du sang peut apparaître dans les urines. Les symptômes comprennent une douleur et

Tableau 10.4 L'hématurie est classée comme suit

Grade	Résultats de l'hématurie
I	Microscopique
II	Macroscopique
III	Macroscopique avec caillots
IV	Nécessité d'instruments pour l'évacuation des caillots
	Entraîne une rétention urinaire.
	Nécessite une intervention chirurgicale.
	Peut également inclure des taux élevés de créatinine et une insuffisance rénale.

Droller et coll. (1982)

une sensation de brûlure pendant la miction, un besoin fréquent d'uriner et une incapacité à contrôler le flux urinaire. La cystite hémorragique peut être provoquée par des médicaments anticancéreux, une radiothérapie, une infection ou une exposition à des produits chimiques, tels que des colorants ou des insecticides. (NCI Dictionary of Cancer Terms 2022)

L'hématurie peut être symptomatique ou asymptomatique. Elle peut être décrite comme microscopique (non visible à l'œil nu, mais détectée sur une bandelette réactive et au microscope) ou macroscopique (urine rouge ou sang ou caillots visibles) (Tableau 10.4). Normalement, environ un million d'érythrocytes sont excrétés quotidiennement dans les urines. Cela équivaut à un à trois érythrocytes par champ à fort grossissement (agrandissement $\times 400$) au microscope. L'hématurie est définie comme la présence anormale de sang dans les urines, c.-à-d. plus de trois érythrocytes par champ à fort grossissement au microscope. Pour être confirmé comme étant une hématurie microscopique, deux échantillons positifs sur plusieurs jours consécutifs sont nécessaires. L'hématurie peut être détectée visuellement (macroscopique) par des urines de couleur rouge à des taux aussi faibles que 1 ml de sang par litre d'urine. Le sang visible ne correspond cependant pas nécessairement au degré de perte de sang dans les urines. L'urine rouge peut également avoir d'autres causes, qui ne seront pas décrites ici. Après une classification originale par Droller (1982), diverses échelles visuelles ont été plus récemment développées et validées afin d'améliorer la communication autour de l'hématurie.

La cystite est le terme utilisé pour décrire l'inflammation de la vessie. L'inflammation peut être causée par une infection ou par une réaction à certains médicaments ou à la radiothérapie.

Les symptômes suivants peuvent être observés dans tous les types de cystite :

- Impériosité et fréquence de la miction ;
- Sensation de brûlure ou de picotement à la miction ou juste après ;
- Douleur, dysurie (miction douloureuse), douleur au bas du ventre ou dans la zone sus-pubienne ;
- Nycturie, lorsque le sommeil est perturbé deux fois ou plus la nuit en raison du besoin d'uriner ;
- Incontinence urinaire ;
- Sensation générale de malaise.

10.3.3 Incidence

Les incidences rapportées de CH après une greffe de CSH sont comprises entre 5 et 70 %, en fonction des facteurs de risque et du recours ou non à des mesures préventives, mais la plupart des documents décrivent une incidence comprise entre 5 et 30 %.

10.3.4 Pathogénèse

La pathogénèse conduisant à la CH n'est pas complètement connue, mais elle est probablement multifactorielle. L'apparition est observée soit précocement, dans les 2 premières semaines après le début du traitement de conditionnement, soit tardivement, plus de 2 semaines après la greffe de CSH. Le traitement de conditionnement par chimiothérapie, l'irradiation, la cytopénie, les infections virales dues à l'immunosuppression et aux réactions allo-immunes (immunisation par le développement d'anticorps en réponse à un antigène, c.-à-d. une protéine provenant d'un donneur, par exemple en recevant une greffe de CSH ou une transfusion) peuvent tous contribuer à la CH pendant la période post-greffe. Une incidence plus élevée de CH tardive dans les cas de greffe avec des donneurs non apparentés, chez les patients plus âgés et chez les patients souffrant de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et de thrombocytopenie soutient la conclusion selon laquelle la pathogénèse est multifactorielle (de Padua Silva 2010).

10.3.4.1 CH liée au médicament

Les CH d'apparition précoce sont généralement un effet direct et immédiat du traitement de conditionnement : elles surviennent généralement pendant ou dans les 48 heures après la fin du schéma de conditionnement pré-greffe, et résultent de l'effet toxique direct des

métabolites du médicament et de la radiothérapie sur la muqueuse vésicale (Cesaro 2019). Le cyclophosphamide ou l'ifosfamide est la cause médicamenteuse majeure la plus fréquemment associée à la CH. Lorsque le cyclophosphamide ou l'ifosfamide est métabolisé dans l'organisme, il produit un métabolite appelé acroléine. L'acroléine provoquera une toxicité directe sur la paroi interne des voies urinaires, l'urothélium. Le degré de dommage dépend de la dose, et la toxicité peut augmenter avec une radiothérapie antérieure ou concomitante et si le busulfan est inclus dans le schéma de conditionnement pré-greffe en association avec le cyclophosphamide. La durée pendant laquelle l'acroléine est exposée à la vessie contribue également au degré de dommage. Pour le cyclophosphamide, la concentration maximale des métabolites actifs est atteinte après 2 à 4 h d'administration orale ou intraveineuse. La majeure partie du cyclophosphamide, 35 à 80 % de la dose, est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites, et jusqu'à 20 % est excrété sous forme de médicament intact (Hassan et Ljungman 2003). Chez les patients présentant une fonction rénale diminuée, en particulier dans les cas graves, une diminution de l'excrétion rénale peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques du cyclophosphamide et de ses métabolites, ce qui entraîne une toxicité accrue (Cesaro 2019).

10.3.4.2 CH non liée au médicament

Lorsque la CH survient plus de 2 semaines après la greffe de CSH, une cause fréquente chez l'hôte immunodéprimé peut être une infection virale (Cesaro 2019). Les particules virales sont fréquemment identifiées dans les urines des receveurs de greffe de CSH. Parmi ces particules, la réactivation du polyomavirus BK (BKV) est le facteur de risque le plus fréquent et le plus constant pour la CH après une greffe de CSH, car le virus est presque invariablement présent dans l'urine des patients souffrant de CH (Leung et al. 2005). Les cellules urothéliales endommagées fournissent un milieu pour la réplication virale. L'immunosuppression entraîne une réactivation virale et provoque une virurie. Cependant, le lien pathogène exact entre le virus BK et la CH reste énigmatique. D'autres agents viraux tels que l'adénovirus, le cytomégalovirus (CMV) et d'autres polyomavirus similaires au BKV peuvent également provoquer une CH, mais moins souvent.

L'allo-immunité après la prise de greffe par attaque des cellules lymphoïdes du donneur contre les cellules urothéliales infectées n'a pas été confirmée comme étant à l'origine de la CH, mais elle peut être un facteur potentiel supplémentaire pour le développement de cette complication.

10.3.5 Diagnostic

Le diagnostic de CH est confirmé par la présence d'une hématurie et de symptômes de cystite. Plusieurs facteurs prédisposants ont été rapportés dans le cadre de la greffe de CSH (Lunde et al. 2015) :

- Type de greffe
- Âge au moment de la greffe
- Présence d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvHD)
- Source du donneur
- Composants et intensité du schéma de conditionnement pré-greffe

Pour être confirmé comme étant une hématurie microscopique, deux échantillons positifs sur deux jours consécutifs sont nécessaires. L'infection urinaire doit être confirmée par une culture d'urine pour les bactéries et par un test PCR pour les virus. Pourtant, un diagnostic est parfois posé à partir de l'exclusion de causes alternatives.

10.3.6 Pronostic

Dans la plupart des cas de CH induite par chimiothérapie et apparue avant la greffe et dans la polyomavirurie, l'affection est spontanément résolutive et le pronostic est bon. Si la virurie est provoquée par un adénovirus, le pronostic est moins bon, avec risque de progression vers une infection systémique à adénovirus. Dans ces cas, une intervention pharmacologique précoce avec des médicaments antiviraux, par exemple le cidofovir, est recommandée.

10.3.7 Prévention des CH induites par la chimiothérapie (Cyclophosphamide/Ifosfamide)

L'hyperhydratation avec diurèse forcée, soit 3 l/m²/24 h, avec pour objectif une diurèse > 250 ml/h, pendant et jusqu'au lendemain de l'administration d'un agent alkylant, est l'action préventive la plus importante. Si la diurèse est insuffisante, des

diurétiques doivent être administrés. La diurèse forcée ne dilue pas seulement l'urine, mais raccourcit la durée d'exposition de l'acroléine à la vessie et prévient ainsi les effets toxiques. Pendant les jours d'hyperhydratation, le patient doit être étroitement surveillé pour l'équilibre hydrique, y compris le poids, à intervalles réguliers. Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé et approuvé avant le début du traitement, et les signes vitaux (tension artérielle, pouls, saturation en oxygène et fréquence respiratoire) doivent être vérifiés tout au long de la journée afin de vérifier la stabilité circulatoire. Les électrolytes et la fonction rénale doivent être surveillés par des échantillons de sang et une substitution électrolytique doit être administrée si nécessaire. La nécessité d'une substitution potassique n'est pas rare. Le patient doit également être évalué pour toute douleur ou gêne urinaire ou au niveau du bas de l'abdomen. Toutes les évaluations mentionnées ci-dessus doivent être effectuées au moins toutes les 6 h. Informer le patient sur le traitement et ses objectifs ainsi que sur l'importance de signaler tout symptôme de CH permettra de s'assurer que des mesures appropriées et une intervention précoce soient mises en place sans délai.

Pour les patients recevant des schémas thérapeutiques à base de cyclophosphamide ou d'ifosfamide, le médicament mesna (sel sodique d'acide 2-mercaptoéthane sulfonique) peut être utilisé comme prophylaxie pharmacologique, bien que le bénéfice supplémentaire dans le contexte de la greffe de CSH n'ait pas été prouvé scientifiquement par rapport à l'hyperhydratation et à la diurèse forcée. Le mesna se lie au métabolite toxique qu'est l'acroléine et forme un composé non toxique. Par des actions supplémentaires, le mesna réduit également la formation d'acroléine dans les urines. Le médicament lui-même présente une faible toxicité (Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de mesna 2017 [en suédois]).

Dans le conditionnement de la greffe de CSH par cyclophosphamide, la dose recommandée de mesna selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est de 20 % de la dose de cyclophosphamide, et la première dose de mesna doit être administrée immédiatement avant le cyclophosphamide. Les doses suivantes seront ensuite administrées 3, 6, 9 et 12 h après l'administration du cyclophosphamide (soit un total de 120 % de la dose de cyclophosphamide). Il est important de respecter le calendrier des doses de mesna afin de garantir l'efficacité du traitement. Le traitement par mesna doit être poursuivi pendant la

période de traitement par cyclophosphamide, plus le délai prévu pour que les métabolites atteignent des taux non toxiques. Cela aura généralement lieu entre 8 et 12 heures après la fin de l'administration du cyclophosphamide. Ce schéma thérapeutique pour le mesna peut toutefois varier en fonction du schéma de conditionnement pré-greffe et des doses, ainsi que des facteurs individuels du patient.

L'utilisation des quinolones (par ex. ciprofloxacine) pour la CH induite par le virus BK a été largement discutée (Dropulic et Jones 2008 ; Umbro et al. 2013). Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus concernant cette approche, que ce soit en termes de traitement ou de prophylaxie, et une augmentation générale des micro-organismes multirésistants en fait une question à examiner de près.

10.3.8 Traitement

La première intervention est l'hyperhydratation avec une diurèse forcée pour prévenir la formation de caillots. La CH est généralement douloureuse et une analgésie doit être administrée. Si le patient est thrombocytopénique, un seuil plus élevé pour la transfusion de plaquettes et un support plaquettaire intensif doivent être appliqués, en particulier dans l'hématurie de grade III–IV. Un cathétérisme et une irrigation de la vessie avec du chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline normale) peuvent être nécessaires pour prévenir l'obstruction par des caillots. L'insertion du cathéter doit être effectuée de façon à minimiser le risque de lésion supplémentaire de l'urothélium. En cas d'obstruction, une cystoscopie peut être réalisée. L'embolisation sélective des artères vésicales et le cathétérisme des deux uretères pour mettre la vessie au repos sont des mesures qui peuvent être prises dans les cas graves. La cystectomie reste le dernier recours si toutes les autres tentatives de traitement échouent.

Des médicaments antiviraux systémiques, par exemple le cidofovir et la ribavirine, peuvent être instaurés, si la CH est confirmée ou probablement attribuable à l'adénovirus ou au virus BK. Une diminution de l'immunosuppression pourrait être envisagée, en particulier en cas de cystite virale récurrente. Notez que les anticoagulants tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sont contre-indiqués dans la CH en raison du risque de formation et de rétention de caillots.

Certaines études ont démontré l'efficacité de l'oxygène hyperbare (HBO) (Savva-Bordalo et al. 2012 ; Hosokawa et al. 2021) dans la CH

post-greffe de CSH, lorsque le patient reçoit 100 % d'oxygène dans un caisson hyperbare. Cependant, cela n'a pas été établi en dehors des études monocentriques avec un petit nombre de patients. En outre, un accès limité aux caissons hyperbares et la nécessité et l'incapacité probables pour le patient de se rendre dans une autre unité de traitement rendent souvent cette intervention moins envisageable.

10.3.9 Aspects infirmiers

Le traitement par hyperhydratation requiert la même surveillance étroite et les mêmes évaluations que dans le cadre prophylactique (voir ci-dessus). Évaluer la nécessité d'une transfusion de plaquettes avant et après le cathétérisme. Des transfusions sanguines peuvent également être nécessaires avec une perte de sang importante. Il est important de surveiller régulièrement les signes d'infection, de blessure, de douleur, de formation de caillots et d'autres complications potentielles liées à la sonde urinaire. En cas d'irrigation de la vessie, le fait de conserver les liquides pour irrigation à température ambiante peut soulager la gêne. Les complications liées à l'irrigation peuvent être évitées ou minimisées par une surveillance étroite et en enregistrant l'équilibre hydrique. Il est également important de maintenir le confort du patient par une prise en charge adéquate de la douleur et des interventions infirmières générales telles qu'un positionnement confortable et une assistance pour les soins d'hygiène personnelle. Le besoin d'information et de soutien psychologique doit être observé à la fois pour le patient et pour sa famille.

Étant donné que la CH en particulier virale peut survenir après la sortie de l'hôpital, il est tout aussi important d'évaluer soigneusement tout signe ou symptôme lié aux voies urinaires et pouvant indiquer une infection bactérienne ou virale urinaire dans le cadre ambulatoire.

10.4 Syndrome d'obstruction sinusoïdale/Maladie veino-occlusive

10.4.1 Introduction

Le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) est également connu sous le nom de maladie veino-occlusive (MVO) et est appelé SOS/

MVO ci-après. Parmi les complications précoces considérées comme d'origine endothéliale vasculaire, il s'agit de la plus décrite. Il existe des critères de diagnostic et de sévérité (McDonald et al. 1984, 1993 ; Jones et al. 1987 ; deLeve et al. 2009 ; Mohty et al. 2016), avec les critères EBMT les plus récemment proposés et les critères de développement d'une maladie d'apparition tardive (Mohty et al. 2016). Une surveillance attentive des patients ayant reçu une greffe de CSH permet une détection précoce du SOS/MVO. Le traitement peut alors être commencé sans délai, ce qui améliore les résultats pour le patient. De l'évaluation pré-greffe à la prise en charge médicale et aux soins généraux du patient, le personnel infirmier a donc un rôle essentiel à jouer dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (Wallhult et al. 2017).

Il existe des différences spécifiques entre le tableau clinique de SOS/MVO chez l'adulte et chez l'enfant, ce qui n'est pas reflété dans les critères de diagnostic et de sévérité plus anciens. Pour cette raison, l'EBMT a également développé une classification pour les critères de diagnostic et de sévérité des SOS/MVO chez les patients pédiatriques (Corbacioglu et al. 2018). Les informations présentées ci-dessous concernent des adultes. Pour la population pédiatrique, veuillez consulter l'article original (Corbacioglu et al. 2018), et pour plus d'informations sur les MVO, consultez le programme d'apprentissage en ligne (2021) (<https://www.ebmt.org/hepatic-veno-occlusive-disease-vod>).

10.4.2 Définition et pathogenèse

Lorsque les médicaments utilisés dans les schémas de conditionnement pré-greffe de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont métabolisés dans le foie, cela entraîne la production de métabolites toxiques par les hépatocytes. Les métabolites déclenchent l'activation, les dommages et l'inflammation des cellules endothéliales qui tapissent les sinusoides (les sinusoides étant de petits vaisseaux sanguins de type capillaire dans le foie). Ce mécanisme de déclenchement peut commencer dès que le traitement de conditionnement est administré. Les cellules endothéliales sinusoidales activées libèrent des cytokines inflammatoires, des chimiokines et l'enzyme héparanase, qui dégrade la matrice extracellulaire soutenant la structure des sinusoides. Les cellules endothéliales sont alors obligées de s'arrondir et des espaces

se forment entre les cellules. Les interstices permettent aux érythrocytes, aux leucocytes et aux autres débris cellulaires de sortir dans l'espace de Disse à travers ces fentes dans les parois sinusoides (l'espace de Disse est l'espace périnusoidal situé entre l'endothélium et les hépatocytes). Lorsque les cellules et les débris s'accumulent dans cet espace, les sinusoides se rétrécissent. En raison des lésions sinusoidales, les cellules endothéliales peuvent se disséquer et emboliser davantage en aval, contribuant ainsi au rétrécissement. Les lésions entraînent également une augmentation de l'expression du facteur tissulaire (FT) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). Cette coagulopathie provoque une augmentation de la formation de caillots et une diminution de leur dégradation. Le dépôt de fibrine et la formation de caillots contribueront au rétrécissement des sinusoides et pourront finalement entraîner une obstruction sinusoidale hépatique. Il en résulte un SOS/MVO, qui se caractérise par une obstruction des sinusoides, une hypotension de la veine porte et une réduction du débit veineux hépatique. Les cas sévères peuvent évoluer vers un dysfonctionnement multiviscéral (DMV) ou insuffisance multiviscérale (IMV) et le décès.

Le SOS/MVO se développe généralement avant le jour +21 suivant la greffe de CSH, avec une incidence maximale vers le jour 12. Environ 15 à 20 % des cas de SOS/MVO apparaissent toutefois tardivement, après le jour +21.

10.4.3 Incidence et pronostic

Bien que relativement rare, le SOS/MVO est l'une des principales causes de mortalité sans rechute liée à la greffe. L'incidence du SOS/MVO après une greffe varie considérablement, de 2 à 60 %, en fonction de la situation des patients et des procédures de greffe, ainsi que de l'application de différents critères de diagnostic (Bonifazi et al. 2020).

Cela dépend également des facteurs de risque, notamment de l'intensité du schéma de conditionnement pré-greffe et du type de greffe. Après l'allo-greffe de CSH avec conditionnement myéloablatif (MAC), l'incidence est d'environ 10 à 15 %, mais si le conditionnement à intensité réduite (RIC) est utilisé, l'incidence est < 5 %. Il s'agit de la même incidence que pour l'auto-greffe de CSH.

Un SOS/MVO léger peut ne pas être particulièrement bien reconnu, car les symptômes

sont subtils : ils peuvent ne pas nécessiter de traitement et disparaître spontanément en quelques semaines. Un SOS/MVO non reconnu peut cependant progresser, parfois très rapidement, et passer au stade modéré ou sévère. Un SOS/MVO sévère est associé à un dysfonctionnement multiviscéral/une insuffisance multiviscérale (DMV/IMV) et à un taux de mortalité de 84 %.

10.4.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de SOS/MVO peuvent être divisés en facteurs de risque liés au patient, liés à la maladie et liés à la greffe (Mohty et al. 2015). Comme mentionné ci-dessus, les facteurs de risque, ainsi que le tableau clinique de SOS/MVO, diffèrent entre la population adulte et la

Liés à la fonction hépatique

- Transaminases > 2,5 x LSN
- Bilirubine sérique > 1,5 x LSN
- Cirrhose
- Hépatite virale active
- Irradiation abdominale ou hépatique
- Utilisation antérieure de gemtuzumab ozogamicine ou d'inotuzumab ozogamicine
- Médicaments hépatotoxiques
- Surcharge en fer

Liés au patient et à la maladie

- Âge avancé
- Score de Karnofsky inférieur à 90 %
- Syndrome métabolique
- Femme recevant de la noréthistérone
- Maladie avancée (au-delà de la deuxième RC ou en rechute/réfractaire)
- Thalassémie
- Facteurs génétiques (polymorphisme GSTM1, allèle C282Y, haplotype MTHFR 677CC /1298CC)

Liés à la greffe

- Donneur non apparenté
- Donneur HLA non-compatible
- Greffe non déplétée en cellules T
- Conditionnement pré-greffe myéloablatif
- Schéma à base de busulfan par voie orale ou à haute dose
- Schéma à base d'ICT à dose élevée
- Deuxième greffe de CSH

population pédiatrique, et les facteurs de risque présentés ici sont liés aux adultes.

Les facteurs de risque sont divisés en trois catégories :

10.4.5 Diagnostic

Bien que des critères diagnostiques aient été développés dans les années 1980 et aient été utilisés dans la pratique clinique et les études de recherche, il est souvent difficile d'identifier les cas précoces ou légers de SOS/MVO avant qu'ils ne progressent vers une forme plus sévère. Certaines raisons sont le manque de sensibilité et de spécificité des critères, les manifestations dynamiques qui rendent la définition de la maladie difficile et le fait que les signes et symptômes précoces sont souvent subtils et rendent difficile la différenciation par rapport aux autres complications de la greffe. Étant donné le mauvais pronostic du SOS/MVO sévère, il est cependant essentiel d'identifier les cas légers avant qu'ils ne progressent vers un stade modéré, avec

des signes de lésion hépatique et nécessitant une intervention plus agressive, ou une progression ultérieure vers un SOS/MVO sévère avec DMV/IMV. Les critères diagnostiques les plus récents proposés par l'EBMT (Mohty et al. 2016) sont les mêmes que ceux de Baltimore (Jones et al. 1987) pour le SOS/MVO classique survenant dans les 3 premières semaines suivant la greffe de CSH, mais si le SOS/MVO se développe après le jour +21, une élévation du taux de bilirubine sérique n'est pas toujours observée. C'est pourquoi une version modifiée des critères peut être utilisée pour le diagnostic tardif de SOS/MVO (Mohty et al. 2016) (Tableau 10.5). Les critères de l'EBMT permettent également de mieux saisir les manifestations dynamiques de la maladie, et donc de faciliter un diagnostic précoce ainsi qu'une évaluation plus précise de la sévérité. Le traitement peut alors être instauré à un stade plus avancé, ce qui augmente les chances de réponse au traitement.

Les diagnostics différentiels devront être exclus en évaluant les facteurs de risque, les

Tableau 10.5 Critères de diagnostic de SOS/MVO

Critères originaux de Seattle (1984) ^a	Critères de Seattle modifiés (1993) ^b	Critères de Baltimore (1987) ^c	Critères de l'EBMT pour les adultes (2016) ^d	
Présentation avant le Jour 30 post-greffe de CSH	Présentation avant le Jour 20 post-greffe de CSH	Bilirubine ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$) avant le Jour 21 post-greffe de CSH	SOS/MVO classique au cours des 21 premiers jours suivant la greffe de CSH <i>avec</i> bilirubine ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	SOS/MVO d'apparition tardive > 21 jours après la greffe de CSH
				SOS/MVO classique
<i>et</i> au moins deux des éléments suivants :	<i>sur</i> deux des éléments suivants :	<i>et</i> au moins deux des éléments suivants :	<i>et</i> deux des éléments suivants :	OU
Ictère	Bilirubine > 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	Hépatomégalie	Hépatomégalie douloureuse	SOS/MVO confirmé par biopsie hépatique OU au moins deux des éléments suivants :
Hépatomégalie <i>et</i> douleur du quadrant supérieur droit	Hépatomégalie <i>ou</i> douleur du quadrant supérieur droit d'origine hépatique	Ascite	Ascite	Bilirubine ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)
Ascites \pm prise de poids inexplicable	Prise de poids inexplicable $> 2\%$ à la référence en raison de l'accumulation de liquide	Prise de poids $\geq 5\%$ par rapport à la référence	Prise de poids $> 5\%$	Hépatomégalie douloureuse Ascite Prise de poids $> 5\%$ ET Preuve hémodynamique et/ou échographique de SOS/MVO

^a McDonald et al. (1984)

^b McDonald et al. (1993)

^c Jones et al. (1987)

^d Mohty et al. (2016)

symptômes et les examens de laboratoire, car le dysfonctionnement hépatique peut également être observé en cas de sepsis, d'infection virale, de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et de surcharge en fer ; et comme effet secondaire de nombreux médicaments utilisés dans le cadre d'une greffe de CSH. En plus des signes et symptômes nécessaires au diagnostic des complications hémorragiques, la thrombocytopenie avec hyporéactivité plaquettaire, le dysfonctionnement pulmonaire, le dysfonctionnement rénal et l'encéphalopathie sont des signes « tardifs » qui peuvent être observés dans les cas plus sévères de SOS/MVO. En outre, il convient de noter que tous les symptômes sont également observés dans d'autres affections et que de nombreuses autres complications peuvent coexister avec le SOS/MVO (Eisenberg 2008). Des exemples de diagnostic différentiel pour les symptômes classiques de SOS/MVO sont présentés dans le Tableau 10.6.

Lorsque le diagnostic de SOS/MVO est posé, il est important de classer le grade de sévérité afin d'intensifier la surveillance et

Tableau 10.6 Symptômes de SOS/MVO

Symptôme	Également observé dans
Ictère	Infection biliaire
	Cholestase
	GvHD aiguë
	Cyclosporine
	Lésion médicamenteuse ou liée à la NPT
	Hémolyse
Hépatomégalie et ascite	Insuffisance cardiaque congestive
	Infection fongique
	Maladie lymphoproliférative à virus EB
	Pancréatite
Prise de poids rapide	Thrombose de la veine porte
	Insuffisance cardiaque congestive
	Insuffisance rénale
	Syndrome septicémique
	Syndrome de fuite capillaire

Eisenberg (2008)

Tableau 10.7 Critères de l'EBMT pour classement de sévérité en cas de suspicion de SOS/MVO chez l'adulte

	Légère ^a	Modérée ^a	Sévère	Très sévère—DMV/IMV ^b
Temps écoulé depuis les premiers symptômes cliniques de SOS/MVO ^c	> 7 jours	5 à 7 jours	≤ 4 jours	À tout moment
Bilirubine (mg/dl)	≥ 2 et < 3	≥ 3 et < 5	≥ 5 et < 8	≥ 8
Bilirubine (μmol/l)	≥ 34 et < 51	≥ 51 et < 85	≥ 85 et < 136	≥ 136
Cinétique de la bilirubine			Doublement dans les 48 h	
Transaminases	≤ 2× normale	> 2 et ≤ 5 × normale	> 5 et ≤ 8 × normale	> 8× normale
Prise de poids	< 5 %	≥ 5 % et < 10 %	≥ 5 % et < 10 %	≥ 10 %
Fonction rénale	< 1,2 × valeur de référence au moment de la greffe	≥ 1,2 et < 1,5 × valeur de référence au moment de la greffe	≥ 1,5 et < 2 × valeur de référence au moment de la greffe	≥ 2 × la valeur de référence lors de la greffe ou autres signes de DMV/IMV

Les patients appartiennent à la catégorie qui remplit au moins deux critères. Si les patients remplissent deux critères ou plus dans deux catégories différentes, ils doivent être classés dans la catégorie la plus sévère. Une augmentation du poids des patients $\geq 5\%$ et $< 10\%$ est considérée par défaut comme un critère de SOS/MVO sévère ; cependant, si les patients ne remplissent pas d'autres critères de SOS/MVO sévère, une augmentation du poids $\geq 5\%$ et $< 10\%$ est donc considérée comme un critère de SOS/MVO modéré

EBMT Société européenne pour la greffe de sang et de moelle osseuse (European Society for Blood and Marrow Transplantation), DMV dysfonctionnement multiviscéral, IMV insuffisance multiviscérale, SOS syndrome d'obstruction sinusoidale, MVO maladie veino-occlusive

^a En cas de présence de deux facteurs de risque ou plus de SOS/MVO, les patients doivent être placés au niveau supérieur

^b Les patients présentant un dysfonctionnement multiviscéral doivent être classés comme très sévères

^c Temps écoulé à compter de la date à laquelle les premiers signes/symptômes de SOS/MVO ont commencé à apparaître (déterminé rétrospectivement) et la date à laquelle les symptômes remplissaient les critères de diagnostic de SOS/MVO

d'identifier les patients qui auront besoin d'une intervention thérapeutique. Les critères de notation de la sévérité de l'EBMT (Mohty et al. 2016) soulignent l'importance de noter le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes. Une progression rapide des symptômes, et en particulier la cinétique de la bilirubine (taux d'augmentation) avec un temps de doublement de 48 heures, doit être classée avec un degré de sévérité plus élevé que si les symptômes se développaient plus lentement sur plusieurs jours (Tableau 10.7).

10.4.6 Prévention

La première stratégie de prévention consiste à être conscient des facteurs de risque préexistants et à essayer de les éliminer autant que possible et, éventuellement, d'établir des mesures de soutien ou de traitement avant la greffe. Les facteurs de risque liés au patient et à la maladie, y compris hépatiques, sont souvent difficiles ou impossibles à modifier, mais les facteurs de risque liés à la greffe doivent être soigneusement pris en compte avant la greffe.

Il n'existe pas de prophylaxie médicale prouvée, mais l'héparine sodique, la prostaglandine E1, l'acide ursodésoxycholique et l'héparine de faible poids moléculaire ont été essayés, bien que les

données sur l'efficacité ne soient pas concluantes (Carreras 2012, 2015). Le défibrotide, approuvé pour le traitement des SOS/MVO sévères, a également été utilisé à titre prophylactique (Dignan et al. 2013), et une étude randomisée chez l'enfant a montré une réduction de l'incidence des SOS/MVO (Corbacioglu et al. 2012).

10.4.7 Traitement

Dès qu'un SOS/MVO est suspecté, un traitement de soutien doit être instauré. Dans les cas légers de SOS/MVO, une surveillance étroite pour détecter la progression et une prise en charge de soutien sont souvent suffisantes.

La surveillance doit inclure :

- Poids quotidien
- Apport et excrétion de liquides
- Mesure du périmètre abdominal
- Analyses de sang, y compris urée et électrolytes
- Évaluation de tous les sites de saignement
- Évaluation de la source et du niveau de la douleur

La prise en charge de support consiste à :

- limiter l'apport hydrique ;

- éviter les médicaments hépatotoxiques si possible ;
- diurétiques ;
- analgésie ;
- produits du sang ;
- électrolytes ;
- positionnement confortable ;
- soutien psychologique.

Le défibrotide est autorisé dans le traitement des SOS/MVO hépatiques sévères. Le défibrotide protège les cellules endothéliales, réduit l'inflammation et rétablit l'équilibre thrombofibrinolytique (Richardson et al. 2013). La dose recommandée est de 6,25 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion IV de 2 h toutes les 6 h (pour une dose totale de 25 mg/kg/jour). La recommandation pour la durée du traitement est d'au moins 21 jours, mais il doit se poursuivre jusqu'à la disparition des symptômes et des signes de MVO. Le défibrotide est généralement bien toléré (Keating 2014), mais il ne doit pas être utilisé avec des produits qui affectent l'agrégation plaquettaire, par ex. des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), une thérapie anticoagulante ou d'autres produits qui augmentent le risque de saignement.

10.4.8 Aspects infirmiers

Il est important de réaliser une évaluation de chaque nouveau patient en tenant compte des facteurs de risque mentionnés ci-dessus et de prendre des mesures de référence, y compris de définir un seuil > 5 % pour la prise de poids. La plupart des mesures de référence seront standard pour les patients ayant reçu une greffe de CSH, mais chez les patients à haut risque de SOS/MVO, des évaluations de la douleur du périmètre abdominal et du quadrant supérieur droit (QSD) et une inspection de la sclère (blanc de l'œil) pourront être ajoutées.

La surveillance quotidienne standard doit inclure la température, le pouls, la tension artérielle, la fréquence respiratoire et la saturation. L'un des aspects les plus importants de la surveillance quotidienne est un équilibre hydrique précis comprenant les apports, l'excrétion et le poids, car le déséquilibre hydrique est l'un des premiers signes de SOS/MVO. Une rétention hydrique qui ne répond pas aux diurétiques constitue un signe précoce de lésion endothéliale.

Lors de la mesure du périmètre abdominal, il est conseillé d'utiliser une ligne marquée pour

placer le mètre ruban et de choisir une position (c'est-à-dire assis/debout/couché) pour le patient, qui sera utilisée pour chaque mesure ultérieure. La gêne abdominale, la sensibilité, la douleur (en particulier la douleur liée au quadrant supérieur droit) et l'inspection de la circulation collatérale et/ou des angiomes stellaires doivent toujours être incluses dans l'évaluation abdominale. Les infirmières formées à la palpation et à la percussion pour détecter l'ascite, la masse, les marges et la taille du foie doivent également procéder à ces évaluations.

La sclère et la peau doivent être évaluées pour détecter tout saignement/hématome et décoloration (jaunisse).

La connaissance des plages de référence pertinentes des valeurs de laboratoire quotidiennes, en particulier les enzymes hépatiques, la bilirubine sérique, la numération globulaire, les électrolytes, l'urée et la créatinine sérique, permettra une détection précoce d'un changement significatif ou d'une tendance dans les valeurs, car le personnel infirmier est susceptible de prélever des échantillons de sang et donc de voir les résultats en premier et il peut alerter les collègues médicaux.

Tous les résultats doivent être documentés avec précision et tout changement doit être signalé rapidement. Ceci est particulièrement important chez les patients identifiés comme présentant un risque élevé, car la détection précoce de SOS/MVO peut affecter le résultat global.

En cas de suspicion de SOS/MVO, la surveillance doit être intensifiée et un accès vasculaire adéquat doit être établi. En plus des analyses biologiques standards, les paramètres de coagulation doivent être mesurés quotidiennement. Si possible, les médicaments hépatotoxiques doivent être évités et des diurétiques et des médicaments antidouleur doivent être administrés au besoin. Un remplacement électrolytique peut être nécessaire et, en cas de thrombocytopenie ou de saignement, des produits du sang seront administrés. Si une restriction liquidienne est appliquée, il est important de connaître les plus petits volumes pouvant être administrés en toute sécurité.

Le patient peut également avoir besoin d'aide pour être confortablement positionné.

Lorsque le SOS/MVO aura été diagnostiqué, les soins de support et la surveillance seront intensifiés, notamment en évaluant l'insuffisance des fonctions respiratoire, cardiaque et rénale. Le traitement par défibrotide sera très probablement

instauré, et les patients nécessitant une assistance ventilatoire doivent être préparés pour le transfert en unité de soins intensifs (USI).

Les patients doivent être informés et éduqués pour signaler au personnel tout signe ou symptôme pouvant nécessiter une surveillance ou une intervention plus étroite. Si un SOS/MVO est diagnostiqué, le patient et sa famille devront être rassurés et soutenus.

10.5 Autres complications précoces d'origine endothéliale

10.5.1 Introduction

Un certain nombre de complications précoces de la greffe de CSH semblent être initiées par des lésions de l'endothélium vasculaire. Les complications les mieux définies et les mieux décrites sont le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)/la maladie veino-occlusive (MVO) décrit dans la section précédente de ce chapitre. D'autres syndromes dans ce groupe ont été appelés syndrome de prise de greffe (SPG), hémorragie alvéolaire diffuse (HAD), syndrome de pneumonie idiopathique (SPI) et microangiopathie associée à la greffe (MAT). Les similitudes de leurs manifestations cliniques et l'absence de critères diagnostiques établis rendent souvent difficile la détermination de l'incidence et du diagnostic différentiel (Soubani et Pandya 2010 ; Afessa et al. 2012). Bien que souvent légères et avec une récupération spontanée, ces complications partagent également le risque de progression vers une insuffisance multiviscérale (IMV)/un dysfonctionnement multiviscéral (DMV), ce qui entraîne un mauvais résultat.

Les recherches et les efforts en cours pour une meilleure caractérisation et un meilleur traitement indiquent qu'il y aura des changements futurs dans la terminologie et les critères diagnostiques, ainsi que dans les interventions, pour les complications précoces de la greffe de CSH mentionnées ici.

10.5.2 Pathogénèse

Plusieurs facteurs dans le cadre de la greffe de CSH activent les cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins. Les facteurs contributifs sont le traitement de conditionnement et l'utilisation d'autres médicaments tels que le facteur de

stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et les inhibiteurs de la calcineurine (ICN), par ex. la ciclosporine A et les produits microbiens transloqués à travers les barrières muqueuses. Le résultat est que le liquide et les protéines sortent des minuscules vaisseaux sanguins et s'écoulent dans les tissus environnants. S'il n'est pas identifié, cela peut entraîner une baisse dangereuse de la tension artérielle et, par la suite, une IMV et un choc. Les symptômes apparaissent souvent à peu près au moment de la récupération des neutrophiles, c'est-à-dire lorsque la numération absolue des neutrophiles (NAN) monte à $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ce qui explique que le processus complexe de prise de greffe peut également jouer un rôle dans l'activation des lésions des cellules endothéliales. L'activation des cellules endothéliales entraîne d'autres dommages et inflammations par la libération de cytokines pro-inflammatoires. Étant donné que l'incidence des syndromes endothéliaux vasculaires est plus élevée après une greffe allogénique, on considère que l'alloréactivité (la réponse immunitaire aux cellules non auto-immunes) joue un rôle dans l'activation et les lésions des cellules endothéliales.

10.6 Syndrome de prise de greffe (SPG)

10.6.1 Définition

Le SPG survient généralement après une auto-greffe de CSH, bien que décrit également dans l'allo-greffe de CSH, en particulier lorsque le conditionnement à intensité réduite (RIC) et le sang de cordon (USP) ont été utilisés.

En raison de l'absence de critères diagnostiques, le terme SPG a été utilisé comme synonyme du syndrome de fuite capillaire (SFC), du syndrome d'auto-agression, du syndrome de détresse respiratoire péri-greffe (SDRP), du syndrome de choc aseptique et de la maladie du greffon contre l'hôte autologue (aGvHD). Bien qu'il existe des différences, leur dénominateur commun est qu'ils partagent certains ou tous les symptômes qui ont été attribués au SPG.

La prise de greffe est définie comme le moment où le nombre de neutrophiles dans le sang du patient augmente pour atteindre une numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

La péri-greffe peut être définie comme la période dans les 5 jours suivant la prise de greffe des neutrophiles.

10.6.2 Incidence et pronostic

En raison des difficultés de diagnostic, aucun chiffre d'incidence fiable n'est publié, bien que des chiffres compris entre 10 et 70 % aient été rapportés. Il existe également un manque de données de survie. La plupart des cas sont légers et répondent bien à la corticothérapie, mais les SPG peuvent progresser et entraîner une mortalité liée à la greffe et une diminution de la survie globale. Les patients nécessitant une ventilation mécanique ont un mauvais pronostic.

10.6.3 Facteurs de risque

Il existe un certain nombre de facteurs de risque potentiels liés aux caractéristiques des patients, à la maladie, aux traitements antérieurs, au traitement de conditionnement, à la source des cellules souches et au traitement médicamenteux de soutien, mais il existe un manque de consensus qui peut en partie contribuer à l'absence de critères diagnostiques. Des changements dans les pratiques de greffe de CSH avec de nouveaux médicaments et d'autres sources de cellules souches pourraient avoir un impact sur les facteurs de risque à l'avenir.

Parmi les facteurs de risque décrits figurent :

- sexe féminin ;
- âge avancé ;
- pas ou peu de chimiothérapie antérieure ;
- utilisation antérieure de bortézomib et de lénalidomide chez les patients atteints de myélome multiple ;
- greffe de sang de cordon ;
- nombre de cellules CD34+ et taux de prise de greffe ;
- traitement par G-CSF ;
- traitement par amphotéricine ;
- traitement par cyclosporine (CyA) ;
- auto-greffe de CSH pour amyloïdose, myélome multiple, syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées) et maladies auto-immunes.

10.6.4 Diagnostic

Il existe deux outils pour faciliter le diagnostic de SPG : les critères de diagnostic de Spitzer (2001) et de Maiolino et al. (2003). Les manifestations cliniques sont divisées en critères cliniques majeurs ou mineurs (Tableau 10.8), mais

Tableau 10.8 Critères du syndrome de prise de greffe

Principaux critères	Fièvre non infectieuse	Nouvelle fièvre (> 38 °C) sans infection documentée ou sans réponse au traitement anti-infectieux
	Éruption cutanée	Exanthème maculo-papuleux sur > 25 % de la surface corporelle
	Œdème pulmonaire	Confirmé par radiographie ou TDM Sans signes d'infection, d'insuffisance cardiaque ou d'embolie pulmonaire
Critères mineurs	Prise de poids	> 2,5 % par rapport à la référence
	Dysfonctionnement hépatique	Taux de bilirubine \geq 2 mg/dl (34 μ mol/l) ou taux de transaminases (ASAT/ALAT) \geq 2 fois plus élevé que le taux de référence
	Dysfonctionnement rénal	Augmentation de la créatinine \geq 2 fois supérieure par rapport à la référence
	Encéphalopathie transitoire	Sans autre cause
	Diarrhée	\geq 2 selles liquides par jour sans infection documentée

Tableau 10.9 Critères de Spitzer et Maiolino

	Critères de Spitzer	Critères de Maiolino
Symptômes	3 majeurs ou 2 majeurs et 1 mineur	Fièvre non infectieuse et 1 mineur
Moment de la prise de greffe relative	Dans les 96 h après	24 h avant ou à tout moment après

Maiolino ne présente qu'un seul critère majeur, la fièvre non infectieuse. Le délai d'apparition des symptômes par rapport à la prise de greffe diffère également entre les deux, Maiolino ayant un délai plus strict allant de 24 heures avant à tout moment après la récupération des neutrophiles, contre 96 heures après pour Spitzer (Tableau 10.9). Cependant, chez certains patients, d'autres ont décrit l'apparition des symptômes de 7 jours avant (pour les patients atteints de POEMS) à 7 jours après la prise de la greffe, et dans les cas présentant des symptômes plus sévères, les symptômes précoces peuvent avoir été négligés, ce qui explique que les critères cliniques peuvent parfois être utilisés indépendamment de l'apparition des symptômes par rapport au délai de prise de la greffe (Chang et al. 2014). La protéine C-réactive (CRP) n'est pas utilisée pour

le diagnostic dans les deux critères, mais une augmentation soudaine et significative du taux de CRP s'est avérée étayer le diagnostic.

10.6.5 Prévention

La reconnaissance précoce des signes et symptômes est l'aspect le plus important, car il n'existe pas de prophylaxie standard pour le SPG, bien qu'il existe des preuves que les corticoïdes puissent prévenir cette complication.

10.6.6 Traitement

Avant l'instauration du traitement, d'autres diagnostics tels qu'une infection, une éruption cutanée médicamenteuse, une diarrhée associée à une infection ou à un médicament et une surcharge liquidienne liée à une perfusion intraveineuse (IV) doivent être exclus. Des antibiotiques à large spectre doivent être utilisés jusqu'à ce qu'une infection soit écartée (Cornell et al. 2015). Si les cultures sont négatives, si les symptômes persistent après 48 à 72 h de traitement antibiotique et si d'autres étiologies peuvent être exclues, un traitement par corticoïdes peut être instauré.

La méthylprednisolone à des doses de 1 à 3 mg/kg/jour IV est recommandée jusqu'à ce que les symptômes commencent à disparaître. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 3 jours. Les corticoïdes pourraient ensuite être remplacés par une administration orale et doivent être progressivement réduits. Une intervention précoce avec des corticoïdes prévient la progression vers des manifestations plus sévères, et chez la grande majorité des patients (80 %), la résolution est alors complète en moins de 6 jours. Dans les cas sans réponse au traitement par corticoïdes après 72 h, des biopsies des organes affectés peuvent être nécessaires. Si des biopsies sont réalisées pour l'évaluation de la diarrhée, les résultats peuvent ne pas permettre de distinguer la GvHD. Cependant, cela n'exclut pas le SPG car un chevauchement et une coexistence avec la GvHD sont possibles. Si une biopsie confirme le diagnostic de SPG, un traitement par immunosuppresseurs supplémentaires doit être instauré et poursuivi jusqu'à la réponse. Si le résultat de la biopsie est un diagnostic alternatif, le patient doit être traité en conséquence.

En plus du traitement pharmacologique, des soins de support avec des liquides IV et une

supplémentation en électrolytes si nécessaire, et une oxygénothérapie peuvent être nécessaires en fonction des symptômes.

En cas d'encéphalopathie ou de SPG sévère avec IMV, un échange plasmatique peut être envisagé (Yeoung-Hau et Syed 2014).

Tableau 10.10 Évaluations et actions du personnel infirmier

Évaluation	Action
Température	Surveiller fréquemment et, en cas de fièvre ≥ 38 °C, obtenir des cultures de sang, d'urine, de selles ou d'autres sites suspectés d'infection et maintenir le confort du patient.
Pouls et tension artérielle	Surveiller fréquemment aux fins de détection, par ex. les symptômes circulatoires de surcharge liquidienne, d'infection et de dysfonctionnement pulmonaire.
Respiration et saturation	Surveiller fréquemment ; si des symptômes de dysfonctionnement pulmonaire, par ex. dyspnée, tachypnée, changement du rythme respiratoire, douleur ou toux thoracique, sont présents, une radiographie thoracique ou une TDM pulmonaire peut être réalisée. Afin de garantir une oxygénation adéquate, l'administration d'une oxygénothérapie peut être nécessaire.
Poids et équilibre hydrique	Évaluer le poids du patient quotidiennement et effectuer un calcul de l'équilibre hydrique au moins une fois par jour pour noter les tendances éventuelles. En cas d'œdème, d'ascite ou d'autres symptômes de rétention hydrique, des diurétiques doivent être administrés comme prescrits.
Peau	Effectuer une évaluation au moins une fois par jour et noter toute éruption cutanée. Si une éruption cutanée est décelée, examiner le dossier de médication du patient pour chercher les médicaments pouvant causer une éruption cutanée médicamenteuse. La jaunisse et l'ictère sclérotique sont des signes de dysfonctionnement hépatique, et les taux de bilirubine doivent être vérifiés.
Selles	Surveiller leur fréquence et leur consistance et obtenir des cultures et des tests pour <i>Clostridium difficile</i> en cas de diarrhée afin d'exclure une infection. Des selles pâles sont un signe de dysfonctionnement hépatique, et les taux de bilirubine doivent être vérifiés.
Analyses biologiques	Être attentif aux tendances ou aux changements dans la NAN, la bilirubine, les transaminases et la créatinine et aux résultats des cultures.
État mental	Évaluer régulièrement la confusion, la léthargie, les céphalées, les troubles visuels et l'aphasie, et noter tout changement.
Information et éducation des patients	Expliquer au patient les signes et symptômes de la SPG et expliquer pourquoi il est important de signaler tout symptôme sans attendre. Expliquer les mesures prises dans le diagnostic et la prise en charge du SPG, et fournir un soutien émotionnel au patient et à sa famille.

Thoele (2014)

10.6.7 Aspects infirmiers

Les évaluations quotidiennes par le personnel infirmier sont essentielles pour la détection précoce et le diagnostic de toutes les complications de la greffe de CSH. Le bien-être général du patient doit être évalué. Le Tableau 10.10 répertorie les évaluations du personnel infirmier qui doivent être effectuées fréquemment, les résultats qui pourraient indiquer un SPG et les mesures qui peuvent être prises afin de détecter ou d'exclure le diagnostic de SPG. Tous les résultats doivent être documentés et toute anomalie doit être signalée rapidement au médecin traitant.

Si un traitement par corticoïdes est instauré, le patient doit être évalué pour détecter d'éventuels effets secondaires tels qu'une hyperglycémie et une insomnie. La glycémie doit être surveillée quotidiennement.

10.7 Syndrome de pneumopathie idiopathique

10.7.1 Définition

Les complications pulmonaires (CP) sont la principale cause d'admission des patients en unité de soins intensifs (USI) après une greffe de CSH. Les CP peuvent être divisées en deux catégories : infectieuses et non infectieuses. L'une des CP non infectieuses est le syndrome de pneumopathie idiopathique (SPI).

Pour les besoins de ce chapitre, le SPI sera défini et décrit selon la définition de l'American Thoracic Society (Panoskaltzis-Mortari et al. 2011) :

Syndrome de pneumopathie idiopathique après la greffe de CSH, avec preuve de lésion alvéolaire étendue et dans lequel une étiologie infectieuse et un dysfonctionnement cardiaque, une insuffisance rénale aiguë ou une surcharge liquidienne iatrogène ont été exclus.

La lésion alvéolaire résulte de la libération de cytokines pro-inflammatoires pendant la prise de greffe, augmentant la perméabilité alvéolaire et provoquant des infiltrats alvéolaires ou interstitiels diffus.

Le SPI comprend également un sous-ensemble de diagnostics de lésions pulmonaires primaires classées selon les sites anatomiques de l'inflammation. Elles peuvent être soit liées au parenchyme pulmonaire (par ex., pneumopathie

interstitielle aiguë et syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]), soit à l'endothélium des voies respiratoires (par ex., bronchiolite oblitérante [BO]), soit à l'endothélium vasculaire (par ex., différentes formes de SPG [SDRP, SFC]), soit être inclassifiables. D'autres CP non infectieuses moins fréquentes ont également été identifiées. Aucune de ces entités ne sera décrite ici.

10.7.2 Incidence et pronostic

Les CP sont fréquentes chez ceux qui reçoivent une greffe de CSH et elles constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité. La SPI est plus souvent observée chez les patients recevant une greffe de CSH allogénique, avec une incidence moyenne estimée de 1 à 10 % (6 % en auto-greffe de CSH) (Chi et al. 2013). Le résultat global est différent entre ceux qui reçoivent une auto-greffe de CSH et ceux qui reçoivent une allo-greffe de CSH, et lorsque le SPI chez les patients ayant subi une auto-greffe de CSH a généralement un pronostic favorable, la mortalité est de 60 à 80 % dans le cadre allogénique (Carreras 2012). Le SPI est de nature progressive, et les patients en progression vers une insuffisance respiratoire et nécessitant une ventilation mécanique ont un très mauvais pronostic avec une mortalité à 95 %.

10.7.3 Facteurs de risque

Pour le SPI, les facteurs de risque suivants ont été identifiés (Diab et al. 2016) :

- Âge plus avancé
- *Performance status* faible (score de Karnofsky)
- Schéma de conditionnement pré-greffe de haute intensité
- Irradiation corporelle totale (ICT)
- Allo-greffe de CSH
- Maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD)
- Maladie maligne

Les anomalies de la fonction pulmonaire avant la greffe ont également été associées à une insuffisance respiratoire et une mortalité précoce (Chien et al. 2005).

10.7.4 Diagnostic

Les signes et symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux non productive, les râles, la dyspnée, la tachypnée et une faible saturation,

avec un besoin croissant d'oxygène.

Le diagnostic sera basé sur des lésions alvéolaires confirmées cliniquement, radiologiquement et/ou fonctionnellement. La radiographie révélera des infiltrats pulmonaires diffus. L'infection doit avoir été écartée par des cultures et des tests négatifs dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA) ou les biopsies pulmonaires (Zhu et al. 2008), et il ne doit y avoir aucun signe de dysfonctionnement cardiaque, d'insuffisance rénale aiguë ou de surcharge liquidienne liée au traitement. Cependant, il est possible que certains cas de SPI soient causés par une infection sous-jacente non identifiée, car les infections peuvent ne présenter aucun signe ou symptôme typique chez le patient neutropénique. Le diagnostic de SPI peut donc être étayé par l'absence d'amélioration malgré des antibiotiques à large spectre et d'autres médicaments antimicrobiens.

Le SPI se manifeste généralement vers le jour +20, mais il peut aussi se manifester plus tard après la greffe de CSH, d'où l'importance d'être attentif à cette complication, y compris après la sortie de l'hôpital, dans le cadre d'une consultation externe.

Il n'existe pas de directives standard pour le diagnostic et l'évaluation des CP après une greffe de CSH, mais l'évolution de la maladie doit être envisagée lorsque des diagnostics différentiels doivent être exclus. Lorsque des symptômes surviennent, le SPI peut rapidement évoluer vers un dysfonctionnement pulmonaire nécessitant une ventilation mécanique.

10.7.5 Prévention

Pour les patients présentant un risque de SPI, il peut être bénéfique d'examiner attentivement les options de traitement avant et après la greffe, par exemple en évitant le conditionnement avec ICT ou les régimes de haute intensité et dans le choix de la prophylaxie de la GvHD. La surveillance de la fonction pulmonaire et des symptômes après la greffe permettra une intervention rapide.

Chez les patients présentant une diminution de la fonction pulmonaire avant la greffe de CSH et une lésion pulmonaire suspectée dans le contexte post-greffe, une collaboration étroite avec le spécialiste pulmonaire ou l'équipe de soins intensifs peut prévenir la progression du dysfonctionnement pulmonaire (Elbahlawan et al. 2016).

10.7.6 Traitement

Au-delà des soins de support, il n'existe pas de traitement éprouvé pour le SPI. Chez les patients recevant une auto-greffe de CSH, les corticoïdes peuvent être efficaces, mais ce n'est généralement pas le cas pour les patients allogreffés, quelle que soit la dose de corticoïdes. Des études sur l'étanercept, une protéine de liaison au TNF- α , administré en association avec des corticoïdes, ont signalé une amélioration de la fonction pulmonaire chez des patients atteints de SPI après une greffe de CSH allogénique et cette protéine peut être envisagée (Carreras 2012), bien qu'une étude ultérieure de petite envergure (Yanik et al. 2014) n'ait pas pu confirmer le bénéfice de ce traitement.

10.7.7 Aspects infirmiers

Une surveillance étroite et des évaluations quotidiennes des soins infirmiers qui s'appliquent à tous les patients ayant reçu une greffe de CSH doivent être effectuées. Selon les facteurs de risque, il peut être nécessaire de porter une attention particulière aux symptômes précoces et subtils de dysfonctionnement pulmonaire, tels qu'une diminution de la saturation, un essoufflement et une toux. La surveillance du poids quotidien et de l'équilibre hydrique, avec administration de diurétiques si nécessaire, permettra d'éviter et d'exclure une surcharge liquidienne. Plusieurs tests et examens différents peuvent être réalisés pour établir ou exclure le diagnostic de SPI. Des cultures d'expectorations et des analyses de laboratoire, telles qu'une réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour les mycoplasmes, et un dosage sérique du galactomannane pour *Aspergillus*, ainsi qu'une radiographie ou une tomodensitométrie (TDM) du thorax peuvent être nécessaires pour exclure une infection. Dans le cas où un LBA, avec ou sans biopsie transbronchique, devait être effectué, il est important d'informer le patient et de le préparer avant la procédure, de le soutenir avant et après la procédure et de le surveiller après celle-ci. Le LBA peut ajouter une gêne importante, en particulier chez un patient déjà gravement malade. D'autres tests de la fonction pulmonaire peuvent également être répétés, pour comparaison avec les résultats avant la greffe.

Lorsque des corticoïdes sont administrés, les taux de glycémie doivent être suivis quotidiennement, et le patient doit être informé et évalué pour d'autres effets secondaires, par ex. insomnie. Il peut être nécessaire d'administrer une oxygénothérapie et de recourir à une ventilation à pression positive non invasive. Les difficultés respiratoires génèrent de l'anxiété, et le patient doit recevoir un soutien psychologique ainsi qu'une assistance pour les techniques de positionnement et de respiration et les exercices. Des médicaments contre l'anxiété peuvent être nécessaires. L'orientation vers un kinésithérapeute, un thérapeute respiratoire ou un autre membre du personnel spécialisé dans les maladies pulmonaires doit être effectuée pour obtenir des conseils sur les outils et les exercices qui peuvent aider le patient à maintenir la fonction pulmonaire et à prévenir l'aggravation de la maladie.

Si l'affection ne montre aucun signe d'amélioration, le patient doit être préparé pour un transfert en USI.

L'identification des patients à risque, l'intervention rapide en cas de signes et symptômes de dysfonctionnement pulmonaire et la collaboration étroite au sein de l'équipe augmenteront les chances d'obtenir un résultat positif.

10.8 Hémorragie alvéolaire diffuse

10.8.1 Définition

L'hémorragie alvéolaire diffuse (HAD) est une complication pulmonaire potentiellement mortelle survenant après une greffe de CSH allogénique sans étiologie explicite ou traitement standard (Park 2013 ; Wu et al. 2021). Elle se différencie du syndrome de pneumopathie idiopathique (SPI) par la confirmation de l'hémorragie pulmonaire par bronchoscopie et lavage bronchoalvéolaire (LBA). Le saignement peut être soit insidieux, entraînant un dysfonctionnement pulmonaire progressif, soit un saignement plus aigu dans l'espace alvéolaire. Les dommages causés à la barrière alvéolo-capillaire par le traitement de conditionnement et le processus de greffe avec récupération des neutrophiles entraînent l'entrée de sang dans l'espace alvéolaire.

10.8.2 Incidence et pronostic

Une incidence approximative d'environ 2 % à 20 %, avec un taux de mortalité compris entre 50 % et 100 %, a été rapportée pour les HAD chez les receveurs de greffe de CSH (Afessa et al. 2002 ; Majhail et al. 2006 ; Carreras 2012 ; Wu et al. 2021). L'incidence est similaire entre l'auto-greffe de CSH et l'allo-greffe de CSH.

L'implication des facteurs pronostiques n'a pas été bien étudiée, mais l'apparition précoce d'une HAD (dans les 30 premiers jours suivant la greffe) chez les patients recevant une auto-greffe de CSH a un pronostic favorable.

10.8.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour le développement d'une HAD chez les receveurs d'une greffe de CSH comprennent :

- Âge avancé
- Irradiation corporelle totale (ICT)
- Schémas de conditionnement myéloablatif (MAC)
- Maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD)

10.8.4 Diagnostic

Parmi les symptômes initiaux de la HAD, la dyspnée (90,2 %) apparaît en premier, suivie de l'hémoptysie (45,7 %) et de la fièvre chez 29,3 % des patients (Wu et al. 2021). Une hypoxémie peut être présente et des infiltrats interstitiels ou alvéolaires diffus ou focaux peuvent être détectés sur une radiographie du thorax ou une tomographie par densitométrie (TDM). Avec ces résultats, une bronchoscopie avec LBA et une biopsie transbronchique sont indiquées, bien que la réalisation de ces tests invasifs chez les patients atteints d'une maladie grave et d'un état respiratoire instable constitue un défi.

Le diagnostic repose sur les résultats du LBA, qui deviennent progressivement plus colorés, indiquant la présence de sang dans les alvéoles. D'autres causes, telles qu'une insuffisance cardiaque et une surcharge liquidienne, doivent être exclues. L'infection doit être écartée en obtenant des cultures pertinentes. La présence de macrophages chargés en hémossidérine dans le liquide du LBA ne constitue pas un diagnostic de HAD, mais peut l'étayer.

Il est souvent très difficile de différencier la HAD du SPI et du SDRP (Syndrome de détresse respiratoire péri-greffe). Le SPI est plus fréquent dans l'allo-greffe de CSH, après la prise de greffe ; il ne répond pas aux corticoïdes et il a une nature plus progressive. Dans le SDRP, la majorité des patients ne présentent pas de résultats au LBA, qui devient progressivement plus sanguinolents.

L'apparition moyenne d'une HAD a été rapportée au jour 24 après la greffe et 6 jours après la récupération de la numération absolue des neutrophiles (NAN).

10.8.5 Prévention

L'inversion de certains facteurs de risque, par ex. le choix du traitement de conditionnement, peut être possible, mais dans le cas contraire, il n'existe pas de prophylaxie.

10.8.6 Traitement

Les corticoïdes, utilisant de la méthylprednisolone suivie d'une diminution progressive lente, sont considérés comme un traitement de première intention, même si l'efficacité peut être remise en question. Avec un diagnostic précoce et un traitement par corticoïdes, l'insuffisance respiratoire peut souvent être prévenue. La ventilation non invasive peut réduire la mortalité, bien que la majorité des patients atteints de HDA nécessitent une ventilation mécanique, et le sepsis et l'IMV/DMV entraîneront le décès chez une grande proportion de patients (Rabe et al. 2010).

D'autres traitements pharmacologiques, ainsi que l'échange plasmatique, ont été essayés pour le traitement de la HDA. Le facteur VIIa recombinant (rFVIIa) a été administré et a permis un contrôle temporaire des saignements. L'acide tranexamique ou l'étranercept, un inhibiteur du TNF α , ont été utilisés en complément des corticostéroïdes, mais leur efficacité n'a pas été démontrée.

Une transfusion de plaquettes et de globules rouges (GR) peut être nécessaire.

10.8.7 Aspects infirmiers

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente pour détecter précocement tout symptôme pulmonaire. La fréquence respiratoire et la saturation doivent être évaluées

avec la température et d'autres évaluations standard. Si une toux est observée, elle doit être signalée à l'équipe et au médecin traitant. Des cultures et des analyses de sang peuvent être nécessaires pour exclure une infection. Les cultures doivent être effectuées en fonction des signes et des symptômes, mais des cultures de dépistage peuvent être recueillies pour éventuellement permettre la détection d'une infection occulte. L'état circulatoire et l'équilibre hydrique du patient doivent être contrôlés en surveillant le pouls, la tension artérielle, le poids et les entrées et sorties.

Le patient doit être invité à signaler tous les symptômes et, si un LBA et une biopsie pulmonaire sont pratiqués, il est essentiel de l'informer et de le soutenir tout au long de la procédure. L'administration de transfusions, d'oxygénothérapie et de ventilation non invasive doit être effectuée comme prescrit, et la dyspnée et d'autres difficultés respiratoires étant associées à une grande anxiété, il est essentiel de soutenir le patient, en prévoyant parfois un traitement pharmacologique. Un positionnement correct ainsi que des exercices de respiration utilisant une technique de respiration appropriée peuvent soulager une certaine gêne.

Lors d'une corticothérapie à haute dose, la glycémie doit être surveillée, et il est important d'être attentif aux modifications de l'état mental du patient induites par les corticoïdes.

10.9 Microangiopathie thrombotique associée à une greffe (MAT-AG)

10.9.1 Définition

La microangiopathie thrombotique associée à la greffe (MAT-AG) est une complication de plus en plus reconnue de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec une morbidité et une mortalité élevées (Young et al. 2021). Elle se caractérise par une triade d'activation des cellules endothéliales, de dérèglement du complément et d'anémie hémolytique microvasculaire et peut éventuellement provoquer un dysfonctionnement des organes cibles, un syndrome de dysfonctionnement multiviscéral et le décès, mais les caractéristiques cliniques imitent d'autres troubles après une greffe de CSH, ce qui retarde le diagnostic.

10.9.2 Incidence

L'incidence variera en fonction des critères utilisés pour diagnostiquer la MAT. Dans les données rétrospectives, l'incidence est d'environ 4 % dans l'auto-greffe de CSH, et 7 % ont été rapportés dans l'allo-greffe de CSH (Carreras 2012), tandis qu'une étude prospective a montré une incidence proche de 40 % (Jodele et al. 2015). L'intensité du conditionnement myéloablatif (MAC) comparé au conditionnement à intensité réduite (RIC), n'a pas montré de différence

dans l'incidence dans l'allo-greffe de CSH. La norme de référence pour le diagnostic de la MAT-AG repose sur des résultats histologiques caractéristiques, bien que le risque hémorragique empêche souvent le diagnostic tissulaire (Young et al. 2021).

10.9.3 Pronostic

Comme avec de nombreuses complications précoces dans la greffe de CSH, la reconnaissance rapide des signes et symptômes précoces avec un

Tableau 10.11 Critères diagnostiques de la MAT

	Définition de consensus de la MAT selon le comité pour la toxicité du Réseau des essais cliniques sur la greffe de sang et de moelle osseuse (BBMT 2005) ^a	Définition du groupe de travail international pour la MAT (Haematologica 2007) ^b	MAT probable (Greffe 2010) ^c	Critères diagnostiques de la MAT-AG (Rév. sanguine 2015) ^d
				Biopsie tissulaire confirmant la microangiopathie <i>ou</i> les critères ci-dessous
1.	Frottis de sang périphérique avec fragmentation des GR et ≥ 2 shistocytes par champ à fort grossissement	> 4 % de shistocytes dans le sang périphérique	> 4 % de shistocytes dans le sang périphérique	LDH supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN)
2.	Augmentation concomitante de la LD	Thrombocytopénie < 50 × 10 ⁹ /l ou diminution de 50 % par rapport à la référence	Augmentation concomitante de la LD	Protéinurie lors d'une analyse aléatoire avec ≥ 30 mg/dl
3.	Dysfonctionnement rénal concomitant (doublement de la créatinine sérique par rapport à la référence) et/ou dysfonctionnement neurologique sans autres explications	Augmentation soudaine et persistante de la LD	Thrombocytopénie < 50 × 10 ⁹ /l ou diminution de 50 % par rapport à la référence	Hypertension
4.	TIA et TDA négatifs	Diminution de la concentration en Hgb ou augmentation des besoins en transfusion de GR	TIA et TDA négatifs	Thrombocytopénie < 50 × 10 ⁹ /l ou diminution de 50 % par rapport à la référence
5.		Diminution de l'haptoglobine sérique	Diminution de l'haptoglobine sérique	Hgb en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) ou anémie nécessitant une transfusion
6.			Absence ou coagulopathie	Shistocytes dans le sang périphérique ou microangiopathie sur un échantillon de tissu
7.				sC5b-9 supérieur à la LSN
				1 + 2 + 3 : Envisager un diagnostic de MAT et surveiller de très près
				2 + 7 : S'il est présent au moment du diagnostic, un mauvais résultat est à craindre. Envisager un traitement actif.

^a Ho et al. (2005)

^b Ruutu et al. (2007)

^c Cho et al. (2010)

^d Jodele et al. (2015)

diagnostic et une intervention précoces augmentera les chances d'un résultat positif. Les cas de MAT légère causée par l'inhibiteur de la calcineurine (ICN), par ex. la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus, ont généralement un bon pronostic si l'ICN peut être arrêté. Si la MAT n'est pas liée au traitement par ICN, le pronostic est moins bon en raison du manque d'alternatives thérapeutiques efficaces. Les chiffres exacts du taux de mortalité sont difficiles à établir, mais chez les patients atteints de MAT avec atteinte multiviscérale, la mortalité pourrait atteindre > 90 %.

10.9.4 Facteurs de risque

L'utilisation d'une irradiation corporelle totale (ITC) dans le traitement de conditionnement, d'un ICN, la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), ou la survenance d'infections (par ex. cytomégalovirus (CMV) et infections fongiques) et le recours à une greffe de donneur non apparenté (en particulier en cas de discordance) sont tous considérés comme des facteurs de risque ou des déclencheurs de MAT, bien que les données rapportées soient contradictoires (Nadir et Brenner 2012 ; Rosenthal 2016).

10.9.5 Diagnostic

La MAT apparaît généralement 1 à 2 mois après la greffe de CSH, mais elle peut être observée plus tôt et plus tard.

Plusieurs critères légèrement différents pour le diagnostic de MAT sont utilisés (Sahin et al. 2016). Voir le Tableau 10.11 adapté. Le diagnostic est difficile, mais il peut être confirmé par un échantillon de tissu prélevé par biopsie, bien que ce test invasif ne soit pas toujours une option pour le receveur d'une greffe de CSH gravement malade. La MAT présente des similitudes cliniques avec le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique (PTT), et des analyses de laboratoire pour l'ADAMTS13, un régulateur du facteur de von Willebrand, peuvent être réalisées pour étayer le diagnostic. Dans le PTT classique, il existe un déficit sévère, alors qu'aucune diminution significative de l'ADAMTS13 n'est observée dans la MAT (Graf et Stern 2012).

Une MAT rénale doit être suspectée si le patient requiert des doses plus élevées d'antihypertenseurs que ce qui est attendu compte tenu de la

situation et des médicaments concomitants et/ou néphrotoxiques. La néphropathie virale est un exemple de diagnostic différentiel.

Les symptômes tels que la tachycardie, la douleur thoracique et l'hypoxémie doivent conduire à une suspicion d'atteinte pulmonaire et d'hypertension pulmonaire. Le diagnostic peut être étayé par des résultats de cardiomégalie à la radiographie du thorax, d'épanchement péricardique à l'échocardiographie transthoracique et d'analyses de sang.

La MAT intestinale présente les mêmes symptômes que la GvHD aiguë (aGvHD), les douleurs abdominales, la diarrhée, les vomissements et les saignements gastro-intestinaux. Les symptômes peuvent également être confondus avec une colite infectieuse, mais dans la MAT, la cause du saignement est une ischémie intestinale due à une microangiopathie. Outre les critères diagnostiques généraux, des critères spécifiques de MAT gastro-intestinale ont été proposés. Outre les symptômes cliniques, les radiographies montrant des signes d'iléus et une paroi muqueuse épaisse et l'endoscopie montrant des érosions et des hémorragies de la muqueuse font partie des critères de diagnostic de la MAT gastro-intestinale, mais le seul test de diagnostic définitif est une biopsie d'un échantillon de tissu.

En raison d'une lésion vasculaire généralisée dans la MAT, une polysérite (inflammation simultanée de plusieurs séreuses) avec épanchement péricardique et pleural et ascite peut survenir. Elle peut facilement être confondue avec la GvHD, mais lorsque la GvHD est plus rarement associée à une anémie microangiopathique, une protéinurie et une hypertension, ces symptômes sont fréquents dans la MAT.

10.9.6 Prévention

Il n'existe pas de prophylaxie spécifique, et une surveillance attentive des signes et des symptômes cliniques est donc nécessaire. La concentration d'ICN dans le sang, la lactate-déshydrogénase (LD ou LDH) et la créatinine sérique doivent être étroitement suivies, c.-à-d. deux à trois fois par semaine, avec des analyses de laboratoire. En cas d'augmentation des taux de ICN, de LDH et de créatinine, il convient de procéder à des analyses sanguines supplémentaires (frottis sanguin périphérique, haptoglobine et tests d'antiglobuline directe et indirecte [TDA et TIA]).

10.9.7 Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement établi pour la MAT, mais des mesures de soutien doivent toujours être prises. Traditionnellement, la première étape consiste à arrêter les ICN, malgré la rareté des preuves pour cette action. Il est également important de traiter les infections, la GvHD et l'hypertension. Le passage à une autre prophylaxie de la GvHD et l'utilisation de médicaments antimicrobiens doivent se baser sur une évaluation du rapport bénéfice/risque dans laquelle, par exemple, une néphrotoxicité est envisagée. L'administration de diurétiques peut être nécessaire pour traiter la rétention hydrique et sodique due au traitement par corticoïdes. Des vasodilatateurs et des antagonistes de la rénine-angiotensine peuvent également être utilisés pour traiter l'hypertension.

Il est recommandé de limiter la transfusion plaquettaire dans la maladie microangiopathique, mais cela est souvent impossible en raison de la nécessité de prévenir les complications hémorragiques.

L'éculizumab est un traitement potentiel de la MAT. L'éculizumab arrête la cascade activant le complément, empêchant ainsi la formation de C5b-9. Cela entraîne un blocage de l'hémolyse intravasculaire. L'éculizumab a démontré avoir un effet lorsque son administration commence rapidement après le diagnostic (Jodele et al. 2015). Il est important de surveiller l'effet en suivant les niveaux de concentration sérique, et des ajustements de dose peuvent être nécessaires pour atteindre et maintenir les niveaux thérapeutiques et l'effet souhaités.

Dans un petit nombre de cas, un traitement réussi par rituximab et d'autres anticorps monoclonaux a été rapporté.

Des tentatives de traitement ont également été faites avec le défibrotide à la même dose que celle approuvée pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoidale sévère ou de la maladie veino-occlusive (SOS/MVO), mais avec des résultats variables.

L'échange plasmatique total (EPT) a été essayé en raison des similitudes cliniques entre la MAT et le PTT, mais lorsque le PTT peut être traité avec succès par EPT, il n'est pas recommandé pour la MAT en raison de faibles taux de réponse.

10.9.8 Aspects infirmiers

Des évaluations minutieuses faciliteront le diagnostic précoce ou l'exclusion de la MAT et amélioreront ainsi les résultats. Une surveillance étroite des signes vitaux et une attention à tout changement ou à toute tendance sont standards. Le suivi de l'équilibre hydrique et du poids est tout aussi important. La tension artérielle doit être maintenue en dessous de 140/90 chez les patients adultes (Jodele et al. 2015). L'urine du patient doit être surveillée pour détecter une protéinurie et le patient doit être informé des résultats anormaux et des symptômes à rechercher ; instruction doit lui être donnée d'informer le personnel de toute gêne, y compris des signes de saignement gastro-intestinal. Si des tests invasifs tels que des biopsies doivent être effectués, une préparation et un soutien appropriés sont essentiels.

Si un traitement pharmacologique par éculizumab est instauré, la concentration sérique doit être suivie. Le traitement par le rituximab et le défibrotide doit être administré conformément à l'ordonnance et le patient doit être surveillé en conséquence en ce qui concerne les résultats et les effets secondaires.

La MAT pouvant survenir après que le patient a quitté le service des greffes, il est important d'observer les symptômes et d'envisager ce diagnostic même en ambulatoire.

Remerciements Nordic Oral Care in Cancer Group, United Kingdom Oral Management in Cancer Group, European Oral Care in Cancer Group.

Références

- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1364-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-792OC>. Originally Published in Press as on September 25, 2002.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest.* 2012;141(2):442-50. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2889>.
- Al-Dasoogi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV. Emerging evidence of the pathology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21:3233-41.
- Bonifazi F, Barbato F, Ravaoli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavallo M, Colecchia A. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic

- stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00489>. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- British Dental Health Foundation. 2021. <https://www.dentalhealth.org/tell-me-about/topic/caring-for-teeth>. Accessed 22 Apr 2022.
- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168:481–91. <https://doi.org/10.1111/bjh.13215>. First published online 17 November 2014.
- Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.022>.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2013;144(6):1913–22. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>.
- Chien JW, et al. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(5):429–35.
- Cho BS, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):918–26.
- Corbacioglu S, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1301–9.
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:138–45.
- Cornell RF, et al. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2061–8.
- Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2011;28:507–12. E-pub 2011, October 29.
- de Padua SL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010;95:1183–90.
- deLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49:1729–64.
- Diab M, et al. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):259–70.
- Dignan FL, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;163: 444–57.
- Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide- induced hemorrhagic cystitis. *Urology.* 1982;20:256–8.
- Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:11–8.
- Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent.* 2013;41(12):1281–9.
- Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2008;3:385–97.
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Support Care.* 2014;23(1):223–36.
- Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015;23:223–36.
- Elbahawan L, et al. A critical care and transplantation-based approach to acute respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:617–26.
- E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>. Accessed online 11 Sep 2017.
- European Society for Medical Oncology. Immunotherapy-related side effects and their management: an ESMO guide for patients. esmo.org; 2017.
- Graf L, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation - bleeding and thrombotic complications 2012. *Hamostaseologie.* 2012;32(1):56–62.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One.* 2014;9:e91733.
- Hannan JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO guidelines committee. *Ann Oncol.* 2017;1(28):119–42.
- Hassan M, Ljungman P. *Cytostatika*. Stockholm: Liber; 2003.
- Ho VT, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:571–5.
- Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2021;114:109–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03120-y>.

- Jodele S, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29(3):191–204.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44:778–83.
- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig.* 2014;34:895–904.
- Kee PPL, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Inf Dis J.* 2016;35(8):846–50.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.
- Leung AYH, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:929–37.
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trotter B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(11):1432–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168069; PMCID: PMC5343753.
- Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:393–7.
- Majhail NS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038–46.
- Martino R. Other life-threatening infections. In: Carrera, et al., editors. *EBMT handbook*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4:116–22.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver and multi organ failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:255–67.
- Mesna Summary of Product Characteristics (SPC) [in Swedish]. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19900208000063&type=product>. Accessed online 11 Sep 2017.
- Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Mohty M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(5):781–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>. Published online 23 March 2015.
- Mohty M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT.* 2016;51:906–12. Published online 2016, May 16.
- Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev.* 2012;26:183–7.
- National Cancer Institute (US). Oral mucositis chemotherapy and hematopoiesis stem cell transplantation patients management of mucositis. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>. Accessed online 3 Apr 2016.
- NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=695987>. Accessed 10 Oct 2022.
- Nesher L, et al. Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control.* 2014;42:1084–8.
- Panoskaltis-Mortari A, et al. American Thoracic Society Committee on idiopathic pneumonia syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262–79.
- Park MS. Diffuse alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis.* 2013;74:151–62.
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v139–51.
- Quinn B, Botti S, Kurstjens M, et al. European oral care in cancer group: oral care guidance and support: first edition; 2016.
- Quinn B, Kelly C, Harding J (2019) Oral care in the cancer setting. *Dentistry.* <https://dentistry.co.uk/2019/07/24/oral-care-cancer-setting/>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Campbell F, Fulmann L, et al. Oral care of patients in the cancer setting. *Cancer Nurs Pract.* 2020;19(5):35–42. <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/cpd/oral-care-of-patients-in-the-cancer-setting-cnp.2020.e1706/print/abs>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Berthelsen A, Brandt L, Wallhult E. Oral care support and guidance in cancer (Nordic countries). 1st ed. 2021. <http://www.eocc.co.uk/wp-content/uploads/2022/03/Nordic-Oral-Care-Guidance-November-2021-English-V.pdf>. Accessed 22 Apr 2022.
- Rabe C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care.* 2010;25: 230–5.
- Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
- Richardson PG, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):123–36.

- Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* 2016;7:181–6.
- Rovira M, et al. Chapter 12: Infections after HSCT. In: EBMT-ESH handbook. Berlin: Springer Open; 2012. p. 196–215.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2019. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Ruutu T, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica.* 2007;92:95–100.
- Sahin U, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:149–55.
- Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD008829.
- Savva-Bordalo J, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1095–8.
- Schorr CA, et al. Severe sepsis and septic shock management and performance improvement. *Virulence.* 2014;5(1):226–35.
- Shorrer MC, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin N Am.* 2014;58(2):351–68.
- Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of non-infectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(3):143–57.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893–8.
- Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis. Care Program Severe Sepsis and Septic Shock – Early identification and initial intervention [För Svenska Infektionsläkarföreningen “Pro Sepsis” Programgrupp Sepsis. Vårdprogram svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015] 2015 edition; 2015.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18(3):349–54.
- Toubert A. Chapter 14. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. In: EBMT-ESH handbook on haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed. Genova: Forum Service Editore; 2012. p. 235–47.
- Umbro I, et al. Possible antiviral effect of ciprofloxacin treatment on polyomavirus BK replication and analysis of non-coding control region sequences. *Virology.* 2013;10:274.
- Wallhult E, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol.* 2017;98:322–9.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. London: Tricord; 2011.
- Wu J, Fu HX, He Y, et al. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2097–107. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01293-y>.
- Yanik GA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (Etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:858–64.
- Yeoung-Hau HL, Syed AA. Brain teaser: encephalopathy after stem cell transplantation. *Am J Med.* 2014;127(4):281–3.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1805–17. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01283-0>.
- Zhu K-E, et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2008;81:461–6.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l’utilisation, le partage, l’adaptation, la distribution et la reproduction dans n’importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l’auteur et la source d’origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n’est pas inclus dans la licence Creative Commons pour ce chapitre et que votre utilisation prévue n’est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l’utilisation autorisée, vous devrez obtenir l’autorisation directement auprès du détenteur du droit d’auteur.



Soins de support

11

S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen, et W. J. A. Quak

Résumé

La prise en charge par greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est très complexe. Ce chapitre se concentre sur les aspects des soins de support requis après une greffe de CSH.

Les outils d'évaluation font partie intégrante de la pratique infirmière et sont nécessaires pour planifier et prodiguer des soins centrés sur le patient. La prise en charge de la greffe de CSH doit être planifiée, mise en œuvre et évaluée, et elle est renforcée par la collaboration avec l'ensemble de l'équipe soignante pluridisciplinaire.

Avec les soins de support post-greffe de CSH, nous visons en fin de compte à améliorer la qualité de vie de nos patients pendant la période post-greffe.

Les soins de support vont au-delà de la seule gestion des symptômes et comprennent les soins sociaux, psychologiques et spirituels.

Les besoins du patient sont multifactoriels et peuvent être complexes : ils recouvrent plusieurs problèmes en même temps, impliquant plusieurs disciplines.

Pendant toute la durée des soins infirmiers de support, notre compétence clinique est essentielle et complétée par notre expérience, nos connaissances et notre vigilance.

Mots-clés

Soins de support · Évaluation · Scores d'alerte précoce · Soins bucco-dentaires · Nutrition · Professionnels de santé associés · Transfusion · Kinésithérapie · Soins spirituels · Thérapies complémentaires · Musique · Toucher · Massage · Pédiatrique

11.1 Évaluation des soins infirmiers

Des soins infirmiers hautement spécialisés et complexes sont essentiels pour aborder les problèmes de santé liés à la maladie et au traitement des patients avec des diagnostics hématologiques (Kluin-Nelemans et Tanasale-Huisman 2013). Si les diagnostics hématologiques sont variés, ils sont généralement associés à un ensemble spécifique de symptômes. Les maladies hématologiques peuvent être globalement divisées en maladies hématologiques malignes et non malignes. La maladie hématologique sous-jacente et les effets cumulatifs d'un traitement antérieur peuvent influencer le degré et l'éventail des effets secondaires et des symptômes présentés après un traitement de conditionnement à la greffe de CSH. Ces effets peuvent se manifester par des troubles physiques tels que la fatigue, la fièvre, les infections et les hémorragies, et peuvent déboucher sur des maladies complexes nécessitant des soins et des traitements spécialisés. Les préoccupations

S. J. van der Linden (✉) · M. E. G. Harinck · I. Schlösser · V. Verkerk · M. van Bohemen · A. M. Rusman-Vergunst · J. C. Veldhuijzen · W. J. A. Quak
Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas
e-mail : s.vanderlinden@erasmusmc.nl ;
m.harinck@erasmusmc.nl ; h.schlösser@erasmusmc.nl ;
v.verkerk@erasmusmc.nl ;
m.v.anbohem@erasmusmc.nl ;
a.v.ergunst@erasmusmc.nl ;
j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl ;
w.quak@erasmusmc.nl

H. T. Speksnijder
Rotterdam University of Applied Sciences,
Rotterdam, Pays-Bas
e-mail : h.t.speksnijder@erasmusmc.nl

T. Schröder
Helsinki University Hospital for Children and
Adolescents, Helsinki, Finlande
e-mail : Teija.Schroder@hus.fi

psychologiques sont fréquentes et peuvent souvent se manifester sous forme d'anxiété et de dépression de faible niveau ; moins souvent, elles peuvent assumer les caractéristiques d'un traumatisme d'importance. Élément clé de l'équipe pluridisciplinaire, les infirmières sont idéalement placées pour identifier et évaluer les symptômes dus à la maladie ou au traitement à un stade précoce. Les infirmières spécialisées en HSCT possèdent des connaissances approfondies qui contribuent à l'optimisation du traitement. L'évaluation, effectuée fréquemment pour refléter la nature dynamique et l'évolution rapide du tableau clinique. Elle tient compte des signes vitaux, des résultats sanguins et des symptômes du patient ainsi que de la connaissance de sa fonction physique de base. En tenant compte des antécédents médicaux et sociaux du patient, nous pouvons mieux nous rendre compte des problèmes de soins potentiels qui peuvent survenir. La compréhension et l'assimilation des informations dérivées de ces sources, en association avec des outils et des instruments d'évaluation normalisés, permettent de prodiguer des soins mesurables et objectifs.

11.2 Évaluation de la douleur

Dans certaines maladies hématologiques telles que le lymphome ou le myélome multiple, les patients ressentent une douleur due à la compression des ganglions lymphatiques ou à la destruction osseuse. Dans certains cas, les patients hésitent à faire part de leurs symptômes de douleur à leur médecin traitant, de peur que cela ne soit interprété comme une mauvaise réponse au traitement. Il est impératif de tenir compte des signes et symptômes verbaux et non verbaux de la douleur pour effectuer une évaluation complète.

L'infirmière de chevet est bien placée pour évaluer son patient et expliquer l'importance d'une prise en charge adéquate de la douleur à l'aide de mesures pharmacologiques et de support. L'amélioration du confort du patient lui permettra de mieux tolérer le traitement et d'améliorer son expérience.

Dans le cadre d'une greffe de CSH, la douleur est le plus souvent liée à la mucite, mais les patients signalent également d'autres douleurs telles que des douleurs osseuses associées au facteur de croissance hématopoïétique

granulocytaire (GCSF), des douleurs abdominales dues à la diarrhée ou un malaise général lié à l'accumulation de liquide.

Tous les symptômes de douleur ou de gêne signalés ne sont pas traités de la même manière. En expliquant à nos patients la cause possible de la douleur et son traitement, nous pouvons également les aider à gérer leurs attentes concernant l'analgésie et les autres interventions de soutien. Nous devons informer nos patients des effets secondaires courants de l'analgésie, tels que la somnolence et la constipation, et les moyens de réduire ces effets.

Lors de l'évaluation de la douleur, un outil standardisé doit être utilisé pour assurer la cohérence d'un patient à l'autre et entre les évaluations. Une évaluation complète de la douleur et de sa localisation, de ses caractéristiques, de son apparition, de sa durée, de sa fréquence, de sa sévérité, ainsi que des facteurs d'exacerbation ou de soulagement doit être incluse. Cette évaluation doit être étayée par les réactions non verbales du patient telles que l'expression faciale, la pâleur, le débit de la parole, la position corporelle, etc., ainsi que par ses signes vitaux.

Selon Kluin-Nelemans et Tanasale-Huisman (2013), une infirmière peut donner au patient des informations et des conseils et astuces en matière de soulagement de la douleur :

- Vérifiez dans quelle mesure la douleur est présente lors de la réalisation de la routine quotidienne du patient (se lever, prendre une douche ou s'habiller). L'utilisation d'une échelle de douleur peut donner un aperçu de l'étendue de la douleur endurée par le patient. Demandez au patient d'évaluer la douleur entre 0 (aucune douleur) et 10 (douleur maximale). Si une analgésie est administrée, vous pouvez en surveiller l'effet en réévaluant le score de douleur.
- La prise en compte d'un prétraitement analgésique avant de commencer la routine quotidienne peut permettre au patient de se déplacer de manière autonome ou avec plus de confort.
- Aucun anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) *ne doit* être prescrit au patient ayant reçu une greffe de CSH. Les AINS peuvent entraîner une diminution de la fonction des thrombocytes et des lésions rénales et compliquer la surveillance des infections.
- Si le patient est immobile pendant de longues périodes, la douleur peut augmenter.

- L'infirmière doit évaluer le risque lié à la zone de pression et envisager de proposer un matelas anti-pression et/ou un coussin en gel pour améliorer le confort et réduire la détérioration au niveau des zones de pression.
- Outre le soulagement pharmaceutique de la douleur, des soins complémentaires peuvent également être proposés pour atténuer la douleur : des compresses de gel chaud et froid, la relaxation par musicothérapie, la distraction ou des massages doux (si cela est possible avec un faible taux de plaquettes).

- Température
- État de conscience (score AVPU)

De plus, la diminution de la production d'urine, une $SaO_2 < 90\%$ avec traitement adéquat à l' O_2 et la sensibilisation de l'infirmière ou son « intuition » renforcent encore la valeur des scores existants (Ludikhuizen et al. 2012). Si le score est modérément élevé, il est conseillé de surveiller les signes vitaux plus souvent et d'en informer le médecin traitant. Lorsque le score augmente, une surveillance continue est nécessaire et une évaluation par une équipe d'intervention d'urgence ou une équipe d'urgence médicale, doit être demandée. Ces équipes, qui sont disponibles dans la plupart des centres de greffe de CSH, se composent généralement d'un médecin et d'une infirmière en unité de soins intensifs (USI), ou d'une infirmière d'urgence. Par rapport au score MEWS traditionnel, un score MEWS-SF a été étudié pour identifier encore mieux les patients atteints d'hémopathie maligne dont l'état se détériore. Dans le score MEWS-SF, le rapport SpO_2/FiO_2 (SF) a été ajouté pour utiliser l'indice d'oxygénation comme une indication du fonctionnement pulmonaire (Lee et al. 2020).

Des techniques de communication standardisées et structurées peuvent aider le personnel infirmier à donner un aperçu adéquat et clair de l'état actuel d'un patient (Dayton et Henriksen 2007). La technique mnémotechnique SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendation [situation, antécédents, évaluation, recommandation]) est la technique utilisée la plus connue dans le domaine des soins de santé (Riesenberg et al. 2009). Cependant, dans une revue systématique récente (Lo et al. 2021), l'amélioration de la communication obtenue avec la SBAR dans des contextes cliniques n'a démontré qu'un effet faible à modéré. Lorsque la SBAR a été utilisée avec des interventions à facettes multiples telles que des scores d'avertissement précoce ou des systèmes de réponse rapide, les améliorations des résultats des patients ont été mesurées.

11.3 Le rôle des scores d'alerte précoce

11.3.1 Scores d'alerte précoces dans le cadre des soins pour adultes

L'observation des signes vitaux est une tâche cruciale dans la prise en charge du patient ayant reçu une greffe de CSH. L'état du patient peut changer considérablement en peu de temps en raison du traitement et de la maladie. Divers instruments de mesure nous permettent de surveiller les fonctions vitales. Les scores d'alerte précoce sont utilisés comme modèle de prédiction des événements indésirables. Lorsqu'un patient présente des signes de détérioration, le score d'alerte précoce est censé l'identifier et alerter l'infirmière (Morgan et al. 1997). Le score d'alerte précoce modifié (Modified Early Warning Score, MEWS), qui est l'un des modèles les plus cités (Subbe et al. 2001), indique le moment où les valeurs des fonctions vitales s'écartent de la norme et quand une intervention est nécessaire.

Le score MEWS (Subbe et al. 2001) évalue différents items (Tableau 11.1) :

- Fréquence cardiaque
- Tension artérielle (systole)
- Fréquence respiratoire

Tableau 11.1 Score d'avertissement précoce modifié

Score	3	2	1	0	1	2	3
Tension artérielle systolique (mmHg)	< 70	71 à 80	81 à 100	101 à 199		≥ 200	
Fréquence cardiaque (bpm)		< 40	41 à 50	51 à 100	101 à 110	111 à 129	≥ 130
Fréquence respiratoire (rpm)		< 9		9 à 14	15 à 20	21 à 29	≥ 30
Température (°C)		< 35		35 à 38,4		≥ 38,5	
Score AVPU				Alerte	Réaction à la voix	Réaction à la douleur	Ne répond pas

Subbe (2001)

11.3.2 Greffe de CSH et soins intensifs

Les résultats des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques se sont considérablement améliorés au cours des dernières décennies grâce à de nouvelles thérapies et à l'amélioration des soins de soutien (Saillard et al. 2016). Une admission en USI est parfois nécessaire pour traiter des situations pouvant survenir après une greffe de CSH et mettant en jeu le pronostic vital.

Les motifs d'admission peuvent inclure :

- Insuffisance respiratoire suite à une infection
- Sepsis nécessitant un soutien intensif
- Insuffisance multiviscérale
- Dysfonctionnement rénal
- Complications telles que maladie du greffon contre l'hôte après une greffe de cellules souches allogéniques

Le traitement en USI comprend :

- Ventilation mécanique
- Soutien des fonctions vitales
- Traitement du sepsis/du choc septique
- Poursuite de la chimiothérapie

La survie à court terme et à long terme des patients gravement malades ayant reçu une greffe de CSH s'est améliorée de manière significative au cours des dernières années (Lueck et al. 2018 ; Netters et al. 2010 ; Ven van der et al. 2009). Lorsqu'un patient hématologique est admis en USI au début de l'évolution, les chances de survie sont plus importantes (Peigne et al. 2009). Une admission précoce réduit davantage encore la dysfonction des organes et augmente la probabilité d'inverser la défaillance organique existante en apportant un soutien approprié en temps opportun. Le score d'alerte précoce modifié (MEWS) peut contribuer à cette reconnaissance précoce et à une orientation rapide vers les USI.

Lorsque le patient se sent suffisamment bien pour retourner à l'unité de greffe de CSH, il peut développer une anxiété quant à ce changement d'environnement. Cela peut se produire parce que la surveillance continue des fonctions vitales cesse et que l'environnement du service est très différent de celui des soins intensifs. Le patient peut éprouver du stress et de l'anxiété et doit être préparé en USI pour le transfert vers l'unité de greffe de CSH, en tenant compte de l'effet psychologique du transfert à la fois pour le patient et pour sa famille (Coyle 2001).

11.3.3 Scores d'alerte précoces dans le cadre des soins pédiatriques

Comme indiqué par Agulnik et al. (2016), les patients hospitalisés en oncologie et ayant reçu une greffe de CSH constituent une population à haut risque présentant fréquemment un déclin clinique nécessitant un transfert non prévu en Unité de soins intensifs pédiatriques et des taux de mortalité élevés. On sait que les complications développées par ces patients, telles que le sepsis et l'insuffisance respiratoire, donnent de meilleurs résultats avec une identification et une prise en charge plus précoces.

Il est important de connaître les signes vitaux normaux chez les enfants d'âges différents. C'est la base qui aide à reconnaître les signes avant-coureurs précoces chez les enfants. L'utilisation des scores d'alerte précoces dans le cadre des soins pédiatriques (PEWS) comme outil d'évaluation pourrait permettre de quantifier la sévérité de la maladie chez l'enfant (Murray et al. 2015).

Suite aux préconisations d'Agulnik et al. (2016), le PEWS a été mis en œuvre dans de nombreuses institutions pédiatriques. Leur étude démontre que le score PEWS est un outil valide pour identifier les patients pédiatriques ayant reçu une greffe de CSH en oncologie qui nécessitent un transfert non prévu en USIP. Dans une étude récente, ils ont conclu que les patients pédiatriques hospitalisés en hématologie-oncologie et ayant reçu une GCH présentaient fréquemment une détérioration entraînant une mortalité élevée (Agulnik et al. 2022). La détérioration critique est précédée d'une longue durée avec des signes vitaux anormaux. Cela implique d'utiliser le PEWS pour prédire précocement une détérioration critique.

L'utilisation des scores PEWS comme outil d'évaluation permet potentiellement de quantifier le degré de sévérité de la maladie chez l'enfant. On espère que cela facilitera l'identification précoce des patients à risque de détérioration clinique et une intervention rapide pour éviter la nécessité de passer à un niveau de soins plus élevé (Murray et al. 2015).

11.4 Évaluation nutritionnelle

L'outil de dépistage universel de la malnutrition MUST (malnutrition universal screening tool) est un outil validé pour la reconnaissance et le



Fig. 11.1 Dynamomètre manuel

traitement de la malnutrition (Elia 2003). Le formulaire MUST doit être rempli avec précision lors de l'admission, en demandant la taille, le poids et la perte de poids, et si le patient n'a pas mangé pendant plusieurs jours.

Le patient ayant reçu une greffe de CSH a souvent un apport alimentaire réduit pendant et après le traitement de conditionnement, mais cela n'est souvent pas pris en compte au moment de l'admission.

Parfois, la perte de poids est difficile à évaluer en raison de la prise de liquide. Les méthodes conventionnelles ne permettent pas toujours de déterminer quelle proportion des composants musculaires ou lipidiques est impliquée dans la perte de poids.

Les instruments de mesure déployés pour obtenir des informations sur la fonction et la masse musculaires sont la pince à main et l'analyse d'impédance bioélectrique (AIB).

Le dynamomètre manuel de mesure de force (voir Fig. 11.1) peut être utilisé afin de mesurer la force d'écrasement maximale. La force de compression maximale de la main donne une bonne estimation de la fonction musculaire périphérique et est liée à la quantité totale de masse musculaire dans le corps. La force manuelle dépend de l'âge et du sexe. Elle peut également être influencée par d'autres facteurs, tels que la maladie. En obtenant différentes mesures de la tension de la main au cours du traitement, on peut déterminer si la fonction musculaire du patient augmente ou diminue (Norman et al. 2011).



Fig. 11.2 Analyse d'impédance bioélectrique (AIB)



Fig. 11.3 Résistance à l'AIB. (Crédit photo <http://www.nutritionalassessment.azm.nl/algorithm+na/onderzoek/lichaamssamenstelling/bia.htm>)

Une analyse d'impédance bioélectrique (AIB) (voir Fig. 11.2 et 11.3) est un outil mesurant la résistance que le corps fournit pour un courant alternatif de 50 kHz (Ursula 2004). La masse sans graisse est calculée à l'aide d'une formule incorporant la résistance, la longueur, le poids, le sexe et l'âge. Avec cette mesure, nous pouvons évaluer si un patient présentant une perte de poids a perdu de la masse musculaire et/ou de la masse grasseuse. La détermination de la masse sans graisse avec l'AIB n'est pas fiable en cas d'état d'hydratation anormal (Kylea et al. 2011).

11.5 Rôle des professionnels de santé associés

Dans la prise en charge du patient avec greffe de CSH, la collaboration entre différentes disciplines de soutien est d'une grande importance. Non

seulement les soins médicaux et infirmiers sont essentiels, mais les soins physiques, psychiques et psychosociaux sont nécessaires pour faciliter la récupération du patient. Les professionnels de santé associés (PSA) sont des membres essentiels de l'équipe pluridisciplinaire et comprennent :

- Diététicien
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Infirmière spécialisée dans le soin des plaies et la viabilité tissulaire
- Infirmière spécialisée ou spécialiste de la douleur
- Travailleur spirituel
- Travailleur social
- Conseiller/psychologue
- Infirmière référente en psychiatrie
- Psychiatre

11.6 Principes du soutien nutritionnel

Les patients recevant une greffe de CSH font l'objet d'un traitement intensif par chimiothérapie, parfois en association avec une irradiation corporelle totale (ITC), ce qui augmente leur risque de perte de poids et de malnutrition. En outre, certains receveurs peuvent être dénutris avant la greffe à cause d'un traitement d'induction ou d'une infection, et ils risquent de subir d'autres atteintes nutritionnelles significatives pendant et après la greffe.

11.6.1 Problèmes nutritionnels dans le traitement par chimiothérapie intensive

11.6.1.1 Résistance réduite aux infections

Après une chimiothérapie intensive, le patient présente une tolérance réduite en raison d'une neutropénie et/ou d'une perméabilité intestinale accrue. Dans la neutropénie, le nombre de globules blancs diminue de manière significative, ce qui entraîne une aplasie avec risque accru d'infection. Le patient est neutropénique si les granulocytes neutrophiles (sous-division des leucocytes) sont inférieurs à $0,5 \times 10^9/l$. Une perméabilité accrue de la paroi intestinale est causée par une chimiothérapie intensive qui

endommage la muqueuse gastro-intestinale. Par conséquent, des bactéries pathogènes (bactéries corporelles ou bactéries issues de l'alimentation) peuvent pénétrer dans la circulation sanguine (sepsis ou intoxication du sang). Le patient présente un risque accru d'infection en raison de la résistance réduite. S'il est prévu que le patient reste neutropénique pendant plus de 7 à 10 jours après la chimiothérapie, une prophylaxie antimicrobienne peut être administrée en raison du risque élevé d'infection. Dans certains centres, le patient peut commencer cette prophylaxie (contamination intestinale sélective, CIS) au moment du traitement de conditionnement. Ces antibiotiques spécifiques sélectionnent la flore intestinale aérobie potentiellement pathogène du patient afin de l'éliminer (Bouakline et al. 2014).

Pour prévenir les infections d'origine alimentaire, la directive relative à l'hygiène nutritionnelle ou les directives relatives « régime neutropénique » ou au « régime propre » sont mises en œuvre (Sonbol et al. 2019). Ces directives sont généralement suivies depuis le début de la thérapie de conditionnement jusqu'à l'arrêt de la CIS ou jusqu'à la récupération des neutrophiles. La consultation nationale de diététique en hématologie et greffe de cellules souches aux Pays-Bas a rédigé une directive sur l'hygiène nutritionnelle sur laquelle s'appuient tous les hôpitaux aux Pays-Bas. Il existe de petites différences entre les divers hôpitaux (LODHS 2020).

11.6.1.2 Aversion alimentaire, altérations du goût et de l'odorat et mauvais goût dans la bouche

La chimiothérapie intensive, ainsi que d'autres médicaments tels que les antibiotiques et les agents antifongiques, affectent négativement les sens du goût et de l'odorat. L'influence de la maladie elle-même peut également affecter le goût, et celui-ci peut être réduit, et/ou il peut y avoir une sensibilité accrue à toutes les saveurs et à toutes les odeurs. Des aversions à certains aliments, une perception renforcée des arômes ou des goûts, ou un mauvais goût (métal, carton ou sable) sont fréquemment signalés. Parfois, la perception du goût ne correspond pas à la mémoire du goût. Les patients peuvent également être plus sensibles aux odeurs et trouver que de nombreux aliments ou produits tels que le parfum ou les produits de nettoyage ont une odeur désagréable.

11.6.1.3 Nausées et vomissements

Le traitement cytotoxique est souvent associé à des plaintes concernant des nausées et des vomissements. Des médicaments pour réduire les nausées et les vomissements (antiémétiques) et des perfusions d'hydratation sont administrés et fréquemment ajustés. Les nausées et vomissements après une chimiothérapie peuvent survenir de façon aiguë (4 à 24 h) et sont souvent sévères. Les symptômes peuvent également survenir plus tard (de 2 ou plusieurs jours à parfois quelques semaines après la chimiothérapie) (Hesketh et al. 2018). Il n'existe généralement pas d'association entre les vomissements et le type de régime alimentaire utilisé. Lorsque le patient reçoit plusieurs cycles de chimiothérapie, des vomissements anticipés peuvent survenir. Dans ce cas, les vomissements surviennent avant le traitement, en réponse à des chimiothérapies antérieures, et sont déclenchés par la mémoire, l'expérience, l'odorat, le goût et parfois des repères visuels.

11.6.1.4 Diminution de l'appétit et satiété précoce (sensation de rassasiement)

Une chimiothérapie intensive, ainsi que d'autres médicaments, des infections et de la fièvre, peuvent entraîner une diminution de l'appétit et une sensation de rassasiement ou de satiété précoce. Par conséquent, une réduction de l'apport alimentaire peut survenir, ce qui peut nuire à l'état nutritionnel.

11.6.1.5 Mucite (voir la rubrique Complications orales pour plus d'informations)

La mucite (orale et gastro-intestinale) survient fréquemment après le traitement de conditionnement. Le grade dépend du type et de l'intensité de la chimiothérapie. Les chimiothérapies auxquelles une mucite est associée sont le busulfan, l'étoposide, le melphalan et le méthotrexate (van Sebille et al. 2015). La mucite peut survenir dans la bouche et la gorge (voie orale), et dans le reste du tractus gastro-intestinal (voie gastro-intestinale).

La mucite buccale peut varier largement en commençant par des gencives sensibles (mucite de grade 1) ; le patient est souvent capable de tout manger, jusqu'à ce que des lésions et des ulcérations apparaissent dans la bouche ; ensuite, le patient a même des difficultés à prendre des gorgées d'eau (mucite de grade 4, selon l'échelle

de l'OMS) (Özlem et Sümeyye 2021). Une bonne hygiène bucco-dentaire est très importante pour limiter les complications associées à la mucite buccale. La mucite survient généralement 4 à 10 jours après le conditionnement et dure environ 2 à 3 semaines. Dès que les leucocytes commencent à atteindre des valeurs normales, la mucite guérit rapidement.

En cas de mucite sévère, l'apport nutritionnel oral est généralement inadéquat et une intervention nutritionnelle est recommandée pour le patient. L'alimentation gastrique par sonde nasale (sonde ou alimentation nasogastrique) est préférée à la nutrition parentérale, car elle est physiologiquement plus naturelle et réduit le risque d'atrophie intestinale (Lieshout et al. 2020). La principale contre-indication à l'alimentation par sonde est le risque d'hémorragie due à des ulcérations du tractus gastro-intestinal.

L'insertion d'une sonde d'alimentation nasogastrique est sans danger en cas de mucite de grade 1 ou 2 et s'il y a suffisamment de plaquettes (au moins $40 \times 10^9/l$). Dans le cas contraire, le patient a d'abord besoin d'une transfusion de plaquettes pour la mise en place de la sonde. Lorsque la sévérité de la mucite est trop importante pour introduire une sonde, la nutrition parentérale est l'option restante.

La diarrhée due à une mucite gastro-intestinale est un sujet de plainte fréquent après le traitement de conditionnement. Il est important de faire attention aux fibres alimentaires, aux électrolytes et à l'hydratation. Les patients atteints de diarrhée aqueuse sévère présentent une absorption nutritionnelle réduite par l'intestin, et une nutrition parentérale peut être indiquée.

Lorsque le patient sort de l'hôpital après une greffe de CSH, l'apport alimentaire n'est souvent pas optimal, en particulier après une greffe de cellules souches conditionnée par un traitement myéloablatif (MAC) allogénique. Le patient signale souvent une sécheresse buccale, des nausées, des vomissements et une satiété précoce. Ces patients bénéficient d'une surveillance nutritionnelle continue et d'un soutien pendant un certain temps en ambulatoire. En outre, ces patients peuvent avoir des besoins énergétiques accrus en raison du traitement, et d'autres interventions peuvent être envisagées, comme l'alimentation par sonde à domicile, pour limiter une perte de poids supplémentaire et restaurer la nutrition.

En général, après une greffe de CSH autologue, les complications et les problèmes liés aux infections sont moins nombreux. Cependant,

après une greffe de CSH allogénique, le système immunitaire met plusieurs mois à se rétablir ; ces patients sont donc sensibles aux infections pendant un certain temps. De plus, le système immunitaire est affaibli par les médicaments visant à prévenir le rejet du greffon et à prévenir ou traiter la GVHD.

11.7 Transfusion

11.7.1 Introduction

La transfusion sanguine est un élément essentiel des soins de support pour de nombreux troubles hématologiques, et les patients soumis à une greffe de CSH auront presque toujours besoin d'un soutien transfusionnel pendant l'aplasie. Il est important de noter que les patients soumis à une greffe de CSH auront généralement besoin d'une irradiation de produit pour prévenir la GVHD associée à la transfusion (GVHDt). Cette section couvre des informations générales sur les transfusions sanguines. Veuillez vous reporter à vos directives ou politiques locales et nationales en matière de transfusion pour plus de détails.

11.7.2 Produits sanguins et indication

Différents types de produits sanguins peuvent être transfusés : concentré d'érythrocytes, concentré de plaquettes et plasma. Le produit sanguin le plus fréquemment utilisé est le concentré d'érythrocytes (Sanquin 2016). Le concentré d'érythrocytes est administré en cas d'anémie sévère, lorsque l'insuffisance d'hémoglobine réduit la capacité de transport de l'oxygène. Il peut s'agir d'une anémie aiguë, due à un saignement par exemple, ou d'une anémie chronique, due à une maladie chronique par exemple.

Un concentré de plaquettes est administré pour corriger la thrombocytopénie afin de prévenir ou de traiter les saignements. L'indication de l'administration de plaquettes prophylactiques dépend de l'état du patient et de la nécessité d'augmenter le nombre de plaquettes circulantes pour traiter, limiter ou prévenir une hémorragie. Pour connaître le seuil transfusionnel correct, veuillez consulter les recommandations locales en matière de transfusion. Différents seuils de transfusion sont utilisés à l'échelle internationale.

Du plasma est administré pour aider à corriger les facteurs de coagulation. L'indication de la

transfusion de plasma est généralement basée sur le TP/TCA et la teneur en fibrinogène dans le sang.

En résumé, l'indication transfusionnelle est basée sur la situation clinique du patient et les diagnostics de laboratoire.

11.7.3 Groupes sanguins et investigations pré-transfusionnelles

Afin de sélectionner le bon produit sanguin pour un patient, la détermination du groupe sanguin ABO et du Rhésus est nécessaire. Pour la transfusion de concentrés plaquettaires et de plasma, cela est suffisant. En plus des systèmes ABO et Rhésus pour les groupes sanguins, il existe de nombreux autres systèmes tels que *Duffy*, *Kidd* et *MNS*. Pour l'administration d'érythrocytes, il est important de dépister les anticorps irréguliers chez le patient avant la transfusion, en plus des groupes sanguins ABO et Rhésus. Ces anticorps ne sont généralement pas présents naturellement dans le sang mais peuvent être acquis à chaque grossesse et peuvent augmenter en cas de besoin chronique de transfusion. Selon le nombre et le type d'anticorps, il peut être difficile de trouver le concentré érythrocytaire approprié. Suite à une greffe de cellules souches allogénique ou de sang de cordon, le(s) groupe(s) sanguin(s) du donneur de cellules souches ainsi que le groupe sanguin du receveur doivent également être pris en compte. Par exemple, dans le cas d'une double greffe de sang de cordon, il pourrait être nécessaire de prendre en compte jusqu'à trois groupes sanguins ABO différents. En cas d'urgence, et s'il n'y a pas de temps pour déterminer un groupe sanguin, des érythrocytes avec groupe sanguin « O négatif » doivent être administrés. Le groupe sanguin O négatif est le donneur universel d'érythrocytes (Tableau 11.2).

Des anticorps antiplaquettaires tels que les anticorps anti-HLA (antigène leucocytaire

Tableau 11.2 Compatibilité des groupes sanguins pour les érythrocytes

Patient	Donneur de groupe sanguin O	Donneur de groupe sanguin A	Donneur de groupe sanguin B	Donneur de groupe sanguin AB
O	Oui	Non	Non	Non
A	Oui	Oui	Non	Non
B	Oui	Non	Oui	Non
AB	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 11.3 Compatibilité des groupes sanguins pour le plasma

Patient	Donneur de groupe sanguin O	Donneur de groupe sanguin A	Donneur de groupe sanguin B	Donneur de groupe sanguin AB
O	Oui	Oui	Oui	Oui
A	Non	Oui	Non	Oui
B	Non	Non	Oui	Oui
AB	Non	Non	Non	Oui

humain) peuvent également devoir être pris en compte. Ces anticorps peuvent se développer après des transfusions antérieures et/ou une grossesse. Parfois, les anticorps HLA n'entraînent pas ou peu d'augmentation après une transfusion de plaquettes. Pour ces patients, les donneurs de plaquettes sont sélectionnés en fonction de la meilleure compatibilité possible au niveau HLA. Il s'agit d'un processus intensif, et parfois, seul un très petit nombre de donneurs de plaquettes sont identifiés pour un patient particulier. Dans ces cas, obtenir des plaquettes pour le patient peut prendre plus de temps que d'habitude, et en cas d'urgence, des plaquettes de « donneurs aléatoires » peuvent être prescrites jusqu'à ce que des plaquettes compatibles soient disponibles. Pour la transfusion de plasma, seul le groupe sanguin ABO est important (Tableau 11.3). Remarque : Le groupe sanguin AB est le donneur universel. Dans le plasma, le groupe sanguin Rhésus n'a pas besoin d'être pris en compte car le groupe sanguin Rhésus se trouve sur la membrane de l'érythrocyte.

On sait que certains médicaments peuvent interférer avec la précision des investigations pré-transfusionnelles en laboratoire. Le daratumumab (anticorps monoclonal anti-CD38) en est un exemple. Il est donc important, lors de la demande de test sérologique, de fournir au laboratoire toutes les informations médicales pertinentes et les antécédents transfusionnels, y compris la greffe, les grossesses, les réactions transfusionnelles graves antérieures et

l'utilisation de médicaments pertinents tels que la fludarabine (analogue de la purine).

11.7.4 Produits sanguins traités

Parfois, les produits sanguins doivent être traités. En outre, les érythrocytes et les concentrés de plaquettes doivent être irradiés et peuvent être lavés dans certains cas. Les érythrocytes et les plaquettes sont lavés en cas de réaction transfusionnelle anaphylactique sévère antérieure ou chez un patient présentant un déficit en IgA. Lors du lavage des produits sanguins, les protéines plasmatiques sont éliminées autant que possible. Dans le plasma, cette opération n'est pas possible. Les érythrocytes et les plaquettes sont irradiés pour endommager les lymphocytes T dans le produit sanguin, empêchant ces lymphocytes T de provoquer une réaction du greffon contre l'hôte associée à la transfusion chez les patients présentant des facteurs de risque tels que la greffe de CSH, la globuline antithymocyte (ATG), l'alemtuzumab et la fludarabine. Seuls les produits sanguins thrombocytaires et érythrocytaires peuvent être irradiés.

11.7.5 Réactions à la transfusion

Bien que les produits sanguins actuels soient très sûrs, un patient présente parfois des effets secondaires suite à une transfusion. Le Tableau 11.4 présente les symptômes d'une possible réaction à la transfusion pouvant survenir pendant la transfusion et jusqu'à plusieurs heures après.

Les réactions à la transfusion aiguës peuvent être causées par l'administration d'un produit sanguin incorrect, une surcharge volémique ou une contamination bactérienne ou virale du produit transfusé. De plus, il peut y avoir une réaction inattendue du patient. Si des symptômes liés à la perfusion sont observés lors d'une réaction à la transfusion, la transfusion doit être immédiatement interrompue et le médecin

Tableau 11.4 Symptômes pouvant indiquer une possible réaction à la transfusion

Léger	Modéré	Grave
Augmentation de la température > 1 ou < 2 °C	Déclin clinique modéré pendant la transfusion	Défaillance clinique sévère pendant la transfusion
Urticaire	Sueurs froides	Dyspnée
Démangeaisons	Augmentation de la température > 2 °C	Insuffisance respiratoire
Exanthème/érythème		Hypotension/choc
		Lombalgie

doit être averti. Toujours laisser le dispositif d'accès intraveineux en place et suivre ensuite les instructions du médecin. Il est très important d'informer le laboratoire de transfusion sanguine de la possible réaction à la transfusion afin que la cause puisse être recherchée. Cela pourrait éviter une réaction à la transfusion lors d'une transfusion ultérieure (Federatie Medisch Specialisten 2022).

Outre les réactions aiguës, les transfusions sanguines peuvent provoquer des effets à long terme. Par exemple, si un patient reçoit beaucoup de concentrés érythrocytaires sur une longue période, le développement d'une surcharge en fer peut entraîner une augmentation des dépôts de fer dans des organes tels que le cœur, le foie et les reins, causant de graves dommages. Ce processus se produit parce que le concentré d'érythrocytes contient du fer et que l'organisme ne dispose pas d'un système pour décomposer cet excès de fer et l'éliminer. Cependant, cela peut être traité par une phlébotomie mensuelle lorsque les numérations sanguines se sont normalisées après une greffe de CSH et si l'hémoglobine n'est pas suffisante, par des médicaments comme Exjade ou Desferal.

11.7.6 Hémovigilance

L'hémovigilance est la surveillance systématique des effets secondaires et des incidents indésirables tout au long de la chaîne transfusionnelle du donneur au patient, ainsi que de tout ce qui contribue à une utilisation plus sûre et plus efficace des produits sanguins. (Tripnet 2017). Dans ce contexte, les hôpitaux signalent les réactions et les incidents transfusionnels à leur organisation nationale d'hémovigilance. Chaque année, des mesures transfusionnelles graves sont signalées à l'UE par l'Organisation nationale de l'hémovigilance.

11.7.7 Conclusion

Pour une transfusion sanguine sans danger, il est important que l'indication donnée soit correcte. Le laboratoire doit disposer de toutes les informations médicales pertinentes pour sélectionner le bon produit sanguin. L'infirmière doit vérifier :

1. la prescription : prescription pour une transfusion ;
2. le produit : identification du produit sanguin ;

3. le patient : confirmation du patient ; doit toujours être réalisée par deux infirmières.

En outre, le patient doit être surveillé de près pendant la transfusion et le médecin doit immédiatement être informé des symptômes d'une possible réaction à la transfusion. Le sang est un organe, et la transfusion sanguine est une greffe d'organe qui nécessite des précautions maximales.

11.8 Kinésithérapie et exercice

Au cours des dernières années, plusieurs essais cliniques ont contribué à l'ensemble croissant de preuves montrant les effets bénéfiques de l'exercice physique chez les patients atteints de cancer, et également dans le domaine de la greffe de CSH. Les interventions physiques à différents moments pendant et après la greffe de CSH peuvent améliorer les performances physiques, la qualité de vie, le contrôle des symptômes et la fatigue. Cependant, il n'est toujours pas possible de donner des conseils clairs concernant le meilleur type, l'intensité, le début et la durée d'un programme d'exercice physique (Steinberg et al. 2015 ; Wiskemann et al. 2015 ; Wiskemann et Huber 2008 ; Cramp et Byron-Daniel 2012 ; Knols et al. 2005 ; Spence et al. 2010 ; Speck et al. 2010).

Dans la période précédant et suivant la greffe de CSH, un kinésithérapeute spécialisé en oncologie peut être utile pour conseiller, coacher et soutenir l'exercice (sous supervision). En gardant le patient mobile, les complications peuvent être évitées et les effets du traitement peuvent être optimisés. En fonction de la phase dans laquelle se trouve le patient, le kinésithérapeute fixera des objectifs (en utilisant le « modèle décisionnel partagé » avec les patients). L'objectif peut être de rester au même niveau pendant le traitement, ou d'améliorer l'état avant, pendant ou après le traitement.

En raison de la longue hospitalisation en isolement et des effets secondaires du traitement, il peut être difficile de faire de l'exercice. La plupart des patients ne sont pas autorisés à quitter leur chambre : il pourrait donc être utile de leur fournir des équipements tels que des poids légers, des bandes d'exercice ou des vélos statiques. L'état du patient évolue de jour en jour et le kinésithérapeute devra donc adapter ses attentes pour qu'elles restent réalistes. Il est important de ne pas forcer l'exercice pour ne pas compromettre la sécurité du patient et prévenir les tensions ou les blessures.

11.9 Soins psychologiques/ spirituels

11.9.1 Introduction

Les problèmes psychosociaux peuvent entraîner une telle perte d'énergie que les patients deviennent dépendants de leur partenaire ou de leurs aidants. À cela s'ajoute encore la fatigue. En outre, des symptômes physiques tels que la douleur peuvent renforcer le sentiment de dépendance. Le manque d'appétit, l'insomnie et les effets secondaires des médicaments peuvent provoquer des sentiments dépressifs, tandis que l'anxiété et la peur peuvent contribuer à l'agitation, aux oublis, aux nausées et à la tension. Il est important d'évaluer régulièrement les soins dont ces patients ont besoin ainsi que toutes les cures et le suivi requis en sus de cela.

- Les patients ressentent souvent de la peur et de l'impuissance, ainsi qu'une perte de contrôle sur la maladie et ses conséquences. Il est important de donner des explications concrètes sur le diagnostic et les procédures de traitement, les effets secondaires possibles, ainsi que des conseils pratiques pour améliorer la compréhension.
- Les patients ressentent souvent les étapes du deuil (dénî, colère, négociation et acceptation) et réagissent à leur façon au diagnostic qu'ils reçoivent. Ils peuvent également ressentir ces émotions pendant leur greffe. L'anxiété, la tristesse, l'impuissance et/ou une image corporelle perturbée peuvent être à l'origine de dysfonctionnements, et il est essentiel d'aider le patient à réduire ses craintes et/ou à discuter de ses sentiments. L'activation d'un réseau social autour du patient sera une source de soutien vitale pendant et après l'hospitalisation. Une orientation rapide vers un psychologue ou éventuellement une infirmière psychiatrique consultative (CPN) ou un psychiatre peut être nécessaire pour les patients ayant des antécédents de problèmes psychologiques, ceux qui semblent incapables de faire face émotionnellement ou qui ont des inquiétudes quant à leur bien-être psychologique.
- Il est conseillé aux patients ayant de jeunes enfants ou petits-enfants de discuter avec eux de leur diagnostic et de leur traitement. Divers supports d'information sont disponibles pour des enfants de différentes tranches d'âge.

- Au sein de l'unité familiale, des changements de rôle peuvent survenir pour le patient ou certains membres de sa famille. Proposer l'aide d'un travailleur social peut être utile pour trouver de l'aide et gérer ces changements.
- Grâce au diagnostic et au traitement, les patients peuvent développer une faible estime de soi. Le traitement peut affecter leur apparence physique d'une manière qui les met mal à l'aise. Les conseils sur les soins personnels doivent être discutés. Plusieurs organisations peuvent vous aider à trouver des conseils. Conseiller le patient, lui fournir des ressources et l'orienter si possible.
- Trouver une personne de confiance ou parler avec d'autres patients peut aider le patient ayant reçu une greffe de CSH à discuter de ses sentiments ou de ses craintes. Les patients doivent être orientés vers des associations de patients pertinentes avant de commencer le traitement par greffe de CSH.

11.9.2 Informations de base sur les soins psychologiques pour le patient recevant une greffe de CSH

Outre l'impact physique du traitement par greffe de CSH, il y a un impact important sur l'ensemble du bien-être psychosocial du patient (et de ses proches). Les problèmes physiques interagissent continuellement avec l'état psychologique. La nature durable de nombreux problèmes physiques exige une grande résilience. Cette section décrit l'impact émotionnel de la greffe de CSH et l'importance des soins intégrés, en se concentrant sur le rôle du psychologue ou de l'infirmière référente en psychiatrie et sur le rôle de l'infirmière de greffe de CSH au chevet du patient.

Des problèmes émotionnels tels que la dépression et la peur de la rechute peuvent survenir et avoir un impact négatif sur la qualité de vie (QdV) des patients (Syrjala et al. 2012). Les préoccupations émotionnelles sont fréquemment désignées sous le nom de « détresse psychologique », ce qui a été défini dans la Version I du guide de pratique clinique en oncologie du NCCN intitulé « Distress Management (Practice Guideline Oncology of National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) » de 2002) comme « une expérience émotionnelle désagréable et multidéterminée d'un caractère psychologique

(cognitif, comportemental, émotionnel), social et/ou spirituel pouvant interférer avec la capacité à faire face efficacement au cancer, à ses symptômes physiques et à son traitement ».

La détresse s'étend sur un continuum, allant des sentiments courants de vulnérabilité, de tristesse et de peur à des problèmes qui peuvent devenir invalidants tels que la dépression, l'anxiété, la panique, l'isolement social et la crise spirituelle (NCCN 2002).

Cette description est une raison suffisante pour organiser une équipe interdisciplinaire de soignants autour de ce groupe de patients particulier. « Répondre aux besoins d'un patient nécessite des compétences multiples que de nombreux soignants de différentes professions devront partager afin d'offrir la meilleure qualité de confort et de soins. Il s'agit d'une pratique courante dans laquelle chaque membre de l'équipe inculquera ses propres compétences. C'est là l'essence de l'interdisciplinarité. » (Porchet 2006). Braamse, psychologue à Vrije Universiteit, Amsterdam (VUmc), a écrit sa thèse de doctorat sur les aspects psychologiques de la greffe de CSH chez les patients atteints de malignités hématologiques (2015). Les hémopathies malignes ainsi que les modalités de traitement sont associées à une altération de la QdV des patients. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la qualité de vie est un concept subjectif, défini comme « la perception qu'a un individu de sa position dans la vie dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels il vit et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses préoccupations » (OMS 2017). Les troubles sont causés par la maladie d'origine, un traitement antérieur et un traitement de conditionnement intensif. Certains sous-groupes de patients ont plus de difficultés que d'autres à s'adapter à leur maladie et à leur traitement, et ils présentent donc une QdV du point de vue sanitaire plus altérée après la greffe que les autres sous-groupes de patients. Le fait de souffrir d'une GVHD (chronique) entraîne des problèmes de QdV globale et de bien-être physique. États de Braamse (2015) : « Les autres sous-groupes qui risquent de voir leur fonctionnement psychologique et social se dégrader sont les femmes, les patients bénéficiant d'un faible soutien social et les patients souffrant de détresse psychologique avant la greffe. » Ceci est en accord avec d'autres recherches (Hill et al. 2011 ; Nordin et al. 2001) sur le

fonctionnement psychologique et social chez les patients cancéreux. Il a été démontré que le faible soutien social augmentait le risque de dépression et d'anxiété. Braamse (2015) indique que la plupart des patients ayant reçu une greffe de CSH n'avaient pas besoin d'interventions actives pour améliorer leur détresse psychologique : la plupart des patients ont choisi l'attente vigilante au lieu d'un programme d'intervention en ligne spécial ou de soins psychologiques supplémentaires. Braamse (2015) a conclu qu'une discordance semblait exister entre les symptômes rapportés par les patients dans l'année suivant la greffe et leur besoin de soins supplémentaires : il semble qu'un nombre important de patients signalant des problèmes émotionnels après une auto-GCS n'adoptent pas un comportement visant à rechercher de l'aide. Cela souligne la grande résilience des patients qui traversent les divers aspects liés à la procédure de greffe de CSH et la force qu'ils démontrent sans demander l'aide additionnelle d'un professionnel.

11.9.3 Rôle de l'infirmière référente en psychiatrie pour le patient avec greffe de CSH

Une infirmière référente en psychiatrie consulte en ambulatoire les patients avec greffe de CSH actuellement en « zone d'attente », avant leur admission. Les patients font l'objet d'un dépistage via un protocole qui leur demande de partager leurs expériences sur :

- la réception de leur diagnostic ;
- leur traitement ;
- l'impact sur différents aspects de leur vie ;
- leur état physique ;
- leur sommeil ;
- les répercussions sur leurs relations et leur travail ;
- la communication avec les aidants

L'infirmière référente en psychiatrie donne une éducation psychologique sur divers sujets, par exemple, faire face, la perte de contrôle et la perte de rôles sociaux. Le dépistage comprend des questions qui indiquent s'il existe un risque de décompensation psychiatrique ou d'autres problèmes croissants. L'infirmière référente en psychiatrie discute du résultat de l'évaluation et des besoins possibles avec le patient, et lui présente des ressources utiles. Un soutien

supplémentaire par un personnel paramédical ou d'autres professionnels de santé peut également être suggéré.

En cas de psychopathologie préexistante, un plan de soins spéciaux sera décrit en collaboration avec le médecin, le psychiatre et les infirmières du service. L'infirmière référente en psychiatrie rédige les conclusions et les conseils dans le dossier du patient.

Pendant l'hospitalisation de ces patients, l'infirmière référente en psychiatrie leur rend visite brièvement et observe comment chacun d'eux affronte la situation. Il s'agit d'une façon informelle de donner des conseils. Les infirmières référentes en psychiatrie participent à la réunion interdisciplinaire hebdomadaire pour discuter des cas complexes avec les infirmières et autres disciplines. L'objectif principal de la réunion est de donner des conseils pratiques sur la communication et la structuration des soins infirmiers quotidiens. La réunion sert également de mécanisme de soutien mutuel dans notre travail avec ce groupe de patients, ce qui a un impact important sur tous les aidants.

L'infirmière référente en psychiatrie sait d'expérience que de nombreux patients avec greffe de CSH, après avoir été informés de leur diagnostic, ont une « expérience en dent de scie ». À ce moment-là, le temps manque pour réfléchir à l'impact des alternatives thérapeutiques en raison de la pression pour commencer le traitement. Dans les semaines entre la chimiothérapie, avec ses effets (secondaires), et l'attente d'une greffe de CSH, les patients commencent souvent à envisager leur dilemme et leur situation. Pendant ce temps, leur condition physique s'améliore et ils ont peur de perdre ce bénéfice en entamant leur parcours de greffe de CSH. L'expérience de la plupart des patients se partage (lorsqu'ils visitent l'infirmière référente en psychiatrie en ambulatoire) entre deux réponses émotionnelles : la réalisation qu'il est possible qu'ils décèdent et tenter de rester forts et positifs face au traitement. Ils perdent leur innocence en restant isolés et en faisant face à de nombreux problèmes physiques. Enfin et surtout, ils ont du mal à jouer leur rôle social et à gérer la perte ou les changements.

Les patients rapportent de nombreux exemples de moments où ils se sont sentis compris par leurs médecins et les infirmières. Mais de nombreux patients font également état de malentendus et d'une communication difficile et compliquée avec les soignants.

Deweirdt et Vincke (2008) ont souligné l'importance pour les patients qu'un membre de leur famille soit autorisé à rester avec eux durant les moments d'anxiété. Pour le patient, il est important que les soignants lui accordent une attention personnelle de base, en tenant compte de son expérience, de ses préoccupations et de ses irritations.

La phase de récupération varie selon les patients. Certains d'entre eux ont l'impression de vieillir ou d'être âgés. D'autres utilisent leur première énergie pour passer du temps au travail ou avec des amis, ce qui peut affecter les relations à domicile et l'interaction avec les partenaires.

Les patients ayant reçu une greffe de CSH sont fréquemment réhospitalisés en raison d'infections, d'une GVHD ou d'autres complications. Après un long séjour à l'hôpital, chaque nouvelle réadmission peut ajouter un énorme poids psychologique. Il est compréhensible que les patients perdent parfois courage. Dans certains cas, les patients disent que le traitement menaçait davantage encore leurs limites. Ils trouvent difficile d'en parler parce que le médecin a fait du bon travail et peuvent vouloir dire qu'ils ne veulent pas refuser d'autres traitements. Le rôle de l'infirmière référente en psychiatrie peut être d'aider les patients à communiquer leurs souhaits.

Collaboration entre une infirmière référente en psychiatrie et le personnel infirmier en hématologie, dans les services de greffe de CSH

Exemples de cas pour cette population

Cas 1

Patient A, homme, 21 ans, lymphome non hodgkinien (LNH).

LNH en rechute (initialement diagnostiqué à l'âge de 16 ans). Le patient est étudiant et vit de façon indépendante, non loin du campus. Il entretient une relation stable depuis un an, mais en raison de son traitement et de son déclin fonctionnel, il est rentré chez lui pour vivre avec sa mère. Ses parents sont divorcés et ne communiquent pas bien. Il aime jouer en ligne jusqu'à tard le soir et il se réveille tard le lendemain matin.

Au cours de son hospitalisation, il a eu des difficultés avec la routine du service, comme se réveiller tôt le matin, et il a démontré peu de sympathie à l'égard des infirmières. Sa mère était très préoccupée, elle a donc arrêté de travailler. Elle a rendu visite à son fils tous les jours, restant

à son chevet pendant toute la durée de la visite, même lorsque sa petite amie venait.

Il a eu de la fièvre pendant plusieurs jours et une mucite nécessitant l'administration d'opioïdes. L'analgésie a provoqué des cauchemars. Ses pensées et ses réactions sont devenues plus lentes et ses nuits plus anxieuses. Il ne pouvait plus manger normalement.

Dans ce cas, l'infirmière référente en psychiatrie peut aider les infirmières à coordonner la communication et la routine quotidienne et à observer les signes de confusion ou d'hallucinations qui pourraient survenir malgré son jeune âge.

Cas 2

Femme B, 44 ans, leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Elle a un diagnostic connu de personnalité bipolaire pour lequel on lui prescrit du lithium. Le lithium a une plage thérapeutique spécifique et doit être étroitement surveillé à travers les taux sanguins de lithium. Les infirmières des services généraux sont souvent incertaines des soins prodigués aux patients ayant un diagnostic psychiatrique et de leurs propres outils et compétences (en matière de communication). Le manque de confiance en leurs propres observations de la part des infirmières est compréhensible car un changement de comportement peut survenir en raison de la greffe de CSH et de la psychopathologie existante. Le patient et l'infirmière référente en psychiatrie peuvent travailler ensemble pour affronter le problème et soutenir l'équipe du service dans la prise en charge de ces patients.

Dans ces cas, les schémas de réaction aux nouvelles situations psychosociales sont très compréhensibles. Les patients ne font rien de mal, mais parfois, leurs réactions ou leur comportement peuvent ne pas avoir d'effet positif sur la récupération. Pour chaque cas, il est important que les infirmières s'occupant de greffes de CSH utilisent leurs propres observations pour contribuer aux soins du patient.

Dans la pratique infirmière, il peut être utile de prendre en compte les éléments suivants :

- Le patient comprend-il vraiment la nécessité d'être strict dans le suivi d'un schéma thérapeutique défini après une GCS ?
- Quelle est la relation entre l'hygiène à la maison et le risque d'infection ?
- Dans la vie normale, le plaisir de manger a un impact sur la qualité de vie : comment

l'infirmière peut-elle aider son patient face aux difficultés que celui-ci rencontre pour manger ?

- La diarrhée causée par la GVHD a divers effets sur le bien-être psychologique du patient. Comment pouvez-vous aider à y faire front ?
- Le schéma des activités change considérablement par rapport à la vie normale, et la chambre d'hôpital et l'environnement peuvent entraver la mobilité.
- Les habitudes de sommeil sont perturbées par les traitements intraveineux qui peuvent stimuler le besoin d'aller aux toilettes. D'autres facteurs contributifs sont la crainte des diagnostics et de l'impact social dans leur vie.
- Certains patients ne comprennent pas leur schéma thérapeutique, soit en raison d'une perte préexistante du fonctionnement cognitif, d'une démence, d'un QI faible, soit en raison de la nature complexe de leur traitement. Cela peut entraîner une anxiété accrue et une perte de contrôle.
- L'image de soi est souvent un sujet de préoccupation : les rôles et les relations changent rapidement, et l'on a souvent l'impression d'être « en attente », sur la touche.
- Comment facilitons-nous l'intimité et répondons-nous aux problèmes de fonctionnement sexuel ?

Les infirmières comprennent que le corps et l'esprit interagissent continuellement, et elles doivent développer des compétences pour structurer et interpréter leurs observations. Elles doivent en discuter lors de réunions pluridisciplinaires et envisager des interventions appropriées. Le personnel infirmier doit apprendre à utiliser des outils fondés sur des preuves qui évaluent et abordent cet aspect des soins.

Le patient est la meilleure source d'informations sur l'impact de ses préoccupations, sur sa façon de faire face dans une vie normale en bonne santé et sur ce qui pourrait l'aider à ce moment-là. Pour promouvoir la prise en charge autonome et la prise de décision partagée, il est nécessaire que le personnel infirmier soit conscient de la diversité des ressources et de la manière de les utiliser dans son propre cadre de travail. Même lorsqu'il y a de nombreux professionnels impliqués dans la prise en charge d'un patient, cela ne signifie pas forcément qu'ils travailleront de manière pluridisciplinaire. Le travail interdisciplinaire est une tâche qui demande du temps : du temps pour les réunions, le dialogue et la remise en question du travail d'équipe (Porchet 2006).

Coolbrandt (2005) a rédigé une thèse sur le thème « Garder et perdre courage », une étude qualitative sur les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'Hôpital Universitaire de Gand. Coolbrandt (2005) a remarqué le rôle actif des infirmières dans la récupération des patients ayant reçu une greffe de CSH. Tout comme leurs homologues médicaux, les infirmières contribuent à ce développement positif et soutiennent les patients dans leur traitement. Le personnel infirmier favorise l'évolution positive en donnant des conseils sur ce à quoi le patient pourrait s'attendre. Lorsque les choses vont mal, il intervient en expliquant la situation. Parfois, il convient de normaliser une situation, et les patients se sentent moins paniqués. Les infirmières donnent un feedback positif ; les patients disent que cela les a aidés lorsque les infirmières sont optimistes. Les infirmières apportent du réconfort lorsqu'elles rassurent sur la disparition des symptômes et qu'elles identifient des solutions pour améliorer les symptômes. Les infirmières recherchent souvent l'équilibre entre « espoir réaliste et réalisme optimiste ». Cette étude de Coolbrandt (2005) est suivie d'une étude menée dans le même service sur la façon dont les infirmières en hématologie s'occupent des patients greffe de CSH durant la partie la plus difficile du traitement (Deweirdt et Vincke 2008). Nous le savons déjà, mais cette étude confirme l'importance majeure d'une attitude empathique et d'une expertise. Cette attitude empathique se caractérise par la compréhension de ce que vit le patient, la volonté d'adapter l'emploi du temps si nécessaire pour le patient et l'attention portée à la personne qui se trouve derrière le patient. L'expertise a démontré que le personnel infirmier pouvait normaliser les préoccupations et les complications et stimuler la confiance dans la collaboration entre le patient et les aidants.

Le psychologue Braamse (2015) apprend que, pour certains patients, il n'y a souvent pas de solution immédiate aux problèmes. Les patients doivent traverser la situation, et ils le savent très bien. Ils ne s'attendent pas à ce que les infirmières et leurs proches portent leur fardeau. Les patients savent que l'isolement est inhérent à leur maladie et à leur traitement. Mais ils ont toujours besoin de la présence des soignants et des proches, ou de les sentir à proximité. De cette manière, ils peuvent se sentir autonomes et choisir leur propre façon de faire face à la situation. Cette autonomie est

souvent affectée par la maladie et le traitement.

Les infirmières peuvent toujours se poser les questions de base suivantes (selon l'expérience des auteurs) :

- Que dois-je observer ?
- Que dois-je signaler ?
- Quelles interventions puis-je faire ?
- Que dois-je signaler dans le dossier ?
- À qui puis-je m'adresser pour un soutien supplémentaire ?
- Quelle attitude est nécessaire ? Est-ce que je l'ai ?
- Quelles connaissances sont nécessaires ? Est-ce que je les ai ?
- De quelles compétences ai-je besoin ? Est-ce que je les ai ?
- De quoi ai-je besoin de la part de mes collègues ?
- À qui puis-je demander des conseils et du coaching lorsque j'en ai besoin ?

Ces questions peuvent vous aider à retrouver vos bases en tant qu'infirmière lorsque la complexité des cas vous fait voir des problèmes partout. Lorsque vous vous sentez impuissant face à la multiplicité des problèmes, n'oubliez pas que votre présence est aussi une intervention.

11.10 Interventions thérapeutiques, par ex., thérapies complémentaires, musique, toucher et massage

Dans certains pays, il existe des services de bien-être et de relaxation pour les patients en oncologie. L'objectif est de fournir aux patients un large éventail d'activités récréatives et de maximiser leur bien-être pendant le traitement. La plupart du temps, ces équipes sont composées d'un coordinateur, d'un art-thérapeute, d'un musicothérapeute et d'un groupe de bénévoles. À l'hôpital, ils peuvent organiser une « salle de séjour » dans laquelle les patients et leur famille peuvent venir se détendre et participer à des activités créatives ou des ateliers, le cas échéant. Ces activités se divisent en quatre catégories différentes : thérapie par l'activité, art-thérapie, musicothérapie et thérapies/soins complémentaires. Chaque division sera précisée ci-dessous.

11.10.1 Thérapie par l'activité

Les thérapies par l'activité se composent de trois piliers différents : activités créatives, activités sociales et un service de location.

11.10.1.1 Activités créatives

Les patients peuvent choisir parmi un large éventail d'activités créatives. Ils peuvent le faire seuls, avec un volontaire, ou avec d'autres patients (atelier). Pour ce groupe de patients, la plupart des activités ont lieu dans la chambre du patient.

Parmi les activités créatives proposées, citons la mosaïque, la création de bijoux, la peinture, le dessin, les mandalas, le tricot et le crochet. Des bénévoles spécialisés dans la création aident les patients et leur fournissent du matériel créatif. Les ateliers peuvent également mettre à disposition des activités créatives spéciales telles que l'arrangement de fleurs (sèches) et des ateliers saisonniers.

Une activité créative permet au patient de se distraire et de passer la journée. Cela aide aussi à éloigner les pensées négatives et c'est un moyen de faire quelque chose de beau pour ses proches.

11.10.1.2 Activités sociales

Les patients séjournent régulièrement pendant de longues périodes durant leur traitement. Certains patients n'ont pas un grand réseau social et risquent de se sentir seuls pendant leur séjour. Dans le cadre de l'initiative « bien-être et détente », des bénévoles « sociaux » rendent régulièrement visite aux patients. Les bénévoles travaillent avec un chariot rempli de tous types de magazines. Avec ce chariot, ils font le tour de tous les patients dans le service. Ils entrent en contact avec les nouveaux patients, distribuent des magazines et présentent les différentes offres proposées aux malades pendant leur séjour. Ils consacrent plus de temps pour rendre visite aux patients seuls et parler avec eux. La plupart des patients attendent avec impatience les réunions hebdomadaires avec les bénévoles.

11.10.1.3 Service de location (dans certains hôpitaux/ organisations)

Les patients ont la possibilité de louer des articles qui rendront leur séjour plus agréable. Ils peuvent se procurer des ordinateurs portables, des consoles de jeux, des lecteurs électroniques, des tablettes et des lecteurs de livres audio. Ils peuvent louer

des DVD directement à partir d'une page Web. Proposer des jeux de société, des puzzles et des outils pratiques tels qu'un support de livre (un appareil pratique qui permet de mettre un livre ou une tablette sur le lit sans avoir besoin de le tenir) fait partie des offres spéciales que vous pouvez proposer au patient.

11.10.2 Art-thérapie

L'art-thérapie se concentre sur la puissance de l'image dans laquelle la couleur et la forme jouent un rôle important. L'art-thérapie peut apporter un degré de soutien lorsque le corps, l'esprit et l'âme ont perdu leur équilibre à cause de la pression physique et mentale qui accompagne la maladie. Avec l'art-thérapie, une question phare ou un thème spécifique constitue la base de la thérapie. Certains thèmes possibles sont l'acceptation, retrouver son moi intérieur, l'éveil spirituel, la relaxation et comment gérer ses émotions. Dans l'art-thérapie, le processus est l'aspect le plus important. Peu importe si le patient est créatif ou non ; ce qui compte, c'est qu'il soit bien disposé et ouvert à la thérapie.

Il existe de nombreuses formes créatives parmi lesquelles le patient peut choisir : dessin, peinture, feutrage et moulage. Une combinaison de ces techniques est également possible. Il est également possible de réaliser un collage ou d'écrire de la poésie. Divers matériaux peuvent être utilisés : fusain pastel, crayon aquarelle, peinture aquarelle et peinture acrylique. L'art-thérapeute décide avec le patient du matériel et de la technique à utiliser.

Les patients utilisent régulièrement l'art-thérapie. En raison de leur séjour prolongé à l'hôpital, l'art-thérapeute peut proposer de nombreuses séances thérapeutiques aux patients, ce qui facilite le travail sur un objectif défini.

11.10.3 Musicothérapie

La musicothérapie se concentre sur la puissance de la mélodie, de l'harmonie et du rythme. La musicothérapie peut apporter un soutien lorsque l'équilibre entre le corps, l'esprit et l'âme est perdu sous la pression physique et mentale qui accompagne la maladie. Dans le cadre des thérapies musicales, une question directrice ou un thème spécifique constitue la base de la thérapie. Certains thèmes possibles sont l'acceptation, retrouver son moi intérieur, l'éveil spirituel, la

relaxation et comment gérer ses émotions. Dans la musicothérapie, le processus est l'aspect le plus important. Peu importe si le patient est créatif ou non ; ce qui compte, c'est qu'il soit bien disposé et ouvert à la thérapie.

Il existe de nombreuses formes musicales différentes parmi lesquelles un patient peut choisir, à la fois dans une forme active et dans une forme réceptrice. Le musicothérapeute peut jouer au chevet du patient ; le patient peut choisir d'écouter simplement, mais il peut aussi chanter ou jouer d'un instrument. Il est possible que le patient emprunte un instrument afin de pouvoir jouer sa propre musique pendant son séjour à l'hôpital. Il est également possible d'écouter de la musique en compagnie du musicothérapeute (le thérapeute dispose d'une boîte d'enceintes Bluetooth pour de telles occasions), et le patient peut composer et enregistrer sa propre chanson sur CD. C'est une excellente opportunité, car la musique est non seulement bénéfique sur le moment, mais elle offre également de bons souvenirs pour plus tard.

Les instruments de musique parmi lesquels les patients peuvent choisir sont les suivants : guitare, clavier, barres de son et lyre (une sorte de harpe).

Les patients utilisent régulièrement la musicothérapie. Beaucoup de patients trouvent que la musique jouée par le musicothérapeute est très apaisante et qu'elle leur permet de laisser libre cours à leurs émotions. Certains patients demandent même que le musicothérapeute joue de la musique lorsqu'ils sont en fin de vie ou lors de leurs funérailles.

11.10.4 Thérapies/Soins complémentaires

En raison des effets secondaires de la maladie ou du traitement par greffe de CSH, certaines thérapies complémentaires comme le massage, la manucure et la pédicure sont limitées ou impossibles pour le groupe de patients. Les thérapies complémentaires qui peuvent être utilisées par les patients sont abordées ci-dessous.

11.10.4.1 Aromathérapie

Avec l'utilisation de l'aromathérapie, le patient peut découvrir une large gamme d'arômes différents. Chaque arôme a sa propre utilisation. Certains apaiseront ou calmeront le patient, tandis que d'autres l'activeront. L'utilisation de

diffuseurs électriques dans la chambre du patient distribue les arômes.

11.10.4.2 Toucher thérapeutique

Le toucher thérapeutique est une technique qui aide les personnes à se détendre, à soulager leur douleur et à guérir plus rapidement. Elle est parfois appelée « imposition des mains » et repose sur des pratiques de guérison anciennes. On pense que le toucher thérapeutique favorise la guérison grâce à l'équilibre dans l'organisme.

11.10.4.3 Lampe à couleurs changeantes

La lampe à couleurs changeantes peut modifier la couleur de la pièce pour l'adapter à l'humeur du patient. Les patients peuvent modifier les couleurs à l'aide d'une télécommande, de sorte qu'ils peuvent alterner entre les différentes tonalités. Tout comme l'aromathérapie, les couleurs peuvent également influencer le bien-être des patients.

11.11 Soins de la peau (voir aussi Chap. 11 GVHD à propos des soins de la peau)

11.11.1 Introduction

Notre peau est importante à bien des égards. Grégoire (1999) a déclaré que la peau était la première ligne de défense contre les influences nocives de notre environnement. La peau empêche la surchauffe, le refroidissement ou le dessèchement. La peau a un sens du toucher, donc on peut sentir les choses, et aussi faire des actions complexes, par exemple, avec les mains et le visage. Notre peau nous est unique et définit qui nous sommes en tant que personne, nous rendant reconnaissables pour les personnes qui nous entourent ou nous identifiant à travers les empreintes digitales et les cicatrices.

La peau est constituée de trois couches :

- L'épiderme
- Le derme
- Le tissu conjonctif sous-cutané

Grégoire (1999) a écrit sur la pathologie et la physiologie des couches de la peau dans son livre. L'épiderme est la couche externe. Elle est essentiellement constituée de cellules cornées. Ces cellules sont constamment renouvelées

dans la couche inférieure de l'épiderme. Elles se multiplient par division. Les cellules cornées nouvellement formées se déplacent toujours peu à peu vers la surface de la peau parce qu'elles sont poussées vers le haut par la production continue de nouvelles cellules. Lorsque les cellules atteignent le sommet de l'épiderme, elles meurent. Notre peau formera une couche très forte (comme une armure) qui est difficile à pénétrer pour les agents pathogènes et qui, en outre, agit contre la déshydratation cutanée. Cette couche cornée morte est très épaisse sur certaines parties du corps, comme la plante des pieds et la paume des mains.

Il existe également d'autres cellules dans la couche inférieure de l'épiderme, entre les cellules cornées : les mélanocytes. Les cellules pigmentaires fabriquent de petits granules pigmentaires qu'elles transmettent aux cellules cornées pour placer le pigment comme un parapluie au-dessus de leur noyau central. Le matériel héréditaire vulnérable présent dans le noyau est protégé contre l'effet nocif des rayons ultraviolets dans la lumière du soleil.

Grégoire (1999) décrit le derme comme une solide construction à base de tissu conjonctif dont le contenu est très différent de celui de l'épiderme, se composant de quelques types de cellules. Le derme est également la partie la plus importante du système de défense active de la peau : par son intermédiaire, certains globules blancs jouent un rôle important. Les virus et les bactéries peuvent être reconnus et dirigés de façon inoffensive. Le derme assure également l'élasticité et la résistance à la traction de la peau. Lorsque la peau vieillit ou est endommagée par la lumière du soleil, son élasticité et sa résilience diminuent. Le derme n'est pas constamment renouvelé, comme c'est le cas avec l'épiderme. Les dommages causés au derme seront donc toujours visibles comme une cicatrice. Cependant, si seul l'épiderme est endommagé, il guérit complètement.

Le tissu conjonctif sous-cutané est la couche qui sépare la peau des muscles et des tendons de notre corps. Il comporte des vaisseaux sanguins (alimentation et apport en oxygène), des vaisseaux lymphatiques (drainage des déchets) et des nerfs (sensation de toucher, de flux, de température). L'apport sanguin est organisé de façon ingénieuse et régule précisément l'apport en nutriments et en oxygène au derme et aux couches inférieures de l'épiderme. Les vaisseaux sanguins de la peau jouent également un rôle important dans le contrôle de la température

du corps. La dilatation des vaisseaux sanguins permet d'acheminer de la chaleur supplémentaire vers l'extérieur et la vasoconstriction permet de réduire le dégagement de chaleur afin d'éviter toute perte d'énergie.

11.11.2 Peau et chimiothérapie

Lorsqu'un patient reçoit une chimiothérapie, des problèmes cutanés sont fréquents. La peau contient de nombreuses cellules à croissance rapide qui seront affectées par la chimiothérapie.

Les sujets de plainte possibles sont :

- Peau sèche et squameuse
- Éruption cutanée
- Décoloration plus rapide ou lésions cutanées dues au soleil
- Taches brunes et décoloration brune
- Taches blanches sans pigment
- Acné
- Rougeur
- Démangeaisons
- Hyper-/hypopigmentation

En général, après la fin de la chimiothérapie, la peau récupère rapidement.

Conseils de base pour les patients sous chimiothérapie (Erasmus MC [Guide de soins] 2009):

- L'utilisation de parfum ou de déodorant à bille, d'un après-rasage et de lames de rasoir n'est pas conseillée. À la suite du traitement, la peau peut devenir plus sensible à ces produits, ce qui peut entraîner une irritation ou des lésions. Lorsque cela se produit, le risque d'infection augmente. L'utilisation de gel douche, de shampooing et de lotion pour le corps est autorisée.
- Du maquillage peut être utilisé, tant que la peau et le lit unguéal peuvent être bien observés. Par exemple, le fard à paupières et le baume à lèvres non colorés sont autorisés, car ils couvrent une très petite partie de la peau et ne sont pas spécifiques. Le rouge à lèvres, la poudre et des produits similaires ne doivent pas être utilisés, car ils couvrent une plus grande surface de la peau, et les anomalies cutanées possibles peuvent être masquées.
- Il est recommandé de porter des pantoufles de bain et des vêtements amples. Les vêtements doivent être changés lorsqu'ils sont visiblement sales. Toutefois, en cas de fièvre (transpiration), de peau sèche (squames)

ou d'utilisation de crème, il est souhaitable de changer de tenue. Le linge peut être lavé dans un lave-linge normal, avec les vêtements d'autres personnes. Cependant, ils doivent être lavés à au moins 40 °C.

11.11.3 Réponse cutanée au traitement

Les changements cutanés dépendent du type de chimiothérapie auquel le patient est soumis. Par exemple, la peau est plus sèche et plus foncée (= problème de pigmentation) ou prend un aspect sombre ou grisâtre. De plus, les ongles peuvent changer de structure. Cela est dû aux effets de la chimiothérapie. Il est bon de conseiller au patient d'ajuster les soins quotidiens de la peau en fonction des changements qui se sont produits.

Vous pouvez conseiller le patient (Erasmus MC [Guide de soins] 2009) :

- Ne pas utiliser d'eau très chaude ou très froide pendant la douche ou le bain.
- Éviter les produits à base d'alcool. Ils dessèchent la peau.
- Ne pas utiliser de savon parfumé pendant la douche ou le bain. Un peu d'huile (d'amande) dans l'eau du bain peut aider à garder la peau lisse.
- Utiliser une lotion ou une crème corporelle hydratante, douce et non parfumée.

11.11.4 Peau et éruption cutanée

Si le patient souffre de démangeaisons, de desquamation, de crevasses et de brûlures, vous pouvez conseiller ce qui suit :

- Utiliser des crèmes et des pommades apaisantes et protectrices. Elles préservent la douceur de la peau et l'empêchent de sécher. Exemples de crèmes pour la peau non sèche : Crème Lanette et crème Cétomacrogol. Exemple pour une peau très sèche : Crème Vaseline Lanette.
- Ne pas traiter l'éruption cutanée avec des agents anti-acnéiques.

11.11.5 Peau et acné

La chimiothérapie peut provoquer de l'acné. Il s'agit d'un effet secondaire qui crée de l'incertitude chez nos patients. Vous pouvez donner les conseils suivants :

- Laisser la peau tranquille.
- Laver la peau avec de l'eau ni trop froide, ni trop chaude, et ne pas utiliser de savon. Ou utiliser un gel douche à pH neutre.
- Sécher soigneusement la peau avec la serviette.
- Ne pas gratter ou presser les boutons.
- Un dermatologue peut être en mesure de recommander un traitement topique spécifique.

11.11.6 Conseils sur les démangeaisons

Le traitement peut dessécher la peau, ce qui peut provoquer des démangeaisons ou une sensation de picotement qui peut être inconfortable. Vous pouvez donner les conseils suivants :

- Ne pas se gratter. Dites au patient de couper les ongles très courts et de les garder propres.
- Les démangeaisons s'aggravent parfois sous l'effet de la chaleur ou du contact avec les vêtements ou la literie.
- Utilisez une pommade fraîche ou de la poudre de menthol (sur les zones localisées) pour soulager les démangeaisons. Cela ne s'applique que si la peau n'est pas lésée.

11.11.7 Peau et risques de saignement et d'infections

La chimiothérapie peut (temporairement) augmenter le risque d'infection et de saignement. Observer le patient pour déceler d'éventuelles plaies, ampoules ou décolorations. En cas de rougeur soudaine de la peau ou d'apparition de cloques, contactez le médecin traitant. Il est recommandé d'être plus attentif au soin de la peau.

11.11.8 Peau et soleil

Conseillez au patient de faire preuve de prudence lors de l'exposition au soleil et encouragez l'application d'un écran solaire à indice de protection élevé (30 à 50). Le patient doit être prudent en cas d'exposition directe au soleil, mais aussi lorsqu'il est à l'ombre en raison de la lumière réfléchiée. Pendant les périodes où les patients reçoivent une chimiothérapie, ils peuvent se promener ou travailler dans le jardin, mais il leur est recommandé de ne pas prendre de bain de soleil. Ils doivent éviter le soleil entre 12 et 15 heures. La chimiothérapie peut

entraîner la perte et la diminution de la densité des cheveux sur le cuir chevelu. Le cuir chevelu est plus à risque de coups de soleil. Après la chimiothérapie, le soleil peut provoquer une décoloration plus importante de la peau. Nos patients doivent toujours protéger leur peau. Il est recommandé de porter un chapeau (de soleil) ou une casquette et de couvrir les bras. L'utilisation d'un écran solaire avec un facteur de protection de 30 ou plus est extrêmement importante.

11.12 Sortie d'hospitalisation

Lorsqu'un patient quitte l'hôpital après une greffe de CSH, il est souvent confronté à une période d'anxiété. Le patient quitte alors un environnement « sûr » entouré de médecins et d'infirmières. Certains patients estiment qu'ils ne font pas confiance à leur propre corps pour leur signaler qu'ils ne vont pas bien.

Il est conseillé d'informer le patient sur les aspects généraux/règles de vie afin qu'il puisse reprendre sa routine quotidienne à la maison : tâches ménagères ou événements sociaux.

11.12.1 École, études et travail

- Lorsque les patients ne sont plus neutropéniques et que leur condition physique le permet, ils peuvent lentement reprendre leurs études ou leurs activités.

11.12.2 Travail domestique

- Les patients peuvent reprendre progressivement les tâches ménagères. Pour la plupart des patients, un travail à temps complet est trop lourd. Demandez-leur de commencer doucement. Il peut être très stimulant pour les patients de se sentir de nouveau « utiles ».
- Si le patient est neutropénique, il faut lui déconseiller de nettoyer les lieux d'habitation des animaux domestiques (cages à oiseaux, panier pour chiens, etc.). La litière du chat et les cages à oiseaux peuvent aisément transmettre des germes (toxoplasmose). Si personne d'autre ne peut prendre en charge cette tâche, recommandez au patient de nettoyer l'abri pour animaux avec des gants (ménagers).
- Le patient peut jardiner, mais il est conseillé d'éviter tout contact avec le sable et/ou la terre à mains nues (toxoplasmose) et de ne pas

déplacer les feuilles et les débris, qui peuvent libérer des spores fongiques. Conseillez-lui d'utiliser des outils de jardinage et de porter des gants (ménagers).

- Des fleurs et des plantes fraîches peuvent rester dans la maison, mais conseillez au patient de changer régulièrement l'eau des fleurs.

11.12.3 Activités sociales

- Si les patients souhaitent faire des voyages, partir en vacances ou aller camper, il leur est conseillé d'en parler avec leur médecin traitant. Cela est particulièrement important si le patient souhaite aller à l'étranger après une greffe de CSH. Il doit tenir compte des conditions d'hygiène ou des vaccinations qui peuvent être nécessaires dans le pays de destination.
- Le patient doit éviter les visites de parents et/ou amis malades (contagieux) jusqu'à ce qu'il sorte de la phase leucopathique et tant qu'il est immunodéprimé.

11.12.4 Conduite

- Le patient doit consulter son médecin traitant pour savoir quand il peut reprendre la conduite. Certains médicaments ou la présence d'une anémie peuvent affecter la capacité à se concentrer, ce qui rend la conduite dangereuse.

11.12.5 Activités sportives

- Donnez au patient des informations sur le renforcement de sa force et sa condition physique. Certains programmes de rééducation peuvent être administrés dans le lieu de vie du patient. Le patient peut également demander des informations à un kinésithérapeute local pour améliorer sa condition physique.

11.13 Réadmissions à l'hôpital

Les patients ne sont souvent pas sûrs des règles de vie et de leur état physique pendant et après la greffe de CSH. Il est important que les patients en centre ambulatoire reçoivent des informations claires pour qu'ils sachent quand reprendre certaines activités de leur vie sociale et du quotidien. Il est important de leur donner des informations complètes sur les règles de vie à suivre afin qu'ils

puissent devenir indépendants plus rapidement après cette période de traitement intensif.

À domicile, des effets secondaires ou des problèmes peuvent survenir après une greffe de CSH. En ce cas, le patient doit contacter l'hôpital ou le médecin traitant. Dans de nombreux centres de greffe de CSH, les procédures d'appel d'urgence sont bien établies. Le patient doit en être conscient. Selon Erasmus MC (2009) Zorggids (guide de soin), il convient de prendre contact dans les cas suivants.

11.13.1 Plaintes urgentes

Après une greffe de CSH, il faut prendre immédiatement contact (pendant ou en dehors des heures ouvrables) pour les sujets de plainte suivants :

- Fièvre (température supérieure à 38,5 °C)
- Sueurs froides
- Sang dans les selles ou les urines
- Saignements de nez
- Hématomes ou bleus sans coup
- Difficulté à bouger les bras et/ou les jambes
- Essoufflement soudain
- Vomissements persistants et constants
- Diarrhée persistante
- Éruption cutanée soudaine/nouvelle

11.13.2 Sujets de plainte

Après la greffe de CSH, le patient doit prendre contact (pendant les heures ouvrables) dans les cas suivants :

- Aucune selle pendant plus de 3 jours
- Symptômes d'anémie, tels qu'une fatigue sévère ou des étourdissements
- Douleur dans la bouche
- Difficulté et douleur à la déglutition
- Sensation de douleur et de brûlure pendant la miction
- Brûlure oculaire et/ou yeux douloureux
- Apport de liquides insuffisant ou quantité d'urine insuffisante

11.14 Considérations pédiatriques

Les progrès en matière de traitement et l'amélioration du pronostic entraînent une

augmentation du nombre d'enfants et de familles vivant avec le cancer infantile. L'augmentation des taux de survie se fait au prix d'associations agressives de chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie, chacune pouvant être associée à des effets indésirables et des difficultés psychosociales pour les familles (Meyler et al. 2010).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut affecter les enfants et leurs familles, induisant une dépression, un sentiment d'anxiété, des symptômes d'épuisement et de stress post-traumatique, ou bien encore une croissance post-traumatique (CPT) avec un sentiment de grande force intérieure, des relations plus étroites avec les parents et les amis, et une plus grande appréciation de la vie, autant de facteurs qui pourraient stimuler un sentiment général de croissance (Riva et al. 2014). De plus, les traitements peuvent entraîner des effets physiques tardifs qui peuvent également avoir des conséquences psychosociales pour le patient et la famille longtemps après la fin du traitement (Meyler et al. 2010).

Il est important de comprendre l'impact général du cancer de l'enfant sur les familles, par exemple l'impact émotionnel, les impacts spécifiques pour chacun des membres de la famille rapprochée et élargie, et la perturbation de la vie de famille. L'impact de la maladie sur la vie sociale et les réseaux de la famille et les implications sociales pour les familles doivent être pris en considération (Meyler et al. 2010).

Il existe de nombreuses interventions psychologiques spécifiques pour aider les enfants à gérer le traitement du cancer. Comme mentionné par Weinstein et Henrich (2013) dans leur recherche, les interventions auxquelles il est principalement fait recours pour aider les enfants avant qu'ils ne fassent l'objet d'une procédure douloureuse ou anxiogène visent à éduquer les enfants en leur expliquant la procédure, ou à leur apporter un soutien émotionnel en les écoutant et en répondant à leurs craintes et à leurs inquiétudes, ou en leur tenant la main ; elles visent à distraire les enfants à travers des formes passives de diversion comme la musique, la télévision, et les livres, ou encore à travers des formes actives telles que le jeu, le récit, le chant, ou encore en faisant des bulles. Weinstein et Henrich (2013) expliquent que les stratégies les moins fréquemment signalées par les infirmières étaient les exercices de respiration pour détendre l'enfant, le recours à des livres, des

cassettes et des vidéos pour les éduquer sur leur traitement, et l'hypnose. Toutes ces interventions psychologiques contribuent efficacement à réduire la douleur et l'anxiété et à améliorer le degré d'acceptation des traitements médicaux (Weinstein et Henrich 2013).

Weinstein et Henrich (2013) ont également indiqué que l'un des principaux avantages de ces interventions psychologiques était que les enfants passaient d'un état passif et impuissant de douleur et d'anxiété à un état de contrôle et d'autonomisation avec une attitude active d'adaptation à la vie. À travers ces interventions, l'enfant est considéré comme un participant actif aux soins qui lui sont prodigués. En préparant psychologiquement les enfants aux interventions médicales et en leur enseignant des stratégies pour faire face, le personnel infirmier peut contribuer à réduire le risque de développer des comportements inadaptés et des psychopathologies. (Meyler et al. 2010) indiquent que les médecins et le personnel infirmier travaillant en oncologie pédiatrique sont dans une position unique pour identifier et gérer les problèmes psychosociaux pendant l'enfance.

Pour prévenir les sentiments d'isolement et d'impuissance, les droits des enfants à l'hôpital (EACH 2016) insistent sur l'idée que des mesures doivent être prises pour atténuer le stress physique et émotionnel. Le personnel doit éviter ou réduire les situations ou les actions décrites par l'enfant comme stressantes. Il doit apprendre à reconnaître et à agir en fonction des craintes ou des préoccupations de l'enfant et des familles, qu'elles soient ou non explicitement exprimées. Pour atténuer le stress émotionnel, l'enfant et la famille doivent recevoir un soutien émotionnel.

Il est important de travailler avec des membres de l'équipe pluridisciplinaire, tels que des kinésithérapeutes, des psychologues et des assistants sociaux qui peuvent tous apporter un soutien psychologique à l'enfant et à sa famille (Weinstein et Henrich 2013). Il convient de proposer des contacts avec les services sociaux, les psychologues et les professionnels des soins de santé thérapeutiques, ainsi qu'un soutien ou des conseils religieux si la demande en est faite, en tenant compte du contexte culturel de la famille et des contacts avec les groupes d'entraide, les groupes de soutien pertinents et les organisations de patients ou de consommateurs (EACH 2016).

Pour les enfants, il est important d'essayer de rendre la vie dans les hôpitaux aussi proche que possible de la vie normale. Dans ce cadre,

l'école est un élément important pour les enfants d'âge scolaire. L'école est également une partie importante de la vie des adolescents et des jeunes adultes, et le fait de recevoir un diagnostic de cancer dans l'enfance peut affecter leur perception de l'école. Le cancer et son traitement ont un impact négatif sur la santé mentale et physique et ils entraînent souvent une augmentation du nombre d'absences. En outre, les traitements par radiothérapie et chimiothérapie, en particulier chez les patients diagnostiqués avec une tumeur du système nerveux central (SNC), peuvent affecter de manière significative la fonction neurocognitive et les niveaux d'éducation (Winterling et al. 2015).

Les résultats des études de Winterling et al. (2015) montrent que les survivants semblent atteindre des niveaux d'éducation comparables à ceux des groupes témoins, bien que certaines études indiquent que les survivants redoublent plus souvent et reçoivent plus de soutien scolaire.

De plus, l'inquiétude de manquer l'école est une grande préoccupation pour les adolescents qui commencent une chimiothérapie.

Références

- Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e146–53.
- Agulnik A, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz R, Hernandez C, Juárez Tobias S, de Jesus Loeza J, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Graetz DE. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. PMID: 35262714; PMCID: PMC8908074.
- Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux J, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology. *Units Laboratoire de Parasitologie-Mycologie 1 and Service de Diététique*, September 2000; 2014.
- Braamse AMJ. Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Amsterdam: Ipskamp Drukkers Enschede; 2015.
- Coolbrandt A. Moed houden en moed verliezen: een kwalitatief onderzoek bij stamceltransplantatiepatiënten. Masterthese; 2005.
- Coyle MA. Transfer anxiety: preparing to leave intensive care. *Intensive Crit Care Nurs*. 2001;17:138–43.

- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006145.
- Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33(1):34–47. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(07\)33005-5](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(07)33005-5). PMID: 17283940.
- Deweirdt N, Vincke J. Patiënten door het ergste heen helpen. *Een onderzoek naar de ondersteuning van hematologische verpleegkundigen aan stamceltransplantatie- en acute myeloïde leukemiepatiënten.* Gent: Universiteit Gent; 2008.
- EACH and The European Association for Children in Hospital. EACH Charter & Annotations 2016. <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>.
- Elia M. THE ‘MUST’ REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility; 2003. must-report.pdf (bapen.org.uk).
- Erasmus MC Zorggids (Care guide). Hematology intended for patients with hematologic disease, including acute and chronic leukemia, (non) Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. 2nd ed. Team Patient Communication; 2009.
- Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Startpagina Bloedtransfusie beleid; 2022.
- Grégoire L. Inleiding anatomie/fysiologie van de mens. *Integraal.* 1999;2:232–45.
- Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3936-9>. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080920; PMCID: PMC5847067.
- Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MRK, Hincks A, Fisher J, Salmon P. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychol Med.* 2011;41(7):1429–36.
- Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. Hematologie. *Bohn Stafleu van Loghum.* 2013;2:156, 158, 245, 248–9, 253–5.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3830–42.
- Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzoc AD, Deurenbergd P, Eliae M, Gomezf JM, Heitmann BL, Kent-Smithh L, Melchiori J-C, Pirlich M, Scharfetterk H, Scholsl AMWJ, Pichardm C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226–43.
- Lee J, Jung Y, Jung Kim H, Koh Y, Lim C, Hong S, Won HJ. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO₂/FiO₂ score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1477–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.438>.
- Lo L, Rotteau L, Shojania K. Can SBAR be implemented with high fidelity and does it improve communication between healthcare workers? A systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(12):e055247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055247>.
- LODHS National consultation dieticians hematology and stem cell transplantation, hygienic food with a weakened immune system - Nutrition and Cancer Info. 2020 hygienic food directive.
- Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the modified early warning score. *J Crit Care.* 2012;4:424.e7–13.
- Lueck C, Stadler M, Koencke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutel G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>.
- Meyler E, Guerin S, Kiernan G, Breatnach F. Review of family-based psychosocial interventions for childhood cancer. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(10):1116–32. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq032>. Epub 2010 May 5. PMID: 20444851.
- Morgan R, Lloyd-Williams F, Wright M, Morgan-Warren RJ. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. 1997. <https://www.scienceopen.com/document?vid=28251d22-8476-40a6-916d-1a34796816e4>.
- Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs.* 2015;41(4):165–74.
- NCCN. 2002. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf.
- Netters FJS, Huls G, Tichelaar YIGV, Reyners AKL, Kluin-Nelemans JC, Zijlstra JG. Evidente toename in overleving van hematologische patiënten opgenomen op de intensive care. *Nederlands tijdschrift voor hematologie.* 2010;8:339–44.
- Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjöden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer.* 2001;37(3):376–84.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035927.
- Özlem F, Sümeyye A. Development and validation of the oral mucositis risk assessment scale in hematology. *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(3):151159.
- Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Fermand JP, Schlemmer B, Azoulay E. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:512–8.
- Porchet F. *Interdisciplinary communication.* Berlin: Springer; 2006.
- Lieshout RV, Tick LW, Laat DD, Custers S, Dekker IM, Douma MD, Kalter D, Kranenburg S, Lee DVD, Rhooen-Bruijnzeel P, Schlösser I, Somer M, Tilborg

- CJV, Visser WK, Schouten HC, Beijer S. Adherence to guidelines on nutrition support during intensive treatment of acute myeloid leukemia patients: A nationwide comparison. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;39:242–50.
- Riesenberg LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual*. 2009;24(3):196–204. <https://doi.org/10.1177/1062860609332512>. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269930.
- Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, Toporski J, Winiarski J, Norberg A. Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*. 2014;23(11):1307–13.
- Saillard C, Bliaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1050–61.
- Sanquin. 2016. https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin_jaarverslag_2016.pdf.
- Sonbol M, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, Murad M, Khera N. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):425–33.
- Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):87–100.
- Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):185–94.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2447–60.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM*. 2001;94:521–6.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3746–51.
- Tripnet. Trip, hemo- en biovigilantie. 2017. www.tripnet.nl.
- Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo, Paul Deurenberg, Marinos Elia, José Manuel Gómez, Berit Lilienthal Heitmann, Luisa Kent-Smith, Jean-Claude Melchior, Matthias Pirlich, Hermann Scharfetter, Annemie M.W.J. Schols, Claude Pichard, Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1226–43.
- Vademecum. 2020. <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/transfusiebeleid/transfusiereacties/soorttransfusiereacties>.
- van Sebille Y, Stansborough R, Wardill H, Bateman H, Gibson R, Keefe D. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(11):50.
- Ven van der M, Silderhuis VM, Brouwer RM. Patiënten met een hematologische maligniteit op de Intensive Care. *Ned tijdschrift Geneeskunde*. 2009;153:A582.
- Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(6):726–31.
- Winterling J, Jervaeus A, Sandeberg Af M, Johansson E, Wettergren L. Perceptions of school among childhood cancer survivors: a comparison with peers. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015;32:201–8. <https://doi.org/10.1177/1043454214563405>.
- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):321–9.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, Bohus M. Physical exercise training versus relaxation in allogeneic stem cell transplantation (PETRA study) - rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2015;15:619.
- World Health Organization (WHO). 2017. http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

12

John Murray, Jacqui Stringer, et Daphna Hutt

Résumé

La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) dans ses formes aiguë et chronique est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique et elle touche environ 30 à 40 % des patients. L'objectif reste la prévention et l'introduction récente du cyclophosphamide post-greffe dans le cadre de greffes haplo-identiques ouvre de nouvelles perspectives. Le diagnostic de GvHD est compliqué et sa classification et sa stadification varient en fonction de l'outil et du centre de greffe impliqués. Pour la majorité des patients qui vont développer une GvHD, les corticoïdes restent le traitement de première intention des formes aiguë et chronique de la maladie. Les patients réfractaires aux corticoïdes systémiques disposent d'une multitude d'options de deuxième et troisième intention. Aucune approche de traitement standard n'est encore globalement convenue du fait du peu d'éléments de preuve, les études randomisées étant limitées et de petite taille. Cependant, les récents essais REACH (Zeiser et al. *N Engl J Med.* 382(19) :1800–10, 2020 ; Zeiser et al. *N Engl J Med.* 385(3) :228–38, 2021) et ROCKstar (Cutler et al. *Blood.* 38(22) :2278–89, 2021) ont apporté aux cliniciens de nouvelles armes en termes de traitements efficaces. Les soins

de support sont essentiels et l'infirmière est au centre de la prise en charge et a la meilleure position pour accompagner et guider le patient et sa famille tout au long du vécu de cette complication si souvent à long terme.

Mots-clés

Maladie aiguë du greffon contre l'hôte ·
Maladie chronique du greffon contre l'hôte

12.1 Qu'est-ce que la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ?

12.1.1 Définitions

La *maladie aiguë du greffon contre l'hôte* (aGvHD) est une réaction des cellules immunitaires du donneur contre les tissus de l'hôte. Les trois principaux tissus touchés par la GvHD aiguë sont la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal (Zeiser 2019).

La *maladie chronique du greffon contre l'hôte* (cGvHD) est un syndrome aux caractéristiques cliniques variables ressemblant à des troubles auto-immuns et autres troubles immunologiques. Les manifestations de la GvHD chronique peuvent être limitées à un seul organe ou site, ou elles peuvent être généralisées, avec un impact profond sur la qualité de vie (Jagasia et al. 2015).

J. Murray (✉) · J. Stringer
The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, School of Medical Sciences, Manchester, Royaume-Uni
e-mail : j.murray10@nhs.net ; jacqui.stringer3@nhs.net

D. Hutt
Service d'hématologie-oncologie pédiatrique et de GMO, Hôpital pédiatrique Edmond and Lily Safra, Centre médical Sheba, Tel-Hashomer, Israël
e-mail : dhutt@sheba.health.gov.il

12.2 Contexte de la GvHD

Le *New England Journal of Medicine* mentionne la ré-injection de moelle osseuse chez des patients par E. D. Thomas et ses collègues en 1957, après une radiothérapie ou une chimiothérapie. Des études précliniques menées chez l'animal ont révélé que la greffe de splénocytes provenant de souches de donneurs non oncogènes a facilité la récupération hématopoïétique, mais a entraîné une maladie

grave caractérisée par une anorexie, une réduction du poids, de la diarrhée, des poils ébouriffés et, éventuellement, la mort. À l'époque classée comme maladie « secondaire » ou « maladie des avortons », cette maladie est devenue plus tard connue sous le nom de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Il était clair que l'effet ne résultait pas des traitements de conditionnement, mais était associé à un syndrome à médiation immunitaire (Wolff et al. 2012).

La GvHD, qu'elle soit aiguë ou chronique, est la principale cause de mortalité sans rechute et elle est associée à une morbidité élevée qui affecte de plus en plus la qualité de vie (Gooptu et Antin 2021). Cependant, le succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique dépend des effets simultanés du greffon contre la tumeur (GvT). La frontière avec l'aGvHD est mince. Les symptômes et les effets secondaires peuvent être désagréables et parfois nocifs et, dans les cas graves, engager le pronostic vital. Cependant, il est bien établi qu'un certain niveau de aGvHD est bénéfique. Il a été observé que les taux de rechute après l'allogreffe étaient les plus faibles chez les patients présentant une aGvHD par rapport à ceux qui n'en présentaient pas (Baron et al. 2012). Par conséquent, les stratégies immunosuppressives à grande échelle sont moins attrayantes, car elles peuvent atténuer le bénéfice des effets GvT. La rechute représente une proportion significative des échecs de traitement après une greffe de CSH ; les stratégies de prévention de la GvHD ayant un impact minimal sur les effets GvT représentent donc le graal en termes de greffe (Magenau et Reddy 2014). L'introduction du cyclophosphamide post-greffe pourrait bien constituer une étape vers une meilleure prophylaxie et une meilleure prévention de la GvHD dans plusieurs protocoles (Gooptu et Antin 2021).

Historiquement, la GvHD est dite « aiguë » lorsqu'elle survient avant le jour 100 et « chronique » à tout moment après le jour 100. Cependant, il a été reconnu depuis qu'un « chevauchement » entre les deux types était parfois possible : les signes et les symptômes aident donc à établir un diagnostic. La peau est l'organe le plus fréquemment touché, suivie du tractus gastro-intestinal (GI), puis du foie. En général, une éruption cutanée apparaît souvent, mais pas toujours, d'abord sur la peau de la paume des mains et de la plante des pieds. Elle peut ensuite se propager rapidement au reste du corps. Les symptômes GI et hépatiques de la GvHD tels

que nausées, vomissements, diarrhée, enzymes hépatiques anormales et jaunisse sont similaires dans les formes aiguës et chroniques de la GvHD.

Selon le consensus du NIH de 2014, l'aGvHD comprend l'aGvHD classique (éruption érythémateuse maculo-papuleuse, symptômes gastro-intestinaux ou hépatite cholestatique), survenant dans les 100 jours suivant la greffe de CSH ou l'injection de lymphocytes du donneur. La catégorie élargie de l'aGvHD inclut également l'aGvHD persistante, récurrente ou tardive, survenant plus de 100 jours après la greffe ou l'injection de lymphocytes du donneur. La présence d'une GvHD sans manifestations diagnostiques ou caractéristiques de la cGvHD définit la catégorie élargie de l'aGvHD (Vigorito et al. 2009 ; Jagasia et al. 2015).

12.3 GvHD aiguë

Aperçu : l'aGvHD survient après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Il s'agit d'une réaction des cellules immunitaires du donneur contre les tissus hôtes et représente une cause majeure de morbidité et de mortalité (Greinix 2008). Une chimiothérapie à haute dose +/- radiothérapie provoque des lésions cellulaires, ce qui entraîne un processus inflammatoire ; les lymphocytes T activés du donneur interagissent avec les cellules épithéliales de l'hôte. Environ 35 à 50 % des patients recevant une greffe de CSH développeront une aGvHD (Dignan et al. 2012). Plusieurs facteurs peuvent influencer le développement de l'aGvHD : la source des cellules souches, l'âge du patient, le schéma de conditionnement pré-greffe et la prophylaxie de la GvHD utilisée. Toutes les aGvHD peuvent être associées à une fièvre avec culture négative. Des biopsies de la peau et du tissu gastro-intestinal (plus rarement du foie) sont souvent obtenues, bien que le diagnostic de aGvHD soit régulièrement posé sur la base des signes et symptômes cliniques. Une biopsie est utile pour aider à faire la distinction avec d'autres diagnostics proches de la GvHD, comme une infection virale (hépatite, colite) ou une réaction médicamenteuse (provoquant une éruption cutanée). Les critères modifiés de Glucksberg-Seattle (Przepiorka et al. 1995), le Registre international de greffe de moelle osseuse (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) (Rowlings et al. 1997) et les critères du Mount Sinai aGvHD International Consortium (MAGIC) (Harris et

al. 2016) sont largement utilisés et accordent un stade et un grade (grade 0 à IV) pour chaque organe avec son degré d'implication. Le manque de standardisation de la classification a entraîné des difficultés à comparer les groupes de patients dans différents centres.

12.4 Physiopathologie de la GvHD

Dans les années 60, Billingham (1966) a proposé trois principes centraux au développement de la GvHD. Il s'agit de :

1. la présence de cellules immunocompétentes provenant du donneur ;
2. l'incapacité du receveur à rejeter les cellules du donneur ;
3. les différences d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur.

Il est désormais reconnu que les lymphocytes T du donneur jouent un rôle central dans la médiation de la GvHD à la suite d'interactions avec les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) activées de l'hôte et du donneur. Un réseau complexe de cytokines, chimiokines, récepteurs cellulaires et sous-ensembles de cellules immunitaires module ensuite les interactions entre lymphocytes T et les CPA, ce qui entraîne le déclenchement et le maintien de la GvHD (Magenau et Reddy 2014).

Le processus en trois phases pour l'aGvHD se compose des phases suivantes :

Lésions tissulaires initiales dues au traitement de conditionnement



Activation des CPA de l'hôte



Activation, puis prolifération des lymphocytes T du donneur

Enfin, des cytokines inflammatoires sont libérées, telles que l'interleukine-1 et le facteur de nécrose tissulaire alpha, qui produisent une nécrose tissulaire.

La GvHD aiguë est en partie modulée par la présence de cellules capables d'inhiber les réponses immunitaires, notamment les

lymphocytes T régulateurs (Magenau et Reddy 2014) (Fig. 12.1).

La prévention et le traitement de l'aGvHD tentent de perturber le cycle physiopathologique en trois étapes. La plupart des alternatives thérapeutiques actuelles de l'aGvHD affectent plus d'un événement dans ce cycle par le biais de mécanismes immunosuppresseurs et anti-inflammatoires relativement non spécifiques (Greinix 2008).

Le conditionnement à intensité réduite contiendra généralement des médicaments qui épuisent les lymphocytes T, comme Campath-1H ou ATG. Cela réduit le risque initial de l'aGvHD, mais augmente le risque de complications infectieuses telles que le CMV, et également le risque d'aGvHD tardive et de cGvHD. Jusqu'à 50 % des patients développeront une aGvHD malgré la prophylaxie (Mohty et al. 2020).

12.4.1 Facteurs de risque

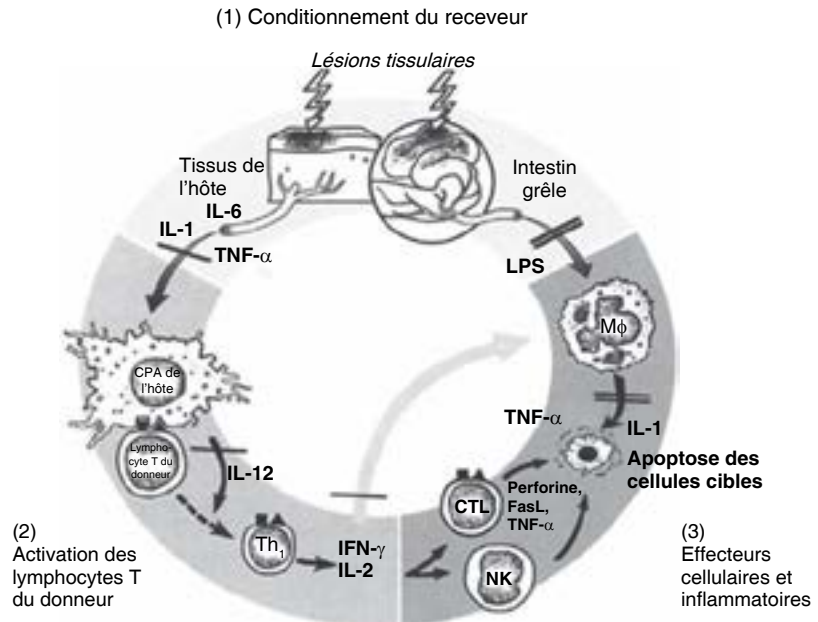
Les facteurs qui peuvent augmenter la probabilité d'une aGvHD comprennent un donneur/receveur plus âgé, la différence de sexe, plus particulièrement un donneur de sexe féminin multipare à un receveur de sexe masculin. En outre, l'intensité du conditionnement semble être corrélée à une incidence accrue ad'GvHD. Cet effet peut survenir en raison de lésions tissulaires plus importantes dues au conditionnement prédisposant ces tissus à une inflammation plus importante des cellules alloréactives. Des doses plus élevées d'irradiation entraînent également plus de GvHD. De même, l'utilisation plus récente de conditionnements non myéloablatifs a permis de réduire l'incidence de l'aGvHD dans certaines études (Jacobssohn et Vogelsang 2007).

12.4.2 Signes et symptômes de l'aGvHD

12.4.2.1 Peau

La GvHD aiguë peut provoquer une éruption cutanée généralement plate et rouge qui, souvent, survient d'abord sur les mains, les pieds, autour des oreilles et dans la partie supérieure du thorax. Elle peut ensuite se propager rapidement pour couvrir tout le corps. Elle est souvent, mais pas toujours, prurigineuse et douloureuse et peut ressembler à un coup de soleil. Une biopsie peut être réalisée, mais elle n'est pas toujours diagnostique. À l'examen, les caractéristiques

Fig. 12.1 Les trois phases de la GvHD aiguë, telles que décrites par Ferrara et ses collègues (d'après Hill & Ferrara 2000. Reproduction autorisée)



peuvent inclure l'apoptose à la base de la couche de Malpighi, la dyskératose, l'exocytose des lymphocytes, des lymphocytes satellites adjacents aux kératinocytes épidermiques dyskératosiques et l'infiltration lymphocytaire périvasculaire dans le derme (Ferrara et Deeg 1991).

12.4.2.2 Signes et symptômes gastro-intestinaux

Les signes et symptômes comprennent une perte de poids, une gêne et une douleur à l'estomac, des nausées, des vomissements et une diarrhée. La diarrhée peut être abondante avec des sécrétions et peut également entraîner des saignements dus à une ulcération de la muqueuse. Les effets des traitements à haute dose et de l'infection doivent être exclus. La biopsie dans ce groupe de patients est plus informative et peut montrer des corps apoptotiques à la base des cryptes, une ulcération des cryptes et un aplatissement de l'épithélium de surface (Dignan et al. 2012).

12.4.2.3 Foie

La jaunisse due à une hyperbilirubinémie est la principale caractéristique de la GvHD hépatique avancée avec un profil cholestatique d'élévation de la bilirubine conjuguée, de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), et elle peut être associée à un prurit. Il existe un large éventail de diagnostics différentiels qu'il convient d'envisager et d'exclure, tels qu'une maladie veino-occlusive, une toxicité médicamenteuse et

une infection. Il est souvent extrêmement difficile de réaliser une biopsie en raison du risque accru d'hémorragie, mais, si une biopsie est prélevée, l'histologie montre une endothéliosite, une infiltration lymphocytaire des zones portales, une péricolangite et une destruction des canaux biliaires (Dignan et al. 2012).

12.4.3 Classification de la GvHD aiguë : Grades I à IV

La GvHD aiguë entraîne une mortalité liée à la greffe (TRM) significative, les grades 0-I (légers) ayant une TRM d'environ 28 % et les grades II, III et IV (très sévères) une TRM de 43 %, 68 % et 92 %, respectivement (Greinix 2008).

12.4.4 Prévention de la GvHD

Prophylaxie : la prophylaxie de la GvHD pour l'allogreffe à pleine intensité est basée sur les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) en association avec le méthotrexate (MTX) en traitement de courte durée (Goopu et Antin 2021). Elle agit en interférant avec l'activation du gène de l'interleukine-2 (IL-2) dépendante du calcium et avec le métabolisme de novo de la purine, respectivement. L'ICN et le MTX agissent en synergie pour inhiber de manière non sélective l'activation et la prolifération des lymphocytes. Comparé à tout traitement en monothérapie, l'association de ciclosporine et de MTX ou

de tacrolimus et de MTX en prophylaxie de l'aGvHD s'est avérée supérieure (Greinix 2008).

12.4.5 Médicaments prophylactiques contre la GvHD

Les médicaments standards utilisés dans la communauté de la greffe sont énumérés ci-dessous.

La *ciclosporine (CsA)* est administrée en perfusion intra-veineuse, généralement 1 à 2 jours avant la ré-injection de CSH, afin de charger la circulation sanguine. Elle est ensuite donnée per os lorsque le patient peut à nouveau tolérer les comprimés. La ciclosporine se lie à la cyclophiline et empêche la génération du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT), qui est un facteur nucléaire de l'initiation de la transcription génétique des lymphokines, y compris l'interleukine-2 et l'interféron gamma. Cette action entraîne la suppression de la production de cytokines et l'inhibition ultérieure de l'activation des lymphocytes T (Greinix 2008).

Le *méthotrexate (MTX)* est un agent antiprolifératif administré par voie intraveineuse les jours 1, 3, 6 et 11 après la greffe de CSH pour les patients recevant une greffe à pleine intensité. Il empêche la division et l'expansion clonale des lymphocytes T. Il est important de recevoir les quatre doses, mais une mucite sévère (grade IV) interdit souvent l'administration de la quatrième et dernière dose et celle-ci est administrée à la discrétion du clinicien.

Le *mycophénolate mofétil (MMF)*, utilisé principalement dans les schémas de conditionnement de greffe à intensité réduite, est un anti-métabolite qui entraîne une inhibition réversible non compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il en résulte une inhibition sélective des lymphocytes, de la synthèse des purines et de la prolifération. Les patients présentent moins de mucite que ceux sous méthotrexate, et une récupération plus rapide des neutrophiles (Greinix 2008).

Le *tacrolimus* se lie à la protéine 12 du FK506, une protéine différente de celle utilisée par la CsA, mais leur voie commune finale est identique (Greinix 2008).

Le *sirolimus* est un antibiotique macrolide naturel qui exerce son effet immunosuppresseur en inhibant les voies de signalisation médiées par les cytokines des lymphocytes T et B en bloquant le mTOR et en inhibant spécifiquement la progression des cellules de la phase G1 à la

phase S. L'avantage est que le sirolimus a un profil de toxicité complètement différent de celui des inhibiteurs de la calcineurine et peut être utilisé en association avec ceux-ci (Dignan et al. 2012).

Le *campath-1H* ou *l'alemtuzumab* est administré à diverses doses entre 30 et 90 mg et dépend de la source des cellules et du degré de mismatch entre le donneur et le receveur. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé non conjugué qui cible l'antigène CD52 sur les lymphocytes T et B ainsi que sur les monocytes, les macrophages, les éosinophiles et les cellules dendritiques. L'inconvénient majeur de ce médicament est l'augmentation des infections dues à la prolongation de la lymphopénie. Les réactivations de CMV et les infections à CMV sont particulièrement problématiques dans cette cohorte de patients, et nécessitent une stricte surveillance (Dignan et al. 2012).

La *globuline anti-thymocytes (ATG)* diminue les lymphocytes T et entraîne également des infections virales. Les réactivations du virus d'Epstein-Barr (EBV) peuvent être problématiques et entraîner un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

Le *cyclophosphamide post-greffe (PT-Cy)* est utilisé dans les greffes haplo-identiques et permet la réalisation de greffe mismatch, en traitant à la fois le rejet de l'hôte et la GvHD.

L'abatacept est une protéine de fusion qui inhibe sélectivement la co-stimulation des lymphocytes T et est efficace en prophylaxie de l'aGvHD (Ngwube et al. 2020).

12.4.5.1 Traitement initial de la GvHD aiguë

Malgré toutes les avancées récentes dans la compréhension et le traitement de la GvHD, les corticoïdes restent le meilleur traitement de première intention. Le mécanisme d'action des corticoïdes pour l'aGvHD n'est pas clair, mais il est très probablement lié à la suppression des cytokines, par exemple à la prévention de la synthèse de l'interleukine-1 par les cellules présentatrices d'antigènes et les activités lymphocytaires (Greinix 2008).

Grade I : ne devrait pas nécessiter de traitement systémique. Si les taux de CsA sont optimisés, des corticoïdes topiques associés à un émoullient peuvent être introduits avec un antihistaminique pour la démangeaison de la peau.

Grade II : tout ce qui est de grade II ou supérieur est susceptible de nécessiter un traitement

systémique. Si le patient progresse du grade I au grade II après l'optimisation de l'ICN et un traitement topique, des corticoïdes systémiques sont indiqués. Les patients présentant des signes de grade II doivent commencer à prendre des corticoïdes systémiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires, et les recommandations locales doivent être suivies pour la posologie. Certains patients présentant des symptômes GI peuvent bénéficier du budésonide comme traitement d'épargne stéroïdienne, car il est considéré comme un traitement non absorbable.

Grades III et IV : nécessitent un traitement par corticoïdes systémiques. Si les symptômes gastro-intestinaux sont la caractéristique principale, les corticoïdes doivent être administrés par voie intraveineuse pour prévenir les problèmes d'absorption dus aux vomissements, à la diarrhée et à une muqueuse anormale.

Les corticoïdes sont un traitement efficace chez environ 40 % des personnes, 30 % ayant une réponse à long terme et une probabilité de survie de 53 % à 1 an, la peau étant la plus réactive à 40 %, avec un taux de réponse de 15 à 35 % pour les personnes présentant une atteinte hépatique, et 45 % pour les personnes présentant une atteinte GI. Plus le degré d'aGvHD est faible, et moins les organes touchés sont nombreux, meilleure est la réponse aux corticoïdes (Greinix 2008). Mohty et al. (2020) suggèrent qu'une hyporéactivité aux corticoïdes survient après 3 jours de traitement par 2 mg/kg de méthylprednisolone, ou lorsqu'aucune amélioration n'est relevée après 7 jours, ou lorsqu'une progression vers un nouvel organe ou une récurrence survient pendant ou après une diminution progressive.

12.4.6 Traitements de deuxième intention pour l'aGvHD

Une fois que le traitement de première intention a échoué, il existe plusieurs options, telles que : *Ruxolitinib* : approuvé aux États-Unis en mai 2019 pour la GvHD réfractaire aux corticoïdes chez les adultes et chez les enfants de plus de 12 ans. L'essai REACH 1 a fourni les preuves cliniques (Jagasia et al. 2020) et a été renforcé par REACH 2, qui comparait le ruxolitinib au meilleur traitement disponible. Le ruxolitinib cible plusieurs voies de signalisation et peut provoquer une neutropénie et augmenter le

risque d'infection (Wolff et al. 2021).

Photophérèse extracorporelle : le 8-méthoxyypsoralène (8-MOP) est un médicament photoactivé qui se lie de manière covalente aux bases pyrimidiques de l'ADN, aux molécules de surface cellulaire et aux composants cytoplasmiques dans les globules blancs nucléés exposés, provoquant un défaut létal. Il est ajouté au sang d'un patient après prélèvement par un séparateur de cellules ; les cellules sont ensuite exposées à la lumière ultraviolette A (UVA) et ré-administrées au patient. Une fois réinjectées, les cellules subissent une apoptose au cours des 24 à 48 heures qui suivent. Le mécanisme d'action n'est pas encore entièrement compris (Cho et al. 2018). La ré-injection et la phagocytose subséquente par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) peuvent réguler l'homéostasie immunitaire par modulation de la production de cytokines et induction de la tolérance des CPA (Bladon et Taylor 2006). La photophérèse extracorporelle est un traitement sûr, car elle entraîne des effets secondaires relativement minimes (hypotension, fièvre, baisse d'hémoglobine, photophobie et fatigue) après l'intervention. La procédure est réalisée dans la plupart des centres par le personnel infirmier hautement formé des services d'aphérèse.

12.4.7 Observations relatives aux soins infirmiers pour l'aGvHD

En complément des traitements systémiques, il existe souvent des techniques de prise en charge topiques, ainsi que des soins généraux, que les infirmières peuvent offrir aux patients et qui permettront de soulager les symptômes souvent gênants de l'aGvHD. Voici quelques conseils à prendre en compte lors de la prise en charge de patients affectés par une aGvHD affectant leur peau ou leur système gastro-intestinal.

12.4.8 Signes et symptômes cutanés

Soins de base de la peau

L'essentiel pour les patients atteints de GvHDA cutanée est de maintenir l'intégrité de la peau, et les suggestions suivantes sont des facteurs clés pour y parvenir. Appliquer régulièrement les émoullissants préférés (par ex. QV, Hydromol, Diprobase). L'application d'une fine couche (assez pour donner un aspect brillant à la peau) dans le sens

D'autres traitements de deuxième et de troisième intention sont abordés ci-dessous.

<i>Traitements de deuxième intention</i>				
Nécrose antitumorale	Infliximab	Étanercept		
Inhibiteurs de mTOR (Mammalian target, rapamycin [Cible de la rapamycine chez le mammifère])	Sirolimus			
Mycophénolate mofétil (MMF)				
Anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine-2	Daclizumab	Denileukin diftitox	Inolimomab	Basiliximab
<i>Traitements de troisième intention</i>				
Cellules souches mésenchymateuses (CSM)				
Alemtuzumab				
Pentostatine				
Méthotrexate				
Inhibiteur de la tyrosine kinase	Imatinib			

Souvent, au moins deux traitements de deuxième intention seront utilisés avant de passer à un traitement de troisième intention

de la pousse des poils devrait être conseillée. Il faut essayer de ne pas frotter car cela augmenterait la douleur ou les démangeaisons. Concernant les quantités, il est suggéré qu'un adulte utilise en moyenne 500 g/semaine, et un enfant 250 g/semaine. Utiliser des préparations pour le bain/la douche (p. ex., Dermol, QV, Hydromol) plutôt que du savon ; utiliser un écran solaire SPF à indice élevé (p. ex., SunSense SPF 50+) et utiliser en local des agents antiprurigineux topiques (p. ex., Dermacool 0,5 à 1 %) si nécessaire. Si la peau est encore squameuse, il peut être conseillé au patient d'appliquer des lipides (par ex. de l'huile de noix de coco) en plus des émoullients. Les crèmes de bonne qualité contenant du gel d'aloë vera s'avèrent souvent très apaisantes également (remarque : il ne faut pas utiliser le gel d'aloë vera seul car cela assècherait la peau). L'immunomodulation topique (par ex., corticoïdes/crème de tacrolimus) doit être prescrite conformément au protocole local ; cependant, il existe quelques règles générales concernant l'utilisation de corticoïdes topiques : pensez à la puissance/durée du produit utilisé en fonction de l'âge du patient et de la zone du corps sur laquelle il est appliqué. Appliquer toujours une fine couche de produit : une fois par jour suffit généralement. Demandez-vous si la peau est suintante, auquel cas une crème/lotion est appropriée, ou si elle est sèche/squameuse, auquel cas une pommade peut être préférable. Les corticoïdes ne doivent pas être appliqués en même temps que les émoullients (intervalle d'au moins 30 minutes entre les deux) pour garantir une absorption efficace. N'oubliez pas que l'utilisation sur une peau lésée est contre-indiquée.

Prise en charge topique des stades spécifiques de l'aGvHD cutanée/éruption maculo-papuleuse (prurigineuse/douloureuse).

Les émoullients sont essentiels à la prise en charge à tous les stades. Avec une peau sensible et irritée, un émoullient trop épais ne sera tout simplement pas utilisé, alors qu'un émoullient trop « léger » sera perçu comme inefficace.

Corticoïdes topiques : chaque hôpital disposera de son propre protocole de prescription de corticoïdes topiques, qui doit être respecté.

La *crème au menthol* (0,5 à 1 %, par ex. Dermacool) peut être utile pour la prise en charge de la peau douloureuse et prurigineuse, mais elle doit être utilisée avec précaution, car elle peut provoquer une sensation de froid chez le patient en cas d'utilisation étendue : il est donc préférable de l'utiliser uniquement sur les zones focales présentant des démangeaisons/douleurs extrêmes.

Vêtements en soie de qualité médicale (par ex. Dermasilk, Espere Healthcare) : il est important d'adopter une approche holistique aux soins du patient. De nombreux matériaux de vêtements peuvent causer une irritation, même des matériaux naturels comme le coton. Si des zones étendues du torse sont touchées, il convient de suggérer l'utilisation d'une soie de qualité médicale qui est fabriquée de façon à minimiser l'irritation et qui, dans certains pays, peut être prescrite. Si elle n'est pas disponible, des vêtements en fibre de bambou peuvent être suggérés en alternative.

Votre hôpital peut avoir un protocole spécifique pour les patients atteints de desquamation bulleuse, et le traitement sera similaire à ceux qui souffrent de brûlures graves. Un exemple serait d'irriguer avec de l'eau stérile, d'appliquer une crème antibactérienne (par ex., Flamazine) et de protéger la zone contre l'air afin de minimiser la douleur et le risque d'infection. La crème peut être appliquée directement sur de la gaze de bloc opératoire stérile et enroulée autour du patient pour éviter tout traumatisme.

12.4.9 Signes et symptômes gastro-intestinaux

Les patients qui développent des symptômes gastro-intestinaux affectant les voies gastro-intestinales supérieures et inférieures ainsi que le foie peuvent présenter de multiples problèmes : diminution de l'appétit, ballonnements et satiété précoce avec nausées et fréquents haut-le-cœur ou vomissements et gêne abdominale liée à une douleur hépatique ou à une augmentation de l'activité intestinale. Le personnel infirmier doit s'assurer que des échantillons de selle soient envoyés en analyse pour exclure une cause infectieuse. Une fois que cela est exclu et que le traitement est instauré, les soins infirmiers peuvent contribuer à une récupération plus rapide et au maintien du poids. Il est primordial de s'assurer d'une alimentation orale adéquate avec des suppléments à haute teneur en calories et un équilibre hydrique strict. Les options d'alimentation entérale ou de nutrition parentale totale par voie intraveineuse à court terme pour le repos de l'intestin doivent être prises en considération si les actions ci-dessus ne sont pas suffisantes, ainsi que des procédures telles que la gastrostomie percutanée par radiologie (GPR) pour les problèmes à long terme. Les personnes qui présentent des troubles de l'appareil GI supérieur, des nausées et des vomissements doivent recevoir des conseils recommandant la prise de petits repas fréquents ainsi que des compléments alimentaires. Pour les démangeaisons associées à une jaunisse, des antihistaminiques topiques ou oraux peuvent être utilisés. Les patients qui développent une aGvHD digestive de grade IV avec des diarrhées très abondantes bénéficieront de l'utilisation de collecteur de selles.

12.5 Maladie chronique du greffon contre l'hôte

La cGvHD est une affection grave et mettant en jeu le pronostic vital. Elle constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité tardives après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques survenant chez 30 à 70 % des patients (Miklos et al. 2017). La prévalence et la sévérité de la GvHD ont augmenté avec l'utilisation croissante de la greffe de CSH pour le traitement de patients plus âgés, l'utilisation répandue de cellules souches périphériques au lieu de la moelle osseuse pour la greffe et les améliorations

de la survie pendant les premiers mois après l'allogreffe. La prévention de la cGvHD reste difficile (Inamoto et al. 2021). En général, elle survient au cours des 12 premiers mois et peut être observée dès 2 mois et jusqu'à 7 ans après l'apparition, bien que l'apparition à > 1 an après la greffe se produise dans < 10 % des cas (Flowers et Martin 2015). Le risque d'infection due au retard de reconstitution immunitaire et à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs pour traiter la cGvHD reste cependant la principale cause de décès dans ce groupe de patients (Couriel et al. 2006). Les progrès en matière de soins de support ont diminué la morbidité, mais la survie n'a pas changé de manière significative depuis les années 1980. Les patients atteints de cGvHD ont une survie à 5 ans de 40 à 70 %, seulement 50 % étant en mesure d'arrêter l'immunosuppression à 5 ans, et 10 % ayant besoin d'un traitement au-delà des 5 ans. Les 40 % restants meurent ou développent une autre tumeur maligne avant que la cGvHD ne disparaisse. (Martin et al. 2006).

12.6 Classification de la GvHD chronique

Auparavant, si les patients développaient des signes et symptômes de GvHD après le jour 100, la GvHD était considérée comme chronique, même si, sur le plan clinique, le patient semblait présenter des caractéristiques de GvHD aiguë. Les critères de diagnostic de la cGvHD sont basés sur des changements pathologiques survenant au niveau de la peau, des poumons, des muqueuses, du tractus gastro-intestinal et du système musculosquelettique (Greinix 2008).

La GvHD chronique comprend la cGvHD classique, qui présente des manifestations ne pouvant être attribuées qu'à la cGvHD ; cependant, elle comprend également un syndrome de chevauchement, qui présente des manifestations diagnostiques ou caractéristiques de la cGvHD, ainsi que des caractéristiques typiques de l'aGvHD (Vigorito et al. 2009).

L'Institut National de la Santé américain, le National Institute of Health (NIH), a décrit un système de notation fiable et reproductible pour évaluer la gravité de chaque organe en quatre grades avec des scores de 0 à 3 :

- Atteinte nulle : score de 0.
- Atteinte légère (pas d'altération significative de la vie quotidienne) : score de 1.

- Atteinte modérée (altération significative de la vie quotidienne) : score de 2.
- Déficience sévère (handicap majeur) : score de 3.

Le score clinique décrit dans quelle mesure le patient est affecté par son incapacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. Cette évaluation couvre l'atteinte des organes et des sites individuels. Par exemple, si les patients ne sont pas en mesure de travailler en raison d'une perte oculaire, ils recevront un score de 3, sévère (Carpenter 2011). La notation doit être effectuée initialement 3 mois après la greffe, puis à intervalles de 3 mois et plus fréquemment si de nouveaux signes ou symptômes sont détectés ou en cas de changement de traitement.

En 2014, le NIH a produit un rapport du groupe de travail sur le diagnostic et la stadification. Une révision a été apportée aux critères diagnostiques pour l'atteinte de la bouche, des yeux, des organes génitaux et des poumons. Le test de Schirmer a été retiré et un examen ophtalmologique est recommandé. De plus, si une explication sans équivoque peut être apportée à une anomalie spécifique qui ne relève pas d'une GvHD, alors cet organe doit être considéré comme non affecté par la GvHD (Jagasia et al. 2015). Une reconnaissance plus précoce est importante, et le NIH a publié une série d'articles en 2021 (Inamoto et al. 2021) pour décrire des caractéristiques qui ne répondaient pas encore à ses critères de 2014. Cela devait permettre aux praticiens moins expérimentés de reconnaître et d'orienter les patients de manière appropriée. Il y avait également des descriptions de l'utilisation d'outils électroniques tels que l'application eGvHD pour faciliter un diagnostic plus précoce (Kitko et al. 2021).

La GvHD chronique survient fréquemment chez les patients qui ont déjà eu une aGvHD, bien qu'il ne s'agisse pas simplement d'un cas d'évolution d'une forme de MCGH à l'autre. La GvHD chronique survient généralement dans les 3 ans suivant l'allogreffe et est une maladie de l'immunité dérégulée avec des manifestations protéiformes qui imitent des maladies auto-immunes telles que le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, le syndrome de dépérissement, la bronchiolite oblitérante, les cytopénies immunitaires et l'immunodéficience chronique (Jagasia et al. 2015).

Un seul organe peut être touché et peut évoluer vers d'autres organes ; cependant, la cGVH touche presque toujours plusieurs sites, ce

qui a un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Elle affecte la qualité de vie des patients (QdV) à des degrés très variés de sévérité et de très diverses façons, certaines manifestations étant plus problématiques à traiter que d'autres (Flowers et Martin 2015).

12.6.1 Diagnostic de cGvHD

Pour poser un diagnostic de cGvHD, le groupe de travail du NIH 2014 suggère que soit présente au moins une manifestation diagnostique de cGvHD, ou au moins une manifestation distinctive, cette dernière étant confirmée par une biopsie pertinente, des analyses de laboratoire, une évaluation par un spécialiste ou des examens radiologiques dans le même organe ou un autre, sauf indication contraire. Il est important, pour tout organe considéré pour un diagnostic de cGvHD, d'exclure d'autres causes pour les symptômes, telles qu'une infection ou une tumeur maligne récurrente ou nouvelle (Jagasia et al. 2015). Les caractéristiques doivent également différer de celles de la dermatite typique, de l'entérite et des manifestations hépatiques cholestatiques de l'aGvHD (voir Annexe 12.A.2 pour les tableaux complets des évaluations).

12.6.2 GvHD chronique de la peau

Pour un diagnostic clinique de la cGvHD cutanée, des caractéristiques de poikilodermie, d'éruption de type lichen plan, de sclérose profonde, de sclérose superficielle de type morphée ou de lésion de type lichen scléreux sont nécessaires (Jagasia et al. 2015). L'évaluation de la peau porte sur les quatre niveaux anatomiques d'atteinte. Le score est basé sur le pourcentage de la zone atteinte et la différenciation entre les caractéristiques non scléreuses et scléreuses :

1. Éruption érythémateuse (atteinte épidermique)
2. Sclérose mobile (atteinte cutanée)
3. Sclérose non mobile, induration de la peau ou atteinte du tissu sous-cutané et du fascia (atteinte sous-cutanée)
4. Ulcération (perte de pleine épaisseur du tissu épidermique)

Les points 1 à 3 sont évalués à l'aide de la « règle des 9 de Wallace » pour le calcul du score de la surface corporelle atteinte. Une atteinte cutanée locale en dessous de 20 % de la surface corporelle et l'absence de caractéristiques

scéléreuses sont classées comme « légères ». L'atteinte cutanée est « modérée » entre 20 % et 50 %, et devient « sévère » à plus de 50 % (Greinix 2008). Ce système de notation est efficace chez les adultes, mais moins chez les enfants ; cependant, il est tout de même utilisé chez les enfants de plus de 1 an. L'ulcération est enregistrée en mesurant le diamètre du plus grand ulcère (Pavletic et al. 2006). La peau est souvent très fragile et facilement endommagée par une mauvaise cicatrisation de toute plaie. Les caractéristiques distinctives de la cGvHD qui ne sont pas observées dans l'aGvHD sont la dépigmentation, bien que cela se produise progressivement et ne soit perceptible que sur de longues périodes, et les lésions papulo-squameuses, bien que cela ne suffise pas pour poser un diagnostic. Le diagnostic doit être posé en association avec d'autres signes ou confirmé par biopsie. Les caractéristiques communes à la GvHD aiguë et à la GvHD chronique sont l'érythème, l'éruption maculo-papuleuse et le prurit (Jagasia et al. 2015). Les démangeaisons sont fréquentes et, par conséquent, doivent être consignées sur une échelle de 1 à 10 pour la sévérité : pour cela, il est demandé au patient de donner le score le plus élevé pour la semaine écoulée (Pavletic et al. 2006).

Les signes distinctifs de la cGvHD unguéale, généralement symétriques et affectant la plupart des ongles, se présentent comme des stries longitudinales, un dédoublement ou une certaine friabilité, ou encore comme une onycholyse et une perte des ongles (Jagasia et al. 2015).

La perte de cheveux/poils peut être un effet dévastateur de la cGvHD pour les patients et, dans ce cadre, elle est considérée à elle seule comme une caractéristique distinctive. Les cheveux/poils sont souvent revenus après une chimiothérapie ou une radiothérapie, et la perte est souvent irrégulière et touche tout le corps. Les patients peuvent présenter des cheveux/poils qui deviennent gris de façon prématurée, ou qui deviennent fins ou cassants (Jagasia et al. 2015).

12.6.3 GvHD chronique de la cavité buccale

Les patients atteints de cGvHD orale se plaignent d'une douleur buccale qui n'est pas très différente de la douleur ressentie avec une mucite buccale survenant après une chimiothérapie/radiothérapie. La tolérance des aliments épicés est faible, les brûlures de dentifrice sont fréquentes et les boissons

chaudes telles que le thé et le café sont presque impossibles à prendre. Il est important d'exclure toute infection, car cela aggraverait la douleur. Des écouillons fréquents pour des infections virales, bactériennes et fongiques doivent être prélevés et des mesures doivent être prises rapidement. Pour faciliter la prise en charge de la douleur buccale, on peut recourir au Caphosol, au Gelclair, à la lidocaïne, au paracétamol en brumisation et au bain de bouche Diffiam.

Conseillez aux patients de se rincer fréquemment la bouche après avoir mangé pour éliminer tout débris en utilisant de l'eau plate. Il s'agit d'une activité rafraîchissante et très confortable du fait du pH7. Encouragez l'utilisation de produits favorisant la production de salive, car la muqueuse est généralement très sèche. De la salive artificielle ou de la gomme sans sucre et, dans certains centres, de la pilocarpine peuvent être utilisées.

De nombreux médicaments entraînent des effets secondaires de sécheresse buccale. Cherchez s'il existe des alternatives qui pourraient être prescrites à votre patient.

Une orientation précoce vers le dentiste est vitale, car le risque de caries dentaires et de cancers buccaux secondaires est plus élevé chez les patients atteints de GvHD orale. Conseillez au patient de pratiquer des exercices oraux réguliers afin de réduire le risque de contractures.

La cGvHD orale est le site d'atteinte le plus fréquent pour les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse et le deuxième site pour ceux greffés avec des CSH périphériques (Meier et al. 2011). L'évaluation de la bouche et de la muqueuse buccale comporte trois composantes :

1. Atteinte muqueuse
2. Atteinte des glandes salivaires
3. Atteinte scléreuse de la bouche et des tissus environnants (Couriel et al. 2006)

Dans la cavité buccale, les caractéristiques diagnostiques cliniques comprennent des modifications de type lichen plan. Celles-ci sont décrites comme des lignes blanches et des lésions d'apparence linéaire, ou des altérations semblables à des plaques. Elles peuvent survenir sur n'importe quelle surface buccale, y compris la langue et les lèvres. La bouche sera sèche (xérostomie) et présentera des mucocèles, une atrophie des muqueuses, des ulcères et des pseudomembranes. Les caractéristiques fréquentes, dans la GvHD aiguë comme dans la

GvHD chronique, sont la gingivite, la mucite, l'érythème et la douleur (Jagasia et al. 2015). Si de nouvelles lésions surviennent > 3 ans après la greffe, une tumeur maligne secondaire doit être exclue par biopsie. La lésion commence souvent par une leucoplasie et peut être confondue avec une cGvHD, mais il peut s'agir d'un carcinome épidermoïde (CE) (Couriel et al. 2006).

La GvHD chronique de la bouche est évaluée sur 3 zones en utilisant l'échelle standard de 0 à 3 avec mention du pourcentage du zone concernée :

1. Érythème.
2. Aspect lichénoïde.
3. Ulcères.

La sensibilité orale est mesurée sur un système d'auto-évaluation de 1 à 10, le pire score (donc le plus élevé) pour la semaine écoulée étant enregistré (Pavletic et al. 2006). Les conséquences de la cGvHD orale en cas d'hyposalivation et de xérostomie sont en rapport avec la fonction de la salive et leur absence. Une mauvaise protection contre les infections buccales et les lésions épithéliales mécaniques et chimiques peut survenir. La reminéralisation est altérée, ce qui peut entraîner des caries dentaires ; la parole peut également être altérée et l'alimentation devient problématique (Meier et al. 2011 ; Treister et al. 2013).

12.6.4 GvHD chronique des yeux

L'apparition nouvelle d'un œil sec ou douloureux ou d'une sensation de sable dans les yeux, accompagnée d'une conjonctivite cicatricielle, d'une kératoconjonctivite sèche et des zones confluentes de kératopathie ponctuée sont des caractéristiques distinctives et peuvent survenir de façon isolée, sans autre cGvHD active (Couriel et al. 2006). Le dysfonctionnement ou la destruction lacrymale est responsable des symptômes de sécheresse oculaire (Pavletic et al. 2006). L'infection doit être exclue et traitée si elle est détectée. Les patients peuvent signaler une photophobie, une brûlure, une irritation, une douleur, une sensation de corps étranger, une vision floue et, paradoxalement, un larmolement excessif.

Le score oculaire est basé sur la fréquence d'utilisation des gouttes ophtalmiques et la survenue d'une kératoconjonctivite sèche. Une kératoconjonctivite sèche asymptomatique ou le besoin de gouttes ophtalmiques moins de trois fois par jour est classé comme affection « légère », bien que symptomatique, et le besoin de plus de

trois gouttes ophtalmiques quotidiennes +/- des bouchons méatiques est classé comme affection « modérée ». Les patients qui ont une cGvHD oculaire « sévère » sont incapables de travailler en raison de symptômes oculaires ou ont besoin de lunettes spéciales, comme des lunettes noires, pour soulager la douleur ou présentent une perte de vision due à la kératoconjonctivite sèche (Greinix 2008).

12.6.5 GvHD chronique des organes génitaux

Les patients souffrant de cGvHD buccale ou cutanée sont également très susceptibles de présenter un certain degré de cGvHD génitale. Cela affecte à la fois les hommes et les femmes et est significativement sous-déclaré. Certains soins infirmiers de base peuvent aider à soulager les symptômes de douleur et d'inconfort. Une première étape consiste à demander aux patients si cela représente un problème pour eux, car les patients sont souvent réticents à l'idée de mentionner les problèmes génitaux à l'équipe médicale. Chez les femmes, une formation de tissu cicatriciel vaginal et une agglutination au niveau du clitoris/des lèvres se produisent, et chez les hommes, un phimosis et des zones de tissu cicatriciel au niveau de l'urètre/du méat sont caractéristiques. Chez les deux sexes, les caractéristiques du lichen plan et du lichen scléreux ont valeur de diagnostic. Il est essentiel, en raison de la sous-déclaration des symptômes, que les patients soient examinés afin de rechercher des signes précoces, en particulier en présence de signes buccaux. Des études suggèrent que 3 à 15 % des femmes présentent une cGvHD vulvaire ou vaginale (Couriel et al. 2006). Le diagnostic repose largement sur le signalement des signes et des symptômes. Chez la femme, les symptômes peuvent comprendre une sécheresse, une sensation de brûlure, un prurit, une douleur au toucher, une dysurie et une dyspareunie. Les signes comprennent un érythème épars ou généralisé, des érosions ou fissures des muqueuses, une résorption labiale, un cerclage vaginal fibreux circonférentiel, un raccourcissement vaginal et une sténose vaginale complète. L'atteinte des voies génitales féminines est notée comme « légère » en cas d'érythème sur les surfaces muqueuses vulvaires, de lichen plan vulvaire ou de lichen scléreux vulvaire. Les atteintes présentant des changements inflammatoires érosifs de la muqueuse vulvaire ou des fissures des plis vulvaires sont notées comme « modérées ». Les scores sévères sont ceux

observés en cas de fusion labiale, d'agglutination au niveau du capuchon du clitoris, d'adhérences vaginales fibrineuses, de fibrose circonférentielle, de raccourcissement vaginal, de synéchie, de modifications scléreuses denses et de sténose vaginale complète (Couriel et al. 2006).

En l'absence de manifestations diagnostiques de la cGvHD dans d'autres organes, des preuves histologiques sont fortement recommandées, ainsi que l'exclusion d'une carence en œstrogènes ou d'une infection par des levures, d'une infection à HPV ou bactérienne (Couriel et al. 2006). Il convient de mettre en place une filière d'orientation vers le gynécologue et, si possible, vers un gynécologue qui s'intéresse à l'évaluation de ces patientes.

Il existe une variété de traitements qui peuvent offrir un certain bénéfice symptomatique. Chez les patientes, l'application d'un émollient dans la région vulvaire et l'utilisation de dilateurs avec un lubrifiant tel que l'huile d'olive ou l'huile de coco contribueront à minimiser le risque de contractures. Les hydratants vaginaux peuvent améliorer le confort des femmes. L'orientation en endocrinologie pour discuter de l'hormonothérapie substitutive (hormone replacement therapy, HRT) avec des œstrogènes peut être initiée par le personnel infirmier. Les irritants mécaniques et chimiques doivent être évités. Il convient de laver la zone intéressée à l'eau chaude, d'utiliser des produits de gammes telles que Oilatum ou Dermol si nécessaire (plutôt que du savon), de nettoyer d'avant en arrière, puis de sécher à l'air. Des gels bactériostatiques tels que Replens peuvent être utilisés dans le vagin à des fins de confort car ils adhèrent à la paroi vaginale et ont un effet durable. La prise en charge topique vulvaire et vaginale peut inclure une crème à base de corticoïdes/immunosuppresseurs. Dans les cas extrêmes, des interventions chirurgicales peuvent être nécessaires pour libérer les sténoses et la formation d'adhérences. Dans tous les cas, en particulier si la femme n'est pas sexuellement active, les dilateurs lubrifiés avec, par exemple, un lipide, comme l'huile de coco, doivent être considérés comme un moyen de maintenir la perméabilité et la capacité vaginales. Les hommes peuvent ressentir de la douleur lors des rapports sexuels et une sensation de brûlure à la miction. Les signes comprennent une balanoposthite non infectieuse, des caractéristiques de type lichen scléreux ou lichen plan, un phimosis ou la présence de tissu cicatriciel ou une sténose de l'urètre ou du méat (Jagasia et al. 2015). Les

signes de type lichen plan sont classés comme de caractère « léger », tandis que ceux de type lichen scléreux ou érythème modéré sont classés comme « modérés » et ceux de type phimosis ou tissu cicatriciel au niveau de l'urètre/du méat comme « sévères ». L'application d'émollients est suggérée en plus d'une bonne hygiène pour aider à réduire le resserrement du prépuce.

L'image corporelle et le dysfonctionnement sexuel sont des problèmes importants pour les hommes et les femmes après la greffe, et sont particulièrement problématiques lors du développement de la cGvHD. Des conseils et une implication précoce dans les services de psycho-oncologie sont importants pour aider à maintenir la normalité dans une situation anormale.

Dans une première série de cas décrivant la GvHD_{vv} (vulvo-vaginale) dans une population pédiatrique et une population de jeunes adultes, 42 % des patientes étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Cela peut être dû à une mauvaise compréhension et à une sous-déclaration des symptômes génitaux chez les patientes pédiatriques. Cela peut indiquer que les patientes pédiatriques sont plus à risque que les femmes adultes de recevoir un diagnostic tardif ou que le diagnostic soit manqué. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer les schémas thérapeutiques et établir des recommandations de soins cliniques pour la GvHD_{vv} (vulvo-vaginale) pédiatrique (Cizek et al. 2019).

12.6.6 GvHD chronique du tractus gastro-intestinal (GI)

Des symptômes au niveau du tractus gastro-intestinal surviennent fréquemment, et la membrane œsophagienne, le resserrement ou les anneaux concentriques mis en évidence à l'endoscopie ou à l'imagerie sont des caractéristiques diagnostiques de la cGvHD GI. Les patients peuvent présenter une dysphagie, une odynophagie, des brûlures d'estomac, une anorexie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des crampes, une diarrhée, une perte de poids et une malnutrition : ce sont toutes des caractéristiques fréquentes présentes dans la GvHD aiguë comme dans la GvHD chronique, ainsi que dans d'autres étiologies. Il est important de poser un diagnostic ferme avant de commencer le traitement. La diarrhée doit être étudiée par coproculture et examen virologique afin d'exclure *C. diff* (*Clostridium*

difficile) et un CMV en particulier (Couriel et al. 2006). Les patients peuvent également souffrir d'une atrophie pancréatique et d'une insuffisance exocrine qui provoque une malabsorption et qui peut répondre à une supplémentation en enzymes pancréatiques (Jagasia et al. 2015). Pour les voies digestives supérieures, la satiété précoce, l'anorexie et les nausées et vomissements sont notés comme des symptômes occasionnels avec une faible réduction de la prise orale au cours de la semaine écoulée, ce qui correspond à un score « léger » ; un score « modéré » de cGVHD correspond à des symptômes intermittents avec une certaine réduction de la prise orale au cours de la semaine écoulée et un score « sévère » si le patient présente des symptômes persistants tout au long de la journée avec une réduction marquée de la prise orale presque tous les jours de la semaine écoulée. Les troubles du tractus gastro-intestinal inférieur avec diarrhée donneront un score « léger » si le patient présente occasionnellement des selles molles ou liquides certains jours de la semaine. Si le patient présente des selles molles ou liquides intermittentes tout au long de la journée, presque tous les jours de la dernière semaine, sans nécessiter d'intervention pour prévenir ou corriger une déplétion volumique, le score est « modéré ». La maladie est « sévère » chez les patients qui ont une diarrhée volumineuse presque tous les jours de la semaine écoulée, nécessitant une intervention pour prévenir ou corriger une déplétion volumique.

12.6.7 GvHD chronique du foie

Le foie ne présente pas de caractéristiques diagnostiques solides de la cGVHD, et toutes les autres causes doivent être exclues, par ex. infections virales, obstruction biliaire et toxicité médicamenteuse. Une biopsie, si elle est possible, peut contribuer à un risque élevé de saignement et n'est donc pas fréquemment réalisée ; l'imagerie peut être utile pour exclure un abcès hépatique, une infiltration ou une maladie de la vésicule biliaire (Couriel et al. 2006). Les patients peuvent se présenter de deux façons, avec un test de la fonction hépatique montrant une forte augmentation de l'ALAT sérique, avec ou sans jaunisse ou transaminite, ou sous forme de tableau cholestatique progressif avec élévation de la phosphatase alcaline sérique et de la GGT, suivie d'une jaunisse (Jagasia et al. 2015). Toute élévation des enzymes hépatiques supérieure à deux fois la normale peut être considérée comme « légère » ;

2,5 fois la limite supérieure de la normale comme « modérée » ; et comme « sévère » si elle est cinq fois supérieure à la normale.

12.6.8 GvHD chronique affectant le système Pulmonaire

Auparavant, pour un diagnostic solide de cGVHD pulmonaire, une biopsie était essentielle pour confirmer une bronchiolite oblitérante (BO) ; cependant, comme il existe un risque élevé de saignement, il est maintenant admis qu'un diagnostic de syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) peut être posé après un test de la fonction pulmonaire (TFP). Le dépistage pré-greffe est essentiel pour obtenir un TFP de référence avec un TFP post-greffe à 3 mois et à 1 an, ou plus fréquemment si le patient développe des signes, les patients restant asymptomatiques et l'apparition des symptômes pouvant être insidieuse (Flowers et Martin 2015). Une nouvelle apparition d'une insuffisance pulmonaire obstructive indique un SBO. Sur le plan clinique, le patient peut être essoufflé à l'effort et présenter une toux ou une respiration sifflante, mais il peut s'agir d'effets retardés. Il existe des critères stricts pour le SBO, et tous doivent être satisfaits pour un diagnostic :

1. VEMS/CV < 0,7 ou le cinquième percentile de la valeur prédite.
2. % du VEMS < 75 % de la valeur prédite avec un déclin > 10 % sur moins de 2 ans. Le % de VEMS ne doit pas être corrigé à > 75 % avec le salbutamol, et le taux de déclin pour les valeurs corrigées doit rester à un déclin > 10 % sur 2 ans.
3. Absence d'infection dans les voies respiratoires, documentée par des examens orientés par des symptômes cliniques, tels que des études radiologiques (radiographies ou tomodensitométries) ou des cultures microbiologiques (aspiration sinusale, dépistage viral des voies respiratoires supérieures, culture d'expectorations, lavage broncho-alvéolaire).
4. Soit une manifestation distinctive de la GvHD chronique, soit une autre caractéristique indicatrice d'un SBO.

Un piégeage aérique par TDM haute résolution du thorax en expiration, un épaississement des petites voies respiratoires, une bronchectasie ou un trappage sur TFP en cas de volume

résiduel > 120 % ou de volume résiduel/capacité pulmonaire totale > 120 % prédit est indicateur d'un SBO (Jagasia et al. 2015).

La GvHD chronique pulmonaire peut être traitée par bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés, corticoïdes systémiques, montélukast et avec une orientation vers un programme de réhabilitation physique (Couriel et al. 2006). L'issue d'une GvHD pulmonaire est généralement négative, car elle ne répond bien à aucune modalité. Les infirmières et les kinésithérapeutes peuvent aider les patients à gérer leur détresse et les éventuelles situations de panique qu'ils peuvent ressentir en raison d'un essoufflement croissant en leur enseignant des techniques complémentaires d'autogestion telles que les techniques de respiration, la relaxation ciblée et la gestion du stress.

12.6.9 GvHD chronique du système musculosquelettique

Les caractéristiques diagnostiques du système musculosquelettique comprennent une atteinte du fascia, généralement des avant-bras ou des jambes, mais affectant fréquemment l'abdomen et la paroi thoracique avec une sclérose de la peau sus-jacente et des tissus sous-cutanés et

Tableau 12.1 Sévérité globale de la GvHD chronique selon le NIH

<i>GvHD chronique légère</i>
1 ou 2 organes touchés (pas les poumons) <i>plus</i>
Score dans les organes impliqués de 1 <i>plus</i>
Score pulmonaire de 0
<i>GvHD chronique modérée</i>
3 organes ou plus touchés <i>plus</i>
Score de 1 dans chaque organe
Ou
Au moins 1 organe (non pulmonaire) avec un score de 2
Ou
Score pulmonaire de 1
<i>GvHD chronique sévère</i>
1 organe avec un score de 3
Ou
Score pulmonaire de 2 ou 3
<i>Points clés</i>
1. Dans la peau : Le plus élevé des deux scores doit être utilisé pour le calcul de la sévérité globale
2. Dans le poumon : Le VEMS est utilisé à la place du score clinique pour le calcul de la sévérité globale
3. Si une cause documentée non-liée à la GvHD explique sans équivoque l'anomalie de l'organe dans son intégralité, alors aucun score n'est attribué pour la sévérité globale relativement à cet organe. Si l'on pense que l'anomalie est multifactorielle, elle est notée sans attribution de causes autres que la GvHD.

une raideur ou des contractures articulaires qui peuvent se développer et avoir un impact grave sur la qualité de vie (Jagasia et al. 2015). Le degré de l'atteinte fonctionnelle est évalué comme « léger » s'il y a une légère tension des bras ou des jambes et une amplitude normale ou une légère diminution de l'amplitude du mouvement (ROM-Range Of Motion) et si les activités de la vie quotidienne (AVQ) ne sont pas affectées. Lorsque les bras ou les jambes sont tendus, ou en présence de contractures articulaires ou d'érythème attribuable à une fasciite, de diminution modérée du ROM et de limitation légère à modérée des AVQ, le score est « modéré ». Pour les formes « sévères », le patient aura des contractures avec une diminution importante du ROM et une limitation significative des AVQ, par ex. incapacité à nouer les lacets, à boutonner une chemise ou à s'habiller.

12.6.10 Évaluation de la GvHD chronique

Le système de notation global du NIH 2014 a été développé pour être adapté aux évaluations des essais cliniques et reflète l'impact clinique de la GvHDc sur l'état fonctionnel du patient et l'atteinte des organes. Il est défini par Jagasia et al. (2015) dans le Tableau 12.1.

Jagasia et al. (2015) avec leur aimable autorisation.

12.7 Évaluation de la réponse

Pavletic et al. (2006) ont proposé un ensemble de mesures pour évaluer la réponse au traitement des patients atteints de cGvHD. Ces mesures doivent être réalisées à intervalles de trois mois, ou chaque fois qu'un changement majeur survient. Les mesures spécifiques aux organes doivent être consignées d'après les signes et symptômes cliniques et une évaluation globale des effets comme étant légers/modérés/sévères. Il est recommandé de procéder à une évaluation à l'aide de mesures auxiliaires non spécifiques telles que la force de préhension, le test de marche de 2 minutes (ou l'échelle d'activité pour les enfants [Activity Scale for Kids, ASK]) et le score de Karnofsky avec score de qualité de vie (QdV). Des outils d'évaluation de la qualité de vie tels que le SF-36 ou le FACT-BMT chez les adultes ou les CHRI (*Child Health Ratings Inventories* [Inventaires

des évaluations de santé chez l'enfant]) chez les enfants peuvent être utilisés.

12.8 Traitement de la GvHD chronique

L'objectif à long terme du traitement de la cGvHD est le développement chez le patient d'une tolérance immunitaire et une réduction de la morbidité. Cela se traduit par la possibilité d'interrompre l'immunosuppression sans que les symptômes ne se manifestent. La plupart des options thérapeutiques se concentrent sur le développement d'agents immunosuppresseurs et le retrait ex vivo de la population de lymphocytes T du donneur non fractionnés de la greffe de cellules souches (Greinix 2008). Depuis plus de 30 ans, le traitement de base consiste en l'utilisation de corticoïdes systémiques, généralement à une dose initiale de 1 mg/kg par jour, avec ou sans inhibiteur de la calcineurine (ICN). Les corticoïdes ont une multitude d'effets secondaires tels que toxicité, diabète, prise de poids, perte osseuse, myopathie, hypertension, sautes d'humeur, cataractes, nécrose avasculaire et augmentation des infections (Flowers et Martin 2015).

Le traitement de la cGvHD est loin d'être satisfaisant, avec seulement environ 50 % des patients répondant aux corticoïdes systémiques avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine et moins de 20 % des patients en vie sans invalidité à 4 ans. Les associations de corticoïdes avec l'azathioprine, la thalidomide, le mycophénolate mofétil ou l'hydroxychloroquine dans essais randomisés n'ont pas apporté de bénéfice par rapport aux corticoïdes seuls en termes de survie ou de durée du traitement (Flowers et Martin 2015). Cependant, les résultats récents de l'essai REACH 3 ont révélé que le ruxolitinib améliorait de manière significative les résultats sur une gamme de mesures d'efficacité, par rapport au meilleur traitement disponible, chez les patients réfractaires/dépendants aux corticoïdes (Zeiser et al. 2021). Les corticoïdes offrent toujours le meilleur choix de traitement de première intention pour les personnes atteintes de cGvHD et doivent être instaurés dès qu'un diagnostic est posé.

L'étude ROCKstar s'est intéressée au belumosudil dans la cGvHD réfractaire aux corticoïdes et a constaté une efficacité prometteuse et un profil de sécurité d'emploi favorable chez les patients présentant des

manifestations fibrotiques ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs. Ce traitement a le potentiel d'améliorer les perspectives pour les patients présentant des symptômes pulmonaires et cutanés difficiles (Cutler et al. 2021).

12.8.1 Traitements de deuxième intention, de troisième intention et autres pour la GvHD chronique

Vous trouverez ci-dessous une brève liste des traitements de la cGvHD de deuxième et troisième ligne : elle n'est en aucun exhaustive et de nombreux traitements sont utilisés sur la base de données limitées provenant de petits essais non randomisés. Le choix d'autres thérapies est en grande partie régi par les caractéristiques de la cGvHD, les toxicités qui peuvent en résulter, ainsi que par la disponibilité du médicament au niveau local. L'absence de traitement systématiquement efficace dans ce contexte souligne la nécessité d'essais cliniques de haute qualité. Veuillez consulter les politiques et directives locales concernant les traitements de deuxième intention et les traitements ultérieurs.

Le *ruxolitinib* est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase JAK 1 et 2 utilisé à l'origine chez les patients atteints de polyglobulie ou de myélofibrose. Il est largement utilisé comme traitement de deuxième intention après l'essai REACH 3 (Zeiser et al. 2021).

L'*ibrutinib*, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et de l'ITK (Interleukin-2 inducible T-cell kinase (kinase des lymphocytes T inductible par interleukine 2), cible les lymphocytes B et T respectivement. Il peut interférer avec la fonction plaquettaire, entraînant des problèmes de saignement (Wolff et al. 2021). Dans les modèles précliniques, il a retardé la progression et amélioré les manifestations cliniques (Miklos et al. 2017).

La *photophérèse extracorporelle* (PEC) est largement utilisée dans la cGvHD cutanéomuqueuse comme traitement de deuxième intention chez les patients réfractaires aux corticoïdes et elle s'est avérée efficace jusqu'à 80 % des patients (Couriel et al. 2006). Un article de consensus britannique a étayé les résultats et recommandé l'utilisation de la PEC dans ce groupe, avec 2 séances consécutives toutes les 2 semaines et une réévaluation à 3 mois

(Scarisbrick et al. 2008).

L'*imatinib*, un inhibiteur de la tyrosine kinase autorisé pour une utilisation dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), a gagné en popularité au cours des dernières années. Des expériences ont montré une réduction de la fibrose, possiblement du fait d'un double processus d'inhibition des voies du facteur de croissance transformant bêta et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (Dignan et al. 2012).

Le *sirolimus*, un inhibiteur de mTOR, peut être utilisé en association avec d'autres agents, mais avec prudence avec les ICN en raison du risque accru de microangiopathie thrombotique et d'hyperlipidémie.

Le *rituximab*, fréquemment utilisé en hématologie pour les tumeurs malignes à cellules B, est un puissant anticorps monoclonal anti-CD20, et il existe des preuves limitées de son utilisation dans la cGvHD pour les manifestations musculosquelettiques et cutanées (Dignan et al. 2012).

Les *cellules souches mésenchymateuses* (CSM) (Ringden et Keating 2011) ont suscité un intérêt considérable dans le traitement de l'aGvHD après des études initiales du groupe à l'Institut Karolinska. Des expériences préliminaires ont démontré que les CSM étaient efficaces dans les maladies auto-immunes. Comme la cGvHD peut y ressembler d'une certaine manière, les CSM ont été utilisées pour le traitement de la cGvHD, mais cela reste essentiellement limité au cadre des essais cliniques.

Le *bélumosudil* (REZUROCK™), un inhibiteur sélectif de ROCK2 (protéine kinase coiled-coil associée à Rho), est important dans la réponse tissulaire aux lésions. Il a obtenu une première approbation aux États-Unis pour une utilisation chez des patients âgés de ≥ 12 ans atteints de cGvHD après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique, car il s'est avéré en mesure de restaurer l'homéostasie immunitaire et de réduire la fibrose (Zanin-Zhorov et Blazar 2021).

12.8.2 Traitements topiques de la cGvHD des yeux

L'objectif du traitement est de soulager les symptômes de la sécheresse oculaire et les soins doivent être coordonnés avec un ophtalmologiste expérimenté. L'accent est mis

sur l'humidification accrue de la surface oculaire par lubrification, la réduction de l'évaporation des larmes et du drainage des larmes de l'œil, ainsi que sur la réduction de l'inflammation de la surface oculaire. Les gouttes sans conservateur recouvrent la surface de l'œil, minimisant les points secs sur la cornée, diminuant les symptômes oculaires et améliorant la vision. Plusieurs essais différents peuvent être nécessaires pour trouver des gouttes efficaces, car les patients peuvent être plus sensibles à une solution plutôt qu'une autre. L'occlusion temporaire (avec bouchons méatiques) ou permanente (avec cautérisation) du canal lacrymal peut offrir une solution aux personnes atteintes de sécheresse oculaire sévère. En cas d'inflammation de la surface oculaire, l'application directe de gouttes oculaires à base de corticoïdes peut être bénéfique, en particulier si le patient est en cours de diminution progressive de l'immunosuppression systémique et présente des symptômes de poussée oculaire (Couriel et al. 2006). Si disponibles, les gouttes ophtalmiques sériques autologues ou allogéniques peuvent réduire l'inflammation de surface.

Les lunettes foncées réduiront les irritants tels que le vent et bloqueront tout débris qui pourrait être soufflé dans les yeux du patient. Il existe une variété de lunettes sombres graduées qui peuvent être obtenues chez un opticien et qui peuvent bloquer jusqu'à 90 % de la lumière de sorte à réduire significativement la photophobie. Il est souvent utile de porter des lunettes à l'intérieur de la maison pour réduire la gêne. Une compresse froide avec des poches de glace et des sachets de tisane de camomille est utile dans certains cas.

Les gouttes oculaires de ciclosporine semblent offrir une solution, mais elles causent une irritation chez la plupart des patients, et par conséquent l'observance est souvent médiocre. Les cliniques spécialisées en ophtalmologie peuvent avoir accès au remplacement de la lentille sclérale dans les cas graves.

12.8.3 Traitements topiques pour la cGvHD orale

La prise en charge de la cGvHD orale vise à soulager les symptômes de sécheresse, de sensibilité et de douleur buccales, tout en maintenant la fonction buccale et en restaurant l'intégrité des muqueuses (Meier et al. 2011). Cela peut paraître évident, mais l'action la plus importante pour les patients est de maintenir une

bonne hygiène bucco-dentaire (soins quotidiens et consultations régulières chez le dentiste). Le dentifrice pour enfants provoque moins d'irritation et doit être utilisé avec une brosse à dents souple, en ajoutant un protège-lèvres le cas échéant. Il est également suggéré d'éviter les déclencheurs potentiels de poussées de cGvHD, tels que les aliments épicés ou chauds, ou les aliments tranchants qui peuvent causer des lésions. Boire de l'eau et mâcher des gommes sans sucre permet d'améliorer la xérostomie.

Souvent, les patients nécessitent un traitement systémique car plusieurs sites sont impliqués. Cependant, la cavité buccale peut être réfractaire au traitement systémique ; un traitement topique complémentaire est donc nécessaire. Il existe une variété de bains de bouche à base de corticoïdes topiques (y compris prednisolone, budésonide ou bétaméthasone) qui constituent la première ligne de traitement. Le bain de bouche Tacrolimus 0,1 % est bien toléré et s'est avéré être une option efficace ; il peut être utilisé en association avec des bains de bouche à base de corticoïdes comme traitement de deuxième intention. Il est important de décrire de manière adéquate comment utiliser ces préparations car, dans de nombreux cas, ce n'est pas leur voie d'administration habituelle.

Pour soulager la douleur buccale, des anesthésiques locaux tels que la lidocaïne peuvent être appliqués, sous forme de gel, de bain de bouche ou de spray. Ces produits doivent être utilisés avec prudence, car le réflexe nauséux peut être compromis et entraîner une suffocation et une aspiration.

12.8.4 Soins auxiliaires et soins de support pour la cGvHD de la peau

La peau reste l'organe le plus touché pour la GvHD chronique, ce qui est souvent éprouvant dans les cas extrêmes. Les traitements topiques sont une thérapie vitale pour traiter les manifestations de démangeaisons, d'éruptions cutanées, de douleur et de dépigmentation, tandis que le recours à la kinésithérapie aide les patients qui présentent une amplitude de mouvement limitée à maintenir un certain degré de fonctionnalité. D'autres prestataires de soins de santé, tels que les équipes de viabilité des tissus et de contrôle des infections, peuvent vous aider, vous guider et vous assister lorsque la peau devient friable et se décompose, laissant des ulcères, des érosions et des infections surajoutées. Le patient atteint

de cGvHD cutanée présente un risque accru de cancer de la peau, et une surveillance et une évaluation régulières sont recommandées. Toute suspicion doit être suivie d'une biopsie. Des conseils concernant l'exposition aux UV doivent être donnés régulièrement : éviter l'exposition directe au soleil, utiliser des écrans et des filtres solaires et porter des vêtements amples avec un chapeau et des lunettes.

L'un des principaux défis de la prise en charge topique de la cGvHD cutanée est lié à ses caractéristiques scléreuses souvent sévères, se manifestant par une peau épaisse, tendue et fragile. Cela est fréquemment associé à une mauvaise cicatrisation, un drainage lymphatique inadéquat et des ulcères cutanés d'origine traumatique mineure ou idiopathique. Les points suivants sont importants et doivent être régulièrement rappelés à tous les patients :

- Veiller à minimiser le risque de chocs.
- Sécher la peau en tapotant, sans frotter.
- Porter des vêtements amples pour minimiser le risque de friction/irritation.
- Éviter autant que possible l'exposition au soleil.
- Veiller à boire beaucoup d'eau.
- Minimiser/éviter l'utilisation de parfums directement sur la peau (conseiller des vaporisations sur les vêtements) ; en cas d'utilisation de maquillage, suggérer des applications cutanées minimales, rechercher des produits de bonne qualité et protéger la peau avec l'application initiale d'un hydratant.
- Prodiguer des messages clairs, cohérents et répétés pour mettre en avant l'importance d'une utilisation régulière des émoullients.
- Contacter l'équipe clinique dès que possible si des lésions cutanées sont observées pour faciliter l'instauration d'un plan de soins approprié et pour réduire le risque d'infection de la plaie.

12.8.5 Implication du tissu conjonctif dans la cGvHD

Les patients atteints de cGvHD touchant la peau, les articulations et le tissu conjonctif bénéficieront d'un programme de rééducation physique associé à une ergothérapie. Les pertes fonctionnelles associées à une perte musculaire, une faiblesse, des contractures et un gonflement des membres entraînent de la fatigue et une

diminution de la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne et elles empêchent souvent les patients de retourner au travail. La rééducation doit viser à améliorer la force et la mobilité des articulations et des muscles et, si possible, elle doit être prodiguée avant que des dommages permanents et durables ne se soient produits (Couriel et al. 2006). Ces programmes doivent inclure des membres de la famille lorsque cela est possible, car les exercices doivent être effectués régulièrement pour être efficaces, le patient ayant souvent besoin de soutien pour le faire. Cela peut également être psychologiquement utile à toute famille/aidant impliqué, car cela leur permet de se sentir en confiance pour participer aux soins de leur proche.

En plus de l'exercice physique, des massages réguliers peuvent aider à maintenir la souplesse et la fonction des membres affectés. En cas d'atteinte aponévrotique, tout massage fourni devra atteindre ces couches tissulaires pour être efficace. Il est donc important que le thérapeute qui administre ce traitement ait été formé à l'utilisation de ces techniques. Encore une fois, il est possible d'enseigner aux membres de la famille des compétences de massage appropriées, ce qui améliorera l'efficacité du traitement fourni.

12.8.6 Qualité de vie

La QdV est gravement compromise dans la cGvHD, la fatigue, la douleur et les troubles gastro-intestinaux étant particulièrement signalés. Les études du questionnaire FACT-BMT sur la QdV ont révélé que le fonctionnement physique, sexuel et social était également plus faible avec des taux plus élevés de dépression et d'anxiété et des effets indésirables sur les interactions sociales et familiales. Les symptômes dépressifs sont plus sévères, durent plus longtemps et se manifestent souvent lorsque les patients se plaignent d'une perte de mémoire ou d'une mauvaise concentration. La fatigue peut être considérée comme une entité distincte, mais elle se mêle souvent à la QdV, à l'anxiété et à la dépression. Elle peut être décrite comme un état de fatigue persistant et subjectif qui perturbe le fonctionnement habituel et peut se poursuivre plusieurs années après la greffe (Couriel et al. 2006). L'utilisation de questionnaires pour évaluer ces problèmes avec les patients est une initiative que les infirmières peuvent prendre pour identifier l'impact de la morbidité psychologique dans des cas spécifiques. Ceux-ci peuvent servir

de cadre pour permettre aux patients d'exprimer leurs préoccupations et pour structurer un programme de soutien les aidant à gérer certains problèmes spécifiques, y compris une orientation ultérieure vers les professionnels appropriés. De Vere et al. (2021) ont mené une exploration qualitative des problèmes de qualité de vie chez les patients atteints de GvHD. Ils ont constaté une variation significative des symptômes et de l'étendue de leur impact sur chaque patient, un point clé que les infirmières doivent noter pour être en mesure de définir les soins.

12.9 L'avenir

Le nombre de greffe de CSH continue d'augmenter chaque année, et la morbidité et la mortalité associées à la GvHD restent un problème significatif. On commence à mieux comprendre la physiopathologie et plusieurs nouveaux traitements sont apparus au cours des 2 dernières années qui ont considérablement amélioré les perspectives pour les patients. Le succès de la prophylaxie et du traitement de la GvHD dépendra de la possibilité de la prévenir sans perdre l'effet antitumoral. La stratification du risque et l'émergence d'un test de la GvHD au chevet du patient basé sur la protéomique se profile à l'horizon et pourraient enfin améliorer les perspectives pour ce groupe de patients difficiles à traiter (Greinix 2008).

12.10 GvHD chez l'enfant

Les données et les recherches sur la GvHD dans la population pédiatrique sont limitées avec seulement quelques études spécifiquement axées sur les enfants. La plupart des études sont de petite taille et les enfants sont souvent regroupés dans des séries adultes plus importantes (Baird et al. 2010 ; Gatza et al. 2020). Dans cette brève revue, nous allons mettre l'accent sur les aspects spécifiques de la GvHD pédiatrique, en nous concentrant principalement sur la cGvHD.

Dans une publication récente, le groupe de travail sur les maladies pédiatriques de l'EBMT a mené une enquête auprès de centres pratiquant des greffes de CSH pédiatriques, afin d'examiner en situation réelle les approches des stratégies de prévention et de traitement de l'aGvHD. Les résultats soulignent la nécessité d'approches pédiatriques standardisées pour la prophylaxie/le

traitement de l'aGvHD, qui soient différenciées pour les maladies malignes et non malignes (Lawitschka et al. 2020). Les adolescents et les jeunes adultes ont des taux accrus de aGvHD par rapport aux enfants, et l'explication en est multifactorielle, liée à la fois à des facteurs biologiques et psychosociaux. Cela contribue probablement à un risque nettement plus élevé de TRM (Friend et Schiller 2021). MacMillan et al. (2020) rapportent une vaste série unicentrique de 370 patients pédiatriques, examinant le phénotype clinique de l'aGvHD au moment du diagnostic et la réponse au traitement stéroïdien initial. Ils concluent que l'aGvHD est différente chez les enfants, avec une incidence plus élevée d'atteinte cutanée isolée, une atteinte hépatique moins importante et une atteinte multisystémique moins importante que chez les adultes. Les enfants répondent aux corticoïdes en traitement initial de la GvHD dans une mesure similaire à celle des adultes.

La littérature sur la cGvHD s'est principalement concentrée sur les adultes. Bien que la manifestation clinique de la cGvHD chez l'enfant soit similaire à celle observée chez l'adulte, les conséquences du traitement et des non-réponses sont remarquablement différentes dans un organisme en croissance (Lawitschka et al. 2012). Les enfants atteints de cGvHD présentent un intérêt particulier, compte tenu de leur espérance de vie plus longue et de leurs problèmes de développement suite aux complications de la cGvHD et de son traitement (Jacobsohn 2010 ; Jacobsohn et al. 2011). Par rapport aux survivants d'un cancer pédiatrique qui n'ont pas subi de greffe, les survivants de la greffe de CSH ont un fardeau considérablement accru de maladies chroniques graves et de déficiences touchant tous les organes. Des antécédents de GvHD ou la présence d'une cGvHD contribuent à augmenter le taux de complications à long terme chez les enfants ayant survécu à une greffe (Chow et al. 2016). La GvHD chronique a des effets négatifs sur la santé physique et mentale d'une personne et peut conduire au développement de déficiences fonctionnelles, limiter les activités de cette personne pendant toute sa vie (Baird et al. 2010) et diminuer sa qualité de vie (Inagaki et al. 2015). Cependant, la cGvHD pédiatrique reste un domaine de recherche peu étudié (Jacobsohn et al. 2011 ; Cuvelier et al. 2019) ; par conséquent, de grandes études multicentriques pédiatriques sont nécessaires (Watkins et al. 2016).

12.10.1 Incidence et facteurs de risque

Globalement, les taux de cGvHD sont plus faibles chez les enfants que chez les adultes (Champlin et al. 2000 ; Rocha et al. 2000). Cependant, l'incidence de la cGvHD dans la population pédiatrique reste importante et a récemment augmenté en association avec le recours plus étendu aux cellules souches du sang périphérique et aux donneurs non apparentés (Baird et al. 2010). Zecca et al. (2002) ont rapporté, dans une vaste étude pédiatrique, une probabilité cumulée de cGvHD de 27 % ; cette probabilité est presque la moitié de celle estimée de 40-50 % annoncée chez l'adulte Flowers et al. (2011) ont publié une vaste étude monocentrique sur les facteurs de risque de l'aGvHD et de la cGvHD. L'échantillon incluait des patients adultes et pédiatriques ; la cGvHD était définie selon les critères du NIH pour la cGvHD (Filipovich et al. 2005). L'incidence des cGvHD modérées à sévères chez le patient pédiatrique était de 28 % (Watkins et al. 2016).

Les facteurs de risque de cGvHD pendant l'enfance sont encore mal définis. Zecca et al. (2002) ont rapporté les facteurs de risque associés à la cGvHD chez les enfants : les patients de sexe masculin ayant reçu une greffe d'un donneur de sexe féminin présentent davantage de cGvHD. Les enfants atteints de troubles non malins présentaient un risque réduit de développer une cGvHD. Cela pourrait être dû au fait que les enfants atteints de ces pathologies n'ont pas d'intérêt à avoir de la GvH puisqu'il n'est pas recherché d'effet de la greffe contre la tumeur. Les stratégies pharmacologiques les plus efficaces pour la prévention et le traitement de l'aGvHD ont donc été appliquées chez ces patients. Le chimérisme donneur mixte est associé à une prédisposition réduite à la GvHD. Certains des enfants atteints de pathologies non-malignes (aplasie médullaire idiopathique, déficits immunitaires congénitaux) reçoivent des conditionnements moins intenses et il a été émis l'hypothèse que l'orage cytokinique qui dépend de l'intensité du conditionnement, déclenche le développement de la GvHD. Les maladies malignes, l'utilisation du protocole myéloablatif ainsi que l'irradiation corporelle totale (ICT) dans les conditionnements présentent un risque accru de GvHD aiguë classique (Faraci et al. 2012). Des donneurs et receveurs plus âgés sont un autre facteur de risque de cGvHD (Watkins et al. 2016).

12.10.2 Traitement

Dans la GvHD, l'accent a été mis sur la prévention, car les résultats du traitement ont été décevants. Actuellement, la plupart des centres utilisent une association d'inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus) et de méthotrexate en traitement de courte durée (Jacobsohn 2008), avec des différences entre les maladies malignes et non malignes, et entre un conditionnement à intensité réduite et un myéloablatif (Lawitschka et al. 2020).

Le traitement de la cGvHD en pédiatrie est très variable et principalement extrapolé à partir de l'expérience des adultes. Bien qu'il n'existe pas de thérapie standard éprouvée, la prednisolone et la cyclosporine sont fréquemment utilisées comme traitement de première intention. Comme les corticoïdes restent la base du traitement de la cGvHD, les conséquences de l'utilisation à long terme de corticoïdes chez les enfants sont bien décrites, et les effets néfastes à long terme sur la croissance et la densité osseuse persistent même après l'arrêt du traitement.

D'autres stratégies potentielles de traitement comprennent la photophérèse extracorporelle (comme indiqué précédemment dans ce chapitre) et la ré-injection de cellules souches mésoenchymateuses (CSM) humaines allogéniques pour le traitement de l'aGvHD et de la cGvHD. Les ré-injections de CSM multiples sont sûres et efficaces pour les enfants atteints d'une aGvHD réfractaire aux corticoïdes, en particulier lorsqu'elles sont utilisées tôt dans l'évolution de la maladie. Un traitement précoce peut être associé à une réduction de la mortalité liée au traitement et à une meilleure survie globale (Ball et al. 2013). Les CSM offrent de nouvelles modalités potentielles de traitements pour la cGvHD pédiatrique réfractaire aux traitements standards (Lawitschka et al. 2012). Le traitement chez les patients pédiatriques doit tenir compte de l'effet potentiel sur la croissance, la nutrition, la fonction des organes, le métabolisme osseux, l'équilibre hormonal, les aspects psychosociaux et la reconstitution immunitaire (Baird et al. 2010 ; Lawitschka et al. 2012).

Récemment, la FDA a approuvé le Ruxolitinib pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte cortico-réfractaire (aGvHD-CRCR) chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus (Przepiorka et al. 2020). Le ruxolitinib est un traitement prometteur dans la GvHD-CRCR. Quelques études menées chez des

enfants ont démontré qu'il s'agissait d'une option efficace dans la GvHD-CR, que la forme soit aiguë ou chronique (Moiseev et al. 2020) avec un profil de toxicité modéré (Mozo et al. 2021) et une réponse globale élevée pour la GvHD aiguë et la GvHD chronique et un ORR élevé, de 77 % et de 89 %, respectivement (González Vicent et al. 2019).

L'ibrutinib est un autre nouveau médicament indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de cGvHD après l'échec d'une ou plusieurs lignes de traitement systémique. Une petite étude menée auprès de 22 patients pédiatriques a conclu que l'administration d'ibrutinib montrait des réponses prometteuses dans la cGvHD comme traitement de sauvetage et de deuxième intention, mais d'autres études restent nécessaires (Teusink-Cross et al. 2020).

La prise en charge infirmière et les soins des enfants atteints de GvHD sont complexes et nécessitent des compétences et des connaissances spécialisées ainsi qu'une adaptation aux besoins de développement de l'enfant/adolescent. Les patients et les familles, qui ont initialement ressenti un grand soulagement à la guérison de la maladie primaire, font maintenant face au défi d'une maladie chronique dévastatrice pour laquelle les stratégies préventives et thérapeutiques sont sous-optimales (Baird et al. 2010). Le traitement et le soutien des enfants et de leur famille nécessitent une équipe pluridisciplinaire capable d'apporter une réponse globale à tous leurs besoins.

Annexe 1 : Classification des patients atteints de GvHD aiguë

Hyperlien vers le rapport MAGIC et l'évaluation de la GvHD aiguë

[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00602-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00602-3/fulltext)

Glucksberg et al. (1974) modified criteria taken from the EBMT 2008 revised edition of handbook with permission.

Annexe 2 : Évaluation de la GvHD chronique

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/>

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
SCORE DE PERFORMANCE : <input type="text"/>	Asymptomatique et pleinement actif (ECOG 0 ; KPS ou LPS 100 %)	Symptomatique, entièrement ambulatoire, restreint uniquement dans le cadre d'une activité physique intense (ECOG 1, KPS ou LPS 80-90 %)	Symptomatique, ambulatoire, capable de prendre soin de soi, > 50 % des heures d'éveil au lit (ECOG 2, KPS ou LPS 60-70 %)	Symptômes, soins personnels limités, > 50 % des heures d'éveil au lit (ECOG 3-4, KPS ou LPS < 60 %)
KPS ECOG LPS				

PEAU †

SCORE % SC

Caractéristiques de la GvHD à évaluer selon la SC :

Aucune surface corporelle impliquée	1 à 18 % de la surface corporelle	19 à 50 % de la surface corporelle	> 50 % de la surface corporelle
-------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

Cochez toutes les réponses qui s'appliquent :

- Éruption/érythème maculo-papuleux
- Caractéristiques de type lichen plan
- Caractéristiques scléreuses
- Lésions papulo-squameuses ou ichtyose
- GvHD de type kératose pilaire

SCORE DES CARACTÉRISTIQUES CUTANÉES :

Pas de caractéristiques scléreuses

Caractéristiques scléreuses superficielles « sans induration » (pincement possible)

Cochez toutes les réponses qui s'appliquent :

Caractéristiques scléreuses profondes « avec induration » (pincement impossible)
Altération de la mobilité
Ulcération

Autres caractéristiques de la GvHD cutanée (NON notées selon la SC)

Cochez toutes les réponses qui s'appliquent :

- Hyperpigmentation
- Hypopigmentation
- Poïkilodermie
- Prurit sévère ou généralisé
- Atteinte des cheveux
- Atteinte des ongles

Anomalie présente mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) : _____

BOUCHE	Aucun symptôme	Symptômes légers	Symptômes modérés	Symptômes sévères
<i>Présence de caractéristiques ressemblant au lichen plan :</i>		avec signes de la maladie, mais ne limitant pas significativement la prise orale	avec signes de la maladie avec limitation partielle de la prise orale	avec signes de la maladie à l'examen avec limitation majeure de la prise orale
Oui				
Non				

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) : _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
YEUX	Aucun symptôme	Symptômes légers de sécheresse oculaire n'affectant pas les AVQ (nécessité de gouttes oculaires lubrifiantes ≤ 3 x par jour)	Symptômes modérés de sécheresse oculaire affectant partiellement les AVQ (nécessitant des gouttes oculaires lubrifiantes > 3 x par jour ou des bouchons méatiques), SANS nouvelle déficience visuelle due à la KCS	Symptômes sévères de sécheresse oculaire affectant significativement les AVQ (dispositifs oculaires spéciaux pour soulager la douleur) OU incapacité à travailler en raison des symptômes oculaires OU perte de la vision due à la KCS
<i>Kératoconjonctivite sèche (KCS) confirmée par un ophtalmologiste :</i>				
Oui				
Non				
Non examiné				

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) :

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
Tractus GI	Aucun symptôme	Symptômes sans perte de poids significative* (< 5 %)	Symptômes associés à une perte de poids légère à modérée* (5-15 %) OU diarrhée modérée sans interférence significative avec la vie quotidienne	Symptômes associés à une perte de poids significative* > 15 %, nécessite un complément nutritionnel pour la plupart des besoins caloriques OU dilatation œsophagienne OU diarrhée sévère avec interférence significative avec la vie quotidienne
Cochez toutes les réponses qui s'appliquent :				
Membrane œsophagienne/sténose proximale ou anneau				
Dysphagie				
Anorexie				
Nausées				
Vomissements				
Diarrhée				
Perte de poids ≥ 5 %*				
Retard de croissance				

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) :

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
FOIE	Bilirubine totale normale et ALAT ou PA < 3 x LSN	Bilirubine totale normale et ALAT ≥ 3 à 5 x LSN ou PA ≥ 3 x LSN	Élévation de la bilirubine totale mais ≤ 3 mg/dl ou ALAT > 5 LSN	Élévation de la bilirubine totale > 3 mg/dl

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) :

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
POUMONS**				
Évaluation des symptômes :	Aucun symptôme	Symptômes légers (essoufflement après avoir grimpé une volée de marches)	Symptômes modérés (essoufflement après avoir marché sur un terrain plat)	Symptômes sévères (essoufflement au repos : nécessitant un apport en O ₂)
Score pulmonaire :	VEMS ≥ 80 %	VEMS de 60 à 79 %	VEMS de 40 à 59 %	VEMS ≤ 39 %
% VEMS	<input type="text"/>			

Tests de la fonction pulmonaire

Non réalisés

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) :

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
ARTICULATIONS ET FASCIA	Aucun symptôme	Légère tension dans les bras ou des jambes, amplitude de mouvement (ROM) normale ou légèrement diminuée ET n'affectant pas les AVQ	Tension des bras ou des jambes OU contractures articulaires, érythème dû à une fasciite, diminution modérée du ROM ET limitation légère à modérée des AVQ	Contractures AVEC diminution significative du ROM ET limitation significative des AVQ (incapacité à nouer les chaussures, à boutonner les chemises, à s'habiller, etc.)
<u>Score P-ROM</u> (voir ci-dessous) Épaule (1 à 7) : ____ Coude (1 à 7) : ____ Poignet/doigt (1 à 7) : ____ Cheville (1 à 4) : ____				



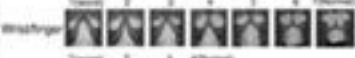

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) : _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
TRACTUS GÉNITAL (voir Figure supplémentaire [†]) Non examiné Actuellement sexuellement active Oui Non	Aucun signe	Signes légers [†] et femmes présentant ou pas une gêne à l'examen	Signes modérés [†] et peut présenter des symptômes avec une gêne à l'examen	Signes sévères [†] avec ou sans symptômes

Anomalie présente, mais entièrement expliquée par une cause documentée autre que la GvHD (préciser) : _____

Autres indicateurs, caractéristiques cliniques ou complications liées à la GvHD chronique (cochez tout ce qui s'applique et attribuez un score à la gravité [0 à 3] en fonction de l'impact fonctionnel le cas échéant : absence d'impact = 0, léger = 1, modéré = 2, sévère = 3)		
Ascite (sérosite) ____	Myasthénie grave ____	
Épanchement péricardique ____	Neuropathie périphérique ____	Éosinophilie > 500/μl ____
Épanchements pleuraux ____	Polymyosite ____	Plaquettes < 100 000/μl ____
Syndrome néphrotique	Perte de poids > 5 %* sans symptômes GI	Autres (préciser) : _____

Sévérité globale de la GvHD (Avis de l'évaluateur)	<input type="checkbox"/> Pas de GvHD	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère
--	--------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------------------

Amplitude de mouvement photographique (Photographic Range of Motion, P-ROM)	
Shoulder	
Elbow	
Wrist/Hand	
Ankle	

† Le score de la peau doit utiliser à la fois le pourcentage de SC impliquée par les signes de la maladie et les échelles des caractéristiques cutanées. En cas de divergence entre le pourcentage du score total de surface corporelle (SC) et le score des caractéristiques cutanées, **OU** lorsque des caractéristiques scléreuses superficielles (score 2) sont présentes, mais avec une mobilité réduite ou ulcération (score 3), le niveau le plus élevé doit être utilisé pour le score final de la peau.

* Perte de poids dans les 3 mois.

** Le score pulmonaire doit être calculé en utilisant les symptômes et les scores VEMS chaque fois que cela est possible. Le VEMS doit être utilisé dans le score pulmonaire final en cas de divergence entre les symptômes et les scores pour le VEMS.

Abréviations : ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), KPS (statut de performance de Karnofsky), LPS (statut de performance de Lansky) ; SC (surface corporelle) ; AVQ (activités de la vie quotidienne) ; TFH (tests de la fonction hépatique) ; PA (phosphatase alcaline) ; ALAT (alanine aminotransférase) ; LSN (limite supérieure normale).

‡ À remplir par un spécialiste ou des prestataires médicaux formés (voir la figure supplémentaire).

Nom : _____ Date de naissance : _____ Date de l'évaluation : _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
TRACTUS GÉNITAL (masculin ou féminin)	<input type="checkbox"/> Aucun signe	<input type="checkbox"/> Signes légers et les femmes peuvent présenter des symptômes* AVEC une gêne à l'examen	<input type="checkbox"/> Signes modérés et peut présenter des symptômes* avec gêne à l'examen	<input type="checkbox"/> Signes sévères avec ou sans symptômes*
Actuellement sexuellement actif : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
<i>Cochez tous les signes qui s'appliquent :</i>				
<input type="checkbox"/> Caractéristiques de type lichen plan				
<input type="checkbox"/> Caractéristiques de type lichen scléreux				
<input type="checkbox"/> Tissu cicatriciel vaginal (femmes)				
<input type="checkbox"/> Agglutination au niveau du clitoris/des lèvres (femmes)				
<input type="checkbox"/> Résorption labiale (femmes)				
<input type="checkbox"/> Érosions				
<input type="checkbox"/> Fissures				
<input type="checkbox"/> Ulcères				
<input type="checkbox"/> Phimosis (hommes)				
<input type="checkbox"/> Tissu cicatriciel/sténose au niveau du méat ou de l'urètre (hommes)				
<input type="checkbox"/> Anomalie présente mais <u>NON</u> considérée comme constituant une GvHD (préciser la cause) : _____				
<input type="checkbox"/> Anomalie considérée comme constituant une GvHD <u>PLUS</u> d'autres causes (préciser la cause) : _____				

* Les symptômes génitaux ne sont pas spécifiques à la cGvHD et peuvent représenter une insuffisance gonadique prématurée ou une infection des voies génitales.

Si un gynécologue n'est pas disponible, un examen externe peut être réalisé pour déterminer la « gêne à l'examen » comme suit :

- a) Écarter les grandes lèvres pour inspecter la vulve à la recherche des signes ci-dessus. Toucher délicatement les ouvertures des glandes vestibulaires (de Skene et de Bartholin), les petites lèvres et les grandes avec un coton tige. La douleur vulvaire provoquée par le toucher doux d'une pointe de coton tige est classée comme une gêne à l'examen. Palpez les parois vaginales avec un seul doigt pour détecter des bandes, un raccourcissement, un rétrécissement ou d'autres signes de tissu cicatriciel vaginal.
- b) Si la femme est sexuellement active, déterminez si une palpation avec un coton tige ou une palpation douce des crêtes cicatricielles provoque une douleur similaire à celle que la femme ressent pendant les rapports sexuels.

Organes génitaux féminins : Sévérité des signes :

- 1) Légers (l'un des éléments suivants) ; érythème sur les surfaces de la muqueuse vulvaire, lichen plan vulvaire ou lichen scléreux vulvaire
- 2) Modérés (l'un des éléments suivants) ; modifications inflammatoires érosives de la muqueuse vulvaire, fissures dans les plis vulvaires
- 3) Sévères (l'un des éléments suivants) fusion labiale, agglutination au niveau du capuchon du clitoris, adhérences vaginales fibreuses, cerclage vaginal fibreux circonférentiel, raccourcissement vaginal, synéchie, changements scléreux denses et sténose vaginale complète

Organes génitaux masculins : Les caractéristiques diagnostiques comprennent des caractéristiques de type lichen plan ou lichen scléreux et un phimosis ou une présence de tissu cicatriciel ou une sténose au niveau de l'urètre. Sévérité des signes : **Légers** – caractéristique de type lichen plan ; **Modéré** – caractéristique de type lichen ou érythème modéré ; **Sévère** – phimosis ou tissu cicatriciel au niveau de l'urètre ou du méat

Biopsie obtenue : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Site de la biopsie : _____	GvHD confirmée par histologie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Changement par rapport à l'évaluation précédente : <input type="checkbox"/> Pas de GvHD antérieure ou actuelle <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> S.O. (référence)		

Jagasia et al. (2015) avec leur aimable autorisation.

Références

Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:297–322.

Ball LM, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2013;163:501–9.

- Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–8.
- Bladon J, Taylor P. The down regulation of IL1 and IL6, in monocytes exposed to ECP treated lymphocytes, is not dependent on lymphocyte phosphatidylserine externalisation. *Transpl Int*. 2006;19(4): 319–24.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21–78.
- Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood*. 2011;118(10):2679–87.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med*. 2018;5:236.
- Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a children's oncology group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:782–95.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95:3702–9.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giral S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107:3074–80.
- Cizek SM, El-Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, et al. Pediatric and Young adult vulvovaginal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2408–15.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, De Filipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah N, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Ieyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S, on behalf of the ROCKstar Study Investigators. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood*. 2021;38(22):2278–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
- Cuvellier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, Kitko CL, Lewis VA, Schechter T, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood*. 2019;134(3):304–16.
- de Vere HI, Kilgour JM, Danby R, Peniket A and matin RA “is this the GVHD?” A qualitative exploration of quality of life issues in individuals with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplant and their experiences of a specialist multidisciplinary bone marrow transplant service. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:11.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN. On behalf of the Haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30–45.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667–74.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, 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.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft versus host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012;16:887–93.
- Friend BD, Schiller GJ. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev*. 2022;52:100886. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100886>.
- Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and Young adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):e101–12.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295–304.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94(3):319–26.
- Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol*. 2021;12:605726.
- Greinix HT. Graft-versus-host disease. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2008.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria SA, Reshef R, Wölfel M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T,

- Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:4–10.
- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2000;95:2754–9.
- Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1973–80.
- Inamoto WK, Im Y, Hamilton B, Koreth J, Arora M, Pusic I, Mays JW, Carpenter PA, Luznik L, Reddy P, Ritz J, Greinix H, Paczesny S, Blazar BR, Pidala J, Cutler C, Wolff D, Schultz KR, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Socie G, Sarantopoulos S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2020 etiology and prevention working group report trans-plantation and cellular. *Therapy.* 2021;27(6):452–66.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:215–21.
- Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol.* 2010;150:278–92.
- Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2011;118(16):4472–9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:35.
- Jagasia M, et al. Reach 1 rux for the treatment of steroid refract aGvHD. *Blood.* 2020;135(20):1737–49. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng S, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers MED. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease consensus for clinical trials: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Mary E, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: Ila. The 2020 Clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:545557.
- Lawitschka A, Ball LM, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:S74–81.
- Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, Dalle JH, Balduzzi A, Gibson B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int.* 2020;33(7):762–72.
- MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):165–71.
- Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukaemia.* 2014;28:2283–91.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers MED, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. Design of clinical trials working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:491–505.
- Meier JKH, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the international consensus conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest.* 2011;15:127–39.
- Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar B, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130:21.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, Socie G, Zeiser R. Refractory acute graft versus host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood.* 2020;136(17):1903–6.
- Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1379–87. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
- Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021;38(4):331–45. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1868637>.
- Ngwube A, Shah N, Godder K, Jacobsohn D, Hulbert ML, Shenoy S. Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood Adv.* 2020;4(16):3894–9.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers MED, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller

- FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:252–66.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 consensus conference on AGvHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825–8.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist.* 2020;25(2):328–34.
- Ringden O, Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:163–4.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and international bone marrow transplant registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med.* 2000;342:1846–54.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659–78.
- Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2020;24(3):1–9.
- Treister N, Chai X, Kurland B, Pavletic S, Weisdorf D, Pidala J, Palmer J, Martin P, Inamoto Y, Arora M, Flowers M, Jacobsohn D, Jagasia M, Arai S, Lee SJ, Cutler C. Measurement of oral chronic GVHD: results from the chronic GVHD consortium. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1123–8.
- Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Applebaum FR, Martin PJ, Flowers MED. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD. *Blood.* 2009;114(3):702–8.
- Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers MED. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52(4):625–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.328>. 1–2 advance online publication 19 December 2016
- Wolff D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SEA, Brossart P. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood.* 2012;119(1):16–25.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kroger N, Flowers ME. Steroid refractory chronic graft versus host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2079–87.
- Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192–200.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli M, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228–38.
- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563–72.
- Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol.* 2021;230:108823. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Effet du greffon contre la tumeur

13

Mairéad NíChonghaile

Résumé

Le traitement de la maladie récidivante constitue toujours un défi, et il est bien accepté que le concept de greffe de CSH allogénique repose à la fois sur l'effet de conditionnement prégreffe utilisé pour le receveur et l'effet du greffon contre la tumeur (GvM) ou contre la leucémie (GvL) fourni par les lymphocytes T et les cellules NK du donneur. Les stratégies qui impliquent de tirer parti de cet effet sont essentielles à la réussite et doivent être exploitées et affinées pour améliorer les résultats. D'autres recherches sont nécessaires pour identifier de nouvelles stratégies et de nouveaux traitements et améliorer les perspectives pour les patients qui rechutent après une greffe de CSH.

À la suite d'une rechute, les difficultés en termes de soins infirmiers sont immenses : le soutien psychologique requis est complexe et incombe largement à l'infirmière qui doit coordonner et fournir ces soins, quelle que soit l'approche thérapeutique choisie.

Mots-clés

Greffon contre la tumeur (Graft versus malignancy, GvM) ou contre la leucémie (Graft versus leukaemia, GvL) · Perfusions de lymphocytes de donneur (Donor lymphocyte infusions, DLI) · Rechute · Chimérisme

M. NíChonghaile (✉)
HOPE Directorate, St James's Hospital,
Dublin, Irlande

13.1 Introduction

Le concept d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) repose à la fois sur le schéma de conditionnement utilisé pour le receveur et sur l'effet du greffon contre la tumeur (GvM) ou contre la leucémie (GvL) obtenu à partir des lymphocytes T et des cellules NK du donneur. L'attaque auto-immune de la tumeur maligne permet d'éradiquer la maladie chez le receveur, avec l'aide d'un conditionnement prégreffe. La probabilité qu'une affection maligne soit éradiquée par l'effet GvM ou GvL varie, les affections les plus sensibles étant la leucémie myéloïde chronique, la leucémie lymphocytaire chronique, les troubles lymphoprolifératifs de bas grade B, le lymphome à cellules du manteau et les affections lymphoprolifératives à EBV. La plupart des autres affections ont une sensibilité intermédiaire à l'effet GvM ou GvL, les affections ayant une prolifération spéciale ou qui sont avancées ou chimio-réfractaires présentant le moins de réponse.

13.2 Mécanisme de l'effet GvM/GvL

Les lymphocytes T et les cellules NK participent tous deux à l'effet GvL, et l'on pense que les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent plusieurs classes d'antigènes sur les cellules leucémiques. Les cellules NK ciblent les protéines MMag endogènes (présentes sur les tissus du receveur), qui sont surexprimées par la leucémie, notamment les antigènes spécifiques de la tumeur protéinase 3 et élastase (tumeur de Wilms 1 par ex.) et les protéines fusionnées,

par ex. BCR-ABL, en utilisant la voie perforine-granzyme pour tuer leurs cibles. Cependant, elles ne sont activées que lorsque des signaux inhibiteurs des molécules de classe I du CMH endogènes (du receveur) sur la cible sont absents ou surmontés en activant des signaux via le récepteur NKG2D. Le suppresseur du système immunitaire du receveur permet aux cellules du donneur de provoquer cet effet.

13.3 Maladie résiduelle minimale (Minimal Residual Disease, MRD)

L'objectif de la surveillance de la MRD en post-greffe est de suivre la réponse ou la rémission de la maladie, ou bien la récurrence de la maladie atténuée lorsque la quantité d'un marqueur particulier commence à augmenter. Cela permet de mettre en œuvre une intervention thérapeutique très tôt et peut optimiser les chances de succès.

La MRD peut être surveillée à l'aide de méthodes moléculaires, c'est-à-dire lorsque la pathologie sous-jacente a un marqueur ou une protéine spécifique qui peut être surveillé(e) à l'aide de la cytométrie en flux. Le Tableau 13.1 présente les anomalies cytogénétiques pouvant être ciblées dans certaines maladies (d'après Treleaven et Barrett 2009 page 410), et le Tableau 13.2 présente certaines des cibles moléculaires (d'après Apperly et al. 2012) si elles étaient présentes au moment du diagnostic.

Tableau 13.1 Cibles cytogénétiques communes pour le dépistage de la MRD dans différentes tumeurs malignes

Maladie	Cible de la MRD
Syndromes myéodysplasiques	Del(5q) ; monosomie 7, trisomie 8
Leucémie myéloïde chronique	t(9;22)
Leucémie aiguë myéloblastique	t(8;21); inv. (16)
Leucémie aiguë lymphoblastique	t(9;22)t(4;11); t(8;14)
Lymphome folliculaire	t(14;18)
Lymphome à cellules du manteau	t(11;14)
Leucémie lymphoïde chronique	del(13q), del(11q); del(17p)
Myélome multiple	del(13q), del(11q)

Tableau 13.2 Exemples de cibles moléculaires dans différentes tumeurs malignes

Maladie	Cible moléculaire
LAL-B	Réarrangements du gène TEL-AML1 BCR-ABL1 Ig/TCR
LAL-T	Réarrangements du gène Ig/TCR Tald1
APML	PML-RARA
AML	AML1-ETO CBFb-MYH11 WT-1 NPM1 muté FLT3

13.4 Chimérisme

L'analyse du chimérisme est un autre outil important dans le suivi post-greffe de CSH du receveur. Elle démontre le degré de la prise de greffe des cellules du donneur et offre la possibilité d'identifier un rejet du greffon imminent ; le chimérisme peut également être un indicateur de rechute ou de récurrence de la maladie. Il peut aussi être utilisé comme base d'intervention thérapeutique pour prévenir le rejet du greffon et maintenir la prise de greffe, et il est utilisé comme mécanisme pour administrer une immunothérapie préventive et provoquer l'effet GvM ou GvL, en particulier chez les patients à haut risque.

Le chimérisme permet de surveiller le ratio des cellules dérivées du donneur et du receveur dans des couples donneur/receveur non génétiquement identiques, permettant une intervention en temps opportun chez le receveur. Le terme « chimérisme » vient de la mythologie grecque : la chimère était un monstre qui crachait du feu et avait une tête de lion, un corps de chèvre et une queue de serpent. Cette figure est utilisée pour décrire le fait que deux entités—l'ADN de deux personnes—existent chez une seule personne.

Initialement, il a été estimé que, pour que toute greffe de CSH soit considérée comme réussie, une personne devait présenter un chimérisme de donneur à 100 %, et c'est certainement le cas pour les affections malignes. Cependant, dans les affections non malignes (par ex., aplasie médullaire ou hémoglobinopathies), un chimérisme mixte peut suffire à restaurer une hématopoïèse normale.

Bien que le résultat du chimérisme total (non fractionné) soit important, il est possible

d’obtenir davantage d’informations grâce à une analyse du chimérisme par lignée, qui permet un suivi distinct de la prise de greffe lymphoïde et myéloïde ; cela pourrait en soi nous fournir des indications utiles à propos d’une rechute possible. Une telle analyse devrait être utilisée en association avec d’autres méthodes d’analyse et de diagnostic de la MRD lorsque cela est indiqué.

La programmation et les protocoles d’analyse du chimérisme sont propres à chaque centre, maladie et traitement et vous devriez vous référer à ce sujet à la procédure de votre établissement.

13.5 Prise en charge de la maladie en rechute

Lorsqu’un receveur présente des signes de MRD ou une diminution du chimérisme, plusieurs stratégies peuvent être adoptées. En cas de chimérisme mixte, le schéma de la Fig. 13.1 peut être suivi.

La rechute survient généralement dans la MO, mais peut également survenir dans des sites extramédullaires, ce qui serait dû à une évasion immunitaire des lymphocytes patrouilleurs. On pense également que la leucémie peut échapper au contrôle immunitaire assuré par les lymphocytes T du donneur en mutant ou en devenant un clone plus résistant de la maladie d’origine. La cause de la rechute peut également être différente dans différentes malignités hématologiques. Bien que les rechutes puissent survenir de nombreuses années après la greffe de CSH, suggérant que la maladie sous-jacente n’a peut-être jamais été éradiquée et qu’elle était contrôlée par le système immunitaire du donneur, elle est plus fréquente avec la LMC et, dans cette maladie, l’administration de DLI peut souvent rétablir la rémission.

Cependant, les perspectives pour le receveur qui rechute après la greffe de CSH sont mauvaises et nécessitent une discussion franche avec le receveur et sa famille pour définir les résultats probables et les chances de succès. La prise en

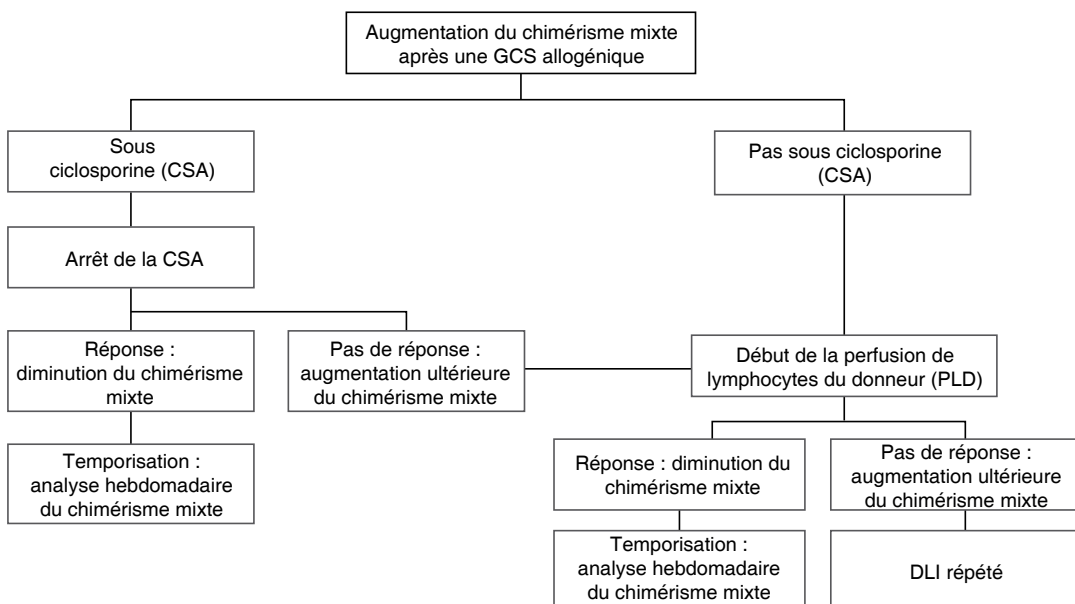


Fig. 13.1 Les patients présentant une augmentation du chimérisme mixte post-greffe (5 % ou plus de cellules autologues) par rapport à l’échantillon précédent se voient proposer un autre traitement. L’immunothérapie pour les patients recevant de la CSA consiste en l’arrêt immédiat de l’agent immunosuppresseur. Le chimérisme est ensuite dosé chaque semaine jusqu’à rétablissement du chimérisme complet (CC). Si le chimérisme mixte continue d’augmenter après l’arrêt de la CSA, des DLI sont administrés. L’immunothérapie pour les patients ne recevant pas de CSA consistait en des DLI comme

traitement de première intention. La dose de cellules administrée est fonction du nombre et de la sévérité potentielle de l’incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur, et les doses initiales varient de $2,5 \times 10^4$ à 1×10^6 /kg PC. Après les DLI, l’état du chimérisme est mesuré chaque semaine jusqu’à rétablissement du chimérisme complet (CC). Les patients présentant une augmentation supplémentaire du chimérisme mixte reçoivent des DLI supplémentaires après au moins 3 semaines. En l’absence de GvHD, la dose de DLI est doublée (Bader et al. 2005)

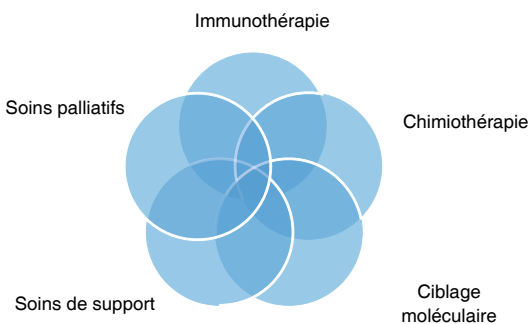
charge du patient en rechute tourne autour de cinq stratégies potentielles :

- Immunothérapie.
- Chimiothérapie.
- Ciblage moléculaire.
- Soins de support.
- Soins palliatifs.

Le moment de la rechute est extrêmement important. Les rechutes précoces sont difficiles à traiter, et toute intervention peut être difficile pour le patient ou exclue en raison de la proximité avec la greffe de CSH et des complications présentées par les receveurs. Les patients qui rechutent après une greffe de CSH peuvent trouver extrêmement difficile de s'adapter et d'accepter le fait qu'un autre traitement peut ne pas être possible ou peut être inefficace, en particulier s'ils ont déjà reçu un traitement intensif avant la greffe de CSH.

Cependant, il est important de prodiguer un soutien continu afin que ces patients ne se sentent pas abandonnés à ce stade : cela les aide aussi à maintenir un degré réaliste d'espoir et d'optimisme. Les mesures de soins palliatifs et de support sont des options valides et réalistes pour aider à maintenir une bonne qualité de vie et elles ne doivent pas être ignorées. L'aide et le soutien de l'équipe médicale, du médecin local du receveur, de l'hôpital référent et souvent des services de soins primaires, par ex. généraliste et hospice, sont essentiels à la prise en charge et au traitement du patient en rechute. L'orientation vers des équipes de psychologues, de travailleurs/services sociaux, de conseillers ou de psychiatres peut également bénéficier au patient et à sa famille.

13.6 Approches thérapeutiques pour la rechute post-greffe de CSH allogénique



13.7 Prise en charge de la maladie en rechute

13.7.1 Immunothérapie

Il s'agit d'un outil important dans la prise en charge du patient en rechute, qui peut aller du retrait de l'immunosuppression (si le patient est toujours sous traitement) à l'administration de perfusions de lymphocytes de donneurs (DLI) à des doses croissantes.

13.8 Retrait de l'immunosuppression

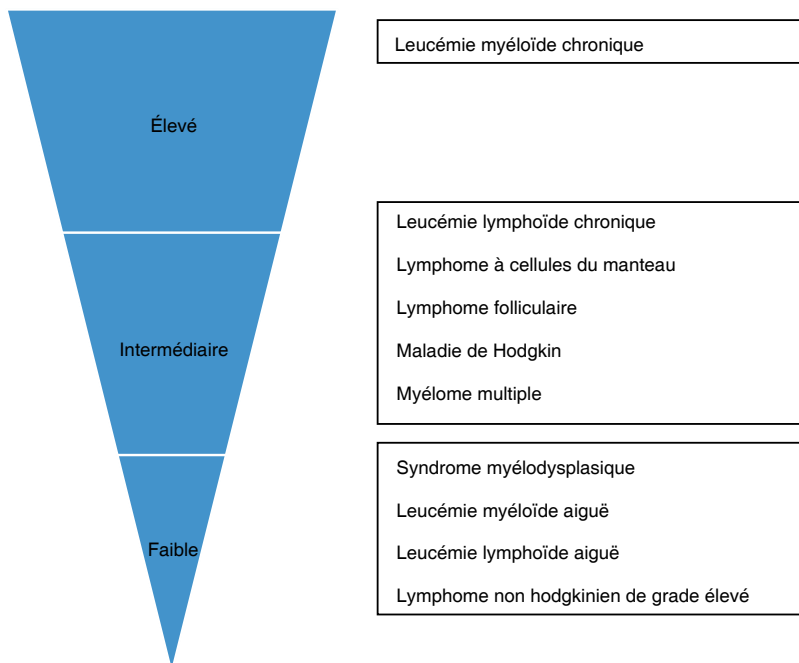
L'effet GvL ou GvM de la greffe de CSH peut être amélioré en réduisant et en arrêtant l'agent IS (immunosuppresseur) que le patient peut prendre. Les soins infirmiers et la formation du personnel infirmier sont essentiels dans cette circonstance, car en même temps que l'effet GvL, le développement de la GvHD chez le patient doit être surveillé, ce qui est plus amplement abordé dans un autre chapitre.

13.8.1 Perfusion de lymphocytes de donneur (DLI)

Les DLI seules peuvent induire une rémission permanente de la maladie sous-jacente, en particulier dans le cas d'une LMC dans laquelle les rechutes surviennent au niveau moléculaire. Dans d'autres maladies, la réponse peut varier, d'efficace à inefficace (Fig. 13.2). Le receveur doit être informé de la raison d'être de la DLI et sur les avantages et les risques potentiels de GvHD, avec des informations écrites fournies pour étayer une telle information. Le consentement pour la DLI doit être obtenu conformément à la politique du centre administrant la DLI. La plupart des centres adoptent une approche avec l'administration de doses graduées comprises entre 1×10^6 cellules CD3 par kg et 1×10^8 par kg de poids du receveur, en fonction du temps écoulé depuis la greffe, du *performance status* du patient et du type de donneur.

Falkenberg, JHF et al. 2019 p. 445 EBMT Handbook

Fig. 13.2 Réactivité à la DLI (d'après Treleaven et Barrett 2009)



	Calendrier	Apparentés	Non apparenté	Haplo
Préemptif et prophylactique ^b	3 mois	1–5 × 10 ⁵ /kg	1 × 10 ⁵ /kg	
	6 mois	1 × 10 ⁶ /kg	1 × 10 ⁶ /kg	1 × 10 ⁴ /kg
Rechute en association avec une chimiothérapie ^c	Après la chimiothérapie	1 × 10 ⁷ /kg	1 × 10 ⁷ /kg	

Preuve de niveau C

^aUne DLI peut être répétée 1 log plus haut 6 à 8 semaines après la première DLI, quand, par exemple, la MRD est toujours présente et qu'aucune GvHD n'est observée. La GvHD comme critère d'évaluation des DLI répétitives dans le cadre des DLI préemptives n'est plus recommandée à l'ère de la surveillance de la MRD

Les DLI peuvent également être administrés en tant que traitement adjuvant à la chimiothérapie ou aux thérapies ciblées pour augmenter l'effet de ce traitement ou maintenir une rémission une fois celle-ci atteinte.

Les DLI ne peuvent pas être administrés lorsque le receveur a déjà présenté une GvHD aiguë significative ou lorsqu'il reçoit un traitement pour une GvHD chronique.

Il est rare de présenter des effets secondaires lors d'une DLI. Les receveurs perçoivent souvent une odeur ou un goût provenant du DMSO, qui est l'agent de conservation utilisé dans la cryoconservation ; dans de rares cas, ils peuvent présenter une réaction au DMSO. Une infirmière doit rester avec le receveur pendant qu'il reçoit la DLI ; celui-ci devra rester en observation pendant un certain temps après la dose de DLI, une condition qui devrait être exigée dans le protocole d'administration de la DLI du centre.

Le principal effet secondaire de la DLI est le développement de la GvHD, et l'infirmière doit rappeler au receveur les signes et symptômes de la GvHD. Le traitement de la GvHD a déjà été décrit au chapitre (11).

13.8.2 Chimiothérapie

Elle peut servir de soin palliatif pour essayer d'alléger la masse tumorale du patient et faciliter les DLI ou la thérapie ciblée, ou encore pour obtenir une rémission. Les patients ayant rechuté dans les 6 mois suivant la greffe de CSH ont souvent besoin d'une posologie réduite ou modifiée en raison de la toxicité du traitement antérieur ou parce qu'ils ont atteint les limites posologiques de certains agents chimiothérapeutiques. Les schémas thérapeutiques pour les patients en rechute ont tendance à être spécifiques au patient, et il existe

actuellement très peu d'approches standardisées. Les soins infirmiers pour ces patients ont été bien documentés dans les chapitres précédents.

13.9 Thérapies moléculaires ou ciblées

L'administration de thérapies moléculaires ou ciblées aux patients en rechute après une greffe de CSH doit être envisagée si elles sont disponibles. Les anticorps monoclonaux spécifiques à la maladie, par exemple le brentuximab, dans certains lymphomes, les agents anti-CD33, par exemple le gemtuzumab, dans les tumeurs malignes myéloïdes, et les ITK dans les tumeurs malignes positives pour BCR-ABL peuvent jouer un rôle important dans ce cadre, et avec l'apparition de nouvelles thérapies ciblées, le nombre de traitements disponibles augmente.

13.10 Seconde greffe de CSH

Si un patient présente une rechute plus tard après la greffe de CSH, une deuxième greffe de CSH à l'aide de cellules souches pourra être envisagée, soit avec le donneur d'origine, soit avec un autre donneur. Dans la maladie maligne, généralement, une deuxième procédure n'est réalisable que lorsque la rémission a été obtenue après l'administration réussie d'une chimiothérapie, d'une thérapie moléculaire ou ciblée. La morbidité et la mortalité associées à une deuxième greffe de CSH sont souvent significatives, et le patient et sa famille doivent être soigneusement conseillés avant une telle entreprise.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0-licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



13.11 Conclusion

Le traitement de la maladie en rechute reste difficile, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier de nouvelles stratégies et de nouveaux traitements afin d'améliorer les résultats pour ce groupe de patients.

Les défis infirmiers sont immenses, et le soutien psychologique requis est complexe et il incombe en grande partie à l'infirmière de coordonner un tel soutien et de l'assurer, quelle que soit l'approche thérapeutique ultérieure. L'équipe infirmière continuera à soutenir les patients et leurs familles et à les aider à s'adapter aux changements à venir. Les exigences imposées à l'équipe peuvent faire qu'il est difficile de prendre le temps de réfléchir et de s'occuper de l'évolution des soins et de l'attention portée aux patients. Il est nécessaire d'avoir une équipe qui reste soudée pour répondre aux ajustements et aux difficultés survenant dans la prise en charge du patient en rechute.

Références

- Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. Genoa: Forum Service; 2012.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005;35:107–19.
- Falkenberg JHF, et al. Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT handbook*. Switzerland: Springer; 2019.
- Treleaven J, Barrett AJ. *Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*. Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh; 2009.

Prise de greffe, échec de la greffe et rejet

14

Daphna Hutt

Résumé

La prise de greffe après une greffe de CSH est un objectif essentiel pour une hématopoïèse durable à long terme et efficace. C'est le critère le plus important pour une meilleure survie globale. Cependant, la prise de greffe de cellules souches peut être accompagnée d'une affection clinique connue sous le nom de syndrome de prise de greffe (SPG) qui pourrait avoir une issue dévastatrice. Les infirmières qui s'occupent des receveurs de greffe de CSH doivent être conscientes des symptômes du SPG, afin d'intervenir rapidement et de manière appropriée. À l'inverse, l'échec de prise de greffe est une complication majeure et est associé à un mauvais pronostic. Il est classiquement divisé en échec de prise de greffe primaire ou secondaire. Les facteurs de risque associés à l'échec de prise de greffe peuvent être liés aux caractéristiques de la greffe, du patient, du donneur ou de la procédure de greffe. Les affections associées à une augmentation de la survenue de l'échec de prise de greffe et les alternatives thérapeutiques disponibles seront discutées en détail dans le chapitre, ainsi que les considérations en matière de soins infirmiers.

Mots-clés

Greffe · Syndrome de prise de greffe · Échec de prise de greffe · Rejet du greffon · Pédiatrie · Soins infirmiers

14.1 Prise de greffe

La prise de greffe est le processus par lequel les cellules souches hématopoïétiques (CSH)

D. Hutt (✉)
Service d'hématologie-oncologie pédiatrique et de
GMO, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israël
e-mail : daphna.hutt@sheba.health.gov.il

s'acheminent (migrent) vers des niches de moelle osseuse (MO) libres où elles peuvent trouver des conditions optimales pour survivre et proliférer. Une fois que les CSH ont atteint le microenvironnement de la MO, elles prolifèrent pour générer tous les sous-ensembles de cellules hématopoïétiques (Servais et al. 2013). Un objectif fondamental pour une prise de greffe réussie est que les CSH greffées soient capables de maintenir une hématopoïèse efficace à long terme ; la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes ; et leur libération dans le sang périphérique (Locatelli et al. 2014). La prise de greffe est la variable la plus importante pour une meilleure survie globale après une greffe de cellules souches (Cluzeau et al. 2016).

14.2 Définition de la prise de greffe

Diverses définitions de la prise de greffe existent dans la littérature. La prise de greffe est le plus souvent définie comme le premier des trois jours consécutifs d'obtention d'une numération durable des neutrophiles dans le sang périphérique $> 500 \times 10^9/l$ (Wolff 2002). La prise de greffe des plaquettes est généralement définie comme l'indépendance par rapport à la transfusion de plaquettes pendant au moins 7 jours avec une numération plaquettaire supérieure à $> 20 \times 10^9/l$ (Teltschik et al. 2016). Dans une publication récente de Kharfan-Dabaja et al. (2021), des panels de médecins en charge de la transplantation dans les populations adulte et pédiatrique ont approuvé les définitions existantes, mais ont suggéré que l'utilisation du mot « récupération » au lieu de « greffe » est plus appropriée car, en théorie, la confirmation de la source du donneur requiert également la preuve d'un chimérisme du donneur au moins mixte/partiel survenant généralement plus tard au cours de la transplantation. Les deux principaux facteurs affectant la prise de greffe sont la source du greffon et le schéma de conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). En

général, il existe trois sources fréquentes de greffes de greffe de CSH : la moelle osseuse (MO), prélevée à partir de la crête iliaque ; les cellules souches du sang périphérique (CSP) libérées dans la circulation périphérique suite à la mobilisation des CSH par le G-CSF, avec un prélèvement ultérieur de ces cellules par leucaphérèse ; et le sang de cordon (USP). Champlin et al. (2000) ont publié une vaste analyse multivariée rétrospective comparant les résultats de 288 greffes de CSP provenant de frères ou sœurs HLA-identiques aux résultats de 536 greffes de MO avec frères ou sœurs HLA-identiques. Les patients ayant reçu des CSP présentaient une récupération significativement plus rapide des neutrophiles et des plaquettes par rapport aux greffes de MO. Avec les CSP, les neutrophiles dépassent le seuil de $500 \times 10^6/l$ 2 à 6 jours plus tôt qu'avec les greffes de MO. Dans une étude de l'EBMT, l'intervalle de temps pour la prise de greffe était de 12 jours pour les CSP et de 15 jours pour la MO. La récupération plaquettaire est également plus rapide d'environ 6 jours, c.-à-d. qu'une récupération plaquettaire de $20 \times 10^9/l$ a été atteinte au Jour 15 pour les patients recevant des CSP et au jour 20 pour les patients recevant de la MO (Schmitz et al. 2002). La greffe d'USP est associée à un délai plus long jusqu'à la prise de greffe. Une étude de grande envergure menée auprès de 1 268 patients (73 % d'enfants) atteints de leucémie aiguë (64 % de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), 36 % de leucémie myéloïde aiguë) et en rémission a analysé la cinétique de la prise de greffe et les résultats après une greffe d'USP à une seule unité avec un schéma de conditionnement pré-greffe myéloablatif. Le délai médian jusqu'à la prise de greffe des neutrophiles était de 25 jours (intervalle : 11 à 108) chez les enfants et de 23 jours (intervalle : 11 à 116) chez les adultes ($P = 0,6$) (Ruggeri et al. 2014). En outre, lors de la comparaison de l'intensité des schémas de conditionnement pré-greffe, Slavina et al. (1998) ont rapporté pour la première fois que la greffe de CSH non myéloablatif allogénique était mieux tolérée que tout conditionnement myéloablatif standard, avec une période plus courte de neutropénie et une période plus courte de dépendance plaquettaire.

Les méthodes de détermination de la prise de greffe d'un donneur reposent sur l'analyse du chimérisme, c'est-à-dire l'évaluation des composants des cellules du donneur et du receveur dans la MO ou dans le sang périphérique du receveur (voir Chap. 12).

14.3 Syndrome de prise de greffe

Le syndrome de prise de greffe (SPG) est une affection clinique caractérisée par de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, une prise de poids, un dysfonctionnement hépatique et rénal et/ou une encéphalopathie. Il survient au moment de la récupération des neutrophiles après une greffe de cellules souches (CSH) (Chang et al. 2014 ; Grant 2020). La plupart des données suggèrent que le SPG résulte d'un état pro-inflammatoire causé par la libération de diverses cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation. Les caractéristiques cliniques du SPG sont similaires chez les enfants et les adultes. Les critères pour le diagnostic du SPG incluent généralement la fièvre (en excluant une infection) et les caractéristiques de la fuite vasculaire systémique, le SPG ayant été auparavant connu sous le nom de syndrome de fuite capillaire. Le SPG peut ressembler à une GvHD aiguë ou hyperaiguë, ce qui soulève la question de savoir si le SPG est une manifestation précoce de la GvHD (Spitzer 2015).

14.4 Prise en charge du SPG

Le SPG peut être résolutif et ne nécessiter aucun traitement. Les indications de traitement comprennent une température $> 39 \text{ }^\circ\text{C}$ sans étiologie infectieuse identifiable et des manifestations cliniquement significatives de fuite vasculaire, en particulier un œdème pulmonaire. Le SPG est sensible aux corticoïdes, et le traitement n'est administré que tant que les symptômes persistent, généralement pendant 1 semaine (Spitzer 2015).

14.5 Considérations en matière de soins infirmiers

En raison des résultats potentiellement dévastateurs qui y sont associés, le personnel infirmier qui s'occupe des receveurs de CSH doit connaître le SPG et ses symptômes afin d'intervenir rapidement et de manière appropriée (Thoele 2014). Afin d'identifier les changements, l'évaluation des soins infirmiers doit inclure l'évaluation de la manifestation clinique du SPG avec une présentation anticipée de 9 à 13 jours après la greffe :

- Surveillance fréquente de la température
- Évaluation de routine de la peau pour déceler des éruptions cutanées ou des anomalies
- Fréquence respiratoire, saturation en oxygène et bruits respiratoires (pour détecter des signes d'œdème pulmonaire)
- Équilibre hydrique
- Changement de poids
- Des examens appropriés sont réalisés pour exclure une infection, par exemple des hémocultures, la numération formule sanguine (NFS) et une radiographie thoracique (Grant et coll. 2020).

Les soins infirmiers doivent inclure la prise en charge des symptômes par l'administration d'antipyrétiques ; de l'oxygène pour l'hypoxie ; des diurétiques pour la prise de poids/liquide, un œdème, une ascite et des épanchements ; et une dose rénale de dopamine si nécessaire. Le personnel infirmier doit informer les patients et les aidants tant sur les signes et symptômes du SPG, que sur le traitement et la prise en charge.

14.6 Échec de prise greffe

Bien que l'incidence soit relativement faible, l'échec de la greffe, lorsqu'il survient, est une complication majeure associée à un pronostic médiocre, en particulier chez les receveurs d'une greffe de CSH d'un donneur alternatif (Ayas et al. 2015). Il demeure un facteur important de morbidité et de mortalité après une greffe de CSH allogénique. Des études récentes indiquent que les patients présentant un échec de prise de greffe ont une probabilité de survie plus faible que ceux présentant une prise de greffe prolongée des cellules du donneur (Olsson et al. 2013 ; Locatelli et al. 2014 ; Wobma et al. 2020).

L'échec de prise de greffe est défini comme l'absence de greffe de cellules hématopoïétiques après une greffe de CSH autologue ou allogénique (Lowsky et Messner 2016). Il est classiquement divisé en échec de la greffe primaire ou secondaire.

L'échec de la greffe primaire est défini comme l'absence de signe de prise de greffe ou de récupération hématologique des cellules du donneur et l'absence d'un décompte des NAN > 500/ml au 30e jour dans les greffes de CSP et de MO avec pancytopenie associée, ou au 42e jour dans les greffes de d'USP (2), sans signe de rechute de la maladie.

L'échec secondaire de la greffe est défini comme un déclin de la fonction hématopoïétique (peut impliquer l'hémoglobine et/ou les plaquettes et/ou les neutrophiles) nécessitant un soutien par des produits sanguins ou des facteurs de croissance, après avoir satisfait à la définition standard de la récupération hématopoïétique (neutrophiles et plaquettes) (2).

L'échec de la greffe primaire est généralement associé à un risque plus significatif de morbidité et de mortalité par rapport à l'échec secondaire (Olsson et al. 2013 ; Kato et al. 2013).

14.7 Rejet du greffon

Le terme « rejet du greffon » fait référence au rejet à médiation immunitaire des cellules du donneur par les cellules hôtes résiduelles en raison de la disparité génétique entre le receveur et le donneur. Par conséquent, ce terme n'est pertinent que pour les greffes allogéniques (Lowsky et Messner 2016). Le rejet immunologique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques est une cause majeure d'échec de la greffe primaire (Olsson et al. 2013) ainsi que d'échec de prise de greffe secondaire (Wobma et al. 2020). Le rejet du greffon de moelle osseuse est généralement défini par l'absence de cellules de donneur chez un patient présentant une pancytopenie et une cellularité médullaire réduite (Martin 2016). Les études sur le chimérisme réalisées par des méthodes FISH (dans les greffes non appariées sur le sexe) ou par analyse des microsatellites permettent un diagnostic précoce d'échec de prise de greffe, ce qui pourrait être crucial pour optimiser les chances de survie des patients en cas d'échec de la greffe (Locatelli et al. 2014). Elles doivent être systématiquement conduites, en particulier chez les patients dont la fonction médullaire est inadéquate et qui pourraient être candidats à une perfusion de lymphocytes de donneur (DLI) ou à une deuxième greffe (Martin 2016).

14.8 Incidence de l'échec de la greffe

L'incidence de l'échec de prise de greffe varie selon les différentes modalités de greffe, les études et les rapports. Dans le cas des greffes autologues, l'estimation raisonnable de l'échec de prise de greffe est comprise entre 1 et 3 %. L'incidence de l'échec de prise de greffe est plus élevée chez les receveurs d'allogreffes, en particulier si le

patient reçoit une greffe HLA-incompatible ou T-déplétée, ou une greffe d'USP simple (1 dose) (Lowsky et Messner 2016). Plusieurs études rapportent une incidence d'échec de prise de greffe dans différents contextes de greffe allant de 3,8 % à 6,8 %. Olsson et al. (2013) ont rapporté, dans une vaste étude rétrospective portant sur 967 greffes réalisées entre 1995 et 2010, un taux global d'échec de prise de greffe de 5,6 %, avec une incidence plus élevée d'échec de prise de greffe chez les receveurs de greffe de CSH pour des affections non malignes. L'analyse de 23 272 patients de la base de données CIBMTR a produit une incidence similaire d'échec de prise de greffe primaires (5,5 %) chez les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques après conditionnement myéloablatif (Olsson et al. 2015). Une étude rétrospective portant sur une grande cohorte de 4 684 donneurs non apparentés ayant subi une greffe de CSH au cours de la période (2006–2012) a confirmé un faible taux d'échec de la greffe (3,8 %) (Cluzeau et al. 2016). Dans une étude pédiatrique monocentrique qui incluait 290 patients, l'incidence des neutropénies (échec de la prise de greffe sur la lignée des neutrophiles au jour 28) et non neutropéniques (avec récupération des neutrophiles) était de 6,6 % et 3,8 %, respectivement (Wobma et al. 2020).

14.9 Facteurs de risque associés à l'échec de la greffe

Plusieurs facteurs de risque associés à l'échec de prise de greffe ont été identifiés au fil des ans (Fig. 14.1). Ils peuvent être liés aux caractéristiques de la greffe, du patient, du donneur ou de la procédure de greffe (Olsson et al. 2015) et dans la plupart des cas, l'étiologie de l'échec de prise de greffe est multifactorielle (Valcarcel et Sureda 2018). Les affections associées à une augmentation de la survenue d'un échec de la greffe comprennent :

- Disparité HLA
- Conditionnement à intensité réduite
- Diagnostic
- Source du greffon
- Dose cellulaire
- Manipulation du greffon
- Discordance ABO dans le couple donneur/receveur
- Autres

Fig. 14.1 Les facteurs de risque d'échec de la greffe comprennent :

1. Disparité HLA : des études antérieures ont rapporté qu'une augmentation du degré de mismatch HLA était associée à un risque plus élevé d'échec de prise de greffe pour les greffons de frères et sœurs et les greffons non apparentés (Anasetti et al. 1989). Les mismatch HLA de classe I sont des facteurs particulièrement déterminants importants pour l'échec de la greffe (Petersdorf et al. 2001). Les critères pour la sélection des donneurs concernant la comptabilité HLA ont changé au fil des ans, et il est difficile de comparer les résultats des études précédentes à ceux des études actuelles. La disparité HLA n'est pas constante dans les études plus récentes. Passweg et al. (2011) ont rapporté, dans une étude menée auprès de 709 participants atteints de tumeurs malignes hématologiques ayant reçu des greffes à conditionnement à intensité réduite (reduced-intensity conditioning, RIC) d'un donneur non apparenté, que le risque d'échec de prise de greffe était comparable entre les donneurs HLA compatible ou présentant un mismatch. Cependant, les réponses immunologiques médiées par les lymphocytes T dirigées vers HLA contribuent à l'échec de la prise de greffe, comme le montre le risque plus élevé d'échec de prise de greffe primaires avec les greffons non apparentés HLA compatible et partiellement compatibles (Olsson et al. 2015), y compris les greffes d'USP ou les greffes avec sélection de CD34 (Wobma et al. 2020(4)). La présence d'antigènes spécifiques du donneur (donor specific antigens, DSA) chez le receveur est associée à un risque 10 fois plus élevé d'échec de prise de greffe dans toutes les greffes de CSH avec donneur avec un mismatch HLA (Bramanti et al. 2019).
2. Conditionnement à intensité réduite (RIC) : les schémas RIC comportent des doses plus faibles de chimioradiothérapie ; le système immunitaire de l'hôte peut persister, ce qui entraîne une augmentation du taux d'échec de prise de greffe GF (Mattsson et al. 2008 ; Olsson et al. 2013 ; Locatelli et al. 2014 ; Wobma et al. 2020). Ces schémas peuvent entraîner une phase intermédiaire, appelée chimérisme mixte, dans laquelle les cellules hématopoïétiques sont dérivées des cellules du donneur et du receveur et ne remplissent donc pas la définition traditionnelle GFd'échec de prise de greffe (Lowsky et Messner 2016).

3. Diagnostic : la maladie primitive peut affecter indirectement la probabilité de survenue d'un échec de prise de greffe en raison des différences d'intensité des protocoles chimiothérapeutiques pré-greffe (Olsson et al. 2015). Il a été rapporté que le risque d'échec de prise de greffe était jusqu'à trois fois plus élevé dans les maladies non malignes (Valcarcel et Sureda 2018 ; Albert et al. 2021).

Les patients atteints d'aplasie médullaire sévère présentent une incidence plus élevée d'échec de prise de greffe en raison d'une sensibilisation aux composants des globules rouges causée par les multiples transfusions ; par conséquent, dans les aplasies médullaires sévères les transfusions doivent être minimisées avant la greffe.

Hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose) : l'incidence du rejet ou de l'échec de prise de greffe reste élevée probablement en raison d'un système immunitaire intact. L'échec de prise de greffe est particulièrement élevé chez les patients présentant une surcharge en fer importante et des lésions organiques dues à une transfusion excessive et à un traitement par chélation inadéquat (Gaziev et al. 2008).

Troubles myéloïdes (syndrome myélodysplasique [SMD] et myélofibrose [MF]) : Ces patients ne reçoivent généralement pas de chimiothérapie intensive antérieure et pourraient résister à la prise de greffe des cellules du donneur, en raison de la présence de cellules hôtes résiduelles (Lowsky et Messner 2016). En outre, les patients en absence de rémission complète (RC) avant la greffe ont plus d'échec de prise de greffe que les patients en RC ($P < 0,0001$) (Cluzeau et al. 2016).

4. Source de la greffe : le type de greffe est le facteur de risque le plus important dans le modèle multivarié de l'échec de prise de greffe primaire, avec un risque trois fois plus élevé dans les greffes de MO par rapport aux greffes de CSP (Olsson et al. 2015). Passweg et al. (2011) ont décrit que la seule caractéristique associée à l'échec de prise de greffe dans cette étude était l'utilisation de la MO par rapport au SP ($P = 0,002$). Les greffes de sang de cordon non apparentées sont associées au taux d'échec de prise de greffe le plus élevé (Kekre et Antin 2014).
5. Dose de cellules : le nombre plus élevé de cellules CD3 dans les CSP est susceptible de faciliter la prise de greffe et contribue à

l'incidence plus faible de l'échec de prise de greffe primaire. Les greffes de MO à faible dose de cellules (doses de CNT $\leq 2,4 \times 10^8/\text{kg}$) entraînent une augmentation de 40 % des échecs de prise de greffe primaires. En soi, les produits issus du sang périphérique sont associés à des doses de cellules supérieures au seuil qui affecteraient l'échec de prise de greffe primaire, ou d'autres sous-types de cellules tels que les lymphocytes T peuvent être aussi ou plus importants pour la prise de greffe. Néanmoins, bien que d'autres facteurs semblent plus importants pour l'échec de prise de greffe primaire, la dose de cellules CD34 est probablement importante pour l'échec de la greffe secondaire ultérieure (Olsson et al. 2015).

6. Manipulation du greffon : la déplétion en lymphocytes T (T-cell depletion, TCD) de la greffe peut entraîner une augmentation potentielle du risque d'échec de prise de greffe (Lowsky et Messner 2016). Diverses approches à la TCD sont utilisées par les centres de greffe, et elles varient en termes de taux d'échec de prise de greffe (Kekre et Antin 2014), bien que Reisner et al. (2011) soulignent dans une revue des développements intervenus au cours des 15 dernières années, que les greffes haplo-identiques démontrent comment les obstacles à la réussite de la greffe peuvent être surmontés, en faisant d'une transplantation avec haplotype présentant un mismatch complet une réalité clinique, avec des résultats similaires à ceux de greffes de donneurs non apparentés compatibles (MUD). De façon encourageante, ces dernières années, le taux d'échec de la greffe pour la greffe haplo-identique a diminué à des niveaux comparables à ceux observés dans la greffe de donneurs non apparentés compatibles (MUD), la greffe de donneurs apparentés compatibles (MRD) et la greffe de donneurs non apparentés avec mismatches (mismatched unrelated donors, MMURD) (Reisner et al. 2011 ; Kekre et Antin 2014).
7. Discordance ABO dans le couple donneur/receveur : une incompatibilité ABO entre le donneur et le receveur survient dans environ 25 % des greffes HLA-appariées. Généralement, cela n'a aucune influence sur la prise de greffe des neutrophiles, mais certains mismatches donneur/receveur ont été associés à une aplasie érythrocytaire pure post-greffe (Lowsky et Messner 2016). Olsson et al.

(2013) ont observé que l'utilisation de greffes ABO-incompatibles ne constitue plus un facteur de risque d'échec de prise de greffe. Ils supposent que le retrait des globules rouges du greffon diminue le nombre de cellules souches d'environ 30 % par rapport à la dose initiale et que ceci, et non l'incompatibilité ABO elle-même, pourrait être la raison des échecs de prise de greffe ; toutefois, récemment, dans la plus grande analyse menée sur les échecs de prise de greffe primaires ($n = 23\ 272$), Olsson et al. (2015) ont conclu qu'une incompatibilité ABO majeure reste en fait un facteur de risque pour l'échec de prise de greffe.

8. Les autres facteurs de risque identifiés comme entraînant un risque accru d'échec de la greffe sont les infections d'origine virale, comme le cytomégalovirus (CMV), le virus herpétique humain de type 6 (HHV-6) et le parvovirus, ainsi que l'utilisation de médicaments susceptibles d'induire une myélosuppression, comme le ganciclovir (Locatelli et al. 2014).

L'identification et l'évaluation des facteurs de risque d'échec de prise de greffe, avant la greffe, permettent aux cliniciens de prendre des décisions plus éclairées pour leurs patients concernant le choix entre MO et sang périphérique, la sélection des donneurs, les schémas immunosuppresseurs et le moment auquel prévoir une greffe de secours (Olsson et al. 2015). Veillez à inclure ces facteurs lors des entretiens de consentement éclairé des patients avant la greffe de CSH.

14.10 Alternatives thérapeutiques en cas d'échec de prise de greffe

Quelle que soit l'étiologie de l'échec de la greffe ou du rejet du greffon, il doit être identifié le plus tôt possible et reconnu comme un problème grave, mettant en jeu le pronostic vital nécessitant une intervention immédiate (Wolff 2002 ; Wobma et al. 2020). Une surveillance de routine de la prise de greffe des cellules du donneur est recommandée, car l'évaluation du statut du chimérisme peut être cruciale pour optimiser les chances de sauver les patients d'un échec de prise de greffe (Locatelli et al. 2014). Aucun médicament ou aucune stratégie unique ne s'est avéré incontestablement supérieur aux autres pour inverser l'échec de prise de greffe ; les approches actuelles visant à limiter l'impact préjudiciable de cette complication reposent

principalement sur sa prévention (Locatelli et al. 2014). Il n'existe aucune approche standard pour la prise en charge de l'échec de prise de greffe (Hege et al. 2016), et les stratégies de secours sont limitées (Servais et al. 2013). Les approches communes sont énumérées ci-dessous.

14.10.1 Modifications de la suppression immunitaire

La détection précoce de la diminution du chimérisme du donneur permet une modification rapide du traitement immunosuppresseur (Dubovsky et al. 1999). À l'exception des patients greffés pour une aplasie médullaire, il est fréquemment recommandé d'augmenter la thérapie immunosuppressive (Valcarcel et Sureda 2018). L'arrêt des médicaments immunosuppresseurs est généralement la première mesure qui, à elle seule, peut contrôler la leucémie chez un nombre limité de patients (Yoshimi et al. 2005). En cas de chimérisme mixte persistant après une greffe allogénique, on ne sait pas si l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs accélérera ou préviendra l'échec de prise de greffe. Une des limitations de cette méthode est le risque accru de maladie du greffon contre l'hôte.

14.10.2 Perfusion de lymphocytes du donneur

La perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) a un effet immunologique puissant et a été de plus en plus utilisée pour traiter la rechute, en particulier la rechute moléculaire, mais elle peut également être utilisée pour surmonter le rejet en cas de diminution du chimérisme des cellules du donneur (Mattsson et al. 2008). Un chimérisme mixte persistant ou un niveau décroissant de des cellules du donneur est associé à un risque accru d'échec de prise de greffe chez les receveurs de greffe adultes et pédiatriques. Un essai multicentrique prospectif de grande envergure ($n = 163$) mené auprès d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) après une greffe de CSH allogénique a démontré que les enfants ayant développé une augmentation du chimérisme mixte présentaient un risque plus élevé de développer une rechute et qu'ils peuvent être traités par PLD préemptive (Bader et al. 2004). L'administration préventive de DLI après J 100 à des patients ayant arrêté les traitements

immunosuppresseurs a permis une conversion au type du donneur complet chez 50 % des patients de cette étude. La majorité des patients ont eu besoin de multiples administrations de DLI. Par conséquent, la DLI peut convertir le chimérisme mixte en chimérisme complet donneur comme mesure de substitution pour prévenir la rechute chez les patients atteints de malignités hématologiques (Hale et Petrovic 2014). Frugnoli et al. (2010) ont rapporté que l'augmentation progressive des doses de DLI était une alternative thérapeutique pour le rejet émergent chez les patients présentant un chimérisme mixte après une greffe de CSH pour une β -thalassémie. L'origine des lymphocytes pour les DLI pourrait être soit des aliquots congelés prélevés sur le donneur au moment du prélèvement initial, soit des lymphocytes prélevés en périphérie au donneur, par leucaphérèse ou phlébotomie, avant les DLI (Haines et al. 2015). Les effets secondaires des DLI comprennent un risque accru de GvHD (Lowsky et Messner 2016) et, dans quelques cas, une aplasie médullaire (Mattsson et al. 2008).

14.10.3 Renforcement en CD34+

Une mauvaise fonction du greffon est définie par une cytopénie d'au moins deux lignées au-delà du jour 28 chez les patients présentant un chimérisme complet ou quasi-complet (Lowsky et Messner 2016). Elle se manifeste par le développement d'une numération des neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$ (grade 4) et/ou d'une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/l$ (grade 3, $25-50 \times 10^9/l$; grade 4, $< 25 \times 10^9/l$) (Frugnoli et al. 2010). Les cytopénies peuvent être dues à une infection virale, un effet secondaire d'un médicament ou une GvHD (Lowsky et Messner 2016). Chez les patients présentant une mauvaise reconstitution hématologique en l'absence de rejet du greffon, une stimulation des cellules souches du donneur sans chimiothérapie de conditionnement supplémentaire peut améliorer la fonction globale du greffon. Cette stimulation pouvant induire une GvHD, la déplétion des cellules souches en lymphocytes T peut être utilisée pour empêcher cela et améliorer la survie chez certains patients (Mattsson et al. 2008). Les amplifications cellulaires avec sélection de CD34+ sans conditionnement pré-greffe avant la perfusion peuvent constituer une option valide afin d'améliorer la mauvaise reconstitution hématologique et d'inverser complètement l'échec

de prise de greffe, en particulier chez les patients présentant un chimérisme complet donneur ou une prédominance de l'hématopoïèse du donneur (Locatelli et al. 2014 ; Servais et al. 2013).

14.10.4 Échantillon autologue de secours

La perfusion de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues qui ont été prélevées et conservées avant la greffe peut restaurer l'hématopoïèse en cas d'échec de prise de greffe. Le prélèvement d'un échantillon autologue de secours avant la greffe allogénique se fait conformément à la politique du centre. Chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou de syndromes d'insuffisance médullaire, le recueil d'échantillons autologues de secours est controversé (Lowsky et Messner 2016).

14.10.5 Facteurs de croissance

L'administration de facteurs de croissance, après une greffe autologue, raccourcit significativement le délai de récupération des neutrophiles. En cas de mauvaise fonction du greffon ou en cas d'échec de prise de greffe, il s'agit d'une approche raisonnable jusqu'à ce qu'une intervention plus définitive soit décidée. Après des greffes allogéniques, le rôle des facteurs de croissance chez les patients présentant une mauvaise fonction du greffon ou un échec de prise de greffe n'est pas clair. Il s'agit d'une approche raisonnable pour la prise en charge de faibles reconstitution hématologique, qui peut être efficace ou non, selon la cause (Lowsky et Messner 2016). Les facteurs de croissance hématopoïétiques doivent certainement être pris en compte dans la prise en charge du dysfonctionnement du greffon, en particulier en cas de chimérisme partiel du donneur (Wolff 2002).

14.10.6 Nouvelle greffe

Une seconde allogreffe est la seule option curative potentielle à long terme pour les patients présentant un échec de prise de greffe et un rejet (Remberger et al. 2011 ; Servais et al. 2013 ; Locatelli et al. 2014 ; Cesaro et al. 2015). Il n'existe pas de données concluantes pour soutenir le choix d'utiliser soit le même donneur qu'à la première allogreffe, soit un donneur alternatif (Mattsson et al. 2008 ; Locatelli et al.

Tableau 14.1 Échec de la greffe et rejet du greffon

	Échec de prise de greffe primaire	Échec de prise de greffe secondaire	RG
Définition	Aucun signe de prise de greffe ou de récupération hématologique des cellules du donneur	Diminution de la fonction hématopoïétique après avoir satisfait à la définition standard de la récupération hématopoïétique	Rejet à médiation immunitaire des cellules du donneur par des cellules hôtes résiduelles
Type de greffe	Allo et Auto	Allo et Auto	Allo
Prise de greffe	Non	Oui. Avec déclin ultérieur de la fonction hématopoïétique	Oui. Avec rejet ultérieur des cellules du donneur
Cause	Large éventail de possibilités	Large éventail de possibilités	Processus à médiation immunitaire
Alternatives thérapeutiques	Pas d'approche standard	Pas d'approche standard	Nouvelle greffe

2014 ; Mallhi et al. 2017). Différentes études recommandent une variété d'options en fonction de la disponibilité d'un donneur, de l'état clinique du patient et de la maladie sous-jacente. Gaziev et al. (2008) recommandent d'utiliser le donneur initial pour une deuxième greffe chez les patients présentant une récurrence de thalassémie après la première greffe. L'utilisation du même donneur était plus fréquente dans le groupe de la fratrie que dans le groupe non apparenté, dans un rapport de seconde greffe chez des patients souffrant d'aplasie médullaire sévère. Cela pourrait s'expliquer par la disponibilité du donneur pour la greffe (Cesaro et al. 2015). Cependant, chez les patients présentant un rejet du greffon à médiation immunitaire, l'utilisation d'un autre donneur, dans la mesure du possible, est recommandée (Locatelli et al. 2014). Les donneurs apparentés HLA-haploidentiques représentent une source de donneur alternative intéressante (Albert et al. 2021) pour le traitement de secours (Teltschik et al. 2016). Le sang périphérique pourrait être la meilleure source de cellules souches pour la greffe de secours (Servais et al. 2013) afin d'améliorer la prise de greffe et, ainsi, d'obtenir une récupération hématopoïétique plus rapide (Cesaro et al. 2015).

Il n'existe pas de critères uniformes concernant la meilleure approche de conditionnement pour une deuxième greffe de CSH chez les patients ayant développé un échec de prise de greffe ; toutefois, la seconde approche doit différer de celle adoptée lors de la première greffe (Mattsson et al. 2008 ; Cesaro et al. 2015 ; Mahadeo et al. 2019). De nombreuses équipes de greffe privilégient l'utilisation d'un schéma immunosuppresseur non myéloablatif, de conditionnement à intensité réduite (RIC) afin d'éviter des toxicités cumulées inacceptables qui

pourraient résulter de deux conditionnements à haute dose consécutifs administrés sur un court intervalle de temps (Remberger et al. 2011 ; Servais et al. 2013 ; Ferrà et al. 2015 ; Cesaro et al. 2015 ; Cluzeau et al. 2016 ; Klein et al. 2021). Le schéma de reconditionnement optimal après l'échec de prise de greffe reste à définir, et les protocoles standardisés font défaut (Teltschik et al. 2016 ; Sun et al. 2021). L'objectif doit être de maintenir des effets immunosuppresseurs suffisants pour favoriser la prise de greffe, avec une intensité réduite pour minimiser la toxicité étant donné que les patients sont encore trop proches de la première greffe (Sun et al. 2021).

En général, une deuxième greffe de CSH non apparentée est considérée comme une procédure à risque avec une probabilité plus faible de survie à long terme en raison d'une incidence élevée d'échec de prise de greffe, de toxicité organique non infectieuse et de complications infectieuses. Cette issue négative est également influencée par le type de maladie sous-jacente. Cependant, une deuxième greffe utilisant des donneurs apparentés et non apparentés chez des patients atteints d'aplasie médullaire sévère est faisable avec une bonne probabilité de survie globale à long terme dans plus de 60 % des cas (Cesaro et al. 2015). Une deuxième greffe doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de maladies non malignes (Remberger et al. 2011).

En conclusion, l'échec de prise de greffe est une complication rare après une greffe allogénique, mais qui est associée à de mauvais résultats. L'identification précoce des patients à risque et une approche active pourraient permettre de traiter ou prévenir certains patients de développer un GÉchec de prise de greffe et ainsi limiter la morbidité et la mortalité. Le Tableau 14.1 résume les différences entre l'échec de la greffe et le rejet du greffon.

14.11 Considérations pédiatriques

L'objectif de l'allogreffe dans les maladies non malignes est d'obtenir une prise de greffe durable afin d'améliorer la fonction hématopoïétique, de corriger l'immunocompétence et/ou d'augmenter ou de normaliser le déficit enzymatique (Bader et al. 2005). Les enfants, qui peuvent avoir plus de 60 à 70 ans d'espérance de vie après avoir subi une greffe allogénique, pourraient bénéficier de l'approche du conditionnement à intensité réduite (RIC) ou de schémas de conditionnement pré-greffe à toxicité réduite avant la greffe, plutôt qu'un conditionnement myéloablatif. Cela est particulièrement vrai chez les patients atteints de maladies non malignes et chez ceux atteints de maladies malignes susceptibles d'avoir un effet important du greffon contre la tumeur (Satwani et al. 2013). Au cours des dernières années, l'utilisation de conditionnement à intensité réduite (RIC) a été élargie des adultes présentant des indices élevés de comorbidité aux candidats sans comorbidités (Satwani et al. 2013) ainsi qu'à la population pédiatrique. Dans les maladies non malignes pédiatriques, le RIC est une alternative intéressante ayant le potentiel de diminuer les toxicités liées au schéma thérapeutique, de diminuer de l'incidence des complications à long terme, et de préserver la fertilité. Les taux de rejet du greffon sont faibles, en particulier lorsque le chimérisme mixte stable est la correction de la fonction hématopoïétique (Madden et al. 2016). Chez les enfants présentant des anomalies congénitales de métabolisme et recevant une greffe avec RIC, le rejet du greffon reste un obstacle à la réussite de la greffe car ils sont immunocompétents (Kato et al. 2016). L'incidence des échecs de prise de greffe primaires chez l'enfant varie selon les études. Dans un important travail de Pai et al. (2014) portant sur 240 patients présentant un déficit immunitaire combiné sévère classique et ayant reçu une greffe allogénique entre 2000 et 2009, 18 % des patients ont reçu un boost, une greffe supplémentaire du même donneur sans conditionnement (23 enfants), ou une seconde greffe d'un donneur différent (avec ou sans conditionnement) ou du même donneur avec conditionnement (34 enfants), et 11 enfants ont reçu à la fois un boost et une seconde greffe à 5 ans. Une étude rétrospective menée par Mitchell et al. (2013) auprès de 135 enfants atteints de déficit immunitaire primaire a rapporté que 18 patients (13 %) avaient nécessité une deuxième greffe de CSH en raison d'un échec de la greffe ou d'un rejet du greffon.

Satwani et al. (2013) ont rapporté une étude de grande envergure portant sur l'allogreffe de CSH avec conditionnement à toxicité réduite, utilisant des sources de cellules souches allogéniques apparentées et non apparentées chez des receveurs pédiatriques, atteints de maladies malignes et non malignes. Un échec de greffe primaire est survenu chez 16 patients (16 %) qui avaient tous reçu une greffe de sang placentaire non apparentée, et aucun n'est survenu chez les patients ayant reçu une greffe MUD/MSD. Le fait d'être naïf de chimiothérapie était le seul facteur de risque significatif d'échec de prise de greffe primaire. Dans une étude monocentrique de Balashov et al. (2015), l'incidence des échecs de prise de greffe primaires et secondaires chez les patients avec un déficit immunitaire primaires recevant des greffes MUD et haploidentiques était de 27 % (10 patients sur 37). Cela s'est manifesté chez les patients qui étaient initialement à haut risque d'échec de prise de greffe, par exemple en cas de granulomatose chronique (GC) et la neutropénie congénitale.

Cependant, comme pour les patients adultes, les preuves concernant la prise en charge optimale des échecs de prise de greffe chez les enfants sont limitées ; par conséquent, l'analyse des échecs de prise de greffe pédiatriques est importante afin d'établir une stratégie thérapeutique standard contre cet événement rare (Kato et al. 2013). Au cours des dernières années, plusieurs études ont été publiées recommandant l'utilisation d'une greffe HLA haploidentique comme greffe de secours, avec divers schémas de conditionnement dans les maladies non malignes utilisant du cyclophosphamide post-greffe. Il en est résulté une excellente prise de greffe et une excellente survie globale (Albert et al. 2021). Il a aussi été recommandé des protocoles de reconditionnement basés sur l'irradiation ganglionnaire totale dans les maladies malignes et non malignes (Wegener et al. 2019). L'étude de cas (Fig. 14.2) illustre le processus de rejet du greffon, ses conséquences et les alternatives thérapeutiques.

14.12 Considérations en matière de soins infirmiers

Lorsqu'une prise de greffe échoue chez un patient, celui-ci est confronté à une situation mettant en jeu son pronostic vital. Les patients qui ressentent de la déception et une certaine crainte après un échec de la greffe peuvent exprimer des sentiments de colère, de trahison, de tristesse, de

Fig. 14.2 Étude de cas**Étude de cas - Rejet du greffon tardif**

Un bébé de 8 mois a été initialement orienté pour une évaluation en raison d'une bécégite après un vaccin BCG. Il a reçu un diagnostic de granulomatose chronique (GC) liée à l'X avec déficit en GP91. Un traitement antibiotique prophylactique par resprim et sporanox a été instauré, et il n'a pas présenté d'autres infections. Le 09/03/2017, il a reçu une greffe de moelle osseuse (MO) de sa sœur HLA compatible en bonne santé. Le schéma thérapeutique de conditionnement était conforme aux directives de l'EBMT/ESID pour la greffe de cellules hématopoïétiques pour les déficit immunitaires primaires : protocole ESID D d'intensité réduite, comprenant tréosulfan, fludarabine et ATG. La prophylaxie de la GvHD était basée sur le mycophénolate (MMF) et la cyclosporine (CSA). Le patient a développé une réactivation du CMV au jour -2, traitée avec succès par Foscarnet. Il a souffert de cellulite périorbitaire pendant la période neutropénique et a été traité par Tazocin. Le reste de la greffe a été sans incident. La greffe a pris au jour 12 avec 96 % de cellules de donneurs par analyse FISH XX. Le MMF a été arrêté au jour 97 post-greffe sans signe de GvHD. Au jour 147, une éruption cutanée est apparue avec soupçon de GvHD : elle s'est résolue sans traitement. La CSA a été arrêtée 8 mois post-greffe. Au cours des mois de suivi post-greffe, le pourcentage de cellules du donneur diminuait progressivement pour atteindre 10 % un an après la greffe. Il convient de noter que le patient était en bon état clinique, sans infection. Les tests supplémentaires comprenaient le GC-DHR (test diagnostique pour le GC), qui était anormal. Le test de chimérisme fragmenté a montré que seulement 3,5 % des granulocytes étaient d'origine du donneur. On lui a diagnostiqué un rejet du greffon tardif. Le 22/10/2018, le patient a été hospitalisé pour fièvre et infection pulmonaire diagnostiquée par scanner et traité empiriquement par voriconazole avec disparition de la fièvre. La nécessité d'une deuxième greffe a été discutée avec la famille. En l'absence d'un autre donneur familial apparié, il a été décidé d'utiliser le même donneur que lors de la première greffe. Une deuxième greffe de MO a été réalisée le 08/09/2019, soit deux ans et demi après la première greffe. Le schéma de conditionnement pré-greffe était basé sur le protocole myéloablatif ESID A avec busulfan et fludarabine. La prophylaxie de la GvHD était basée sur la CSA, le MTX et le MMF. La prise de greffe a eu lieu au J12 post-greffe, avec 85 % de cellules appartenant au donneur selon une analyse FISH XX, qui a progressivement augmenté jusqu'à 99 %. Son deuxième cycle de greffe s'est déroulé sans incident et il est sorti d'hospitalisation à J21. Actuellement, il est en très bon état général, avec une bonne reconstitution immunitaire et a débuté son programme de vaccination. Le chimérisme est stable avec 99,8 % des cellules du donneur par analyse FISH.

Ce cas unique présente le développement d'un rejet du greffon tardif qui a été traité avec succès par une seconde greffe. Dans les affections non malignes telles que la granulomatose chronique, un chimérisme mixte stable (> 20 % de myéloïdes) est suffisant pour protéger contre le risque d'infections (Lankester et al. 2021(1)). La première greffe n'a pas permis de corriger le dysfonctionnement sous-jacent des neutrophiles. Le patient n'étant pas sous traitement immunosuppresseur, la seule option curative était une deuxième greffe. Une deuxième greffe après conditionnement à intensité réduite, avec protocole myéloablatif, est faisable et sûre avec de très bons résultats, en particulier lorsqu'elle est réalisée tardivement et que le patient s'est rétabli de la première greffe.

Le recours au même donneur de la fratrie mineur est un sujet de préoccupation pour la famille, mais dans une situation sans autre donneur approprié, le bénéfice doit être expliqué aux parents et au donneur.

La donneuse, qui était âgée de 6 ans et 9 mois, a donné son assentiment pour le don conformément au protocole local et a été suivie par un conseiller de donneurs

<p>Surveillance de routine de la prise de greffe du patient par numération formule sanguine quotidienne</p> <p>Test du chimérisme en série</p> <p>Soutien émotionnel pour les patients présentant un échec de la greffe</p>

Fig. 14.3 À garder à l'esprit

dépression et de désespoir. De même, le personnel soignant impliqué dans les soins du patient peut ressentir un sentiment d'échec et de peine (Wilson et Sylvanus 2005). Les soins infirmiers généraux des patients présentant un échec de prise de greffe ne diffèrent pas du traitement pendant la période neutropénique de la greffe, comme décrit au chapitre 7, bien que les infirmières doivent surveiller régulièrement la prise de greffe des patients par NFS quotidienne pendant la phase de prise de greffe, car elle permet d'évaluer les signes d'échec de prise de greffe ainsi que le retard de prise de greffe. L'analyse du chimérisme doit être faite fréquemment conformément à la procédure locale, en particulier chez les patients à risque d'échec de prise de greffe (Fig. 14.3).

Tout aussi important pour les soins physiques, le soutien émotionnel pour le patient et la famille est nécessaire face à cette situation dévastatrice, décevante et mettant en jeu le pronostic vital. Le personnel infirmier peut aider à réduire les craintes des patients en fournissant des informations précises et opportunes sur les procédures, les symptômes et les sentiments que le receveur de greffe peut ressentir ou ressent. Les infirmières doivent apporter leur soutien et donner des informations concernant le diagnostic d'échec de prise de greffe, les alternatives thérapeutiques et les décisions concernant le plan de soins. Toutes les informations doivent être adaptées individuellement aux besoins du patient et de la famille (Wilson et Sylvanus 2005).

Les infirmières qui s'occupent des patients recevant une greffe de CSH doivent être conscientes de la possibilité d'un échec de la greffe après la greffe. Elles doivent connaître les facteurs de risque associés à un échec de prise de greffe et les alternatives thérapeutiques disponibles. Cela permettra une meilleure compréhension et une meilleure reconnaissance de cette situation rare, mais potentiellement mortelle. La possibilité d'un échec de prise de greffe doit être discutée avec le patient et sa famille avant la greffe, et ces derniers

doivent être informés des facteurs de risque de développement d'un échec de prise de greffe. La littérature infirmière relative à l'échec de la greffe reste rare ; on ne dispose d'aucune étude récente sur les implications et le soutien nécessaire pour le patient qui développe un échec de la greffe.

Références

- Albert MH, Sirin M, Hoenig M, Hauck F, Schuetz C, Bhattacharyya R, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2248–58. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>.
- Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197–204.
- Ayas M, Eapen M, Le-Rademacher J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1790–5.
- Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol.* 2004;22:1696–706.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:107–19.
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1955–62.
- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395–406.
- Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2015;171:606–14.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17.

- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:687–91.
- Dubovsky J, Daxberger H, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes S, Gadner H, Lion T. Kinetics of chimerism during the early post-transplant period in pediatric patients with malignant and non-malignant hematologic disorders: implications for timely detection of engraftment, graft failure and rejection. *Leukemia.* 1999;13:2060–9.
- Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:656–62.
- Fruognoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1047–51.
- Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:397–404.
- Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transplant.* 2020;34(6):1–10.
- Haines HL, Bleesing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:288–92.
- Hale G, Petrovic A. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;7:515–27.
- Hege K, Quigg T, Delgado D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:361–3.
- Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1173–8.
- Kato S, Yabe H, Takakura H. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the working Group of the Japan Soci. *Pediatr Transplant.* 2016;20:203–14.
- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood.* 2014;124:334–43.
- Khafan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.04.007>.
- Klein OR, Bapty S, Lederman HM, Younger MEM, Zambidis ET, Jones RJ, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):414–26.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Höning M, et al. EBMT/ESID inborn errors work-ing party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:23–36.
- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 2(77). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 944–54.
- Madden LM, Hayashi RJ, Ka WC, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1467–72.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Aziz H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):45–63.
- Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):726–32.
- Martin P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 1(24). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 272–80.
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(Suppl 1):165–70.
- Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology oncology group and the Australasian bone marrow transplant recipient registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:338–43.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:537–43.
- Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia.* 2015;29:1754–62.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med.* 2014;371:434–46.

- Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, et al. Donor characteristics affecting graft failure, graft-versus-host disease, and survival after unrelated donor transplantation with reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1855–77.
- Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2001;345:1794–800.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood.* 2011;118:6006–17.
- Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transpl.* 2011;25:E68–76.
- Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica.* 2014;99:1509–15.
- Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:552–61.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood.* 2002;100:761–7.
- Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013;18:173–92.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoablation for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91:756–63.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:469–75.
- Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med.* 2021;8:604085.
- Teltschik H-M, Heinzelmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2016;175(1):115–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.14190>.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349–54.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. In: *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 307–13.
- Wegener D, Lang P, Paulsen F, Weidner N, Zips D, Ebinger M, et al. Immunosuppressive total nodal irradiation-based reconditioning regimens after graft rejection or graft failure in pediatric patients treated with myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):137–43.
- Wilson C, Sylvanus T. Graft failure following allogeneic blood and marrow transplant: evidence-based nursing case study review. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:151–9.
- Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D, et al. Risk factors, clinical outcomes, and cost-of-care related to graft failure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1318–25.
- Wolf SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:545–52.
- Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:971–7.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0-licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn,
Diana Greenfield, et Eugenia Trigoso

Résumé

La greffe de cellules souches allogénique a été réalisée avec succès en 1968, et son utilisation s'est développée de manière significative au cours des cinq dernières décennies, avec un nombre total maintenant supérieur à 1,5 million de patients (Niederwieser et al. *Hématologique*. 107:1045–1053, 2022). La greffe de CSH est un traitement curatif pour de nombreux cancers et autres troubles hématologiques. Près de 40 000 procédures de greffe de CSH sont réalisées annuellement en Europe (Passweg et al. *Bone Marrow Transplant*. 51(6):786–92, 2016), et le nombre de receveurs de greffes obtenant une « survie à long terme » et présentant des effets tardifs directement liés à leur traitement (Majhail et al. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(1):1–30,

2012) augmente (Penack et al. *Blood Adv* 4:6283–6290, 2020). Cette croissance du nombre de survivants est le résultat d'une amélioration des connaissances et de l'expertise en matière de greffe, d'affinements des schémas de conditionnement, de développements réalisés dans le domaine des soins de support et d'une augmentation du nombre de procédures en raison de l'élargissement des indications de greffe.

La cause la plus fréquente de décès après une greffe est la rechute de la maladie. Pourtant, même sans rechute de la maladie, la survie à long terme est complexe pour beaucoup, car d'autres causes de mortalité telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), les infections, une tumeur maligne secondaire, une maladie respiratoire et des maladies cardiovasculaires (MCV) (Savani et al. *Blood*. 117:3002–9, 2011) s'avèrent difficiles à traiter.

La récupération post-greffe de CSH est difficile et dure plusieurs mois, voire années. Les personnes traitées sont susceptibles de souffrir de séquelles physiques et psychologiques post-traitement des années, voire des décennies, après la fin du traitement, ce qui entraîne une espérance de vie réduite avec une morbidité plus importante par rapport à une population ajustée selon l'âge (Socié et al. *N Engl J Med* 341:14–21, 1999). Les survivants présentant des effets tardifs ont une santé physique et mentale significativement moins bonne, signalent davantage de besoins de soins non satisfaits et ont recours dans une mesure significativement plus importante aux services de santé par rapport aux survivants sans effets tardifs (Treanor et al. *Psychooncology* 22(11):2428–2435, 2013).

En outre, alors que le nombre de survivants continue d'augmenter, leurs problèmes de santé à long terme et leurs besoins ultérieurs

M. Kenyon (✉)

Département de médecine hématologique, King's
College Hospital NHS Foundation Trust,
London, Royaume-Uni
e-mail : michelle.kenyon@nhs.net

J. Murray

Service d'hématologie et de greffe, The Christie NHS
Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni
e-mail : j.murray10@nhs.net

B. Quinn

Écoles pour infirmières et sage-femmes, Queen's
University Belfast, Belfast, Royaume-Uni
e-mail : Barry.Quinn@qub.ac.uk

D. Greenfield

Services spécialisés du cancer, Sheffield Teaching
Hospital NHS Foundation Trust, et Département
d'oncologie et du métabolisme, The University of
Sheffield, Sheffield, Royaume-Uni
e-mail : diana.greenfield@nhs.net

E. Trigoso

Service pédiatrique des greffes, Hospital
Universitario y Politécnico LA FE, Valence, Espagne

exigent une augmentation des ressources et de l'attention de la part des services prenant en charge les effets tardifs. Ces services doivent rester flexibles et réactifs, développer la capacité à fournir une expertise et une supervision continues et collaborer avec les autres services spécialisés pour obtenir des informations si nécessaire.

La nature imprévisible, complexe et multifactorielle de ces effets tardifs à long terme chez les survivants d'une greffe de CSH signifie que les patients nécessitent une évaluation régulière à vie guidée par des protocoles rigoureux. Cependant, il est important de se rappeler que, même si l'on utilise des protocoles standardisés, ceux-ci doivent être différents pour les adultes et pour les enfants et que les soins qui en résultent doivent être adaptés aux besoins de la personne. Enfin, il est nécessaire de prendre plus en considération le nombre croissant de jeunes et de survivants adultes dans le suivi à long terme qui ont été traités dans l'enfance puis transférés vers des soins de suivi à long terme pour adultes.

Mots-clés

Effets tardifs · Survie · Survivants · Suivi

15.1 Principes de soin

L'évaluation et le traitement dirigés par le protocole sont inclus dans les normes FACT-JACIE actuelles (version 8, 2021), qui ont fait évoluer la norme de soins en recommandant l'évaluation des receveurs pour détecter les signes de GvHD aiguë et chronique, le besoin de vaccinations et les effets tardifs post-greffe.

B7.12.54 Une infrastructure et des procédures et modes opératoires standard doivent être en place pour assurer un suivi, un traitement et des plans de soins appropriés à long terme.

B7.12.1 Des procédures et modes opératoires doivent être en place pour les calendriers et indications de vaccination post-greffe.

B7.12.2 Des procédures et modes opératoires doivent être mises en place pour la surveillance, par des spécialistes appropriés, des effets tardifs post-thérapie cellulaire chez les receveurs, y compris au minimum :

B7.12.2.1 Fonction endocrinienne et reproductrice et ostéoporose

B7.12.2.2 Facteurs de risque cardiovasculaire

B7.12.2.3 Fonction respiratoire

B7.12.2.4 Insuffisance rénale chronique

B7.12.2.5 Tumeurs malignes secondaires

B7.12.2.6 Croissance et développement des patients pédiatriques

B7.12.3 Des procédures et modes opératoires doivent être mises en place pour établir la transition des patients pédiatriques à long terme vers des soins pour adultes, le cas échéant.

Un autre avantage des soins de survie tout au long de la vie est l'acquisition de connaissances et le gain de compréhension obtenus à travers la collecte et l'analyse de données, ce qui, à son tour, facilite la conception et la prestation de services appropriés répondant mieux aux besoins des futurs survivants.

Effet tardif : un problème de santé qui survient des mois ou des années après le diagnostic d'une maladie ou après l'administration du traitement. Les effets tardifs peuvent être causés par la maladie primaire ou son traitement et peuvent inclure des problèmes physiques, mentaux ou sociaux et/ou des cancers secondaires (ISCT, normes FACT-JACIE 2021).

15.2 Survie et qualité de vie

Bien qu'il existe de nombreuses définitions de la survie, il est largement admis qu'un survivant est une personne qui vit après un diagnostic de cancer ou qui « vit avec le cancer et au-delà du cancer ».

La survie inclut « ceux qui sont en cours de traitement primaire, ceux qui sont en rémission suite au traitement, ceux qui sont guéris et ceux qui ont une maladie active ou avancée » (DoH 2010).

En développant et en mettant en œuvre des stratégies pour améliorer les soins et le soutien des survivants de greffe de CSH, nous améliorerons également leur qualité de vie et leur expérience de soins.

Il existe un large éventail de problèmes rencontrés par les survivants à une greffe de CSH qui sont préjudiciables à la qualité de vie (QdV) globale et qui ont été signalés dans la littérature.

Des besoins physiques ou psychologiques non satisfaits sont signalés chez 60 % des survivants du cancer. Au-delà de la première année post-greffe de CSH, un cinquième des patients rapporte des difficultés psychosociales, notamment en termes

de fatigue, de réintégration sociale, de finance et d'emploi. Un tiers des patients ressentent des inquiétudes concernant l'avenir et leur santé (Baker et al. 1999 ; Andrykowski et al. 2005 ; Gielissen et al. 2006).

Les finances, l'emploi et l'éducation sont les principales préoccupations des survivants. Le coût économique du cancer est un problème personnel et sociétal important ; 92 % des personnes qui en souffrent perdent des revenus, ce qui a un impact négatif sur la QdV pour 40 % d'entre eux (Bieri et al. 2008). Il s'agit de l'un des principaux défis qui entravent de manière significative la transition de la survie des patients atteints de cancer de la phase de traitement à la phase de réintégration et qui limitent le potentiel post-greffe de CSH en termes de développement et d'épanouissement personnels. Une étude plus récente (Hahn et al. 2017) utilisant l'enquête sur les besoins non satisfaits des survivants (Survivor Unmet Needs Survey, SUNS) chez des receveurs de greffe de CSH se rendant dans une clinique de suivi à long terme entre 2006 et 2012 soutient les résultats de ces travaux antérieurs. Les 5 principaux besoins non satisfaits spécifiques pour les patients ayant reçu une greffe de CSH autologue étaient l'incapacité à définir des objectifs/plans à long terme, les changements d'apparence, une mauvaise mémoire/un manque de concentration, la perte de confiance dans les capacités et le paiement des factures domestiques ou autres. Pour les patients ayant reçu une greffe de CSH allogénique, ces 5 besoins non satisfaits étaient : la capacité à gagner de l'argent, le paiement des factures, la sensation de fatigue, la dépression et la réponse aux attentes d'un « retour à la normale » exprimées par les tiers.

Le travail et l'éducation sont extrêmement importants pour les survivants du cancer (Snyder et al. 2002) et ils présentent des bénéfices pour la santé ; les interventions concernant le retour au travail sont rentables (Waddell et Burton 2006). Les survivants réintégrés sont plus susceptibles de s'autogérer (Richards et al. 2013), d'apporter une contribution positive à eux-mêmes et à la société, de moins dépendre de l'État financièrement et de réduire potentiellement les coûts de santé.

Un éventail d'interventions psychologiques et psychosociales, notamment l'éducation, l'exercice physique, les conseils, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la psychothérapie, ont été étudiées, dans le but de répondre aux préoccupations des survivants et d'améliorer leur qualité de vie globale.

15.2.1 Évaluation de la qualité de vie

L'accent est mis sur la compréhension et la surveillance des préoccupations et des résultats des survivants du cancer à travers l'utilisation systématique de mesures de résultats rapportés par les patients (patient-reported outcome measures, PROM) dans les services de suivi. La qualité de vie (QdV) est une mesure de résultat importante après une greffe de CSH. Des outils de QdV spécifiques au traitement existent, qui ont été validés chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les instruments d'évaluation de la QdV peuvent être généraux ou spécifiques à une maladie ou à un traitement donné. Un certain nombre d'outils spécifiques au cancer (QLQ-LEU, EORTC SF 36, FACT-G/FACT-BMT) existent et on les retrouve dans des publications d'études à grande échelle. Ils sont souvent de type holistique en ce qu'ils évaluent différentes dimensions du bien-être, telles que les aspects physiques, émotionnels, sociaux/familiaux et fonctionnels. De nombreuses échelles couramment utilisées telles que EORTC et FACT sont remplies personnellement par le patient et produisent un score numérique à partir duquel on peut déduire une inférence sur la QdV relative.

Ces évaluations holistiques peuvent servir à recueillir des informations sur les personnes à des moments déterminés pendant les périodes de traitement et de récupération et elles peuvent également accroître nos connaissances sur nos patients en tant que groupe ou groupes. Les données sur la QdV peuvent nous aider à comprendre les différences entre les groupes, par ex. comparer la QdV chez les patients de sexe masculin ou féminin, ou encore chez les patients haplo-identiques ou ceux ayant reçu du sang de cordon.

Des outils d'évaluation standardisés peuvent révéler des informations dans certains groupes ou sur certaines personnes qui n'ont peut-être pas été identifiés auparavant par une consultation ambulatoire conventionnelle seule. Cela peut entraîner une augmentation des orientations vers d'autres services tels que les services de conseil, de conception assistée, de troubles sexuels, de travail social, etc.

Au niveau local, cette augmentation des orientations peut avoir des implications sur les ressources, mais elle peut également conduire à :

- mettre en forme des itinéraires d'orientation ;
- cultiver l'intérêt et l'expertise dans certains domaines ;
- développer des services qui répondent aux besoins holistiques non satisfaits des patients.

En outre, ces informations peuvent être utilisées pour :

- identifier comment la qualité de vie des personnes peut être améliorée et pour aider à planifier les soins destinés aux patients individuels ;
- évaluer l'expérience du patient et la qualité des soins dans les services individuels ;
- mesurer les progrès en matière de prise en charge de la survie dans divers réseaux ou pays.

Cette approche holistique de l'évaluation peut être validée pour les patients tout en identifiant les informations individuelles et les besoins en soins de support. Ces besoins peuvent être satisfaits à travers une discussion avec un professionnel de santé, en prévoyant également des supports écrits ou multimédias et en offrant aux personnes des informations et un soutien de qualité (Tableau 15.1). Le tableau ci-dessous illustre les problèmes les plus fréquents exprimés à travers une évaluation. Ils sont de nature multidimensionnelle et représentent des préoccupations tant psychologiques, physiques que fonctionnelles.

Tableau 15.1 Top 10 des préoccupations les plus courantes (www.eHNA/Macmillan.org.uk analyse de 2015)

1.	Inquiétude, peur ou anxiété
2.	Fatigue ou épuisement
3.	Troubles du sommeil/cauchemars
4.	Douleur
5.	Alimentation ou appétit
6.	Colère ou frustration
7.	Déplacement (marche)
8.	Mémoire ou concentration
9.	Bouffées vasomotrices/sueurs
10.	Bouche douloureuse ou sèche

Consulté en mai 2022 https://www.macmillan.org.uk/_images/using-ehna-data-to-explore-needs_tcm9-298084.pdf

15.2.2 Préoccupations post-greffe de CSH courantes

15.2.2.1 Bien-être physique

La plupart des études ont révélé que les survivants rapportaient une reprise des activités physiques de routine, mais décrivaient un plus grand nombre de problèmes médicaux (Mosher et al. 2009). La fatigue est l'une des préoccupations les plus fréquemment signalées, et de nombreux patients ayant reçu une greffe de CSH sont insatisfaits de leur niveau d'énergie de nombreuses années après le traitement. Plus récemment, une revue systématique (Oberoi et al. 2018) a conclu que l'activité physique était efficace pour réduire la fatigue chez les personnes atteintes de cancer et les receveurs de greffe de CSH et que la recherche de meilleures approches pour une mise en œuvre sûre devrait être une priorité pour toute recherche ultérieure.

En outre, fournir des documents d'information et une formation sur la gestion de la fatigue est un domaine clé dans lequel le personnel infirmier peut avoir une influence positive face à ce problème gênant (Anderson et al. 2007 ; Andorsky et al. 2006).

15.2.2.2 Détresse psychologique

On sait que 5 à 19 % des survivants à une greffe de CSH présentent des symptômes compatibles avec un trouble de stress post-traumatique (TSPT). Quatre personnes sur dix parmi celles présentant un TSPT rapportent une détresse psychologique cliniquement significative, en moyenne 3,4 ans post-greffe. La même étude a révélé qu'il n'y avait aucune différence en fonction de l'âge, du sexe, du type de greffe ou du temps écoulé après la greffe (Rusiewicz et al. 2008). L'étude plus récente de Kuba (Kuba et al. 2017) a étudié la détresse spécifique au cancer et à son traitement (cancer-and-treatment-specific distress, CTXD) et son impact sur les symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez des patients recevant une greffe de CSH allogénique. Les résultats soulignent le fardeau majeur de l'incertitude avant la greffe de CSH et l'impact de l'incertitude et des préoccupations concernant l'apparence et la sexualité sur la symptomatologie du TSPT. Comprendre les subtilités de la détresse psychologique de manière plus générale (par ex., peur, culpabilité, perte de contrôle) chez les patients ayant reçu une greffe de CSH est impératif pour optimiser le bien-être

psychologique de cette population vulnérable (Amonoo et al. 2020).

15.2.2.3 Retour au travail (RTW)

Les survivants à une greffe de CSH retournent au travail malgré des symptômes physiques et psychologiques continus. Un âge plus jeune et des niveaux d'éducation plus élevés ont été associés à une probabilité plus élevée d'emploi post-greffe. Les personnes qui ne parviennent pas à reprendre le travail ont un fonctionnement physique, cognitif et social plus faible et rapportent plus de douleurs, de troubles du sommeil et de détresse (Mosher et al. 2009).

En gardant cela à l'esprit, l'amélioration de notre compréhension des problèmes liés au travail pour ces patients est très pertinente. Persoon et al. (2019) ont mené une étude qualitative afin d'identifier les perceptions des survivants à une greffe de CSH vis-à-vis du travail, les obstacles au retour au travail (return to work, RTW) et les facteurs facilitants, ainsi que les solutions possibles pour améliorer le RTW ; ils ont ainsi apporté des éclairages importants sur ces questions. Le RTW était souvent caractérisé comme une trajectoire complexe et prolongée. Les perceptions vis-à-vis du travail variaient d'un patient à l'autre ; la plupart des personnes avaient une perception positive du travail, mais certains ont également signalé une baisse de la capacité de travail et/ou de l'importance du travail. Les obstacles perçus comprenaient la durée du traitement et les effets secondaires, la présence d'une comorbidité et d'une mauvaise santé avant le diagnostic, ainsi que des difficultés à se déplacer. Les facteurs facilitants perçus étaient les incitations financières, le maintien des contacts avec le lieu de travail et le soutien des autres patients et de la famille. Les solutions proposées pour améliorer le RTW comprenaient une discussion sur le RTW à l'hôpital, un soutien amélioré de la part de l'employeur et un meilleur accès aux programmes de réhabilitation.

Bien que le retour au travail ou à la scolarité soit important pour les survivants, pour guider nos patients, il est essentiel de prendre en compte les éléments suivants :

- Type de travail
 - Demande physique
 - Environnement
 - Routine
 - Horaires

- Soutien de la part de l'employeur
 - Le retour progressif est généralement la meilleure façon de permettre aux personnes de reprendre le travail à leur rythme.
- Pression financière
 - De nombreuses personnes doivent reprendre le travail en raison de difficultés financières croissantes.
- Estime de soi
 - Certaines personnes se sentent « perdues » sans leur identité professionnelle et ressentent un sentiment d'urgence à reprendre le travail.

15.2.2.4 Sexualité

Les éléments disponibles suggèrent que la fonction sexuelle est l'une des préoccupations les plus prévalentes et persistantes à long terme après une greffe de CSH.

Malgré sa prévalence et l'éventail de préoccupations pouvant être rencontrées sur l'ensemble du cycle de réponse sexuelle (El-Jawahri et al. 2018 ; Majhail 2017), les problèmes de sexualité et de fonction sexuelle sont sous-déclarés. Une série de préoccupations sexuelles ont été décrites avec une tendance des femmes à signaler plus de problèmes que les hommes et les femmes continuent de décrire plus de préoccupations relatives à la sexualité plusieurs années post-greffe (Mosher et al. 2009). La fonction sexuelle est généralement d'origine multifactorielle avec des facteurs endocriniens, mécaniques et psychologiques. Dans leur revue sur la greffe de CSH et la sexualité, Thygesen et al. (2012) rapportent 14 études quantitatives ayant examiné la fonction sexuelle après une greffe de CSH. Le dysfonctionnement sexuel est fréquent après les greffes de CSH autologues et allogéniques. Ceux qui reprennent des relations sexuelles au cours de la première année post-greffe ont tendance à présenter moins de problèmes à long terme (Jean et Syrjala 2009), mais de nombreux survivants continuent à présenter un dysfonctionnement sexuel profond même 5 à 10 ans post-greffe de CSH (Thygesen et al. 2012). Les partenaires des patients ayant subi une greffe de CSH allogénique subissent également un impact négatif. Poloméni et al. (2016) ont constaté que 75 % des patients et des partenaires ont rapporté des effets négatifs sur leur vie sexuelle, et 30 % des patients et 50 % des partenaires ont rapporté des effets négatifs sur leur vie de couple.

Plus récemment, Gjørde et al. (2022) ont rapporté leur étude transversale multicentrique européenne portant sur des receveurs adultes d'allo-greffe de CSH ayant survécu > 2 ans et sur leurs partenaires. Ils se sont concentrés sur le fonctionnement sexuel après la greffe et ont évalué si une discussion sur le fonctionnement sexuel était perçue comme ayant eu lieu entre l'équipe de greffe et le survivant et le partenaire. Sur les 136 survivants participant et 81 partenaires participant, 47 % des survivants et 65 % des survivantes et 57 % des partenaires masculins et 59 % des partenaires féminins ont rapporté des problèmes sexuels cliniquement pertinents. Soixante-deux pour cent des survivants et 79 % des partenaires ont rapporté que le fonctionnement sexuel n'avait pas été discuté avec eux pendant la greffe. L'impact d'une telle prévalence de dysfonctionnement sexuel justifie une enquête approfondie, mais également des stratégies pour prévenir et traiter efficacement les problèmes sexuels lorsqu'ils surviennent.

15.3 Aborder la sexualité

La sexualité est une composante importante de la vie de chaque personne, qu'elle s'identifie comme masculine, féminine ou non-binaire, et elle va bien au-delà du simple acte physique des rapports sexuels ou de l'expression sexuelle. Un facteur clé est de ne faire aucune supposition sur la personne, sa sexualité ou son choix d'expression sexuelle. Expliquez clairement à la personne que vous êtes prêt à l'aider et à la soutenir en cas de préoccupations ou de questions d'ordre sexuel. Dans un environnement technique très chargé, la personne peut demander l'autorisation aux personnes qui s'occupent d'elle de parler de ces préoccupations importantes.

La sexualité concerne également des éléments plus cachés, y compris la façon dont les gens se perçoivent comme des êtres sexuels et la nécessité d'être reconnus, respectés, liés, aimés et pris en charge par les autres (Quinn 2010). Que les personnes affectées soient dans une relation (gay, lesbienne, hétérosexuelle), qu'elles soient célibataires ou non, ou qu'elles aient des relations sexuelles avec un ou plusieurs partenaires, la plupart d'entre elles auront des besoins sexuels et des désirs tout au long de leur vie (Oskay et al. 2014). Si l'on considère la sexualité comme

une simple expression physique, le risque existe que l'équipe d'hématologie et de soins de greffe ne voie pas que la sexualité concerne la personne dans son ensemble, y compris la façon dont elle se lie aux autres de manière intime (Oskay et al. 2014).

Que le patient soit ou non sexuellement actif pendant la période de traitement prolongée, avant, pendant et après la greffe, il aura besoin du soutien et des conseils de l'équipe qui s'occupe de lui, sur les changements sexuels, les choix et les préoccupations. Le sexe et la sexualité sont largement considérés comme une question très privée, et un patient et/ou un partenaire peuvent être réticents à parler de leurs préoccupations ou de changements inattendus à un membre de l'équipe de greffe qui semble occupé à traiter d'autres aspects du processus de traitement (Jean et Syrjala 2009, Roth et al. 2010, Mulhall 2008). Il est important que l'équipe indique clairement qu'elle est là pour aider et qu'un soutien est disponible. Certains membres de l'équipe de greffe peuvent penser à tort qu'une personne qui subit une greffe de cellules souches ne s'intéressera pas au sexe. En réalité, peu importe ce qui se passe dans la vie d'une personne, toutes les personnes sont des êtres humains sexués (Quinn 2010). Ce que cela signifie pour chaque personne et la manière dont elle exprimera ce besoin pendant les périodes de sa vie peut changer et se développer.

Pour certains, avoir des relations sexuelles avec leur partenaire pendant le processus de traitement et de greffe peut apporter du réconfort, de l'assurance et de l'espoir, dans un contexte d'incertitude et de changement continu, tandis que d'autres personnes n'auront aucun intérêt à être sexuellement actives. Cependant, le fait de se sentir aimé, accepté et chéri alors que l'on fait face à l'incertitude de la greffe peut apporter un grand réconfort à la personne et à son partenaire (Jean et Syrjala 2009 ; Schover 1997).

Dans le contexte animé des activités des services de greffe ou d'hématologie, l'équipe peut faciliter les périodes d'intimité lorsque la personne peut être seule ou avec son partenaire, si c'est ce qu'elle souhaite. L'équipe de greffe qui reconnaît l'importance de ces moments intimes peut souvent organiser et planifier les traitements et les interventions, dans les périodes moins aiguës dans le processus de greffe, de façon à laisser un espace pour ces instants ou ces moments d'intimité. Le diagnostic de toute

maladie grave et les traitements et changements nécessaires peuvent avoir un impact profond sur la personne et/ou le partenaire, les affectant physiquement, émotionnellement, socialement et spirituellement (Brandenburg et al. 2010). Les personnes peuvent retirer un bénéfice de périodes de relaxation, de la thérapie par le massage, de l'aromathérapie ou d'autres procédures complémentaires.

Affronter la réalité de l'infertilité temporaire ou permanente, les multiples modifications corporelles et les changements de vie secondaires à la maladie et aux traitements peut affecter l'identité d'une personne et la façon dont elle se perçoit. Les exigences physiques et psychologiques de la prise en charge d'une maladie grave ainsi que les exigences et le contexte de la greffe peuvent interférer avec le cycle humain de réponse sexuelle (désir/intérêt, excitation, disponibilité [pénétration], orgasme et résolution, satisfaction). Chacun de ces points du cycle de réponse peut être affecté, mais ils peuvent être traités avec sensibilité par un praticien attentif (Quinn 2010 ; Schover 1997).

15.3.1 Soutien et informations

L'équipe peut soutenir avec sensibilité la personne et le partenaire tout au long du processus de greffe et des traitements et en tenant compte de l'impact sur la sexualité de la personne. Cela inclut de fournir des informations précises sur les changements sexuels potentiels susceptibles de survenir, des conseils pratiques sur le choix du traitement, des interventions et une écoute. De nombreuses préoccupations sexuelles survenant dans le cadre de l'hématologie et de la greffe peuvent être résolues ou certainement réduites par un membre de l'équipe qui écoute simplement les préoccupations de la personne et sait comment et où accéder à une aide pratique et experte, si nécessaire (Katz et Dizon 2016 ; Quinn 2010). Il est utile de prendre en considération l'impact des comorbidités existantes et des traitements nécessaires à ces pathologies sur la sexualité de la personne et sa capacité à avoir des rapports sexuels.

En répondant aux préoccupations sexuelles, l'équipe de greffe peut être proactive et apporter un soutien à la personne en cas de changements corporels et de problèmes psychologiques. Les membres de l'équipe qui sont conscients de

l'impact possible que les traitements, la greffe et les médicaments de soutien peuvent avoir sur la sexualité d'une personne seront mieux à même de parler à la personne de manière sensible, honnête et claire avant le début du traitement. Ces problèmes devraient constituer une partie importante de la préparation au traitement et à la greffe (Quinn 2010 ; Jean et Syrjala 2009).

Affronter la réalité de l'infertilité temporaire ou permanente, les multiples modifications corporelles et les changements de vie secondaires à la maladie et aux traitements peut affecter l'identité d'une personne et la façon dont elle se perçoit. Les exigences physiques et psychologiques de la prise en charge d'une maladie grave ainsi que les exigences et le contexte de la greffe peuvent interférer avec le cycle humain de réponse sexuelle (désir/intérêt, excitation, disponibilité [pénétration], orgasme et résolution, satisfaction). N'importe lequel de ces points du cycle de réponse peut être affecté, mais un professionnel de santé attentionné pourra les aborder en faisant preuve de la sensibilité requise (Quinn 2010 ; Schover 1997).

15.3.2 Répondre aux problèmes de fertilité

De nombreux agents chimiothérapeutiques utilisés en hématologie et dans le cadre d'une greffe peuvent affecter la fertilité de la personne, y compris les agents alkylants qui sont connus pour causer le plus de dommages, entraînant une infertilité temporaire ou permanente. Pour de nombreux jeunes patients, c'est peut-être la première fois qu'ils envisagent la possibilité de concevoir des enfants, et cela nécessitera le soutien de l'équipe, de la famille et des amis. Faire face à la possibilité d'être infertile peut avoir un effet profond sur la façon dont la personne se sent elle-même et perçoit sa place dans le monde. Il sera conseillé aux patientes de ne pas prévoir d'avoir un enfant pendant le traitement, car les médicaments et les strictes exigences thérapeutiques affecteront le développement de l'embryon, entraînant des anomalies fœtales et une fausse couche. Pour certaines personnes ou certains couples, il peut être très douloureux de devoir mettre en attente leurs projets de famille pendant la période de traitement et de greffe.

Il arrive qu'une femme découvre un diagnostic de cancer pendant sa grossesse et qu'on lui

conseille de se soumettre à une interruption médicale parce que la grossesse ne sera pas viable et/ou pour procéder au traitement nécessaire. Cela peut être une période très difficile pour la femme et son partenaire ; parfois, l'impact total de cette perte devient plus évident après la fin du traitement. L'équipe peut être présente pour parler de l'impact du traitement et pour apporter un soutien et des conseils sur les options possibles concernant la fertilité (Schover 1997).

Pour les hommes, cela peut inclure la mise en banque de sperme et la possibilité de cryoconservation du tissu testiculaire, généralement utilisé pour les patients plus jeunes. Pour les femmes, cela peut inclure la cryoconservation des embryons ou des ovules et la préservation ovarienne. Dans certains cas, l'urgence du traitement peut signifier que les options permettant de préserver la fertilité ne sont pas possibles. Au cours du processus de greffe, tout le monde, y compris le patient, aura tendance à mettre l'accent sur le traitement de la maladie, et la réalité de l'infertilité prendra plus d'importance dans les mois et les années qui suivront la greffe. Cela peut être extrêmement difficile pour les patients qui commencent de nouvelles relations et doivent apprendre à leur nouveau partenaire cette situation. Cette réalité peut être abordée dans des consultations de suivi à la fois à l'hôpital et en ville, en s'assurant que la personne jouisse de tout le soutien disponible. Les personnes et les couples peuvent avoir besoin de soutien et de conseils sur leurs préoccupations concernant la transmission de leurs gènes à leurs enfants, les prédisposant à un risque plus élevé de cancer (Quinn 2010).

Tableau 15.2 Apporter du soutien (Quinn 2010)

Écouter attentivement et gérer les craintes
Créer du temps et un espace privé pour permettre aux couples de s'isoler
Apporter un soulagement adéquat pour les symptômes
Soutien relativement aux changements corporels
Encourager les couples/partenaires sexuels à se parler
Conseils sur le recours aux préliminaires créatifs (étreintes, caresses, bain partagé, baisers, masturbation mutuelle)
Conseils sur des positions alternatives
Alternatives à la pénétration sexuelle
Conseils sur les accessoires sexuelles (dilatateurs, pompes à vide, godemiché, jouets)
Recommandations sur les traitements médicaux (voie orale, injection, bâtons intra-urétraux)
Conseils

Le soutien peut prendre la forme de conseils pratiques, y compris l'adaptation à une vie sexuelle altérée pendant le traitement, un contrôle adéquat de la douleur/des symptômes, des positions confortables pendant les rapports sexuels, la contraception, des moments d'intimité, des conseils sur les aides sexuelles et les traitements médicaux, ou simplement consister à offrir une occasion de parler des craintes et préoccupations personnelles (Tableau 15.2). Un soutien et des conseils pratiques peuvent aider la personne à reprendre une activité sexuelle après la greffe, ou simplement à retrouver confiance en son expression sexuelle.

On sait que de nombreux agents de traitement (chimiothérapie, thérapies ciblées et radiothérapie) utilisés dans le domaine de l'hématologie et des greffes sont la cause de problèmes spécifiques pouvant entraîner une baisse de la libido, une sécheresse vaginale (qui peut causer des douleurs pendant les rapports sexuels), des problèmes d'érection, des difficultés d'éjaculation et d'orgasme (qui peuvent entraîner une perte de confiance et un manque de plaisir sexuel) (Brandenburg et al. 2010). Certains médicaments, y compris les alcaloïdes de la pervenche, et certaines thérapies ciblées, peuvent provoquer des lésions nerveuses entraînant une dysfonction érectile et des difficultés d'éjaculation et d'orgasme. Après une irradiation corporelle totale, un petit nombre de patients peut présenter des lésions des nerfs, des tissus vasculaires et musculaires entraînant d'éventuelles difficultés érectiles, y compris l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection adaptée à la pénétration sexuelle ou des changements vaginaux, notamment une sécheresse pouvant causer des douleurs pendant les rapports sexuels. Des explications de la part de l'équipe concernant l'utilisation de lubrifiants vaginaux et la dilatation pour prévenir la sténose vaginale pourraient être bénéfiques aux femmes.

Les hommes peuvent avoir besoin de soutien pour explorer les alternatives thérapeutiques pour les problèmes d'érection. Ces complications peuvent nécessiter des interventions, notamment des conseils sur les médicaments oraux (sildénafil, tadalafil, vardénafil), le bâton intra-urétral (alprostadil) (MUSE), les injections (alprostadil intracaverneux) et les dispositifs à vide pour traiter la dysfonction érectile (Katz et Dizon 2016).

L'hormonothérapie substitutive, sauf contre-indication, peut avoir un rôle à jouer, ainsi que l'opportunité d'exprimer ses craintes et préoccupations personnelles et/ou la possibilité d'une thérapie psychosexuelle (Brandenburg et al. 2010). Si les patients sont sexuellement actifs pendant le traitement, l'équipe peut leur conseiller d'utiliser une méthode barrière (préservatifs, masculins et féminins, digues dentaires) (Quinn 2010). Il s'agit d'éviter une grossesse et de protéger le partenaire du patient du risque minimal d'irritation causé par une petite quantité d'agents chimiothérapeutiques restant dans les liquides corporels tels que le sperme, l'urine et les sécrétions rectales et vaginales. Ces méthodes barrière peuvent également réduire le risque d'infection, en particulier si le patient présente un risque de neutropénie et d'immunosuppression prolongée. Bien qu'il soit conseillé aux personnes de prendre des mesures pour prévenir les infections, cela ne devrait que dans de rares cas empêcher la personne d'avoir des rapports sexuels avec un partenaire. Parfois, l'équipe peut apprendre qu'un patient ne dort plus dans le même lit par crainte de contamination de sa partenaire ; l'équipe peut rassurer le couple sur le fait que cela n'est pas nécessaire et qu'ils peuvent continuer à dormir comme ils en ont l'habitude.

D'autres difficultés sexuelles peuvent survenir en raison de changements corporels et d'autres symptômes, notamment une prise ou une perte de poids, des changements cutanés, une maladie du greffon contre l'hôte, une constipation, une diarrhée, des nausées, de la fatigue, des complications buccales, une dépression et de l'anxiété. La confiance de la personne dans son activité sexuelle peut être affectée par les changements corporels indésirables qui se produisent (Katz et Dizon 2016).

Des symptômes mal contrôlés tels que des nausées, des vomissements, de la constipation, des diarrhées, une perte d'appétit et une fatigue extrême causés par les traitements et la maladie sous-jacente, peuvent affecter la personne sur le plan physique et psychologique. L'évaluation et la prise en charge rigoureuses de ces symptômes peuvent permettre à la personne de profiter du confort de l'intimité sexuelle avec son partenaire (Katz et Dizon 2016).

S'ils soulagent des symptômes désagréables, certains des traitements de support utilisés dans le cadre de la greffe peuvent également occasionner des difficultés sexuelles. Le soulagement de la

douleur, y compris les opiacés, peut provoquer une constipation inconfortable, de la fatigue, des nausées et une sécheresse des muqueuses entraînant des rapports vaginaux/anaux douloureux et une dysfonction érectile. Certains antiémétiques nécessaires dans le soulagement des nausées peuvent affecter la fonction érectile. Bien que les médicaments contre l'anxiété et les antidépresseurs contribuent à soulager le stress et l'anxiété, ils peuvent entraîner une baisse de la libido et une dysfonction érectile (Quinn 2010).

Certaines patientes seront exposées à un risque de saignement en raison d'une thrombocytopénie : il convient de leur conseiller de poursuivre leur vie sexuelle si elles le souhaitent, mais en étant conscientes de la nécessité de minimiser le traumatisme pendant les rapports sexuels, y compris les rapports vaginaux, oraux et anaux. Le traumatisme localisé peut être réduit en exerçant un mouvement de poussée plus doux pendant la pénétration ou la masturbation. De nombreux médicaments utilisés dans le cadre d'une greffe peuvent entraîner l'apparition précoce de la ménopause et des symptômes associés qui peuvent causer une grande détresse.

La ménopause induite médicalement entraîne des symptômes indésirables, notamment une sécheresse vaginale, des changements d'humeur, des bouffées de chaleur, une confiance faible et parfois un manque d'intérêt pour les rapports sexuels. Les femmes peuvent trouver plus difficile d'obtenir un orgasme satisfaisant (Brandenburg et al. 2010 ; Jean et Syrjala 2009). Il est important que les femmes et leurs partenaires soient prévenus de ces symptômes, mais également que ces problèmes soient de nouveau discutés avec sensibilité pendant et après le traitement.

Les hommes, les femmes et les personnes non binaires peuvent avoir besoin de soutien et de conseils pour trouver des moyens alternatifs de s'exprimer sexuellement pendant et après la greffe. Bien que les personnes puissent avoir un intérêt réduit pour les relations sexuelles pendant un certain temps, leur intérêt à reprendre une relation sexuellement active peut réapparaître dans les semaines et les mois suivant la greffe. Des mesures pratiques, y compris un positionnement prudent des dispositifs médicaux, peuvent permettre à la personne d'être tenue et enlacée pendant une hospitalisation prolongée. Ces mesures comprennent également la réduction de l'encombrement autour du lit des personnes afin que leur partenaire puisse être plus proche, ainsi que la révision attentive et la suppression de toute

mesure inutile de protection contre les infections qui pourrait constituer un obstacle à l'intimité. Des conseils pratiques sur la façon de gérer les dispositifs médicaux, notamment les sondes urinaires et les poches de stomies intestinales et/ou de la vessie avant d'avoir des rapports sexuels, permettent d'apporter un plus grand confort.

Bien que la personne puisse manquer d'énergie pour participer à des rapports sexuels pénétrants, elle peut souhaiter essayer des alternatives, notamment des câlins, des étreintes, du temps côte à côte dans le lit, des préliminaires rallongés, un bain ou une douche partagés, ou des moments calmes et privés, ensemble. Bien que les besoins sexuels des patients dans le cadre hautement technique d'une greffe puissent parfois être négligés, la capacité à avoir des relations intimes avec un partenaire peut apporter un soulagement appréciable face à certaines des exigences imposées à la personne par le processus de greffe.

15.4 Résumé

15.4.1 Impact plus large des soins aux survivants

Les aidants des personnes recevant une greffe de cellules souches signalent des niveaux élevés de détresse émotionnelle (Wulff-Burchfield et al. 2013). Les difficultés psychologiques rapportées par les aidants peuvent être prolongées. Cela est exacerbé par leur propre mode de vie et la perturbation de leur rôle ; les aidants signalent des difficultés financières du fait qu'ils sont souvent incapables de travailler pendant de longues périodes ou qu'ils doivent abandonner leur travail en raison de leur engagement en tant qu'aidant (Beattie et Lebel 2011). Il est important de reconnaître ces problèmes et d'offrir aux aidants un soutien, des informations et de s'investir dans leur préparation à la vie quotidienne d'aidant afin d'améliorer leur vécu (Winterling et al. 2021).

15.4.2 Modèles de suivi à long terme (SALT)

Il est largement reconnu que les receveurs de greffe de CSH nécessitent un suivi structuré à long terme et un dépistage pour réduire la morbidité et la mortalité démontrées chez les personnes considérées comme survivants à long terme.

Il existe des directives claires concernant les exigences de dépistage (Majhail et al. 2012), mais peu de directives sur la meilleure façon de les mettre en œuvre dans un service de suivi à long terme (SALT). Une enquête auprès des centres britanniques de greffe a identifié que tous avaient un service SALT et que la plupart disposaient de procédures et mode opératoire détaillant son processus, mais elle a relevé une grande variabilité dans presque tous les aspects des services de prise en charge des effets tardifs (Hamblin et al. 2017). Une enquête de suivi en 2019 a identifié des améliorations du nombre de centres ayant des services dédiés de suivi à long terme, avec des procédures associées. Cependant, les programmes de vaccination et l'accès aux procédures de dépistage et de contrôle du cancer restaient variables (Dignan et al. 2021).

Les composants importants pour une prestation réussie du service SALT comprennent :

- des outils d'évaluation intégrant les effets cliniques et psychosociaux tardifs ;
- la disponibilité d'une gamme de spécialistes médicaux et sanitaires associés ;
- un accès aux services psychologiques ;
- la mise en place d'un dépistage de deuxième tumeur maligne, par ex. mammographie et frottis cervical.

15.4.3 Opportunités pour le personnel infirmier

Le personnel infirmier joue un rôle important dans la prestation et/ou la coordination des soins post-greffe de CSH pour les patients.

Le personnel infirmier a la possibilité de :

- identifier les ressources utiles pour les patients ;
- développer des services post-greffe de CSH pour les patients.
- assurer que les soins répondent aux besoins et aux préoccupations des patients ;
- développer des rôles innovants en tant que praticien individuel et en qualité de membre d'une équipe pluridisciplinaire plus large ;
- développer la production de données probantes en menant des recherches sur la survie ou en y participant ;
- développer des méthodes de travail créatives et fournir des soins cliniques et de soutien appropriés.

15.5 Complications post-greffe et surveillance

La standardisation des protocoles de suivi est importante pour éviter que des tests importants soient négligés ou dupliqués inutilement.

15.5.1 Deuxièmes tumeurs malignes

Il existe un risque accru, dans une plage de 2 à 6 %, de développer un deuxième cancer solide post-greffe, dans les 10 ans. Les données suggèrent que les deuxièmes cancers solides surviennent deux fois plus fréquemment dans la population ayant subi une greffe que dans le grand public, cette fréquence est multipliée par trois à 15 ans. Plusieurs facteurs de risque peuvent contribuer au développement d'un deuxième cancer solide (Curtis et al. 1997 ; Tichelli et al. 2019) :

- Recours à l'ICT ou radiothérapie antérieure
- Maladie primaire
- Sexe masculin
- Conditionnement pré-greffe
- Prédilection génétique contribuant au cancer initial et à la tumeur maligne ultérieure
- Âge plus avancé lors de la greffe
- Sexe du donneur (F > M)
- Dysfonctionnement immunitaire (déplétion des lymphocytes T, incompatibilité HLA, allo-greffe de CSH, GvHD, traitement immunosuppresseur)

Les cliniciens ont depuis longtemps conscience que les rayonnements conduisaient à des deuxièmes cancers solides avec une période de latence d'environ 3 à 5 ans avant le développement d'une tumeur maligne (Rizzo et al. 2009). Le risque de cancer non épidermoïde est dix fois plus élevé chez les patients plus jeunes (en particulier ceux de moins de 30 ans) que chez les patients non irradiés. D'autres cancers comme le sein, la thyroïde, le cerveau, le système nerveux central, les tissus osseux et conjonctifs et le mélanome sont tous liés à l'exposition aux rayonnements. Le dépistage de certains de ces cancers est disponible et aide au diagnostic précoce (Savani et al. 2011).

Toutes les patientes doivent être incluses dans des programmes nationaux de dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus, du côlon et de la peau. Une attention particulière doit être portée aux

femmes qui reçoivent > 800 cGy de rayonnements dans la poitrine pour s'assurer qu'elles suivent les recommandations établies pour les survivantes pédiatriques. Ces directives indiquent que le dépistage annuel par mammographie doit commencer à l'âge de 25 ans, ou 8 ans après l'exposition, selon la dernière éventualité. Les femmes doivent effectuer des frottis cervicaux tous les un à trois ans, et celles atteintes de GvHD doivent être dépistées annuellement. Les patients doivent subir au moins un examen dentaire tous les 6 mois et une évaluation annuelle de la thyroïde. Si un nodule thyroïdien est identifié, une imagerie et une biopsie doivent être réalisées (Savani et al. 2011).

Lors de la première consultation de pour la greffe, les patients doivent être informés des risques potentiels futurs de deuxième tumeur maligne. C'est le moment idéal pour interagir avec le patient et l'aider à apporter à son mode de vie des modifications qui auront un impact sur sa vie active. Le sevrage tabagique, une alimentation saine et équilibrée, une activité physique régulière, une réduction de la consommation d'alcool et la prudence dans l'exposition de la peau au soleil auront tous des effets bénéfiques.

15.5.2 Dépistage et investigations post-greffe systématiques

Un plan de dépistage spécifique pour les patients greffés a été publié par Majhail et al. (2012) pour le compte du centre de recherche internationale sur les greffes de sang et de moelle osseuse (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (DeFilipp et al. 2016), l'American Society for Blood and Marrow Transplantation (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT), le Groupe européen pour la greffe de sang et de moelle osseuse (EBMT), le Groupe Asie-Pacifique de greffe de sang et de moelle osseuse, la Société australienne et néozélandaise pour la transplantation de moelle osseuse (Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand, BMTSANZ), le Groupe de greffe de sang et de moelle osseuse est-méditerranéen (East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group, EMBMT) et la Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO).

Ces directives complètes rédigées par un groupe d'experts ont été mises à jour pour la

Tableau 15.3 Dépistage et prévention recommandés (Majhail et al. 2012) imprimés avec l'aimable autorisation d'Elsevier Inc

Dépistage/prévention recommandé	6 mois	1 an	Annuellement
<i>Immunité</i>			
Prophylaxie des germes encapsulés	2	2	2
Prophylaxie pour la PCP	1	2	2
Test du CMV	2	2	2
Vaccinations	1	1	1
<i>Oculaire</i>			
Évaluation des symptômes cliniques oculaires	1	1	1
Examen du fond de l'œil	+	1	+
<i>Complications buccales</i>			
Évaluation clinique	1	1	1
Évaluation dentaire	+	1	1
<i>Respiratoire</i>			
Évaluation pulmonaire clinique	1	1	1
Abstinence du tabagisme	1	1	1
Tests de la fonction pulmonaire	+	+	+
Radiographie thoracique	+	+	+
<i>Cardiovasculaire</i>			
Évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires	+	1	1
<i>Foie</i>			
Tests de la fonction hépatique	1	1	+
Dosage de la ferritine sérique		1	+
<i>Rein</i>			
Dépistage de la tension artérielle	1	1	1
Dépistage des protéines urinaires	1	1	1
Test azote uréique sanguin/créatinine	1	1	1
<i>Muscle et tissu conjonctif</i>			
Évaluation de la faiblesse musculaire	2	2	2
Conseils concernant les activités physiques	1	1	1
<i>Squelette</i>			
Tests de densité osseuse (femmes adultes, tous les receveurs de greffe allogénique et patients à haut risque de perte osseuse)		1	+
<i>Système nerveux</i>			
Évaluation clinique neurologique	+	1	1
Évaluation du développement cognitif		1	1
<i>Endocrinien</i>			
Tests de la fonction thyroïdienne		1	1
Vitesse de croissance chez les enfants		1	1
Évaluation de la fonction gonadique (garçons et filles prépubères)	1	1	1
Évaluation de la fonction gonadique (femmes post-pubères)		1	+
Évaluation de la fonction gonadique (hommes post-pubères)		+	+
<i>Cutanéomuqueux</i>			
Conseils en matière d'auto-examen de la peau et d'exposition au soleil	1	1	1
Examen gynécologique chez la femme	+	1	1
<i>Cancers secondaires</i>			
Conseils sur la vigilance concernant les cancers secondaires		1	1
Dépistage des cancers secondaires		1	1
<i>Psychosocial</i>			
Évaluation clinique psychosociale/de la QdV	1	1	1
Évaluation de la fonction sexuelle	1	1	1

Majhail et al. (2012)

1 recommandée pour tous les receveurs de greffe, 2 recommandée pour tout patient présentant une GvHDc ou une immunosuppression en cours, + réévaluation recommandée en cas de test anormal dans une période précédente ou de nouveaux signes/symptômes

dernière fois en 2011 et publiées en 2012 et elles ont constitué un pilier pour les soins de suivi à long terme dans le monde entier. Elles présentent un consensus pour le dépistage et les mesures préventives pour les patients ayant subi une greffe de cellules souches allogéniques et autologues et ayant survécu pendant au moins 6 mois après la greffe. Cependant, avec les progrès continus en matière de traitement et de soins de support, les connaissances et l'expertise croissantes dans ce domaine, une mise à jour des directives est décidément nécessaire. Au moment de la rédaction du présent document, les nouvelles directives sont en préparation et continueront d'informer et d'influencer les modèles de prise en charge des effets tardifs afin d'améliorer les résultats pour les patients. Des versions des directives ont également été mises à la disposition des patients sur www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/ (consulté en mai 2022).

Les recommandations examinent chaque système et décrivent la complication tardive et les facteurs de risque généraux pour les développer. Elles comprennent des tests de surveillance suggérés et des mesures préventives qui doivent être entreprises, étayées par des éléments probants issus d'essais randomisés, et si aucun n'est disponible, provenant d'études rétrospectives, ou par des opinions d'experts en l'absence de tout élément de preuve (Majhail et al. 2012).

Les infections et la revaccination sont décrites ailleurs dans ce manuel, mais indépendamment du temps écoulé depuis la greffe, toutes les présentations d'infection doivent être étudiées de manière approfondie et rigoureuse et traitées de manière agressive. La revaccination doit être initiée conformément aux directives largement acceptées de Ljungman et al. (2009).

Majhail et al. (2012) décrivent clairement le suivi général qu'un patient greffé devrait recevoir dans un ordre systématique, ce qui peut être appliqué assez facilement dans l'environnement clinique. Vous trouverez ci-dessous une forme concise de la directive. Veuillez vous reporter au Tableau 15.3 pour les directives de dépistage recommandées et à la publication complète pour plus de détails.

15.5.3 Dépistage oculaire

Le dépistage oculaire doit commencer à 6 mois et se poursuivre chaque année pour l'évaluation

du syndrome de kératoconjonctivite sèche, de la cataracte et de la rétinopathie microvasculaire ischémique. Le syndrome de Sicca (vaginite, sécheresse cutanée et xérostomie) survient chez 10 à 40 % des patients.

15.5.4 Examen oral

La cavité buccale peut être affectée par une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHDc) et, même en l'absence de GvHDc, elle requiert une évaluation répétée à partir de 6 mois, en particulier en cas de signe de xérostomie (sécheresse buccale), car cela augmente le risque de caries dentaires. Une bonne hygiène bucco-dentaire est nécessaire et le traitement des infections bucco-dentaires doivent être instaurés rapidement après leur reconnaissance. Il existe un risque accru de carcinome épidermoïde buccal secondaire chez les personnes atteintes de GvHDc buccale, et les patients doivent savoir qu'il est nécessaire de signaler toutes préoccupations.

15.5.5 Dépistage pulmonaire

Les problèmes respiratoires comprennent la bronchiolite oblitérante (BO), le syndrome de pneumopathie idiopathique (également connu sous le nom de pneumopathie interstitielle), la pneumonie organisée cryptogénique (POC) et les infections sino-pulmonaires. Un examen clinique à 6 mois et annuellement doit être effectué, avec examen physique et des antécédents. Il est extrêmement important de donner des conseils concernant le sevrage tabagique. Si le patient présente une GvHD, il peut alors être approprié de réaliser un test de la fonction pulmonaire, et s'il existe des signes d'atteinte pulmonaire, alors une imagerie telle qu'une TDM inspiratoire et expiratoire pour le piégeage de l'air est indiquée pour exclure une BO.

15.5.6 Examens cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont rares dans le cadre de la greffe. Un examen clinique à 6 mois et annuel doit être effectué, avec examen physique, surveillance de la tension artérielle et examen des antécédents. Les conseils relatifs à un mode de vie sain, à l'exercice physique

régulier, au maintien d'un poids de forme, à une bonne alimentation et à l'absence de tabagisme devraient être encouragés dans les consultations et s'aligner sur les recommandations destinées au grand public. Les facteurs de risque tels que le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie peuvent être pris en charge par des interventions non médicamenteuses, mais certains peuvent nécessiter un traitement si cette approche s'avère inefficace. Si des préoccupations sont soulevées, des investigations par ECG et échographie ainsi qu'une consultation de cardiologie peuvent être nécessaires.

15.5.7 Complications hépatiques

Des tests de la fonction hépatique sont réalisés lors de la plupart des examens cliniques ; ils aident à évaluer l'apparition de la GvHD. Les patients présentant des affections hépatiques préexistantes telles que l'hépatite B ou C doivent faire l'objet d'une surveillance de leur charge virale par polymérase chain reaction (PCR) et être orientés vers un hépatologue ou un virologue pour obtenir des conseils sur le traitement antiviral en cours. Les taux sériques de ferritine doivent être mesurés à 1 an ; les patients présentant des taux élevés doivent être suivis de plus près et une chélation doit être envisagée.

15.5.8 Surveillance rénale

Les lésions rénales post-greffe sont fréquentes, car de nombreux médicaments sont néphrotoxiques, tels que la ciclosporine, les aminoglycosides, l'aciclovir, etc., et la fonction rénale doit être contrôlée à 6 mois, puis une fois par an. Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique (IRC), une orientation en néphrologie et une évaluation par échographie rénale et/ou biopsie doivent être envisagées.

15.5.9 Évaluation musculosquelettique

Les patients atteints de GvHD, et en particulier ceux recevant des corticoïdes systémiques, peuvent rencontrer des problèmes de force musculaire, de faiblesse générale et de perte de fonction motrice. Tous les patients doivent recevoir des conseils sur l'activité physique

quotidienne régulière. Ceux qui ont développé une GvHD doivent être évalués pour détecter un certain nombre de mouvements articulaires afin de détecter les changements sclérotiques, et ils doivent être orientés en kinésithérapie pour un suivi rapproché.

L'ostéoporose est fréquente avec des rapports d'incidence de 25 à 50 % à 18 mois (Majhail et al. 2012). Les patients présentant une GvHD en cours nécessitant une utilisation à long terme de corticoïdes sont particulièrement à risque. Une ostéodensitométrie est indiquée et des conseils concernant le régime alimentaire et l'exercice physique sont donnés pour optimiser la densité minérale osseuse et prévenir les chutes. Une supplémentation en vitamine D et en calcium peut être nécessaire.

15.5.10 Évaluation neurologique

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation annuelle des signes et symptômes de déficit neurologique tels que la leucoencéphalopathie, les troubles cognitifs ou la neurotoxicité résultant de l'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la calcineurine. Tout signe ou symptôme de neuropathie périphérique doit également être examiné. Si un déficit est décelé au cours d'une évaluation de routine, le patient doit être adressé pour un électromyogramme ou une IRM, comme indiqué par les résultats cliniques. Une orientation vers un neurologue peut être appropriée.

15.5.11 Surveillance endocrinienne

Le dysfonctionnement endocrinien est fréquent après une greffe de cellules souches. La fonction thyroïdienne et les tests gonadiques sont recommandés à 1 an, puis annuellement avec traitement de substitution si nécessaire. Jusqu'à 25 % des patients qui reçoivent une irradiation corporelle totale présenteront une dysfonction thyroïdienne (Majhail et al. 2012). L'insuffisance gonadique significative nécessitant une hormonothérapie substitutive est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, car les ovaires sont plus sensibles aux effets de la chimioradiothérapie que les testicules. La dysfonction sexuelle et l'évaluation de la fonction sexuelle sont décrites plus en détail

dans ce chapitre. Le dysfonctionnement sexuel est fréquent, mais généralement sous-rapporté, et entraîne une altération de la qualité de vie (QdV) et des problèmes relationnels.

15.5.12 Dépistage de la seconde tumeur maligne

Tous les patients doivent être informés du risque accru de cancers secondaires, et il doit leur être conseillé de se surveiller fréquemment (examen de la peau, des seins et des testicules) et de signaler rapidement les symptômes. Le délai médian jusqu'au développement est de 5 à 6 ans après le traitement, bien que ce risque continue à augmenter sans plateau. Les cancers de tous les organes sont bien décrits, mais ceux affectant la peau, la cavité buccale, le SNC, les os, la thyroïde et le tissu conjonctif sont plus prévalents. Un dépistage du cancer du sein doit être réalisé chez les femmes qui reçoivent une irradiation corporelle totale à l'âge de 25 ans, ou 8 ans après l'exposition, selon la dernière éventualité, mais pas après 40 ans. Des frottis cervicaux doivent être réalisés tous les 1 à 3 ans (une fois par an en cas de présence d'une GvHD) chez les femmes âgées de 21 ans et plus, ou dans les 3 ans suivant l'activité sexuelle initiale, selon la première éventualité. Des conseils concernant l'exposition au soleil, l'utilisation d'écran solaire et le port de vêtements amples, d'un chapeau et de lunettes à l'extérieur doivent être prodigués à tous les patients.

15.5.13 Dépistage psychologique

Les problèmes psychologiques peuvent se manifester de différentes manières dans le contexte post-greffe, et les cliniciens doivent être vigilants quant aux signes subtils et orienter les patients vers les services appropriés. Une dépression, une anxiété, une fatigue et un dysfonctionnement psychosexuel sont fréquemment observés. Cela augmente souvent lors de la transition entre la récupération précoce de la greffe et le suivi à plus long terme, à mesure que le patient s'adapte au changement de mode de vie, de condition d'emploi et du degré d'indépendance financière. Les relations avec la famille et les amis peuvent changer, entraînant des résultats pénibles. L'adoption d'une approche standardisée de l'évaluation psychosociale à l'aide d'outils

validés peut s'avérer utile pour offrir aux patients présentant des séquelles psychosociales un temps d'écoute, de validation et de discussion. Un niveau d'alerte précoce doit être maintenu par le clinicien pour les signes précoces de détresse psychologique tout au long du suivi.

15.5.14 Problèmes de fertilité

La fertilité est souvent altérée en raison de traitements à forte dose, mais pas dans tous les cas. Les patientes en âge de procréer doivent recevoir des conseils détaillés sur les rapports sexuels protégés. Celles qui envisagent une grossesse doivent être orientées vers des services spécialisés pour obtenir des conseils et un suivi.

15.5.15 Résumé

Il n'existe pas d'instrument standard guidant les soins post-greffe et applicable à tous les patients ayant subi une greffe de cellules souches. Chaque patient est particulier et, à ce titre, un plan individualisé doit être généré. De grandes institutions ont publié des directives, telles que les directives de suivi à long terme du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson, les directives de survie à long terme du National Marrow Donor Program Be The Match, le Plan de soins de Livestrong et le Passport for Cure, pour n'en citer que quelques-unes.

Le message clé est que le dépistage standardisé précoce entraîne une détection et un traitement précoces ou une surveillance accrue, même s'il n'est pas totalement prouvé que cela entraîne de meilleurs résultats. Tous les prestataires de soins de santé se doivent de sensibiliser aux effets secondaires potentiels des traitements à haute dose et de garantir des soins de suivi à long terme adéquats et appropriés. Responsabiliser les patients pour qu'ils s'impliquent dans leurs propres soins à long terme est primordial. L'adhésion du patient permettra de s'assurer qu'il reste vigilant pour repérer les changements subtils et qu'il se présente aux rendez-vous de dépistage. Les patients ont à cœur de défendre leurs intérêts et ils seront moins susceptibles d'oublier qu'ils requièrent certains tests de suivi si l'importance du dépistage et du suivi dans les centres spécialisés concernant les effets à long terme leur est bien expliqué.

Tableau 15.4 Directives de dépistage du syndrome métabolique (DeFilipp et al. 2016)

Directives de dépistage du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaires pour les patients adultes et pédiatriques dans la population générale et chez les survivants d'une greffe de CSH			
	Population adulte générale	Patients adultes survivants à long terme d'une greffe de CSH	Patients pédiatriques survivants à long terme d'une greffe de CSH
Poids, taille et IMC	Évaluation du poids, de la taille et de l'IMC chez tous les adultes (aucune recommandation spécifique quant à l'intervalle de dépistage)	Majhaïl et al. Pas de recommandations spécifiques	Population pédiatrique générale (http://www.nhlbi.nih.gov) Évaluation du poids, de la taille et de l'IMC après l'âge de 2 ans (aucun intervalle de dépistage spécifique)
Dyslipidémie	Pour les personnes présentant un risque accru de maladie coronarienne, les évaluations doivent commencer à l'âge de 20 ans.	Évaluation du profil lipidique tous les 5 ans chez les hommes âgés de ≥ 35 ans et les femmes âgées de ≥ 45 ans	Bilan lipidique entre 9 et 11 ans ou plus tôt en cas d'antécédents familiaux Profil lipidique au moins tous les 5 ans ; en cas d'anomalie, dépistage annuel
Tension artérielle	L'intervalle de dépistage doit être plus court pour les personnes qui : présentent des taux de lipides proches de ceux qui justifient un traitement, et des intervalles plus longs sont possibles pour les personnes qui ne présentent pas de risque accru et qui ont présenté des taux de lipides normaux à plusieurs reprises	Le dépistage doit commencer à l'âge de 20 ans pour toute personne à risque accru (fumeurs, diabète sucré, hypertension [HTA], IMC ≥ 30 kg/m ² et antécédents familiaux de maladie cardiaque avant l'âge de 50 ans pour les parents de sexe masculin ou avant l'âge de 60 ans pour les parents de sexe féminin)	Évaluation de la tension artérielle annuellement après l'âge de 3 ans, interprétée pour l'âge/le sexe/la taille Évaluation de la tension artérielle annuellement à chaque visite et au moins une fois par an
Hyperglycémie	Évaluation de la tension artérielle tous les 3 à 5 ans chez les adultes âgés de 18 à 39 ans avec une tension artérielle normale (< 130/85 mmHg) qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque Évaluation annuelle de la tension artérielle chez les adultes âgés de 40 ans et plus et pour ceux qui présentent un risque accru d'hypertension artérielle (tension artérielle de 130 à 139/85 à 89 mmHg, ceux qui sont en surpoids ou obèses et patients afro-américains)	Évaluation de la tension artérielle tous les 2 ans	Glycémie à jeun tous les 2 ans après l'âge de 10 ans chez les enfants en surpoids présentant d'autres facteurs de risque

Réimprimé avec l'aimable autorisation d'Elsevier : Biology of Blood and Marrow Transplantation, 22(8), 1493-1503 ; doi : 10.1016/j.bbmt.2016.05.007, copyright 2016.
 Réimprimé avec l'aimable autorisation de Nature Publishing Group : Bone Marrow Transplantation, 52 (2), 173-182 ; doi : 10.1038/bmt.2016.203, copyright 2016.
 IMC indice de masse corporelle, DS diabète sucré, HbA1C hémoglobine A1C, greffe de CSH greffe de cellules hématopoïétiques, HTA hypertension artérielle

L'idéal est de disposer d'un plan de soins écrit ou d'un résumé du traitement détaillant les chimiothérapies, les radiations et les effets secondaires subis, ainsi que les dates futures de dépistage, qui peuvent être basées sur l'un des documents publiés énumérés ci-dessus. Expliquez au patient et à sa famille ce qui peut être attendu et à quel moment, leur permettre de participer activement à ses propres soins post-greffe et apportez un soutien continu pour les aider à affronter les complications potentielles à prévoir.

15.6 Syndrome métabolique

Outre les séquelles post-greffe de CSH plus familières, le syndrome métabolique (SMet) est particulièrement intéressant du fait de son ensemble de facteurs de risque cardiovasculaires augmentant le risque de maladie cardiovasculaire, de diabète sucré et de mortalité toutes causes confondues. Le syndrome métabolique (SMet) est généralement défini comme un regroupement de cinq facteurs comprenant : (1) une hyperglycémie ; (2) une hypertriglycéridémie ; (3) un faible taux de HDL cholestérol (high-density lipoprotein, HDL) ; (4) une hypertension ; (5) une obésité (mesurée par le tour de taille élevé) [International Diabetes Federation, Alberti KGMM, et al. Alberti et al. 2009]. Les survivants à long terme de la greffe de CSH présentent un risque considérable de développer un SMet et une maladie cardiovasculaire consécutive.

En effet, une étude transversale, multicentrique et non interventionnelle de l'EBMT menée auprès de 453 patients adultes ayant reçu une greffe de CSH, ayant survécu durant une période minimale de 2 ans après la greffe et ayant effectué un suivi de routine de la greffe de CSH et/ou des visites dans les services de gestion des effets tardifs au sein de 9 centres (Greenfield et al. 2021), a observé que la prévalence globale du SMet était de 37,5 %, atteignant 53 % chez les patients âgés de > 50 ans au moment du suivi. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée dans les taux de SMet entre les survivants d'une GCH autologue et allogénique, ni aucune association avec une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ou un traitement immunosuppresseur en cours. En outre, il y avait une survenue significativement plus élevée d'événements cardiovasculaires (ECV, défini comme un accident vasculaire cérébral, une maladie coronarienne ou une maladie vasculaire

périphérique) chez les personnes atteintes de SMet par rapport aux personnes sans SMet (26,7 % contre 9 %, $p < 0,001$, OU 3,69, IC à 95 % : 2,09-6,54, $p < 0,001$), et, comme prévu, le SMet et l'ECV étaient liés à l'âge.

Une série de recommandations (Tableau 15.4) a été développée (DeFilipp et al. 2016) pour aider les cliniciens à fournir un dépistage et des soins préventifs pour le SMet et la maladie cardiovasculaire chez les receveurs de greffe de CSH. En outre, tous les survivants de la greffe de CSH doivent être informés des risques de SMet et encouragés à effectuer le dépistage recommandé en fonction de leur prédisposition et de leurs facteurs de risque actuels.

15.7 Observance dans le cadre du suivi à long terme

Les problèmes d'observance sont fréquents chez les survivants d'une greffe de CSH. Par observance, on entend la mesure dans laquelle les survivants suivent les recommandations médicales. L'observance n'est pas limitée exclusivement aux médicaments, mais englobe tous les comportements liés à la santé qui sont recommandés par les prestataires de soins de santé (Eeltink et Kisch 2021).

Les causes de non-observance sont souvent indépendantes du contrôle du patient, l'adoption de comportements à risque étant influencée par de multiples facteurs d'interaction. Parmi les facteurs cités dans la littérature, on retrouve la gêne physique, la mauvaise compréhension et l'incertitude du patient sur les mérites de la prise de traitement ou du suivi, une mauvaise communication concernant le diagnostic et le schéma thérapeutique et une information inadéquate sur la maladie en général et les effets secondaires de la maladie et son traitement en particulier.

Cinq facteurs d'observance (OMS 2003) :

1. Système sanitaire
2. Conditions socio-économiques
3. Santé ou affection
4. Traitement
5. Patient

1. Système sanitaire

Une relation basée sur un partenariat entre le patient, les proches et le médecin traitant améliore le degré d'observance (Russmann et

al. 2010). Un dialogue insuffisant ou inadapté entre le médecin, le patient et la famille, des problèmes de relation et un manque de confiance et d'informations mutuelles sont cités comme l'une des causes les plus importantes de non-observance.

Un manque d'attention porté à l'éducation des patients en ce qui concerne les bénéfices et les risques attachés aux médicaments, les effets secondaires et la posologie correcte peut entraîner une diminution de la qualité de vie, des consultations plus fréquentes et d'éventuelles réadmissions à l'hôpital. Plus largement et au-delà de l'observance médicamenteuse seule, une approche pédagogique et de soutien par l'ensemble de l'équipe facilite le développement de stratégies conjointes, augmentant la probabilité d'observance.

2. Conditions socio-économiques

Les obstacles à l'adhésion peuvent s'articuler autour d'un manque de ressources, tant au niveau des finances du patient qu'au niveau des connaissances et de l'expertise cliniques et des installations médicales disponibles.

Le coût économique du cancer joue un rôle important dans l'observance du traitement. De nombreux patients doivent parcourir des distances considérables pour accéder au traitement ou aux soins, à un coût personnel important. En outre, la majorité des patients et de nombreux aidants sont incapables de travailler durant le traitement et de nombreux mois après, ce qui entraîne une perte de revenus et un manque de stabilité financière.

La disponibilité des services sociaux de soutien est encore un autre facteur puissant, en particulier chez les patients submergés par de multiples besoins urgents.

3. Santé ou affection

Les symptômes importants tels que les nausées, les vomissements, la douleur, la constipation et la fatigue jouent un rôle important dans la capacité d'une personne à gérer ses médicaments et à suivre un cycle de traitement avec un certain degré de fiabilité. Un grand nombre de symptômes ou d'autres conditions physiques ont également des répercussions sur le degré d'adhésion et la capacité à adopter des stratégies de comportement saines.

La progression de la maladie et le déclin de l'état de santé peuvent interférer avec la capacité physique à gérer le traitement, et également avec la volonté de poursuivre le traitement.

4. Traitement

Les facteurs liés au traitement font référence au schéma thérapeutique et au processus de prise du médicament selon le schéma thérapeutique. Pour optimiser l'observance, il faut de la précision et de la concentration, et la capacité à suivre des instructions spécifiques concernant le moment de l'administration. Souvent, une planification détaillée du programme quotidien de traitement augmentera la capacité du patient à suivre le plan de traitement avec précision.

La fréquence des médicaments, leur odeur, leurs effets secondaires et l'expérience antérieure du traitement peuvent tous avoir un impact sur l'observance et constituer un obstacle à celle-ci (Lee et al. 1992).

5. Patient

L'attitude du patient envers sa maladie et son traitement sont des facteurs importants. Son réseau de soutien, ses ressources, ses connaissances sur la maladie, ses croyances en matière de santé et ses attentes sont au cœur de sa capacité à suivre le traitement.

La détresse psychologique ou d'autres facteurs psychologiques peuvent également être une cause, nécessitant souvent une intervention et un soutien professionnels.

Pour beaucoup, un simple manque de compréhension de l'importance d'un traitement ou d'une évaluation régulière est un facteur de défaut d'observance ou de mauvaise participation. D'autres craignent que les examens annuels ne révèlent une pathologie grave qu'ils préféreraient ignorer.

15.8 Vaccinations après une greffe de cellules souches

Les receveurs de greffe de cellules souches et de CAR-T perdent leur immunité préexistante aux maladies évitables par la vaccination en quelques semaines et sont exposés à un risque accru de morbidité et de mortalité (Kamboj et Shah 2019). Par conséquent, tous les receveurs de greffe de cellules souches et de CAR-T doivent être revaccinés régulièrement une fois que l'immunité des cellules T et B est suffisamment rétablie.

Les Tableaux 15.5 et 15.6 décrivent les directives mises à jour de l'ECIL 2017 (European Conference on Infections in Leukaemia [Conférence européenne sur les infections dans les leucémies]) pour la vaccination des receveurs

Tableau 15.5 Recommandations de l'ECIL 7 pour la vaccination des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec des vaccins inactivés, page 202

	Recommandation et (catégorisation) dans la greffe de CSH allogénique	Recommandation et catégorisation dans la greffe de CSH autologue	Spécificités pédiatriques
PCV13*	À partir de 3 mois après la greffe, trois doses de PCV13 (ou des vaccins conjugués à spectre plus large ultérieurs) sont recommandées à 1 mois d'intervalle (A I) ; en cas de GvHD chronique, compte tenu de la faible réponse au PPSV23, une dose supplémentaire de PCV au lieu d'une dose de PPSV23 est recommandée 6 mois après l'administration de la troisième dose de PCV (B II u)	Même schéma initial que pour la greffe de CSH allogénique ; trois doses de PCV13 administrées à partir de 3 mois après la greffe à 1 mois d'intervalle (A I)	Le même calendrier est recommandé chez les enfants et les adultes ; les enfants greffés ont généralement une réponse similaire aux enfants en bonne santé ²² et répondent mieux que les adultes, mais développent souvent une fièvre liée au vaccin et des réactions locales ²⁸
PPSV23*	12 mois après l'intervention, si le patient ne présente pas de GvHD chronique nécessitant des immunosuppresseurs, une dose de PPSV23, au plus tôt 8 semaines après le dernier PCV, est recommandée (B I)	Une dose de PPSV23 à 12 mois après la greffe, et pas moins de 8 semaines après le dernier PCV (B I)	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes.
Vaccin Hib*	À partir de 3 mois après la greffe, trois doses à 1 mois d'intervalle sont recommandées (B II r) ; aucune préférence sur le type de vaccin (conjugué à la protéine tétanique ou à la protéine diphtérique). Alternativement, pour réduire le nombre total de doses de vaccin, administrer trois doses d'un vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche-Hib à partir de 6 mois après la greffe (Blir).	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes ; les enfants répondent généralement mieux que les adultes. ⁶
Vaccins contre <i>Neisseria meningitidis</i> *	À partir de 6 mois après la greffe, au moins deux doses d'un vaccin monovalent ou tétravalent contre le méningocoque C (B II u) et d'un vaccin méningocoque B (B III), conformément aux recommandations nationales pour un âge donné et en particulier pour les groupes à risque tels que les étudiants vivant sur le campus, les voyageurs ou les soldats.	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes ; les enfants et les adolescents constituent la principale population à risque.
Vaccin contre le tétanos-diphtérie*	À partir de 6 mois après la greffe, trois doses à des intervalles de 1 à 2 mois (B II u) ; les vaccins DT doivent être privilégiés par rapport aux vaccins Td chez les enfants et les adultes (C III) ; les doses de rappel doivent être administrées conformément aux recommandations du pays.	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes ; les enfants et les adolescents constituent la principale population à risque.
Vaccin anticoquelucheux acellulaire*	L'ajout d'anatoxine coquelucheuse au vaccin diphtérique-tétanique (trois doses à des intervalles de 1 à 2 mois) doit être envisagé (C III) ; bien qu'il n'existe pas d'étude spécifique sur le DTap chez les receveurs adultes d'une greffe de CSH, compte tenu de la mauvaise réponse au Tdap, le DTap qui contient une dose plus élevée d'anatoxine coqueluche que le Tdap doit être préféré chez les enfants et les adultes (C III).	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes ; les nourrissons non vaccinés ayant déjà reçu une greffe de CSH doivent être vaccinés dès que possible ; les enfants semblent mieux répondre que les adultes.
Vaccin contre la grippe inactivé	À partir de 6 mois après la greffe, une dose saisonnière doit être administrée chaque année au début de la saison grippale, après les premières années suivant la greffe, et au moins jusqu'à 6 mois après l'arrêt de tout immunosuppresseur et tant que le patient est jugé immunodéprimé (A II r) ou à vie (B II r) ; une deuxième dose administrée 3 à 4 semaines après la première pourrait être envisagée chez les patients présentant une GvHD sévère ou une faible numération lymphocytaire (B II r) ; dans le contexte d'une épidémie communautaire, Il peut être administré 3 mois après la greffe, auquel cas, une deuxième dose administrée 3 à 4 semaines plus tard est susceptible d'être bénéfique (B II r).	À partir de 6 mois : administration saisonnière annuelle, 1 dose, au début de la saison grippale, au moins tant que le patient est jugé immunodéprimé (B II r) ; dans le contexte d'une épidémie communautaire, Il peut être administré 3 mois après la greffe, auquel cas une deuxième dose administrée 3 à 4 semaines plus tard est susceptible d'être bénéfique (B II r).	Les enfants âgés de 6 mois à 8 ans, recevant le vaccin anti-grippe pour la première fois après la greffe, doivent recevoir une deuxième dose au moins 4 semaines après la première dose (B II t) ; pour les enfants âgés de plus de 9 ans, une deuxième dose de vaccin après 3 à 4 semaines pourrait être envisagée chez les patients atteints de GvHD sévère ou présentant une faible numération lymphocytaire (B II r).
IPV	De 6 à 12 mois : il est recommandé d'administrer trois doses de IPV à des intervalles de 1 à 2 mois (B II u) ; les doses de rappel doivent être administrées conformément aux recommandations du pays.	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes ; les enfants répondent généralement mieux que les adultes ; cependant, en raison d'un risque plus élevé de perte de l'immunité antipoliomyélique dans les années suivant la vaccination initiale pour les patients greffés avant l'âge de 10 ans, nous recommandons une évaluation régulière des titres d'anticorps antipoliomyéitiques pour évaluer l'immunité persistante et envisager des rappels.
Vaccin contre le VHB*	Avant la greffe, les patients négatifs pour tous les marqueurs du VHB qui sont greffés par un greffon provenant d'un donneur positif pour les anti-HBc doivent être vaccinés si possible (B III) et pourraient également recevoir des immunoglobulines anti-VHB ; 6 mois après la greffe, les patients négatifs pour le VHB avant la greffe et les patients vaccinés avant la greffe mais ayant perdu leur immunité à 6 mois doivent être vaccinés conformément aux recommandations du pays (6 à 12 mois après la greffe ; 3 doses doivent être administrées à 0, 1 et 6 mois d'intervalle), (B II t) ; les patients infectés par le VHB avant la greffe de CSH (AgHBs négatif et anti-HBc positif) doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des titres d'anticorps anti-HBs et doivent être vaccinés s'ils présentent des titres non protecteurs (B III) ; si les titres anti-HBs sont < 10 mU/ml 1 à 2 mois après la série initiale de trois doses de vaccin, une série supplémentaire de trois doses doit être envisagée.	6 mois après la greffe, les patients négatifs pour le VHB avant la greffe et les patients vaccinés avant la greffe mais ayant perdu leur immunité au bout de 6 mois doivent être vaccinés conformément aux recommandations du pays et selon leur âge (6 à 12 mois après la greffe ; 3 doses doivent être administrées à 0, 1 et 6 mois d'intervalle), (B II t) ; les patients infectés par le VHB avant la greffe de CSH (AgHBs négatif et anti-HBc positif) doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des titres d'anticorps anti-HBs et doivent être vaccinés s'ils présentent des titres non protecteurs (B III) ; si les titres anti-HBs sont < 10 mU/ml 1 à 2 mois après la série initiale de trois doses de vaccin, une série supplémentaire de trois doses doit être envisagée.	Le même calendrier est conseillé pour les enfants et les adultes, à ceci près que les enfants doivent recevoir une dose pédiatrique standard (10 µg) de vaccin et les adolescents doivent recevoir 20 µg du vaccin conformément au résumé des caractéristiques du produit de chaque vaccin.
Vaccin contre le VHB*	6 à 12 mois après la greffe ; les recommandations pour la population générale dans chaque pays doivent être suivies (B II u).	Même recommandation et catégorisation que pour la greffe de CSH allogénique	Suivre les recommandations par âge pour la population générale dans chaque pays.

aP = vaccin acellulaire. GvHD = maladie du greffon contre l'hôte. greffe de CSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques. PCV13 = vaccin pneumocoque conjugué 13-valent. PPSV23 = vaccin pneumocoque polysaccharidique 23-valent. HPV = papillomavirus humain. IPV = vaccin antipoliomyélique inactivé. VHB = virus de l'hépatite B. Hib = *Haemophilus influenzae* de type b. IIV = vaccin contre la grippe inactivé. Vaccins DT = vaccins contre la diphtérie et le tétanos contenant des doses élevées d'anatoxine diphtérique. Vaccins Td = vaccins contre la diphtérie et le tétanos contenant de faibles doses d'anatoxine diphtérique. *Directive proposée sur la base des critères d'évaluation de laboratoire. †Directive proposée sur la base des critères d'évaluation cliniques. Pour le système de catégorisation médicale factuelle (A I, A II r, B I, B III, B II u, B II t, B II r, C III), voir l'annexe.

de greffe de cellules souches hématopoïétiques (Cordonnier et al. 2019).

Pour les patients qui développent une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), il est probable que toutes les fonctions immunitaires et la protection qui en découle soient perdues.

Cordonnier et al. (2019) reconnaissent la difficulté liée au risque plus élevé d'infection et la protection qu'offrent les vaccins, mais aussi le fait que les vaccins peuvent ne pas être efficaces s'ils sont utilisés trop tôt dans ce groupe de patients. Peu de données sont disponibles et

Tableau 15.6 Recommandations de l'ECIL 7 pour la vaccination des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec des vaccins vivants atténués page 206

	Recommandation et (catégorisation) dans la greffe de CSH allogénique	Recommandation et catégorisation pour la greffe de CSH autologue	Spécificités pédiatriques
Varicelle*†	Le vaccin vivant atténué contre la varicelle est contre-indiqué chez les receveurs de greffe de CSH atteints de GvHD active, en cas de rechute de la maladie sous-jacente, ou en cas d'immunosuppression en cours (DIII) ; au moins 24 mois après la greffe, une dose de peut être envisagée chez les patients adultes séronégatifs au virus varicelle-zona (VZV) ne présentant pas de GvHD, d'immunosuppression en cours ou de rechute de la maladie sous-jacente, et n'ayant reçu aucun traitement par immunoglobulines au cours des mois précédents‡ (B II r) ; l'ajout d'une deuxième dose chez les adultes pourrait être envisagé chez les patients qui étaient séronégatifs avant la greffe de CSH ou n'avaient aucun antécédent d'infection par le VZV.	Même recommandation qu'après une greffe de CSH allogénique	Deux doses (au lieu d'une dose chez l'adulte) de vaccin vivant atténué contre la varicelle peuvent être envisagées chez les enfants répondant aux mêmes critères d'imitation que les adultes (B II r) ; les recommandations spécifiques doivent être suivies pour le délai entre l'administration des deux doses.
Vaccin vivant atténué tétravalent contre le zona‡	Non recommandé (D III)	Non recommandé (D III)	Non recommandé (D III)
Vaccin ROR §	À partir de 24 mois après la greffe de CSH, les receveurs doivent faire tester les titres d'anticorps ROR (B II u) ; envisager la vaccination uniquement chez les patients ne présentant pas de GvHD, d'immunosuppression, de rechute de la maladie sous-jacente, et ne recevant pas de traitement par immunoglobulines au cours des mois précédents ; les patients séronégatifs pour la rougeole doivent recevoir une dose de vaccin ROR (B II u) ; les receveuses d'une greffe de CSH qui sont des femmes séronégatives pour la rubéole et en âge de procréer doivent recevoir une dose du vaccin ROR avec les mêmes précautions (C II u) ; en cas d'épidémie de rougeole, la vaccination ROR pourrait être envisagée 12 mois après la greffe chez les patients présentant une immunosuppression de bas grade (C III).	Même recommandation qu'après une greffe de CSH allogénique	En raison d'une réponse plus faible chez les enfants, deux doses, au lieu d'une chez les adultes, doivent être envisagées chez les enfants, à au moins 4 semaines d'intervalle.
Fièvre jaune §	Le vaccin contre la fièvre jaune doit être envisagé avec prudence et administré uniquement aux patients non-atteints de GVHD active et ne recevant pas d'immunosuppresseurs, et si le patient ne peut pas éviter de se rendre dans une zone endémique avant 24 mois (DIII), ou à partir de 24 mois (CIII) après la procédure.	Le vaccin contre la fièvre jaune doit être envisagé avec prudence si le patient ne peut pas éviter de se rendre dans une zone endémique avant (DIII) ou à partir de 24 mois (CIII) après la procédure.	Bien qu'il n'existe pas de données chez l'enfant, le même calendrier est recommandé pour les enfants et les adultes.

Greffe de CSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques. VVAV = vaccin vivant atténué contre la varicelle. VVA = vaccin vivant atténué. GvHD = maladie du greffon contre l'hôte. VZV = virus varicelle-zona. ROR = rougeole-oreillons-rubéole. *Directive proposée sur la base des critères d'évaluation de laboratoire. †Tous les VVA sont contre-indiqués tant que le patient est considéré comme sévèrement immunodéprimé. ‡L'intervalle entre la dernière administration d'immunoglobulines et l'administration d'un vaccin vivant atténué contre la varicelle ou d'un vaccin ROR doit être d'au moins 3 mois, idéalement entre 8 et 11 mois. Pour le système de catégorisation médicale factuelle (B II u, B II r, C II u, C III, D III), voir l'annexe. §(Directive proposée sur la base des critères d'évaluation cliniques).

il est recommandé de suivre le même calendrier de revaccination, mais il est aussi conseillé de mesurer les taux d'anticorps avant et après la vaccination afin de déterminer le niveau de couverture atteint et la nécessité de rappels.

Les membres de la famille doivent continuer à recevoir toutes leurs vaccinations de routine pour éviter la transmission d'infections au patient (Cordonnier et al. 2019).

15.8.1 Considérations relatives aux CAR-T

En 2019, des recommandations en matière de meilleures pratiques ont été rédigées par l'EBMT et la JACIE pour les adultes et les enfants sous thérapie cellulaire par CAR-T. Les lignes directrices ont été mises à jour en 2021 et sont actuellement en cours de publication. La revaccination de ce groupe de patients n'est pas encore complètement comprise. Il existe un consensus sur le fait que la vaccination peut offrir

un bénéfice et qu'il faut suivre celle des patients greffés, mais elle doit être conforme aux normes nationales et au risque individuel pour le patient (Yakoub-Agha et al. 2019).

15.8.2 COVID-19

Les directives pour les patients post-greffe et CAR-T peuvent varier selon les pays : veuillez suivre les directives nationales. Les conseils du Comité mixte sur la vaccination et l'immunisation pour le Royaume-Uni, soutenus par la BSBMTCT, indiquent que les patients vaccinés avant l'administration des CAR-T ou avant la greffe doivent être revaccinés avec 3 doses primaires. Ces doses doivent être administrées entre 2 et 6 mois pour la greffe, et entre 3 et 6 mois après la thérapie par CAR-T. Le schéma posologique est disponible à l'adresse : <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint>

[committee-on-vaccination-and-immunisation-jvci-advice-on-third-primary-dose-vaccination](#)

Les patients qui doivent recevoir une dose de rappel seront âgés de plus de 24 mois et ne présentaient pas d'immunosuppression ou de GvHD au moment de leur première ou deuxième dose ; des recommandations complètes sont disponibles sur :

<https://www.gov.uk/government/news/jvci-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>.

15.9 Soins de fin de vie dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH)

15.9.1 Contexte

Les écrits de Viktor Frankl (Frankl 1947) et de Martin Heidegger (1962) rappellent que la mort n'est pas distincte de la vie et qu'en fait, la mort est un élément essentiel de la vie. En reconnaissant cette réalité, chaque personne est en mesure d'opter pour la vie chaque jour et de faire des choix qui sont importants pour elle. Pour de nombreuses infirmières travaillant dans le domaine de la greffe de CSH, ce rappel au choix de vivre une vie utile représente peut-être un élément moteur dans leur pratique infirmière et dans la poursuite de leur engagement dans des soins centrés sur la personne (McCormack 2020). En dépit des progrès considérables réalisés en matière de greffe de CSH, notamment l'augmentation des taux de guérison, l'allongement de la durée de vie et une meilleure prise en charge des toxicités, la réalité reste entière : certaines personnes mourront de leur maladie en progression et/ou de facteurs liés au traitement.

Alors que la majorité des patients retourneront à la maison pour continuer à vivre leur vie, certains des adultes et des enfants soignés dans ce cadre peuvent mourir à l'hôpital ou dans le service de greffe, ou être renvoyés chez eux pour y mourir. Dans le contexte hautement technique et médicalisé de la greffe de CSH, cette réalité peut parfois être négligée et évitée, laissant le patient et la famille dans un sentiment d'abandon et de solitude (Quinn 2020, Randall & Downie 2006). Dans une étude explorant l'expérience de la vie avec un cancer à un stade avancé,

certain participants ont parlé d'un sentiment d'incompréhension et d'abandon face à la progression de leur maladie. Une grande partie de leur souffrance est due à l'interprétation de leur détresse personnelle qui n'était pas facilement visible par les autres, et de nombreux participants ont estimé que les gens ne comprenaient pas complètement ce qu'ils traversaient, ce qui leur donnait l'impression d'être finalement seuls (Quinn 2020).

Cependant, malgré ces défis, Il est possible d'améliorer la qualité et prestation des soins de fin de vie grâce à des mesures et approches simples (Stevens et al. 2009, Randall et Downie 2006). Chacun des membres de l'équipe greffe de CSH (clinique et non clinique) qui a eu l'occasion de faire connaissance avec le patient et sa famille est souvent invité sur une période prolongée à reconnaître et à répondre à ce rôle important qu'il joue dans le soutien aux patients et à leurs proches pendant cette période cruciale dans leur vie. Lorsque le traitement curatif n'est plus une option et que l'accent est mis sur des soins axés sur la compassion et la prise en charge des symptômes, la relation de confiance entre le patient, la famille et l'équipe de greffe de CSH est cruciale.

15.9.2 Soins de fin de vie

Les soins prodigués en fin de vie et à ceux qui sont en train de mourir ont été définis comme des soins visant à aider tous les patients atteints d'une maladie avancée, évolutive et incurable à vivre aussi bien que possible jusqu'au jour de leur décès (Organisation mondiale de la Santé 2020). Malheureusement, de nombreux professionnels de la santé dans le cadre d'une greffe de CSH peuvent avoir des difficultés à discuter de la réalité du décès en raison d'un manque de connaissances et de compétences, d'un évitement, de la peur de contrarier le patient et eux-mêmes, et de la surmédication du processus de décès (Quinn 2022). En réalité, la prise en charge de ceux qui progressent vers la fin de vie dans le cadre d'une greffe de CSH demande une combinaison de compétences cliniques et humaines, fondée sur la sensibilité et l'humilité, associées à une bonne gestion des symptômes, qui constituent des valeurs fondamentales dans le domaine des soins et de la pratique infirmière (Quinn 2022).

Il faut alors aborder des discussions importantes sur des sujets sensibles en affrontant

le fait bien réel que le traitement ne fonctionne plus et en réfléchissant à ce que le patient et sa famille souhaiteraient faire au fur et à mesure que s’approche la fin de vie. La réticence à s’engager dans cette conversation peut être exacerbée par la tendance de la société actuelle à éviter ce sujet sensible, en plus du fait que la réalité de la mort nous touche tous personnellement (Elias 1985). Il est peut-être utile de prendre en compte les principes suivants pour une bonne prise en charge de la fin de vie ou en vue d’un engagement personnel envers ceux qui se dirigent vers la fin de vie dans le cadre d’une greffe de CSH :

Un engagement envers ceux qui sont confrontés à la fin de leur vie.

- Lorsque vous vous rapprocherez de la fin de votre vie, nous serons honnêtes avec vous et nous vous soutiendrons avec bienveillance, vous et votre famille pour nous assurer que vos besoins et vos souhaits soient satisfaits, et que vous puissiez mourir dans votre lieu de soins que vous aurez choisi
- Lorsque vous approcherez de la fin de votre vie, nous vous offrirons la possibilité de prendre une part active à la planification de vos soins. Cela comprendra une évaluation de vos besoins et préférences et un ensemble d’actions convenues reflétant ces choix.
- Nous nous efforcerons de veiller à ce que vous et votre famille receviez des soins de haute qualité, conformément à vos souhaits, à toute heure du jour et de la nuit. Nous travaillerons avec nos partenaires locaux pour nous assurer que cela se produise.
- Nous vous offrirons des soins personnalisés, en fonction de vos souhaits et de vos besoins. Cela impliquera de répondre à vos besoins physiques, sociaux, émotionnels, spirituels et religieux.

Tableau 15.7 L’art de l’évaluation (Quinn 2022)

Prêter attention à la personne et écouter ses priorités
Penser au-delà du symptôme, à la façon dont celui-ci affecte la personne, dégager du temps, être présent
Créer un plan de soins en concertation avec la personne et la famille
Appliquer un « accompagnement qualifié » ^a
Intervenir et effectuer un examen pour surveiller le soutien et la prise en charge des symptômes

^aUn accompagnement qualifié a été décrit par Alastair Campbell (1984) comme la capacité à utiliser nos compétences cliniques en tant qu’infirmières et médecins et notre humanité pour soutenir une personne lorsqu’elle s’efforce de faire face à la réalité de la vie avec une maladie avancée

Tableau 15.8 Principes des soins palliatifs et des soins de support

Soulagement de la douleur et autres symptômes pénibles
Intention de ne pas accélérer ou retarder la fin de vie
Intégration des besoins physiques, psychosociaux et spirituels des patients et de leur famille
Offre d’un système de soutien pour soutenir la famille avant et après le décès
Utilisation d’une approche d’équipe comprenant des services de conseil et d’aumônerie
Amélioration de la qualité de vie au cœur du traitement, en évitant des tests ou des traitements inutiles et pénibles

(Organisation mondiale de la Santé 2020 ; Quinn et Thomas 2017)

Tableau 15.9 Symptômes fréquents dans les soins de fin de vie

Douleur (physique, sociale, émotionnelle, spirituelle)
Nausées
Vomissements
Problèmes bucco-dentaires (sécheresse, ulcères, mucite)
Anorexie/cachexie
Agitation/nervosité
Diarrhée
Sécrétions excessives
Ascite
Essoufflement
Anxiété/détresse
Dépression
Confusion
Sentiments de perte et de deuil
Solitude
Abandon spirituel/religieux

- Nous reconnaissons l’importance de votre famille, de vos amis et de votre réseau de soutien, et ils ont le droit d’évaluer et d’examiner leurs propres besoins et d’avoir un plan d’aident.
- Pour prendre soin de vous et de votre famille, nous veillerons à ce que l’ensemble du personnel et des volontaires travaillant dans notre équipe soient conscients des problèmes entourant les soins de fin de vie, en particulier l’importance d’une excellente communication.
- Nous participerons à la recherche afin d’améliorer les soins aux patients et à la famille en fin de vie dans le cadre d’une greffe de CSH.

(Quinn 2020)

Cet engagement de l’équipe de greffe de CSH repose sur l’identification des cas où un patient peut avoir une maladie incurable et/ou des

complications incurables, et sur le fait d'avoir le courage d'aborder avec sensibilité la question de la mort avec le patient et sa famille, en travaillant avec eux tous pour identifier et répondre à leurs besoins émotionnels, spirituels, physiques et sociaux et pour planifier les soins ensemble. Ces principes fondamentaux peuvent aider les infirmières, les médecins et l'équipe de greffe de CSH à soutenir le patient pour qu'il reçoive les soins appropriés, au bon endroit et au bon moment (Quinn et al. 2017).

15.9.3 Soins pour les personnes en fin de vie

La capacité à aider la personne qui meurt et à identifier ce qui est important pour elle a été décrite comme un art, et comme toutes les créations artistiques, cette forme d'art prend du temps (Tableau 15.7). Tous les membres du personnel infirmier, médecins et professionnels de santé travaillant dans le cadre de la greffe de CSH seront tenus d'utiliser cet art en pratiquant les principes des soins palliatifs ou des soins de support (Tableau 15.8).

Tableau 15.10 Une approche humaine pour comprendre la douleur et d'autres symptômes (perturbation ou dérangement des relations clés)

Douleur physique	Perturbation ou dérangement dans la relation de la personne avec son propre corps
Douleur sociale	Perturbation ou dérangement dans la relation de la personne avec le monde dans lequel il vit, y compris sa famille, son travail et la société
Douleur émotionnelle	Perturbation ou dérangement dans la relation de la personne avec ses propres émotions ou la perception qu'elle a d'elle-même
Douleur spirituelle	Perturbation ou dérangement dans la relation de la personne avec ses propres croyances et ses propres valeurs

15.9.4 Gestion des symptômes

Consciente de soins de fin de vie de qualité nécessitent que l'équipe s'occupe de la personne, de ses besoins et des préoccupations physiques, sociaux, spirituels et émotionnels ; certains des symptômes les plus couramment observés dans le cadre des soins de fin de vie comprennent ceux présentés dans le Tableau 15.9.

La douleur continue d'être l'un des symptômes que les personnes atteintes d'une maladie à un stade avancé craignent, et pourtant les recherches montrent clairement que la prise en charge de la douleur n'est pas toujours réalisée d'une manière cohérente et robuste (Quinn et al. 2021). Cela peut être dû à un certain nombre de raisons, notamment une mauvaise communication, un manque de connaissance de ce que l'on entend par douleur, des médicaments à utiliser, des meilleures doses thérapeutiques, des approches non pharmacologiques, ainsi que le fait de ne pas comprendre ce que la douleur signifie pour la personne. Bien que la douleur soit souvent classée comme nociceptive, neuropathique, réfractaire, paroxystique, chronique ou aiguë et que cela soit important à prendre en compte lors de l'évaluation de la douleur et du choix des options de traitement, la douleur peut également être comprise de manière plus humaine, comme une perturbation ou un dérangement des relations clés (Tableau 15.10). Cette approche aide l'équipe greffe de CSH à apprécier certains des aspects les plus masqués de la douleur et la manière dont d'autres symptômes difficiles peuvent avoir un impact sur la personne. Dans de rares cas, l'expérience de la douleur chez une personne se produira de manière indépendante d'autres symptômes ou facteurs tels que l'anxiété, la peur, la perte, la fatigue, l'essoufflement et l'incapacité à dormir ou à manger. Alors que la douleur peut exacerber l'anxiété d'une personne et son

Tableau 15.11 Exemples de médicaments et d'approches utilisés au cours des derniers jours de vie

Douleur	Morphine/diamorphine/oxycodone/alfentanil/fentanyl +/- adjuvants (corticoïde, antidépresseur, antiépileptique, antimuscarinique/ anti sécrétoire, benzodiazépine)	Toucher humain, thérapies complémentaires, prière, pleine conscience, silence, présence
Sécrétions excessives	Glycopyrronium	Positionnement, aspiration (avec précaution)
Nausées	Lévomépromazine/ondansétron/métoclopramide/cyclizine	Suppression des odeurs pénibles
Agitation	Midazolam	Présence, toucher, soutien spirituel/pastoral
Essoufflement	Morphine, benzodiazépines, oxygène	Positionnement, fenêtres ouvertes, ventilateur

Fig. 15.1 Les aspects de la douleur/d'autres symptômes et ce qu'ils signifient pour l'individu sont souvent masqués et leur identification et leur prise en charge prennent plus de temps (Managing Advanced Cancer Pain Together—An expert guidance. MACPT (2016) <http://www.macpt.eu> [Consulté en juin 2022])

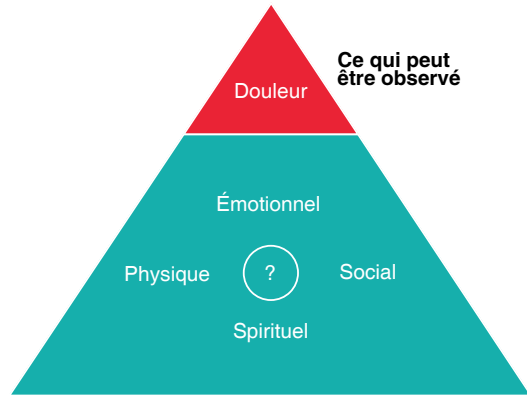
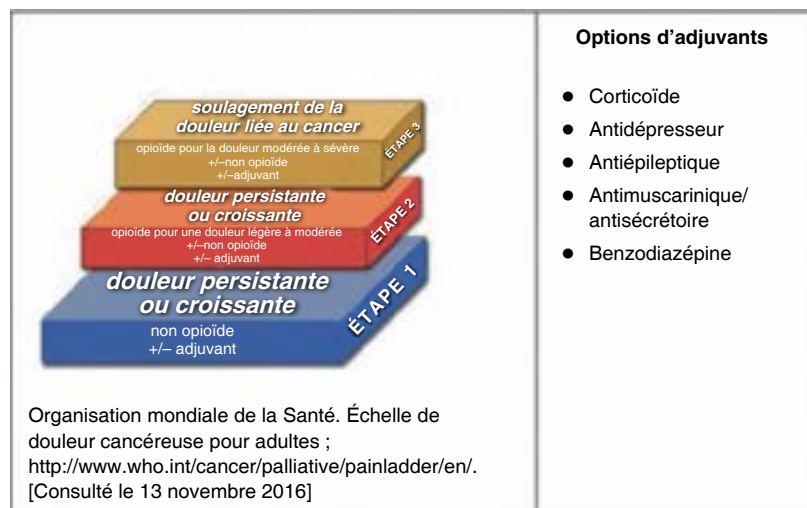


Fig. 15.2 Application de l'approche de l'OMS de la prise en charge de la douleur dans le contexte de la greffe de CSH (Copyright © MACPT. Tous droits réservés <http://www.macpt.info/>)



incapacité à dormir, cette incapacité à dormir ainsi que la présence de préoccupations peuvent accroître l'expérience personnelle de la douleur et rendre celle-ci plus difficile à gérer ; tout cela doit être pris en compte. En adoptant une approche plus centrée sur la personne (physique, sociale, émotionnelle et spirituelle) pour la prise en charge des symptômes, un meilleur contrôle peut être obtenu.

(Quinn et coll. 2016)

En suivant les principes d'une bonne prise en charge de la douleur, une combinaison d'approches pharmacologiques (Randall et Downie 2006) pouvant inclure le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opiacés, les corticostéroïdes, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antimuscariniques/anti sécrétoires et les benzodiazépines doit être envisagée, examinée et renforcée au besoin (Quinn et al. 2015). Le soulagement de la douleur

doit être prescrit régulièrement, et en tant que de besoin en cas d'accès douloureux paroxystiques. L'équipe greffe de CSH doit également envisager la meilleure voie d'administration (voie transdermique, orale, sous-cutanée, sublinguale, transmuqueuse buccale, intraveineuse) pour le patient et le résultat escompté.

Les approches pharmacologiques doivent être complétées par des interventions non pharmacologiques incluant massage, toucher, soutien pastoral/spirituel, prise en compte des préoccupations du patient, musique et approches de relaxation. Une combinaison des deux est souvent la meilleure approche pour prendre en charge la douleur totale, et de fait, tout symptôme dans la maladie avancée (Tableau 15.11). « Ignorer les aspects psychologiques et spirituels des soins peut souvent être la raison d'une douleur apparemment insurmontable » (Watson et al. 2011. 18).

La prise en charge de ces symptômes et d'autres symptômes fréquemment observés dans ce contexte, notamment nausées, agitation et sécrétions excessives, il est également nécessaire d'envisager une approche pharmacologique et non pharmacologique axée sur ce qui convient à chaque patient.

L'outil suivant (Fig. 15.1) a été conçu pour encourager les patients à parler de leur expérience personnelle de la douleur et de ce que cela signifie pour eux, mais il peut également être utilisé pour aider le patient à parler de l'impact d'autres symptômes. L'outil est conçu pour inviter le patient à parler de ce qui est important pour lui, y compris de la réalité du processus de leur propre mort, de ses craintes et de ses préoccupations.

En suivant les principes d'une bonne prise en charge de la douleur (Fig. 15.2), une combinaison d'approches pharmacologiques pouvant inclure le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opiacés, les corticoïdes, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antimuscariniques/ anti sécrétoires et les benzodiazépines doit être envisagée, examinée et renforcée au besoin. Les antalgiques doivent être prescrit sur une base régulière, et au besoin en cas d'« accès douloureux paroxystiques ». L'équipe greffe de CSH doit également envisager la meilleure voie d'administration (voie transdermique, orale, sous-cutanée, sublinguale, transmuqueuse buccale, intraveineuse) pour le patient et le bénéfice obtenu. Les approches pharmacologiques peuvent être complétées par des interventions non pharmacologiques incluant massage, toucher, soutien pastoral/spirituel, prise en compte des préoccupations du patient, musique et approches de relaxation. Une combinaison des deux est souvent la meilleure approche pour prendre en charge la douleur totale, et de fait, tout symptôme dans la maladie avancée. « Ignorer les aspects psychologiques et spirituels des soins peut souvent être la raison d'une douleur apparemment insurmontable » (Watson et al. 2011. 18).

15.9.5 Assistance

Un aspect important des soins de fin de vie est de reconnaître le rôle de l'équipe de greffe de CSH dans le soutien au patient et à sa famille, mais également de savoir quand la personne peut avoir besoin d'une aide plus experte, y compris les soins pastoraux, le soutien psychologique et les soins

palliatifs spécialisés pour les aspects difficiles de la prise en charge des symptômes et/ou pour obtenir un soutien/des conseils pour l'équipe de greffe de CSH. Les soins compassionnels en fin de vie peuvent être décrits comme la capacité de l'infirmière à prêter attention à la personne vivant avec une maladie au stade avancé et à « être présente », tout en écoutant et en répondant à tout problème qu'elle pourrait avoir (Quinn 2020). Bien qu'une infirmière ne puisse pas toujours éliminer la cause de la détresse d'une personne, prendre le temps d'écouter peut agir comme une mesure palliative et soulager sa détresse (Quinn et Thomas 2017). L'utilisation d'une approche compassionnelle de l'évaluation et des soins permet à l'infirmière d'explorer avec la personne la façon dont ses symptômes et/ou ses préoccupations l'affectent et le type de soutien dont elle peut avoir besoin.

Les soins de support/palliatifs, psychologiques et pastoraux doivent être considérés comme une partie essentielle des soins de la greffe de CSH et présentés au patient beaucoup plus tôt afin que ces approches soient considérées comme complétant l'approche thérapeutique de la greffe de CSH. Bien qu'une personne n'ait pas nécessairement d'affiliation religieuse ou de besoins religieux, de nombreux patients peuvent avoir besoin que quelqu'un écoute leurs espoirs et leurs rêves, leurs préoccupations et leurs craintes (Purjo 2020). Dans de nombreux cas, l'équipe greffe de CSH, avec une planification adéquate, un soutien et une collaboration avec l'équipe médicale et infirmière de la communauté du patient, peut dans de nombreux cas permettre aux patients atteints d'une maladie avancée d'être soignés à leur domicile si tel est le souhait du patient. En se concentrant sur la personne atteinte d'une maladie avancée, l'équipe est bien placée pour soutenir les membres de la famille, y compris les enfants et les parents.

Les personnes impliquées dans le processus de fin de vie, y compris le personnel infirmier, les médecins et l'équipe soignante élargie, peuvent être affectées par la perte. Les membres de l'équipe peuvent avoir été témoins de la mort des personnes qu'ils ont été amenés à connaître au fil du temps, et ils peuvent avoir besoin de prendre des mesures pour prendre soin d'eux-mêmes. Ce type de soins personnels peut inclure la découverte d'un espace ou d'une activité où chaque membre de l'équipe peut trouver un degré de réconfort et de soutien. Ceux qui ont

trouvé des moyens de prendre soin d'eux-mêmes peuvent être mieux placés pour prendre soin des autres personnes qui vont mourir ou qui sont en deuil (Quinn 2022).

15.9.6 Conclusion

Bien que la tendance actuelle en matière de soins de santé semble être de fournir plus de soins avec moins de ressources, cela ne remet pas en cause l'importance centrale d'une prestation de soins véritablement holistiques centrés sur la personne soignée. Nous ne pouvons plus continuer de parler des soins centrés sur le patient sans une volonté de nous engager en couvrant tous les aspects de la personne que nous soutenons et dont nous nous soucions, y compris ses besoins physiques, émotionnels, sociaux, existentiels et spirituels. Évoluer au-delà d'une approche médicale du traitement et des soins dans le cadre de la greffe de CSH pour passer à une approche consistant à assister la personne peut apporter un grand réconfort et un soutien. Souvent, le plus grand service qu'une infirmière ou un médecin puisse offrir à ceux qui vont mourir est leur attention et leur présence. Au milieu de l'incertitude et des réalités douloureuses auxquelles chaque personne doit faire face, la bienveillance est souvent perçue comme se produisant lorsqu'une autre personne effectue un acte simple de gentillesse avec une attitude attentionnée (Quinn 2020).

15.10 Effets tardifs et suivi à long terme chez les patients pédiatriques

L'étude des effets tardifs après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH) pédiatrique offre des opportunités et des défis uniques, amplifiée par le fait que les enfants qui passent par chaque stade du développement (nourrissons, tout-petits, enfants, préadolescents et jeunes adultes) présentent des sensibilités différentes aux traitements, entraînant des complications différentes. Par exemple, les nourrissons et les tout-petits sont exposés aux lésions neurocognitives dues à la radiothérapie, et les adolescents sont exposés à un risque élevé de problèmes articulaires/osseux avec la corticothérapie (Baker et al. 2011).

Les survivants pédiatriques d'une greffe de CSH ont une incidence cumulée plus élevée d'effets tardifs par rapport aux études menées auprès de survivants du cancer n'ayant pas reçu de greffe de CSH dans le cadre de leur traitement : 93 % des survivants ont présenté au moins un effet tardif avec un suivi médian de seulement 7 ans (Bresters et al. 2010).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (allo-greffe de CSH) améliore la survie sans événement dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ; cependant, le fardeau des effets tardifs peut être augmenté.

En général, les survivants de l'allo-greffe de CSH ont rapporté un fardeau significativement plus élevé d'effets tardifs dans plusieurs systèmes d'organes et une utilisation plus fréquente de médicaments que les survivants CT (ayant reçu uniquement une chimiothérapie) (Wilhelmsson et al. 2019).

Les enfants qui reçoivent une greffe de CSH avec ICT présentent un risque significatif de déficit en hormone de croissance (DHC) et d'effets directs des rayonnements sur le développement du squelette. Le risque est accru avec une ICT à dose unique par opposition à une ICT fractionnée, une irradiation crânienne avant la greffe, le sexe féminin et les complications post-traitement telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD).

Les effets secondaires tardifs et les complications peuvent inclure l'immunosuppression chronique et les infections, la GvHD chronique, la bronchiolite oblitérante, le dysfonctionnement endocrinien, les cataractes, la récurrence de la maladie et les tumeurs malignes secondaires (Tomlinson et Kline 2010).

Le système endocrinien est très sensible aux lésions causées par une chimiothérapie à haute dose et/ou une irradiation avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH) pendant l'enfance. L'insuffisance des hormones thyroïdiennes est l'une des séquelles tardives les plus fréquentes de la greffe de CSH et survient plus souvent chez les jeunes enfants. La carence en hormone de croissance produite par l'hypophyse est un sujet de préoccupation unique pour la population pédiatrique (Dvorak et al. 2011).

Les survivants qui reçoivent une greffe présentent des risques plus élevés de tumeurs malignes ultérieures impliquant les tissus épithéliaux et muqueux (Leisenring et al. 2006).

15.10.1 Effets tardifs spécifiques après une greffe de CSH chez l'enfant

15.10.1.1 Déficit de croissance

Une croissance linéaire altérée après une greffe de CSH est d'origine multifactorielle et peut être due à un déficit en hormone de croissance (DHC), à une hypothyroïdie, à un hypogonadisme, à un traitement par corticoïdes ainsi qu'à un mauvais état nutritionnel, à des facteurs génétiques et à l'état métabolique. En raison de ces facteurs confondants, la prévalence rapportée des troubles de la croissance varie considérablement (9 à 84 %) entre les études (Baker et al. 2011).

Le traitement comprend un traitement substitutif thyroïdien et un traitement par hormones de croissance, respectivement, pour le dysfonctionnement de la thyroïde et les retards de croissance (Tomlinson et Kline 2010).

Le traitement substitutif du déficit en hormone de croissance (DHC) offre l'avantage d'optimiser les résultats de taille chez les enfants qui n'ont pas atteint la maturité squelettique (Chemaitilly et Robison 2012).

Même si on sait que les schémas de conditionnement pré-greffe myéloablatif pour la greffe de CSH affectent la fonction endocrinienne, Myers et al. (2016) ont récemment mis en évidence qu'« une croissance insuffisante, une dysfonction thyroïdienne et une carence en vitamine D restent prévalentes malgré une chimiothérapie d'intensité réduite pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants et les jeunes adultes ».

15.10.1.2 Troubles neurocognitifs

Il existe peu de preuves en termes de résultats neurocognitifs et académiques dans la greffe de CSH pédiatrique :

- La greffe de CSH semble présenter un risque global faible.
- Le risque augmente chez les enfants âgés de < 5 ans au moment de la greffe de CSH ayant reçu une ICT (Phipps et al. 2008).

La procédure de greffe de CSH comporte probablement un risque minime de séquelles cognitives et de difficultés scolaires ultérieures. Certains sous-groupes de patients présentent un risque relativement plus élevé : les patients

recevant une greffe de donneur non apparenté, ceux recevant une ICT et ceux qui présentent une GvHD. Aucun changement significatif n'a été observé concernant le QI global et les résultats scolaires (Phipps et al. 2008).

Malgré une exposition importante à des agents potentiellement neurotoxiques, les études ont généralement montré que les survivants d'une greffe de CSH pédiatrique se situaient dans les limites normales du fonctionnement cognitif et en terme de scolarité, et avec des performances stables au fil du temps, bien que les enfants plus jeunes au moment de la greffe puissent présenter un risque accru de troubles cognitifs (Phipps et al. (2008)).

Phipps et al. (2008) ont étudié 158 patients ayant survécu, qui ont été évalués à 1, 3 et 5 ans après la greffe. Ils ont conclu que la greffe de CSH, même avec une ICT, posait un risque faible à minimal de déficits cognitifs tardifs et de retentissement sur la scolarité chez les patients âgés d'au moins 6 ans au moment de la greffe.

Cependant, le statut socio-économique s'est avéré être un facteur déterminant significatif de tous les résultats cognitifs et scolaires.

15.10.2 Retour à l'école

On pourrait émettre l'hypothèse que les enfants commençant l'école primaire avec des retards importants dans les domaines de la motricité fine et globale pourraient être plus à risque du point de vue des résultats scolaires. En outre, des hospitalisations plus longues et des traitements nécessaires comme la greffe de CSH contribuent à limiter la découverte d'un fonctionnement moteur à ce stade d'âge, obligeant les jeunes patients à rester alités et à éviter les contacts sociaux et physiques en raison de leur statut immunodéprimé (Taverna et al. 2017).

Un diagnostic de cancer au cours de l'adolescence arrive à un stade important du développement auquel les problèmes de normalité, d'identité et d'indépendance sont essentiels. L'éducation offre aux adolescents l'opportunité d'être en contact avec leurs pairs, d'atteindre leurs objectifs et de se développer.

Les principaux aspects impliqués par l'impact d'un diagnostic de cancer sur l'engagement éducatif des adolescents sont l'assiduitéscolaire, la réintégration et les relations entre pairs. Les absences scolaires à long terme sont une préoccupation pour les adolescents, mais

n'entraînent pas nécessairement une baisse des résultats scolaires et professionnels. Il est important d'impliquer les professionnels de la santé et de l'éducation, ainsi que les parents et les adolescents eux-mêmes, sur les questions scolaires (Pini et al. 2012).

Les facteurs qui peuvent exposer les enfants et les adolescents à un risque accru de difficultés scolaires (Landier et al. 2013) comprennent :

- Diagnostic de cancer à un très jeune âge
- Nombreuses absences scolaires prolongées
- Antécédents de problèmes d'apprentissage avant le diagnostic de cancer
- Traitement du cancer entraînant une perte d'énergie
- Traitement du cancer affectant l'audition ou la vision
- Traitement du cancer entraînant des handicaps physiques
- Traitement du cancer incluant le traitement du système nerveux central

La planification conjointe de la scolarité doit être initiée dès le diagnostic et viser à inclure des variables non éducatives, telles que les groupes de pairs, qui peuvent influencer la réussite du maintien de la scolarité. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre la relation entre l'engagement en matière d'éducation et l'expérience des adolescents en matière de cancer dans son ensemble, ainsi que pour acquérir une compréhension plus approfondie de la façon dont les adolescents vivent leur éducation après un diagnostic de cancer (Pini et al. 2013).

Il sera donc impératif que nous continuions à suivre nos survivants de greffe de CSH à long terme et à poursuivre les efforts de recherche pour étudier les résultats à long terme (Baker et al. 2011).

Références

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Anderson KO, Giral SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759–66.
- Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.
- Andrykowski M, Bishop M, Hahn E, Cella D, Beaumont J, Brady M, Horowitz M, Sobocinski K, Rizzo J, Wingard J. Long-term health related quality of life, growth and spiritual Well-being after haema-topoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:599–08.
- Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, et al. Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>.
- Baker F, Zahora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7:190–7.
- Baker S, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak C, Sung L, Sander J, Kurtzberg J, Pulsipher M. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(10):1424–7.
- Beattie S, Lebel S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psycho-Oncology*. 2011;20:1137–50. <https://doi.org/10.1002/pon.1962>.
- Bieri S, Roosneck E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapius B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:819–27.
- Brandenburg D, Grover L, Quinn B. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. *Pan-Birmingham Cancer Psychology Services*; 2010.
- Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, Egeler RM. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-Centre study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):79–85.
- Campbell A. *Moderated love: a theology of professional care*. London: SPCK; 1984.
- Chemaitilly W, Robison LL. Safety of growth hormone treatment in patients previously treated for cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012;41(4):785–92.
- Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e200–12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg J, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Gary Schoch G, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb H-J, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897–904.
- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, Arat M, Baker KS, Burns LJ, Duncan CN, Gilleece M, Hale GA, Hamadani M, Hamilton BK, Hogan WJ, Hsu JW,

- Inamoto Y, Kamble RT, Lup-Stanghellini MT, Malon AK, McCarthy P, Mohty M, Norkin M, Paplham P, Ramanathan M, Richart JM, Salooja N, Schouten HC, Seber A, Steinberg A, Wirk BM, Wood WA, Battiwala M, Flowers MED, Savani BN, Shaw BE, on behalf of The CIBMTR late effects and quality of life working committee and the EBMT complications and quality of life working party. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52:1–10.
- Dignan FL, et al. Survivorship care for allogeneic transplant patients in the UK NHS: changes Centre practice, impact of health service policy and JACIE accreditation over 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):673. Gale OneFile: Health and Medicine, link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRCA?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7. Accessed 27 June 2022
- DoH. National cancer survivorship initiative – vision. London: Crown; 2010.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38.
- Eeltink C, Kisch A. Impact of adherence in outcome of long-term survivors. In: Savani BN, Tichelli A, editors. *Blood and marrow transplantation long term management.* New York: John Wiley & Sons; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119612780.ch42>.
- Elias N. *The loneliness of the dying.* London: Continuum; 1985.
- El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklish J, Dizon DS, Pensak N, Traeger L, et al. Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2018;124:2438–46.
- Frank V. *Man's search for meaning.* Oxford: Rider; 1947.
- Gielissen M, Verhagen S, Wijtes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behaviour therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behaviour therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4882–8.
- Gjærde LK, Eeltink C, Stringer J, Mooyaart J, Bosman P, Kenyon M, Liptrott S, Greenfield DM, Linke A, Turlure P, Botti S, Dzaferagic D, Sica S, Welsh L, Kisch A, Perić Z, Schoemans H, Murray J. Sexual function of adult long-term survivors and their partners after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Europe (S-FAST): a study from the transplant complications working party and nurses group of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01869-2>. Epub ahead of print
- Greenfield DM, Snowden JA, Beohou E, Labopin M, van der Werf MLS, Schoemans H, Hill K, Annaloro C, Lupo-Stanghellini MT, Aki Z, Arat M, Metzner B, Turlure P, Han T, Rovio A, Socie G, Nagler A, Kröger N, Dreger P, Basak G, Tichelli A, Salooja N, Duarte R. Metabolic syndrome is common following haematopoietic cell transplantation (HCT) and is associated with increased cardiovascular disease: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;5:2820–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01414-7>.
- Hahn T, Paplham P, Austin-Ketch T, Zhang Y, Grimmer J, Burns M, Balderman S, Ross M, McCarthy PL. Ascertainment of unmet needs and participation in health maintenance and screening of adult hematopoietic cell transplantation survivors followed in a formal survivorship program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1968–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.024>. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782599
- Hamblin A, Greenfield DM, Gilleece M, Salooja N, Kenyon M, Morris E, Glover N, Miller P, Braund H, Peniket A, Shaw BE, Snowden JA. On behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:889–94. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.67>.
- Heidegger M. *Being and Time.* London: Harper & Row; 1962.
- FACT-JACIE standards. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Eighth Edition (2021) from the Federation for Accreditation of Cell Therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT (JACiE). Available from: <http://www.jacie.org/>
- Jean CY, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J.* 2009;15(1):57.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin.* 2019;33(2):593–609.
- Katz A, Dizon DS. Sexuality after cancer: a model for male survivors. *J Sex Med.* 2016;13(1):70–8.
- Kuba K, Esser P, Scherwath A, et al. Cancer-and-treatment-specific distress and its impact on post-traumatic stress in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Psycho-Oncology.* 2017;26:1164–71. <https://doi.org/10.1002/pon.4295>.
- Landier W, Leonard M, Ruccione KS. Children's oncology Group's 2013 blueprint for research: nursing discipline. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1031–6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24415>.
- Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):1007–13.
- Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Non-melanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1119–26.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:521–6.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aijurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic

- cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):1–30.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10:220–7.
- McCormack B. The person-centred nursing and person-centred practice frameworks: from conceptual development to programmatic impact. *Nurs Stand.* 2020;35(10):86–9. <https://doi.org/10.7748/ns.35.10.86.s40>.
- Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology.* 2009;18(2):113–27.
- Mulhall J. *Saving your sex life.* Munster: saving your sex life. Münster, Germany: Hilton Publication; 2008.
- Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Jodele S, Rose SR. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:980–4.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, Elhaddad A, Frutos C, Galeano S, Hamad N, Hamidieh AA, Hashmi S, Ho A, Horowitz MM, Iida M, Jaimovich G, Karduss A, Koda Y, Kröger N, Péffault de Latour R, Lee JW, Martínez-Rolón J, Pasquini MC, Passweg J, Paulson K, Seber A, Snowden JA, Srivastava A, Szer J, Weisdorf D, Worel N, Koh MBC, Aljurf M, Greinix H, Atsuta Y, Saber W. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica.* 2022;107(5):1045–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella DS, Culos-Reed N, Davis H, Duong N, Gibson F, Götte M, Hinds P, Nijhof SL, Tomlinson D, van der Torre P, Cabral SL, Dupuis L, Sung L. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:52–9, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.011>
- Oskay ÜMRAN, Can GÜLBAYAZ, Basgol S. Discussing sexuality with cancer patients: oncology nurses attitudes and views. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):7321–6.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv.* 2020;4(24):6283–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>.
- Persoon S, Buffart LM, Chinapaw MJM, et al. Return to work experiences of patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy. *Support Care Cancer.* 2019;27:2987–97. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4596-0>.
- Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavent M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2027–33.
- Pini S, Hugh-Jones S, Gardner PH. What effect does a cancer diagnosis have on the educational engagement and school life of teenagers? A systematic review. *Psychooncology.* 2012;21(7):685–94.
- Pini S, Gardner P, Hugh-Jones S. The impact of a cancer diagnosis on the education engagement of teenagers – patient and staff perspective. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(3):317–23.
- Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;21:248–56, ISSN 1462-3889, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Purjo T. *The spiritual capabilities of Viktor Frankl's Logotherapy: guidelines for successful application.* Norderstedt: BoD-Books on Demand; 2020.
- Quinn B. Providing palliative and end of life care for people with advanced disease. *Nurs Stand.* 2022;1(3):6–65.
- Quinn B, Ludwig H, Bailey A, Khela K, Marongiu A, Carlson KB, Rider A, Seesaghur A. Physical, emotional and social pain communication by patients diagnosed and living with multiple myeloma. *Pain Manag.* 2021;12(1):59–74.
- Quinn B. Living with uncertainty and the reality of death. *Int J Palliat Nurs.* 2020;26(6):278–83.
- Quinn B, Thomas K. Using the gold standards framework to deliver good end of life care. *Nurs Manag.* 2017;23(10):20–5.
- Quinn B, et al. Managing pain in the advanced cancer setting. *Cancer Nursing Practice.* 2017;16(10):27–34.
- Quinn B, Luftner D, Di Palma M, Drudge C, Dal Lago L, Dargan S. (2016) *Managing Advanced Pain Together: Guidance* www.macpt.info
- Quinn B. Sexual side effects of cancer treatments and the person living with cancer. In: Brandenburg D, Grover L, Quinn B, editors. *Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners.* Pan Birmingham Cancer Psychology Services; 2010. p. 22–32.
- Randall F, Robert SD. *The philosophy of palliative care: critique and reconstruction.* Oxford University Press, 2006.
- Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer.* 2013;105:S1–4.
- Rizzo DJ, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers MED, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg JH. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113:1175–83.
- Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. *Sexuality after cancer.* Psycho-oncology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc. 2010;245–50.

- Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008;17(4):329–37.
- Russmann S, Curkovic I, Huber M. Adverse reactions and risks associated with non-compliance. *Ther Umsch*. 2010;67(6):303–7.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee SJ. How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:3002–9.
- Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, Yoshinobu L, Gibb J, Langelle C, Spelten E, Spragers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11:124–31.
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey J, Bredeson C, Cahn J-Y, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb H-J, Bender-Götze C, Camitta BM, Godder K, Horowitz MM, Wayne AS, Klein JP. For the late effects working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1999;341:14–21.
- Taverna L, Tremolada M, Bonichini S, Tosetto B, Basso G, Messina C, Pillon M. Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>.
- Thygesen K, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:716–24. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.169>.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):229–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>.
- Tomlinson D, Kline N. In: Tomlinson D, Kline N. Pediatric oncology nursing advanced clinical handbook. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Waddell G, Burton A. Is work good for your health and wellbeing? London: The Stationary Office; 2006.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. West Sussex; 2011.
- Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):726–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0337-8>. Epub 2018 Sep 21
- Winterling J, Kisch A, Alvariza A, Årestedt K, Bergkvist K. Preparedness for family caregiving prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2021;1–8. <https://doi.org/10.1017/S1478951521001346>.
- World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization (2020) Palliative Care. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (Last accessed: 22 April 2022).
- Wulff-Burchfield E, Jagasia M, Savani B. Long-term follow-up of informal caregivers after Allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:469–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2019;105(2):297–316.

Lectures complémentaires

EBMT Groupe suisse des infirmières. Adhésion aux traitements antitumoraux oraux. 2011.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.



Recherche en soins infirmiers et audit dans le cadre d'une greffe

16

Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott,
et Jacqui Stringer

Résumé

La recherche en soins infirmiers est une enquête systématique qui utilise des méthodes rigoureuses pour répondre à des questions ou résoudre des problèmes de manière à étendre notre base de connaissances dans un domaine donné. Il y a différents problèmes à traiter pour mener à bien une étude. L'objectif de ce chapitre est de fournir au lecteur une vue d'ensemble des sujets clés à prendre en compte et de lui donner des conseils sur la marche à suivre pour obtenir de plus amples informations. Prodiguer les meilleurs soins aux patients subissant une greffe de CSH est le devoir moral et éthique de tous les membres du personnel infirmier. Par conséquent, la sensibilisation et l'implication dans la recherche comme moyen de garantir les pratiques exemplaires relèvent également d'un devoir moral pour nous.

C. Eeltink (✉)
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,
Horn, Pays-Bas
e-mail : c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Nursing Research and Development Office, Oncology
Institute of Southern Switzerland (IOSI), Ente
Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Suisse
e-mail : sarahjayne.liptrott@eoc.ch

J. Stringer
Clinical Lead Complementary Health and Wellbeing,
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Royaume-Uni
e-mail : Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk

Mots-clés

Recherche en soins infirmiers · Audit ·
Méthodologie · Quantitative · Qualitative ·
Méthodes mixtes · Transversale ·
Longitudinale · Prospective · Rétrospective

16.1 Introduction/Contexte

La recherche en soins infirmiers est une enquête systématique qui utilise des méthodes rigoureuses pour répondre à des questions ou résoudre des problèmes. Ce n'est qu'au cours des quarante dernières années que le personnel infirmier a pu accéder à des connaissances issues de la recherche en soins infirmiers pour sa pratique. De nos jours, le personnel infirmier est censé utiliser le meilleur type de données probantes pour justifier les soins proposés, ce que l'on appelle la pratique fondée sur des preuves (evidence-based practice, EBP).

En 1859, le livre de Florence Nightingale *Notes on Nursing* (« Des soins à donner aux malades ») a été publié pour la première fois, afin de fournir des conseils aux femmes ayant une responsabilité personnelle dans la santé des autres. À l'époque, il n'y avait pas d'écoles des sciences infirmières, ni d'infirmières formées. Elle fut la pionnière dans le domaine des soins infirmiers modernes. Elle a combiné les connaissances, son approche systématique, le développement d'instruments et les statistiques en une forme précoce de pratique fondée sur les preuves. Sur la base de son analyse et de ses présentations, elle a pu apporter des changements aux soins infirmiers avec pour effet de réduire la mortalité et la morbidité.

En 1997, Molassiotis a signalé le manque de formation du personnel infirmier aux techniques de recherche, les problèmes de financement de la recherche en soins infirmiers, les pénuries de personnel et les barrières linguistiques comme autant de motifs expliquant la contribution limitée apportée à la recherche en soins infirmiers et l'exploitation des résultats de cette recherche dans le domaine des greffes de moelle osseuse (GMO) en Europe. Cependant, il a également signalé que la recherche en soins infirmiers allait de l'avant et commençait à être intégrée dans de nombreux centres européens de GMO.

Actuellement, d'énormes progrès sont en cours. L'accréditation JACIE, qui démontre l'excellence de la pratique, est une exigence légale pour les centres de greffe dans de nombreux pays (plus d'informations sur JACIE sont disponibles au Chapitre 1) et, par conséquent, le personnel infirmier joue un rôle important dans la validation des protocoles de soins. Le groupe d'infirmières EBMT permet de former des modèles collaboratifs multi-institutionnels de recherche. Par exemple, les nombreuses enquêtes que nos infirmières ont développées portent sur la pratique actuelle en ce qui concerne, par exemple, les soins buccaux, les VVC, l'isolement, les régimes pauvres en bactéries, la nutrition, l'observance du traitement et les informations sur les patients. Ces enquêtes constituent une base de référence idéale pour étudier les incohérences dans la pratique des soins infirmiers à travers l'Europe et pour déterminer si des travaux supplémentaires sont nécessaires pour clarifier ce que l'on peut considérer comme une meilleure pratique. La recherche centrée sur le patient et portant sur les soins buccaux, la sexualité et la qualité de vie a été largement explorée et il en ressort une utilisation croissante de la pratique fondée sur des preuves. Enfin, le nombre de doctorats parmi les infirmières diplômées augmente, ce qui augmente la capacité de la communauté infirmière à mener des recherches indépendantes. La recherche en soins infirmiers va dans la bonne direction.

Cependant, nous réalisons des greffes hématopoïétiques depuis plus de 60 ans avec un succès croissant, et plus les survivants de la greffe de CSH vivent longtemps, plus ils rapportent des effets à long terme. Il reste beaucoup à faire. Ce chapitre vise à donner des conseils sur la conduite de la recherche et à recueillir des informations sur les types de méthodes qui peuvent être utilisées dans la recherche en soins infirmiers, et sur le

soutien éventuellement nécessaire pour mener à bien un projet réussi.

16.2 Évaluation du service : Audit ou recherche ?

Avant de se concentrer sur la recherche en tant que sujet, il est utile de distinguer clairement l'évaluation du service, l'audit et la recherche. Il s'agit à chaque fois de méthodes valides que les infirmières peuvent utiliser pour examiner, comparer ou améliorer leur pratique (encadré 16.1), mais il existe des différences dans la façon dont elles sont effectuées, et ces différences ont des implications sur les ressources (financières ou en termes de personnel et de temps). La principale différence entre les trois stratégies est probablement l'objectif global du travail. L'évaluation du service et l'audit visent à

Encadré 16.1 Définitions de l'évaluation du service, de l'audit et de la recherche

Évaluation du service : l'évaluation du service a pour objet d'évaluer dans quelle mesure un service atteint les objectifs prévus. Elle est entreprise afin de bénéficier aux personnes qui utilisent un service de santé particulier et est conçue et menée dans le seul but de définir ou d'évaluer le service actuel. Les résultats des évaluations du service sont principalement utilisés pour générer des informations qui peuvent être utilisées pour éclairer la prise de décision locale.

Audit (clinique) : le ministère anglais de la Santé déclare que l'audit clinique implique d'examiner systématiquement les procédures utilisées pour le diagnostic, les soins et le traitement, en examinant comment les ressources associées sont utilisées et en étudiant l'effet des soins sur le résultat et la qualité de vie du patient. L'audit implique généralement un cycle d'amélioration de la qualité qui mesure les soins par rapport à des normes prédéterminées (repères de référence), met en œuvre des mesures spécifiques pour améliorer les soins et surveille les améliorations continues et soutenues de la qualité par rapport aux normes ou références convenues.

Recherche : la recherche implique une tentative pour accroître les connaissances disponibles au moyen d'un processus d'enquête systématiquement défendable.

Adapté de Twycross et Shorten (2014).

évaluer ou confirmer la qualité des soins fournis aux patients, tandis que la recherche a pour objectif d'apporter de nouvelles connaissances dans le domaine. Il est fréquent qu'une évaluation du service ou un audit déclenche des questions qui deviennent la base d'une étude de recherche.

Étant donné que la recherche peut modifier les soins qu'un patient reçoit actuellement, une quantité importante de préparation est requise et certaines approbations de la part des organismes statutaires (par ex., comité d'éthique) doivent être obtenues avant de commencer une étude. Cela permet de s'assurer que le patient est protégé contre une mauvaise conception de l'étude et contre des pratiques de recherche contraires à l'éthique. La situation peut devenir confuse, car les méthodologies de recherche sont souvent utilisées à la fois pour l'évaluation et l'audit des services. De même, des normes claires pour le contrôle de la pratique ne sont pas toujours disponibles. Cependant, un certain nombre d'articles proposent des conseils sur la manière de décider en toute confiance de quelle catégorie un projet spécifique relève (Twycross et Shorten (2014)).

Cette question dépasse le cadre du présent chapitre. Des ressources sont toutefois disponibles pour aider le personnel infirmier à prendre des décisions concernant la manière de catégoriser son propre travail, ce qui n'est pas toujours évident. La Health Research Authority (HRA) au Royaume-Uni, par exemple, dispose d'un outil en ligne conçu pour aider les cliniciens à relever précisément ce défi : <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-youapply/determine-if-your-study-is-research/>.

16.3 Conduite et engagement de la recherche

Les chercheurs-nés sont rares. La majorité devient chercheurs par l'éducation et la formation, par l'expérience pratique et dans tous les cas, par un travail acharné. La recherche est exigeante, mais gratifiante, même lorsque les résultats ne sont pas ceux que l'on attendait, car l'objectif est d'apprendre et d'accroître ses connaissances dans un domaine particulier. Lors de l'initiation de la recherche, il peut être difficile de savoir par où commencer. La planification et l'organisation sont des concepts clés dans la conduite d'une recherche, afin de bien

commencer et de rester concentré sur le projet. Pour les chercheurs novices, pour ceux qui cherchent à entreprendre des recherches dans un nouveau domaine ou pour ceux qui utilisent une méthodologie qu'ils ne connaissent pas, de l'aide est généralement disponible. Pour entreprendre la recherche, il est important de constituer une équipe en commençant éventuellement au sein de l'organisation locale elle-même ; de nombreux hôpitaux ont des départements de recherche et de développement (en particulier ceux qui ont des liens avec des institutions universitaires) et/ou un accès à des statisticiens et un soutien pour l'analyse si nécessaire. Souvent, des difficultés surviennent lorsque l'on manque de ressources ou de temps pour entreprendre des recherches. Obtenir le soutien de la direction supérieure et du personnel clinique de senior/expérimenté pour entreprendre des recherches peut aider à dégager du temps.

Le soutien financier pour entreprendre des recherches est un élément important et peut être disponible auprès de diverses sources. L'inscription à un diplôme post-universitaire personnel (soit une maîtrise, soit un doctorat) est prise en charge par certains établissements et présente l'avantage supplémentaire d'une formation et d'une supervision continues. Les associations/organisations de soins infirmiers, tant nationales qu'internationales, telles que la Société européenne des soins infirmiers en oncologie [European Oncology Nursing Society], offrent la possibilité de demander des subventions de recherche. Des informations sur d'autres ressources disponibles peuvent être obtenues auprès, par exemple, des départements nationaux de la santé et des comités de recherche en santé ; toutefois, cela variera d'un pays à l'autre et il convient donc de rechercher les informations pertinentes.

La détermination des problèmes méritant une investigation par la recherche et l'élaboration de la question de recherche peuvent faire l'objet d'un travail d'équipe. Tous les professionnels de santé auront leur propre point de vue sur ce qui est important et sur la façon dont cela peut être étudié. Impliquer d'autres membres du personnel dans le processus de recherche est un moyen de créer un engagement par lequel le projet devient l'affaire et un centre d'intérêt pour tous, plutôt que d'une seule personne. Cela est important lorsque l'on pense aux aspects pratiques de la réalisation d'une recherche, car il est particulièrement difficile

pour une personne de tout faire. La planification de la recherche peut également bénéficier de l'implication de l'utilisateur (par ex., du patient), qui peut apporter des conseils concernant, par exemple, la conception de l'étude, les stratégies de recrutement et les méthodes de collecte de données qui peuvent ou non fonctionner.

Le soutien peut également être recherché plus loin, par exemple auprès d'institutions universitaires locales, d'universités ou d'autres centres dans le cas d'études multicentriques. Il peut être utile de connaître la littérature et de contacter les experts dans le domaine lorsque certaines questions ou idées ne sont pas claires. D'autres groupes professionnels éventuellement axés sur une maladie ou une intervention, tels que le groupe de soins infirmiers de l'EBMT, peuvent également constituer une ressource utile. Le Comité de recherche du groupe de soins infirmiers de l'EBMT [EBMT NG Research Committee] promeut ainsi la collaboration avec les chercheurs afin d'encourager la présentation d'idées et de visées en termes de recherche dans un cadre élargi. Veuillez consulter le site Web pour plus de détails : <http://www.ebmt.org/Contents/Nursing/WhoWeAre/NursingCommittes/Pages/default.aspx>.

16.4 Interprétation de la recherche en soins infirmiers

Afin d'achever un projet réussi, quels que soient les critères dont il relève (audit, évaluation du service ou recherche), il est important d'identifier tout travail déjà effectué dans le domaine d'intérêt. Un exercice de cadrage visant à identifier les principales recherches pertinentes et une évaluation critique de la littérature existante facilitera l'identification des connaissances actuelles et, ainsi des études qui peuvent être utilisées comme base de référence pour des travaux ultérieurs (par ex., pour un audit au regard des meilleures pratiques). Cet exercice identifiera également les lacunes en matière de connaissances et permettra de se concentrer sur des domaines dans lesquels la recherche peut nous aider à développer notre compréhension.

Pour interpréter et évaluer l'importance de la recherche en soins infirmiers, il est nécessaire de connaître les différentes méthodologies. Cela permettra au chercheur potentiel de savoir en toute confiance si la méthodologie et la

conception de l'étude sélectionnées étaient appropriées pour répondre à la question sur laquelle porte la recherche et, par conséquent, fournira un indicateur de la qualité et de la fiabilité des résultats présentés.

L'évaluation de la qualité de la littérature existante peut être complexe et chronophage, mais un examen approfondi permet d'éclairer la direction de la recherche future et les choix méthodologiques. Il existe une variété de listes de contrôle d'évaluation qui peuvent faciliter l'évaluation de la recherche, telles que la déclaration CONSORT pour les rapports d'essais contrôlés randomisés (RCT), les outils du Programme de compétences d'évaluation critiques (Critical Appraisal Skills Programme, CASP) et la déclaration PRISMA. Un article publié aura généralement un titre, un résumé, une introduction (y compris les objectifs de l'étude), une présentation des méthodes (y compris une déclaration d'approbation éthique), des résultats, une discussion, une reconnaissance des sources de financement et une section de références bibliographiques. Concis, le résumé communique des informations clés, et donne au lecteur une indication quant à la pertinence de l'article pour son domaine d'intérêt. L'article principal fournira une description plus détaillée. L'introduction, par exemple, doit donner un aperçu de la littérature antérieure pour « planter le décor » et formuler la raison d'être de l'étude et les buts/objectifs qui en découlent. La méthode et les résultats exigent de la part du lecteur qu'il procède à une évaluation critique des stratégies d'échantillonnage et de recrutement. Cela inclut, le cas échéant, d'examiner si le calcul correct a été effectué pour s'assurer que suffisamment de sujets ont été saisis pour fournir des résultats significatifs (le « calcul de puissance »), ainsi que les méthodes de collecte de données et d'analyse des résultats qui informeront le lecteur de la qualité méthodologique globale et, donc, de la fiabilité des résultats de l'étude. La section discussion contiendra un résumé des résultats et de leur interprétation, souvent avec une comparaison avec d'autres recherches pertinentes. Elle doit également délimiter la recherche et ses implications pour la recherche future et la pratique clinique.

La conduite d'une étude de recherche peut difficilement être parfaite ; une réflexion ouverte et critique des limites aidera à juger de l'impact sur la qualité et, peut-être, de la possibilité

de généraliser les résultats. De même, des suggestions d'études futures éventuellement nécessaires, et les implications pour la pratique clinique, peuvent être utilisées comme validation d'un élément de recherche proposé. Un examen des références peut permettre d'identifier des travaux récents et d'éviter les répétitions, ainsi que des études plus anciennes, qui sont encore pertinentes et peuvent fournir beaucoup d'informations. Si la liste de référence se compose principalement de sources anciennes ou obsolètes, il peut s'agir d'un indicateur que la recherche repose sur des informations obsolètes ou qu'un travail supplémentaire sur le problème en question s'avère nécessaire. De la même manière, la présence de revues examinées par les pairs étayera la preuve d'une bonne consultation de la littérature sur le sujet.

16.5 Recherche en soins infirmiers

16.5.1 La question de recherche

Une fois que le sujet général a été identifié, il est important de l'affiner pour identifier un domaine d'intérêt plus spécifique. Demander de l'aide à un documentaliste pour trouver la littérature appropriée constitue un exercice de lecture de fond qui permet de mieux comprendre

Encadré 16.2 PICO : Exemple de travail : Aslam et Emmanuel (2010)

P : Patient, problème ou population	P : Patients ayant reçu une greffe de CSH allogénique
I : Intervention	I : Psychologue
C : Comparaison	C : Pas de psychologue
O : Résultat (de l'anglais outcome)	O : Effet sur la détresse psychologique

Exemple de question élaborée à l'aide du PICO : Chez les receveurs allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (P), quel est l'effet de la présence d'un psychologue au sein de l'équipe pluridisciplinaire (I), sur la détresse psychologique (O) par rapport à l'absence de psychologue (C) ?

le sujet. Il peut être utile de limiter le champ couvert en parlant du sujet avec des collègues, en travaillant avec une équipe et en faisant appel aux ressources précédemment évoquées. Formuler une question de recherche consiste à

reformuler votre sujet sous forme de question. La question de recherche doit être claire, ciblée et éthique, et elle doit évidemment représenter quelque chose qui puisse faire l'objet d'une recherche. L'acronyme « PICO » (Psychologist, Intervention, Comparison, Outcome [psychologue, intervention, comparaison, résultat]) est un rappel utilisé pour aider à clarifier la question clinique (encadré 16.2). Il sert de cadre en exigeant une réflexion sur différents aspects d'intérêt à soumettre à investigation. L'élaboration du PICO nécessite d'être clair et précis, ce qui permet de cibler les bonnes données probantes à utiliser dans la pratique. La question doit être spécifique. Quel type de groupe de patients nous intéresse ? Existe-t-il un test spécifique en tant qu'intervention ou groupe élargi ? Si vous recherchez de meilleurs résultats, quels seraient des exemples de tels résultats ?

16.5.2 Conceptions pour la recherche en soins infirmiers

Une fois que la question a été clairement définie, l'étape suivante consiste à identifier la méthodologie appropriée pour répondre le plus efficacement à la question. La conception de la recherche doit être pertinente pour la question elle-même, la nature de la question orientant le choix de l'approche. Les questions de recherche peuvent être exploratoires (c.-à-d., sans théorie a priori quant au résultat), lorsque l'on étudie un phénomène que nous connaissons peu et sa perception par un groupe de personnes. Ce type de question se prête à des entretiens approfondis et à une approche de recherche qualitative. Si une question de recherche porte, par exemple, sur l'efficacité d'une nouvelle intervention, peut-être par rapport aux soins standard, un essai contrôlé randomisé peut alors être plus approprié.

La recherche se divise en deux grandes catégories, qui sont la recherche fondamentale, utilisée pour obtenir des données empiriques (par ex., études en laboratoire), qui ne sont probablement pas immédiatement transposables à la pratique clinique, et la recherche appliquée, qui est généralement directement pertinente pour le contexte clinique. La recherche en soins infirmiers a tendance à être appliquée.

La recherche peut également être classée comme expérimentale ou non expérimentale. Bien que la panacée en termes de preuves soit l'approche expérimentale d'un RCT, il n'est pas

toujours possible ou approprié d'utiliser cette approche, par exemple, lorsque la randomisation peut être contraire à l'éthique. Cela ne signifie pas qu'une recherche autre que celle d'un RCT n'ait pas de valeur ; au contraire, une recherche bien menée ajoutera toujours à la base de connaissances, et les études utilisant des méthodologies plus exploratoires fournissent souvent une base pour les essais cliniques. Les approches courantes pour la recherche en soins infirmiers comprennent la recherche descriptive ou exploratoire (par ex., en utilisant des questionnaires), les études de corrélation et les approches expérimentales et quasi-expérimentales.

Encadré 16.3 Revues systématiques dans le cadre de la greffe de CSH

Dans la revue de Chaudhry et al. (2016), l'incidence et les résultats en termes de mucite buccale (MB) chez les patients ayant reçu une greffe de CSH allogénique et l'association avec des schémas de conditionnement pré-greffe ont été analysés, en examinant 395 patients ayant participé à 8 études sur des schémas myéloablatifs éligibles et 245 patients ayant participé à 6 études sur des schémas de conditionnement à intensité réduite (RIC) éligibles. Des mucites sévères (définies comme étant de grades 2 à 4 ou de grades 3 et 4, selon la définition de sévérité des études) sont survenues chez 79,7 % des patients traités dans les études avec schéma myéloablatif et 71,5 % des patients traités dans les études avec schéma de conditionnement à intensité réduite. Les schémas de conditionnement à intensité réduite ont entraîné une incidence élevée de mucite buccale, similaire à celle des schémas myéloablatifs.

Riley et al. (2015) ont examiné les effets de la cryothérapie orale chez des patients atteints d'un cancer recevant un traitement. Pour ce faire, ils ont inclus 14 RCT analysant 1 280 participants. Après une forte dose de melphalan préalable à la greffe de CSH, la cryothérapie a entraîné une réduction considérable de la mucite buccale. Cependant, la taille de la réduction n'a pas pu être détectée.

16.5.3 Revues de la littérature

Compte tenu du nombre sans cesse croissant de recherches produites et publiées, il est possible que les réponses aux questions de recherche existent déjà, mais qu'elles manquent parfois de l'aboutissement, de l'évaluation critique et de l'interprétation des études individuelles réunies dans un seul document. C'est là que les revues de la littérature visant à identifier la base des données sont, en elles-mêmes, des sources de recherche. Le nombre d'examen systématiques a augmenté dans le domaine des soins infirmiers. Ils utilisent des stratégies qui ont pour fonction de limiter les biais et ils évaluent et synthétisent systématiquement de manière critique les études pertinentes d'intérêt (Greener et Grimshaw 1996). Cela implique d'avoir des objectifs bien définis pour la revue, des critères d'inclusion dans l'étude, une approche organisée pour rechercher des bases de données et une méthode clairement définie pour l'évaluation critique, l'analyse et la synthèse ultérieure des données. Les revues systématiques peuvent potentiellement combiner les résultats d'études individuelles plus petites, afin de fournir une vue d'ensemble des résultats qui est plus ample et dans laquelle la détection de résultats « mineurs » peut être amplifiée ou discréditée. L'encadré 16.3 décrit deux exemples de revues systématiques dans le cadre de la greffe de CSH.

16.5.4 Recherche quantitative, qualitative et mixte

La recherche est généralement divisée en trois groupes : approches quantitatives, qualitatives et mixtes. La recherche quantitative est particulièrement axée sur les tests théoriques et les relations entre les variables (des facteurs qui sont soit modifiés dans une conception expérimentale, par exemple l'utilisation d'un bain de bouche dans les soins buccaux, soit influencés par ces changements, par ex., le niveau de douleur orale/mucite), pour lesquels les instruments de mesure (par ex., échelle de douleur) fournissent des données numériques, qui peuvent être soumises à une analyse statistique (Creswell 2014). Les exemples de conceptions quantitatives comprennent celles produisant des données numériques, telles que des expériences ou des essais cliniques (souvent parrainés par

Encadré 16.4 Recherche par méthode mixte dans le cadre de la greffe de CSH

Niederbacher et al. (2012) ont étudié la qualité de vie (QdV) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH) allogénique. Quarante-quatre patients ont été surveillés et suivis pendant au moins 3 mois post-greffe. La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques – Greffe de moelle osseuse (version 4) administré à tous les patients et via des entretiens semi-structurés orientés sur les problèmes pour sept sujets. Les auteurs ont comparé les résultats des parties quantitatives et qualitatives en se basant sur la triangulation, une méthode visant à augmenter la confiance dans les résultats en utilisant deux mesures indépendantes ou plus (Bryman 2008). Les résultats suggéraient que < 25 % des interrogés étaient très satisfaits de leur QdV, les femmes obtenant un score inférieur à celui des hommes. Les résultats ont révélé une corrélation positive entre la période post-greffe de CSH et la QdV ($r_s = 0,338$, $P = 0,025$), en particulier en ce qui concerne les aspects sociaux/familiaux ($r_s = 0,411$, $P = 0,006$) et émotionnels ($r_s = 0,306$, $P = 0,043$). Les entretiens ont cependant révélé une dépendance et une incapacité à travailler, mais également une reconnaissance du soutien de la famille et des professionnels de santé et d'un changement de priorités. En utilisant une méthode mixte, les auteurs ont pu affirmer que les parties quantitatives et qualitatives comparatives de l'étude présentaient des résultats correspondants.

des sociétés pharmaceutiques ou des groupes universitaires qui coordonnent des projets de recherche), des observations (en examinant les fréquences) et des enquêtes avec des questions fermées (menées à l'aide de questionnaires, en personne, en ligne ou par téléphone). À l'autre extrémité du spectre, la recherche qualitative est axée sur la compréhension des significations et des expériences des êtres humains, également dans un contexte donné (Kielmann et al. 2011).

Les chercheurs qui utilisent ces méthodes n'ont pas de théorie sur laquelle fonder leur travail ; ils peuvent plutôt utiliser leurs résultats pour développer une théorie. Les exemples de données qualitatives comprennent les entretiens, les groupes de discussion et les données secondaires (telles que les comptes rendus écrits ou les rapports). Les approches quantitatives et qualitatives comportent des aspects positifs et négatifs, et une approche plus récente de la recherche par « méthode mixte » se situe quelque part entre ces deux extrémités. En combinant les méthodes de collecte de données qualitatives et quantitatives, la méthode mixte cherche à bénéficier des avantages de chaque approche,

Encadré 16.5 Études transversales dans le cadre de la greffe de CSH

Dyer et al. (2016) ont évalué la sexualité de 421 survivants australiens (57 % d'hommes, 43 % de femmes) de la greffe de CSH et ont rapporté une inactivité sexuelle chez 12 % des survivants masculins et féminins et des difficultés sexuelles chez 51 % des survivants masculins sexuellement actifs et 66 % des survivantes sexuellement actives. Les hommes ont rapporté une dysfonction érectile (80 %) et une diminution de la libido (62 %), et les survivantes ont rapporté une perte de la libido (83 %), des rapports sexuels douloureux (73 %), une sécheresse vaginale (73 %), moins de plaisir sexuel (68 %), un rétrécissement vaginal (34 %) et une irritation vaginale (26 %). Dyer et al. ont également étudié les associations et ont découvert que l'âge et une GvHDc étaient significativement associés à un dysfonctionnement sexuel. Cette étude est la plus grande jusqu'à présent, mais une de ses faiblesses est qu'elle ne présente pas d'examen prospectif. Après tout, il n'est pas possible de tirer de conclusion quant à l'évolution de la fonction sexuelle au fil du temps. Pour certains résultats, une conception prospective est préférable.

afin de fournir une méthode robuste de validation et d'investigation des résultats. Des méthodes mixtes peuvent être utilisées dans le cadre

d'une étude ou d'un programme de recherche, et un exemple de ces méthodes est fourni dans l'encadré 16.4.

16.5.5 Classifications de la recherche par temps

La recherche peut également être catégorisée en fonction du moment où elle est menée. Cela peut inclure des études rétrospectives, des études prospectives et des recherches transversales et longitudinales.

Encadré 16.6 Étude longitudinale dans le cadre de la greffe de CSH

Kupst et al. (2002) ont mené une étude longitudinale prospective sur le fonctionnement cognitif et psychosocial chez des patients pédiatriques ayant reçu une greffe de CSH. Ils ont évalué les enfants à trois reprises : avant la greffe de CSH, 1 an après la greffe de CSH et 2 ans après la greffe de CSH. Cent-cinquante-trois enfants et adolescents ont été évalués avant la greffe de CSH et à 1 an, avec des données à 2 ans disponibles pour 74 enfants. Des analyses longitudinales des données de QI de Wechsler ont été réalisées sur 100 enfants (test exact longitudinal) et 52 enfants (analyse de variance des mesures répétées). Les résultats de l'évaluation cognitive ont indiqué : (1) une stabilité des scores de QI au fil du temps ; et (2) que le facteur prédictif le plus puissant était le fonctionnement cognitif pré-greffe de CSH. Les résultats de l'évaluation psychosociale indiquaient ; (1) une faible prévalence des problèmes comportementaux et sociaux ; (2) une stabilité du fonctionnement dans le temps ; et (3) un fonctionnement pré-greffe de CSH fortement prédictif du fonctionnement ultérieur.

16.5.6 Conception transversale de l'étude

Une étude transversale est une étude observationnelle qui recueille des données auprès d'un groupe de personnes similaires

Encadré 16.7 Études prospectives dans le cadre de la greffe de CSH

Syrjala et al. (2008) ont rapporté l'étude longitudinale la plus vaste en ce qui concerne les changements de la fonction sexuelle au cours des 5 ans suivant la greffe de CSH, rapportant que 46 % des patients et 80 % des patientes présentaient des problèmes sexuels 5 ans post-greffe. La fonction sexuelle moyenne des hommes et des femmes a diminué entre la période précédant la greffe et 6 mois post-greffe. La situation des femmes ne s'est pas améliorée à 5 ans, par rapport au niveau atteint 6 mois post-greffe. L'état des hommes s'est amélioré de manière significative en 2 ans. Une faiblesse de cette étude est que la valeur de référence est la valeur de la période précédant la greffe ; idéalement, la mesure de référence devrait être prise avant la chimiothérapie d'induction.

Crooks et al. (2014) ont examiné si l'utilisation d'un outil de dépistage à élément unique et d'une liste de problèmes permettaient de surveiller la détresse des patients et les relations. Tous les patients consécutifs programmés pour une greffe allogénique entre le 15 janvier 2012 et le 17 décembre 2012, ayant donné leur consentement éclairé après un processus d'information, ont reçu un kit comprenant une courte fiche démographique, un thermomètre de la détresse et une liste des problèmes. L'échantillon final incluait 37 patients ; ils étaient âgés d'environ 54 ans, avec une plage d'âges de 32 à 66 ans, et les hommes étaient plus nombreux (62 %) que les femmes (38 %). Le niveau de détresse a été mesuré au moment de l'entretien pré-greffe, à la sortie de l'hôpital et 3 et 6 mois après la sortie de l'hôpital. En utilisant un score seuil de détresse de 4 comme critère, 59 % présentaient une détresse cliniquement significative au point de mesure 1, 58 % à la sortie de l'hôpital, 43 % à 3 mois et 19 % à 6 mois. Les résultats montrent qu'un outil de dépistage à un élément et une liste de problèmes pour surveiller la détresse psychosociale au fil du temps pourraient être une méthode potentielle à utiliser dans la coordination des soins visant à répondre à ces problèmes.

(cohorte) ou d'une population représentative à un moment donné ou sur une période donnée. Elle peut être descriptive et utilisée pour évaluer certaines détresses liées à une maladie ou à un traitement dans une population définie. Une étude transversale est rapide et facile à mener et elle permet de générer des hypothèses. Un exemple en est donné dans l'encadré 16.5. Une de ses faiblesses réside dans le fait que l'apparition du résultat est difficile à déterminer et que les associations peuvent être difficiles à interpréter.

16.5.7 Conception longitudinale de l'étude

Une étude longitudinale est une alternative à une étude transversale dans la mesure où les données sont recueillies pour les *mêmes* sujets de manière répétée sur la période de l'étude. Par conséquent, la recherche longitudinale peut

s'étendre sur de nombreuses années, voire des décennies, en fonction des objectifs de l'étude. Un exemple d'étude longitudinale est fourni dans l'encadré 16.6.

16.5.8 Conception prospective de l'étude

Une étude prospective est un type spécifique d'étude observationnelle qui suit un groupe de personnes similaires (cohorte) au fil du temps et qui, idéalement, commence les inclusions avant l'exposition (valeur de référence), et se poursuit sur une période de temps (longitudinalement) pour déterminer si et quand l'exposition (par ex., la greffe de CSH) modifie les résultats. Cela permet d'identifier davantage d'associations entre les « facteurs de risque » et les résultats – des exemples d'études prospectives sont fournis dans l'encadré 16.7.

Encadré 16.8 Étude rétrospective dans le cadre de la greffe de CSH

Aoudjhane et al., au nom du groupe de travail sur la leucémie aiguë de l'EBMT (2005), ont comparé les résultats de patients ayant subi une greffe de CSH avec conditionnement à intensité réduite (RIC) avant une greffe de CSH HLA compatible à ceux obtenus après un conditionnement myéloablatif (MAC) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) âgés de plus de 50 ans. Les résultats de 315 receveurs de greffe avec RIC ont été rétrospectivement comparés à ceux de 407 receveurs de greffe de CSH avec conditionnement myéloablatif. Dans l'analyse multivariée, la GvHD aiguë (II–IV) et la mortalité liée à la greffe étaient significativement réduites ($P = 0,01$ et $P < 10^{-4}$, respectivement), et l'incidence de la rechute était significativement plus élevée ($P = 0,003$) après la greffe avec RIC. La survie sans leucémie n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. Ces résultats pourraient servir de fondements pour des essais prospectifs comparant le RIC à d'autres stratégies de traitement de la LAM chez les personnes âgées.

16.5.9 Conception rétrospective de l'étude

Une étude rétrospective est une étude qui examine les éléments passés, souvent en allant chercher dans les notes ou les registres des patients. Elle rassemblera les informations et examinera les variables relatives à un résultat (par ex., la survie) déterminé lors de la rédaction du protocole au début de l'étude. Cette méthodologie est utile si le résultat recherché est peu fréquent et qu'une enquête prospective serait trop vaste pour être réalisable. Des études rétrospectives pourront être menées avant le début d'une étude prospective plus ciblée pour valider le domaine d'étude. Un exemple d'étude rétrospective se trouve dans l'encadré 16.8.

16.6 Problèmes éthiques dans la recherche en soins infirmiers

Tout au long du processus de recherche, la protection des participants est primordiale. Les directives sur la conduite éthique des essais cliniques sont fournies à la fois au niveau local au sein des établissements et au niveau national et international ; elles sont basées sur des documents clés tels que le Code de Nuremberg

(1996) et la Déclaration d'Helsinki (2002). Les méthodes visant à protéger les droits des sujets humains comprennent le processus d'obtention du consentement éclairé de chaque sujet potentiel pour participer à un essai, ainsi que l'examen de toute étude et de sa documentation, par un comité d'éthique indépendant.

Le processus de consentement éclairé est plus qu'une signature sur un document. Les participants doivent être conscients des implications de la participation à l'étude, des risques et bénéfices potentiels, de l'anonymat et de la protection de la vie privée, du caractère volontaire de leur participation et du droit de retirer à tout moment leur consentement à participer sans subir de conséquences négatives. Ces informations figurent en général dans une note d'information au participant (NIP) et un formulaire de consentement (FCE) associé. Ces documents seront également examinés par le comité d'éthique indépendant. Ces documents doivent être remis aux participants potentiels et ceux-ci avoir le temps de lire et d'assimiler les informations, avec la possibilité de discuter et de poser des questions afin de garantir une compréhension claire et complète de tous les aspects de l'étude. L'objectif des comités d'éthique est toutefois de s'assurer que les intérêts du participant sont pris en compte lors de l'évaluation des études pour approbation. Cela comprend l'évaluation du caractère éthique de l'étude, du caractère complet et de la pertinence de documents tels que la NIP et le FCE, ainsi que l'examen des aspects de la conception pour s'assurer de sa bonne conduite.

Les considérations éthiques dans la recherche en soins infirmiers sont parfois assez complexes, et ce chapitre n'en présente qu'un simple aperçu simplifié. L'exigence d'approbation pour mener la recherche doit être discutée au niveau local avec les unités de recherche et de développement ou avec le secrétaire du comité d'éthique local, lequel sera généralement en mesure de fournir des conseils sur les types d'approbation nécessaires en fonction du type de recherche entreprise. Cela peut également inclure l'approbation d'organismes de réglementation nationaux dans certains cas. La recherche ne doit pas être entreprise tant que toutes les approbations nécessaires n'ont pas été reçues et documentées. Le processus d'approbation peut être long si des amendements aux documents, ou

même aux protocoles de recherche, sont requis afin de répondre aux préoccupations soulevées par un ou plusieurs organismes d'approbation. Ce risque de retard doit être pris en compte lors de la planification de la recherche.

16.7 Conclusion

L'un des facteurs clés de la recherche en soins infirmiers est que nous visons à produire des résultats et à accroître notre base de connaissances d'une manière qui se traduit rapidement dans la pratique clinique. Dans un domaine en développement rapide comme la greffe de CSH, la recherche aide à fournir des preuves sur lesquelles baser les normes de soins, ce qui permet d'assurer la sécurité et l'efficacité de notre pratique auprès d'une population de patients très vulnérables. La planification/conception d'une étude potentielle est souvent l'aspect du travail qui prend le plus de temps. Cependant, une planification correcte est impérative pour éviter les retards ultérieurs (par ex., lors du processus d'approbation éthique). Pour cette raison, le travail d'équipe est fortement recommandé, tout comme le soutien d'experts/ de chercheurs expérimentés. Ce chapitre ne vise pas à fournir des détails spécifiques sur tous les aspects du processus de recherche, mais plutôt à fournir un cadre concernant les concepts principaux auxquels il faut réfléchir pour mener à bien un projet réussi. La recherche fait partie intégrante de l'avenir de la greffe de CSH, et en tant qu'infirmières qualifiées, s'y impliquer autant que possible fait partie de notre devoir de soins envers nos patients. Enfin, il est important de se rappeler que les résultats négatifs peuvent être tout aussi utiles que les résultats positifs, si ce n'est plus ; si cela devait être le cas, cela ne doit pas vous empêcher de publier les résultats.

Références

- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassonni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective

- survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–12.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: a critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47–50.
- Bryman A. *Social research methods*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605–16.
- Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. 4th ed. London: Sage; 2014.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2014;12(1):53–61.
- Declaration of Helsinki. (As amended in Tokyo, Venice, Hong Kong and Somerset West and Edinburgh) October 2000; 2002.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L, Hogg M, Huang G, Tan J, Ward C, Kerridge I. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.
- Greener J, Grimshaw J. Using meta-analysis to summarise evidence within systematic reviews. *Nurse Res*. 1996;4:27–38.
- Kielmann K, Cataldo F, Seely J. *Introduction to qualitative research methodology*. Manual, UK.Gov website; department for international development; 2011.
- Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:609–17.
- Molassiotis A. Nursing research within bone marrow transplantation in Europe: an evaluation. *Eur J Cancer Care*. 1997;6(4):257–61.
- Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F. Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(4):548–59.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>.
- Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*. 2008;111(3):989–96.
- The Nuremberg Code. *Br Med J*. 1996;313:1448. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448>.
- Twycross A, Shorten A. Service evaluation, audit and research: what is the difference? *Evid Based Nurs*. 2014;17(1):65–6.

Open Access Ce chapitre est publié sous licence Creative Commons Attribution 4.0 - licence internationale (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) en vertu de laquelle l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction dans n'importe quel support ou format sont autorisés, du moment que vous citez l'auteur et la source d'origine, que vous donnez un lien vers la licence Creative Commons et que vous indiquez si des modifications ont été apportées.

Les images ou autre matériel tiers contenus dans ce chapitre sont inclus dans la licence Creative Commons du chapitre, sauf indication contraire dans une mention de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons du chapitre et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur.

