

Protocole « RESPPEDHEM »

Etude prospective des complications pulmonaires tardives survenant chez les enfants traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

**Promoteur**

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
DRCD - Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS

**Chef de Projet**

Christophe AUCAN  
Tel : 01 44 84 17 09  
Fax : 01 44 84 17 01  
e-mail : [christophe.aucan@sls.aphp.fr](mailto:christophe.aucan@sls.aphp.fr)

**Investigateur coordonnateur**

Dr Véronique HOUDOUIN  
Responsable de l'UF de pneumologie pédiatrique  
Hôpital Robert Debré  
48 bd Sérurier, 75935 Paris Cedex 19  
Tel : 01 40 03 36 78  
Fax : 01 40 03 47 55  
e-mail : [veronique.houdouin@rdb.aphp.fr](mailto:veronique.houdouin@rdb.aphp.fr)

**Coordination**

Adyla YACOUBI  
URC Robert Debré  
48 bd Sérurier, 75019 Paris  
Tel : 01 40 03 47 38  
Fax : 01 40 03 24 85  
e-mail : [adyla.yacoubi@rdb.aphp.fr](mailto:adyla.yacoubi@rdb.aphp.fr)

**Méthodologie**

Pr Corinne ALBERTI  
URC Robert Debré  
48 bd Sérurier, 75019 Paris  
Tel : 01 40 03 23 45  
Fax : 01 40 03 24 85  
e-mail : [corinne.alberti@rdb.aphp.fr](mailto:corinne.alberti@rdb.aphp.fr)

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale  
par l'investigateur COORDONNATEUR et le représentant du PROMOTEUR**

**Recherche biomédicale N° P120137**

**Titre : « Etude prospective des complications pulmonaires tardives survenant chez les enfants traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. »**

Version N°1.0 du 19/06/2013

L'investigateur coordonnateur :

Docteur Véronique HOUDOUIN

*Pneumologie pédiatrique*  
Hôpital ROBERT DEBRE  
48 BD SERURIER  
75019 PARIS

Date : ...../...../.....

Signature :

Le promoteur :

Assistance publique – hôpitaux de Paris  
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique

Hôpital Saint Louis  
75010 PARIS

Date : ...../...../.....

Mr Christophe MISSE

Directeur du DRCD

Signature :

NB : cette version correspond au texte du protocole et annexes adressés au CPP et à l'autorité compétente respectivement pour avis et demande d'autorisation et aux autres interlocuteurs de recherche (directeurs d'hôpitaux...).

*Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, il faut refaire le circuit des signatures afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.*

Liste abréviations :

ACSH : allogreffe de CSH  
BO : Bronchiolite oblitérante  
CPT : Capacité Pulmonaire Totale  
CVL : Capacité Vitale Lente  
CSH : cellules souches hématopoïétiques  
CPTNI : Complications Pulmonaires Tardives Non Infectieuses  
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle  
DEP : débit expiratoire de Pointe  
DEM: Débit Expiratoire Maximal  
GVHc : Graft Versus Host chronique  
LBA : Lavage Bronchio Alvéolaire  
Rint : Résistances par interruption forcée  
sRaw : Résistance par pléthysmographie  
VEMS : Volume Expiratoire Maximale en une Seconde  
VR : Volume Résiduel

## I . INFORMATIONS GENERALES

### I.1. Investigateurs principaux et lieux de recherche

<p><b>CENTRE n°01</b></p> <p><b>PARIS 19<sup>e</sup></b> <b>Hôpital Robert Debré</b> Service de Maladies Digestives et Respiratoires de l'Enfant 48 Bd Sérurier 75019 Paris</p>	<p><b>Investigateur Coordonnateur :</b> Dr Véronique Houdouin MCU-PH <b>Responsable scientifique :</b> Pr Dalle, PU PH</p>
<p><b>CENTRE n°02</b></p> <p><b>PARIS 15<sup>e</sup></b> <b>Hôpital Necker enfants malades</b> 1. Service de Pneumologie Pédiatrique et d'allergologie 149 rue de Sèvres 75015 Paris</p>	<p>Pr. Jacques De Blic</p>
<p><b>CENTRE n°03</b></p> <p><b>STRASBOURG</b> <b>Hôpital Haute pierre</b> Service d'hématologie et d'oncologie – Pédiatrie 3 1 Avenue Molière, 67098 STRASBOURG CEDEX</p>	<p>Pr. Patrick Lutz</p>
<p><b>CENTRE n°04</b></p> <p><b>LYON</b> <b>Hôpital Femme mère Enfant</b> Service Pneumologie Pédiatrique 59 boulevard Pinel, 69 677 BRON</p>	<p>Pr. Philippe Reix</p>
<p><b>CENTRE n°05</b></p> <p><b>Lille</b> <b>Hôpital Jeanne De Flandres</b> Unité de pneumologie pédiatrique Av Avinée, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex</p>	<p>Dr. Antoine Deschildre</p>
<p><b>CENTRE n°06</b></p> <p><b>MARSEILLE</b> <b>CHU Timone-Enfants</b> Unité de pneumopédiatrie, Service de Pédiatrie Polyvalente 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5</p>	<p>Pr. Jean-Christophe Dubus</p>
<p><b>CENTRE n°07</b></p> <p><b>NANCY</b> <b>Hôpital d'Enfants de Nancy</b> Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques</p>	<p>Dr Cyril SCHWEITZER</p>
<p><b>CENTRE n°08</b></p> <p><b>ROUEN</b> <b>Hôpital Charles Nicolle</b> - Service hémato- immuno-oncologie pédiatrique 1 rue de Germont 76031 Rouen</p>	<p>Dr. Pascale Schneider</p>
<p><b>CENTRE n°09</b></p> <p><b>GRENOBLE</b> <b>Hôpital Couple Enfants</b> - Service Pneumologie Pédiatrique CS10217., 38043 Grenoble Cedex 9</p>	<p>Pr. Isabelle Pin</p>

<p style="text-align: center;"><b><u>CENTRE n°10</u></b></p> <p><b>TOULOUSE</b>  <b>Hôpital des enfants</b>  - Service Pédiatrie, pneumologie et allergologie  330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059  Toulouse cedex 9</p>	<p>Pr. François Bremont</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>CENTRE n°11</u></b></p> <p><b>CLERMONT-FERRAND</b>  <b>Hôpital CHU Estaing</b>  1. Service de réanimation pédiatrique  1 place Lucille et Raymond Aubrac  63003 Clermont-Ferrand</p>	<p>Pr. André Labbe</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>CENTRE n°12</u></b></p> <p><b>NANTES</b>  <b>Hôpital de la mère et de l'enfant</b>  - Service d'onco hématologie Pédiatrique  7 quai Moncoussu  44093 Nantes cedex</p>	<p>Pr Fanny Riolland</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>CENTRE n°13</u></b></p> <p><b>BORDEAUX</b>  <b>HOPITAL PELLEGRIN-ENFANTS</b>  <b>CHU DE BORDEAUX</b>  Service d'Héματο-oncologie  Place Amélie Raba-Léon  33076 Bordeaux cedex, France</p>	<p>Dr Charlotte Jubert</p>

## 1.2. Résumé de l'essai

### • Introduction

Chez l'enfant, environ 250 ACSH sont effectuées par an en France. L'amélioration de leur prise en charge a permis une augmentation de leur espérance de vie mais parallèlement l'apparition de complications tardives. Les complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) post ACSH aggravent la morbidité et la mortalité chez l'enfant. Ces complications sont hétérogènes et les rares études pédiatriques ne permettent pas d'obtenir une description précise de ces pathologies. Afin d'estimer la prévalence de ces maladies dans la cohorte pédiatrique, d'établir une classification permettant un diagnostic précoce et d'évaluer les facteurs de risque de survenue de ces complications, les enfants recevant une ACSH doivent bénéficier de façon prospective d'une évaluation clinique, fonctionnelle et radiologique. Une meilleure connaissance des entités cliniques devrait permettre d'identifier des groupes homogènes, de permettre une amélioration de la prise en charge, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et donc une approche thérapeutique plus ciblée.

### Objectifs de la recherche

**Objectif principal :** Evaluation de l'incidence des complications pulmonaires tardives non infectieuses des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants.

### **Objectifs secondaires :**

- Rechercher les facteurs favorisant de survenue des complications pulmonaires tardives non infectieuses.
- Définir des critères diagnostiques précis et précoces afin d'optimiser la reconnaissance et la description des patients atteints de CPTNI dans leur formes typiques et atypiques.
- Apprécier l'évolutivité des différentes manifestations, et en dégager des facteurs de risque et des facteurs pronostiques cliniques ou biologiques.

### • Critères de sélection (inclusion et non inclusion)

#### **Critères d'Inclusion :**

- Age : de la naissance à 18 ans non révolus.
- Patient devant être traité par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Consentement éclairé et écrit des titulaires de l'autorité parentale
- Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

• Nombre de sujets nécessaire : 500 patients.

• Durée de la recherche : 5 ans

• Durée de participation de chaque patient : 3 ans

**Période d'inclusion :** 24 mois

**Nombre de centres participants :** 13

**Nombre moyen d'inclusions par mois par centre :** 2

### • Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte assemblée prospectivement au moment de la greffe ACSH.

- Examens requis spécifiquement pour la recherche

Les examens effectués spécifiquement pour la recherche sont :

-Questionnaire de qualité de vie pour les enfants à M12, M24 et M36.

-Echelle de dyspnée (EVA de 0 à 10) pour les enfants de six ans et plus et pour les parents des enfants de moins de six ans à chaque visite (8 visites).

-La mesure de la SpO2 sera réalisée à chaque visite (8 visites).

- Débit expiratoire de pointe (DEP) : M0, M3, M18, M30.

-L'épreuve d'effort respiratoire ou le step test si le test d'effort est impossible à faire à M12 et M36. Un ECG est réalisé systématiquement avant le test d'effort.

-LBAthèque : Cette collection sera réalisée si un LBA est réalisé dans le cadre des soins habituel et s'il reste du liquide (pas de volume minimal nécessaire)

-Biothèque\* : la quantité de sang sera 0.8 ml/kg sans dépasser 3ml et aux visites M0, M3, M12, M24, et M36 selon les recommandations de la directive européenne.

Les échantillons biologiques nécessaires à la recherche seront recueillis au cours des prélèvements réalisés dans le cadre du soin.

-GDS veineux : le prélèvement correspond à 1 ml et sera fait à M0, M12, M24 et M36.

*\* Le volume de sang prélevé sera adapté au poids pour les nouveau-nés à terme ou prématurés et les très jeunes nourrissons : volume ne devant pas excéder 1% du volume de sang total (estimé à 0,8ml/kg) pour chaque prélèvement isolé ou 3% du volume de sang total (estimé à 2,4ml/kg) sur une période de 4 semaines selon les recommandations du guideline « ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population » publié par la commission européenne en 2008.*

- Critère d'évaluation principal et critères secondaires.

**Critère d'évaluation principal :** Le critère principal d'évaluation sera basé sur la présence d'une complication pulmonaire tardive non infectieuse.

**Critère(s) d'évaluation secondaire(s) :**

- Présence de facteurs de risques d'une CPTNI.
- Survie à trois ans
- Sévérité de l'atteinte respiratoire

### I.3. Sommaire

<b>I.</b>	<b>INFORMATIONS GENERALES.....</b>	<b>4</b>
I.1.	INVESTIGATEURS PRINCIPAUX ET LIEUX DE RECHERCHE .....	4
I.2.	RESUME DE L'ESSAI .....	6
I.3.	SOMMAIRE .....	8
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>10</b>
II.1.	REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR LA RECHERCHE .....	10
II.1.1.	<i>L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....</i>	<i>10</i>
II.1.2.	<i>Les complications pulmonaires tardives non infectieuses.....</i>	<i>11</i>
	<i>La bronchiolite oblitérante.....</i>	<i>11</i>
	<i>Pneumonie organisée.....</i>	<i>13</i>
	<i>Pneumopathie interstitielle.....</i>	<i>13</i>
	<i>Thrombus cytolitique pulmonaire.....</i>	<i>13</i>
	<i>Maladie veino-occlusive pulmonaire.....</i>	<i>14</i>
II.1.3.	<i>Les facteurs de risque.....</i>	<i>14</i>
II.1.4.	<i>Les moyens diagnostiques.....</i>	<i>14</i>
	<i>Biopsies pulmonaires.....</i>	<i>14</i>
	<i>Explorations Fonctionnelles Respiratoires.....</i>	<i>14</i>
	<i>Le scanner thoracique haute résolution .....</i>	<i>15</i>
	<i>Le Lavage Bronchioalvéolaire (LBA).....</i>	<i>15</i>
	<i>L'évaluation de la sévérité de l'atteinte respiratoire.....</i>	<i>15</i>
	<i>L'évaluation de la qualité de vie.....</i>	<i>16</i>
II.2.	RESUME DES BENEFICES, LE CAS ECHEANT, ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE .....	16
II.3.	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER .....	17
	LA POPULATION ELIGIBLE POUR CETTE ETUDE SERA CONSTITUEE DE TOUS LES ENFANTS DE LA NAISSANCE AUX ENFANTS DE MOINS DE 18 ANS AYANT REÇU UNE ACSH DANS LES DIFFERENTS CENTRES PARTICIPANTS AU PROTOCOLE DE RECHERCHE. ....	17
II.3.1.	<i>Nombre de patients prévu et justification.....</i>	<i>17</i>
<b>III.</b>	<b>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>18</b>
III.1.	OBJECTIF PRINCIPAL .....	18
III.2.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	18
<b>IV.</b>	<b>CONCEPTION DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>18</b>
IV.1.	CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL .....	18
IV.2.	CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES.....	20
IV.2.1.	<i>Présence de facteurs de risques d'une CPTNI.....</i>	<i>20</i>
IV.2.2.	<i>Survie à trois ans.....</i>	<i>21</i>
IV.2.3.	<i>Sévérité de l'atteinte respiratoire .....</i>	<i>21</i>
IV.3.	METHODOLOGIE.....	23
IV.3.1.	<i>Présentation schématique de l'essai.....</i>	<i>23</i>
IV.4.	CHRONOLOGIE ET PARTICIPATION .....	25
IV.4.1.	<i>Inclusion – Evaluation clinique.....</i>	<i>25</i>
IV.4.2.	<i>Examens réalisés pour le suivi des patients .....</i>	<i>26</i>
	<i>Les explorations fonctionnelles respiratoires.....</i>	<i>27</i>
	<i>Scanner thoracique haute résolution.....</i>	<i>29</i>
	<i>Données biologiques systématiques.....</i>	<i>30</i>
	<i>Etudes microbiologiques et virologiques si processus pulmonaire infectieux.....</i>	<i>31</i>
	<i>Lavage Broncho-Alvéolaire.....</i>	<i>31</i>
	<i>Examens cytologiques et tissulaires.....</i>	<i>32</i>
IV.4.3.	<i>Examens réalisés au cours de la recherche et effectués dans le cadre du soin.....</i>	<i>32</i>
IV.4.3.1.	<i>Examens relevant de la prise en charge habituelle du patient.....</i>	<i>32</i>
IV.4.3.2.	<i>Examens réalisés dans le cadre exclusif de la recherche .....</i>	<i>32</i>
	<i>- Données éventuellement manquantes :L'impact des résultats des test et examens réalisés pour la recherche sur la prise en charge / modification de prise en charge des patients ? .....</i>	<i>32</i>
	<i>- Prélèvements : Tubes supplémentaires prélevés ou prise de sang effectuée pour la recherche ? .....</i>	<i>33</i>
	<i>La biothèque et la LBA théque permettront une étude complémentaire. Pour le LBA la recherche de facteurs infectieux non recherchés en pratique courante pourra permettre d'identifier des facteurs de risque. Pour la biothèque l'étude immunologique pourra permettre également d'identifier une pathologie autoimmune propre à la greffe.....</i>	<i>33</i>
IV.4.4.	<i>Durée prévisionnelle de la recherche.....</i>	<i>35</i>



IV.5.	DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE DE LA PRISE EN CHARGE .....	35
IV.5.1.	<i>De la participation d'un patient à la recherche</i> .....	35
IV.6.	IDENTIFICATION DES DONNEES A RECUEILLIR DIRECTEMENT DANS LES CAHIERS D'OBSERVATION, QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCE .....	35
V.	SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE .....	36
V.1.	CRITERES D'INCLUSION .....	36
•	AGE : DE LA NAISSANCE A 18 ANS NON REVOLUS. ....	36
•	PATIENT DEVANT ETRE TRAITÉ PAR ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES. ....	36
•	CONSENTEMENT ECLAIRE ET ECRIT DES TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE .....	36
•	AFFILIATION A UN REGIME DE SECURITE SOCIALE (BENEFICIAIRE OU AYANT DROIT) .....	36
V.2.	CRITERES DE NON-INCLUSION .....	36
	AUCUN CRITERE DE NON-INCLUSION .....	36
VI.	EVALUATION DE LA SECURITE .....	36
VI.1.	PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE .....	36
VI.2.	PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES 37	
VI.2.1.	<i>EIG attendus liés aux actes et procédures de la recherche – qui seront notifiés au promoteur</i> .....	37
VI.2.2.	<i>EIG qui ne seront pas notifiés au promoteur mais retranscrits dans les CRF des patients.</i> .....	37
VI.2.2.1.	<i>Les EIGs attendus liés aux actes et procédures pratiquées dans le cadre du soin pendant la participation des patients (y compris la greffe, les traitements ...)</i> .....	37
VI.2.2.2.	<i>Les EIGs liés à la maladie devant être traitée par la greffe</i> .....	37
VI.2.3.	<i>Evènements indésirables non graves</i> .....	37
VI.2.4.	<i>Evènements indésirables graves (EIG)</i> .....	38
VI.3.	MODALITES ET DUREE DU SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES .....	39
VI.4.	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE 39	
VI.4.1.	<i>Comité de Surveillance Indépendant (CSI)</i> .....	39
VII.	STATISTIQUES.....	39
VII.1.	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES, Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES 39	
VII.2.	NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE, ET NOMBRE PREVU DE PERSONNES DANS CHAQUE LIEU DE RECHERCHES AVEC SA JUSTIFICATION STATISTIQUE.....	40
VIII.	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE .....	40
IX.	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE .....	40
IX.1.	PROCEDURES DE MONITORING.....	40
IX.2.	TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION.....	41
X.	CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES.....	41
X.1.	DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'ANSM .....	41
X.2.	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	42
X.3.	MODIFICATIONS .....	42
X.4.	DECLARATION CNIL.....	42
X.5.	NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE .....	42
X.6.	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE.....	43
XI.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE .....	43
XII.	ASSURANCE QUALITE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE .....	43
XII.1.	ASSURANCE.....	43
XII.2.	ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE .....	44
XIII.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION .....	44
XIV.	ANNEXES.....	44
XIV.1.	BIBLIOGRAPHIE .....	44

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de guérir certaines hémopathies malignes ou des maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire. Elle implique la réalisation, chez le receveur, d'un conditionnement, suivi de la transfusion du greffon de cellules souches hématopoïétiques. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité secondaire à la toxicité du conditionnement, à la réaction du greffon contre l'hôte et au déficit immunitaire post greffe. On distingue les complications aigües qui surviennent dans les 100 jours qui suivent la greffe, des complications tardives qui surviennent ultérieurement <sup>1</sup>. Le développement de nouvelles techniques (conditionnement, typage HLA) a permis d'améliorer la survie des patients greffés, néanmoins on observe 5% de décès dans les trois premiers mois à la suite d'une atteinte pulmonaire et 3,6% de décès à la suite de complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) <sup>2</sup>. Ces complications pulmonaires surviennent préférentiellement au cours des allogreffes <sup>3</sup>. Chez l'enfant l'estimation précise de l'incidence des CPTNI est difficile compte tenu de l'absence de données prospectives. Le diagnostic est tardif et la description des différentes formes cliniques est insuffisante. L'évolution chez l'enfant est variable et les facteurs de risque ne sont pas tous clairement identifiés. Ce projet a pour but d'apprécier chez l'enfant l'incidence des CPTNI, de définir les différentes formes cliniques, d'identifier les facteurs de risque dans le but de permettre un diagnostic plus précoce. Une meilleure connaissance des entités cliniques devrait permettre une plus grande compréhension des mécanismes physiopathologiques et donc à plus long terme une approche thérapeutique plus ciblée.

### II.1. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche

#### II.1.1. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Actuellement, environ 1500 greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques sont réalisées (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire), dont 17% chez l'enfant (Âge inférieur à 18 ans). Le recours à la moelle osseuse comme source de CSH est majoritaire (59,5 %). Le recours au sang placentaire et au sang périphérique est également possible. Au début des années 2010 : 96 (35,6%) enfants avaient entre un et cinq ans, 137 (50,9%) entre 6 et 15 ans, 28 (10,4%) entre 15 et 18 ans. La survie à 5 ans des enfants ayant reçu une allogreffe de CSH (ACSH) pour leucémie aiguë myéloïde est de 70% [60-78] si le donneur est apparenté, et de 55% [44-66] si le donneur est non apparenté. Dans la leucémie aiguë lymphoïde la survie est de 70% avec donneur apparenté, et de 55% sinon <sup>4</sup>. Un quart des enfants recevant une ACSH présente une complication pulmonaire <sup>3</sup>. La présence de complications pulmonaires réduit l'espérance de vie moyenne à 258 jours post greffe comparé à 1572 jours en l'absence d'atteinte pulmonaire <sup>3</sup>. Les complications pulmonaires sont principalement des complications infectieuses mais également les complications d'origine iatrogène liées aux chimiothérapies, aux radiations et aux processus immunologiques impliqués dans l'allogreffe de moelle

osseuse. La survenue de complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) réduit significativement l'espérance de vie à trois ans: 37,4% vs 72,7% (p=0,002) <sup>5</sup>.

### II.1.2. Les complications pulmonaires tardives non infectieuses.

L'apparition des complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) reste très mal comprise, mais elles sont souvent assimilées à une réaction immunologique du greffon contre l'hôte (GVH) <sup>6</sup>. Il est probable que les cellules épithéliales mais aussi endothéliales bronchopulmonaires du receveur soient la cible des lymphocytes T alloréactifs du donneur <sup>7-8</sup>. De plus le 100<sup>ème</sup> jour <sup>9</sup> coïncide à la colonisation des alvéoles du receveur par les macrophages du donneur <sup>10</sup>. Parmi les CPTNI, on distingue la bronchiolite oblitérante, la pneumonie organisée, la pneumopathie interstitielle, le thrombus cytolitique pulmonaire et la maladie veino-occlusive pulmonaire. La prévalence des CPTNI des ACSH est mal connue et varie selon les études de 7% à 19,4% <sup>2, 11-13</sup>. Le caractère rétrospectif des études et l'hétérogénéité des critères retenus pour le diagnostic rendent difficile une évaluation précise de la prévalence de ces complications, laquelle est probablement sous estimée <sup>9</sup>. Ainsi lorsque l'on s'intéresse exclusivement à la fonction respiratoire des enfants bénéficiant d'une ACSH, 64% des enfants ont des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) perturbées à distance de la greffe (8,9 ans en moyenne). Cette fonction respiratoire est déjà perturbée avant la greffe chez 12% des enfants augmentant ainsi le risque de survenue de complications pulmonaires tardives <sup>13</sup>. Il est retrouvé 40% de syndrome restrictif, obstructif ou mixte à long terme chez les enfants transplantés et 15% de diminution isolée de la DLCO <sup>14</sup>. Ceci est décrit également chez les adultes, parfois de façon transitoire et sans symptomatologie clinique <sup>15-16</sup>.

#### **La bronchiolite oblitérante.**

L'incidence des bronchiolites oblitérantes (BO) au cours des ACSH varie en fonction des études de 4,5% à 19,4% <sup>2, 11-13, 17</sup>. La BO est considérée comme la première manifestation pulmonaire de GVH chronique <sup>9, 18-20</sup>. Seuls 13% des adultes présentant une BO après ACSH survivent à 5 ans <sup>9</sup>. Elle survient classiquement entre les douzième et vingt-quatrième mois mais peut survenir plus précocement <sup>21</sup>. La BO est par définition une entité anatomopathologique. Il s'agit d'une atteinte inflammatoire transmurale et circonférentielle de la bronchiole dont elle réduit la lumière, épargnant les voies aériennes très distales intraacinaires et la région alvéolaire <sup>22</sup>. Ce stade de « bronchiolite cellulaire » précède les lésions de fibrose caractérisées par la disparition des bronchioles dont l'aspect se résume en une fente ou un résidu fibreux, incluant éventuellement l'artériole satellite. Le diagnostic anatomopathologique nécessite une biopsie pulmonaire chirurgicale ou trans bronchique. La survenue de complications (15%) que sont le pneumothorax, le pneumomédiastin et le décès, ne permettent pas pour la majorité des syndromes de BO la réalisation de cette biopsie <sup>9</sup>. Actuellement, le diagnostic repose sur des techniques non invasives de scanner et d'explorations fonctionnelles respiratoires. La BO est suspectée devant l'apparition d'une toux non productive, d'une dyspnée d'aggravation progressive et d'une intolérance à l'effort. La clinique peut être pauvre lorsque l'atteinte est modérée <sup>9</sup>.

Actuellement le consensus du National Institutes of Health <sup>23</sup> recommande de poser le diagnostic de BO sur :

- 1/ l'absence d'infection active ;
- 2/ une diminution du VEMS < à 75% de la théorique ;
- 3/ la présence d'une obstruction des voies aériennes avec un VEMS/ CVF < 0,7 ;
- 4/ une élévation du volume résiduel VR > 120% de la théorique ;
- 5/ la présence d'un piégeage aérique sur le scanner thoracique en expiration ou la présence de bronchectasies ;
- 6/ l'association à une autre manifestation clinique de GVHc en l'absence de biopsie pulmonaire.

Chez l'enfant il n'existe pas de consensus sur le diagnostic de syndrome de BO et chez les enfants de plus de sept ans en âge de réaliser les manœuvres d'expiration forcée on étend la définition du syndrome de BO de l'adulte à l'enfant.

Avant sept ans, la coopération des enfants peut être est délicate à obtenir et la courbe débit volume est rarement réalisable. Pour évaluer une obstruction bronchique on réalise une mesure des résistances. L'obstruction est définie par des Rint  $\geq$  146% de la théorique ou sRaw  $\geq$  140% de la théorique. Cette obstruction est considérée comme sévère si les Rint ou SRaw sont supérieures à 180% de la théorique. La distension accompagne habituellement l'obstruction bronchique et se traduit par une augmentation du volume de repos (Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF)) mesurable à tout âge et chez le grand enfant une augmentation du Volume Résiduel et de son rapport à la Capacité Pulmonaire Totale (VR/CPT).

Pour confirmer le caractère persistant de l'obstruction deux explorations pathologiques à au moins trois semaines d'intervalles sont nécessaires <sup>24</sup>.

L'inhomogénéité de l'atteinte topographique a pour conséquence une inégalité accrue des rapports ventilation/perfusion à l'origine d'une hypoxémie initialement uniquement à l'effort. Lorsque la maladie est très évoluée il apparait une hypoventilation alvéolaire avec hypoxémie et hypercapnie de repos <sup>25</sup>.

Le scanner thoracique haute résolution permet d'obtenir des coupes millimétriques en inspiration et en expiration à partir de l'âge de sept ans. Avant cet âge l'acquisition s'effectue en respiration libre. L'aspect en mosaïque sur le scanner thoracique est un signe indirect mais très spécifique d'obstruction bronchiolaire <sup>26-28</sup>. L'aspect de mosaïque est secondaire au contraste de densité entre les régions d'obstruction bronchiolaire importante et dans lesquelles l'air intra-alvéolaire est piégé à l'expiration (zones claires) et la transparence normale du parenchyme sain en expiration (zones denses). Les signes directs d'atteinte bronchiolaire sont les micronodules de topographie centrolobulaire réalisant un aspect en bourgeon <sup>29</sup>. Un score de gravité spécifique à la bronchiolite oblitérante a été validé par de Jong et al <sup>30</sup>. Ce score est utilisé au cours d'essai thérapeutique et permet évalue le piégeage aérique, les dilatations bronchiques, l'épaississement de la paroi bronchique, l'aspect en mosaïque, et les impactions mucoïdes <sup>31</sup>.

### **Pneumonie organisée.**

Histologiquement, elle est définie par la présence de bourgeons fibreux lâches constitués principalement de fibroblastes et de tissu conjonctif et s'accompagnent d'une inflammation de l'interstitium. Ces bourgeons siègent dans la lumière des alvéoles et peuvent se prolonger dans les bronchioles respiratoires. Moins fréquente que la BO, elle survient avec une incidence de 1,7% chez l'enfant ayant reçu une ACSH <sup>32</sup>. La dyspnée est progressive, associée à une fièvre et des râles bronchiques à l'auscultation dans un délai médian de 108 jours. Les EFR montrent un syndrome restrictif associée ou non à une diminution de la DLCO <sup>33</sup>. Le scanner montre des opacités alvéolaires, associées à des opacités en verre dépoli et des épaissements septaux interlobulaires à prédominance péribronchovasculaire et/ou sous pleurale <sup>33</sup>. Le traitement repose sur une corticothérapie avec un taux de mortalité de 5 à 15% <sup>33-35</sup>.

### **Pneumopathie interstitielle.**

La survenue de pneumopathie interstitielle (PI) au delà du 100<sup>ème</sup> jour est rare mais peut survenir en moyenne deux à six mois post-greffe, sans agent infectieux identifié <sup>36</sup>. La pneumopathie interstitielle est identifiée sur le plan histopathologique, comme des pneumonies lymphoïdes chroniques, des dommages alvéolaires diffus ou des pneumonies interstitielles chroniques non spécifiques <sup>37</sup>. L'étiologie de ces PI reste mal connue mais elles semblent associées aux GVH extra thoracique. Par ailleurs, certaines PI surviennent dans un contexte d'autoimmunité. L'aspect des PI peut être similaires aux PI survenant au cours des connectivites idiopathiques <sup>6</sup>. Cette pneumopathie est parfois due à des lésions parenchymateuses secondaires aux chimiothérapies administrées en pré-greffe, au conditionnement, incluant une irradiation corporelle totale <sup>21</sup>. Les patients présentent une dyspnée, une toux sèche, et une hypoxémie avec des infiltrats radiologiques. Les EFR mettent en évidence un syndrome restrictif. Le scanner thoracique permet de poser le diagnostic de certaines PI selon la nouvelle classification <sup>38</sup>. L'étiologie infectieuse fréquente des PI est recherchée par le LBA. Certains patients répondent à la corticothérapie ou à l'Etanercept <sup>39-40</sup>. L'évolution peut se compliquer de surinfections de pneumothorax, d'emphysème, de fibrose pulmonaire, avec un taux de mortalité élevé <sup>32</sup>.

### **Thrombus cytolytique pulmonaire.**

Le thrombus cytolytique pulmonaire (TCP) est une entité histopathologique qui concerne avant tout les enfants et les adolescents <sup>41-43</sup>. Le diagnostic repose sur l'analyse histopathologique d'un nodule pulmonaire, qui met en évidence au sein de zones hémorragiques bien circonscrites des lésions thromboemboliques des vaisseaux de petit et de moyen calibre, de même que la présence d'un matériel basophile constitué de lymphocytes CD45+ et de fragments cellulaires, infiltrant le parenchyme pulmonaire <sup>6</sup>. Le tableau clinique associe une fièvre et une toux et survient entre 30 et 360 jours post greffe. <sup>41-43</sup>. Les nodules sont périphériques, localisés dans les bases pulmonaires, de taille variable. L'incidence de cette complication pulmonaire est probablement sous estimée, la biopsie systématique des nodules après ACSH révèle une TCP dans 38% des cas <sup>41</sup>.

## **Maladie veino-occlusive pulmonaire.**

La maladie veino-occlusive pulmonaire est exceptionnelle. Elle se manifeste par une HTAP secondaire à une fibrose intimale et une thrombose des veines et des veinules pulmonaires. Elle se traduit par des images en verre dépoli en motte en TDM et présence de sidérophages sur le LBA.

### II.1.3. Les facteurs de risque.

Plusieurs facteurs de risque ont été proposés pour l'apparition de CPTNI. La présence d'une CPTNI semble indissociable d'une GVH aiguë et/ou chronique <sup>44</sup>. L'âge du donneur et du receveur, le type de la maladie hématologique, le type de greffon reçu, le degré d'incompatibilité HLA, le conditionnement, le tabagisme, la présence d'un reflux gastro-oesophagien (RGO), les antécédents d'asthme du donneur et du receveur, l'état nutritionnel, le taux de gammaglobulines, la survenue d'infections bronchiques ou sinusiennes <sup>6, 11, 45-51</sup>.

### II.1.4. Les moyens diagnostiques.

## **Biopsies pulmonaires.**

Le diagnostic précis des CPTNI est porté à l'aide de biopsies pulmonaires chirurgicales, trans bronchiques ou post mortem. Cependant la difficulté de réalisation de ces biopsies et leur risque en limitent les indications <sup>9</sup>.

Le diagnostic des CPTNI est donc porté actuellement, essentiellement sur les explorations fonctionnelles respiratoires et l'imagerie.

## **Explorations Fonctionnelles Respiratoires.**

Les EFR comprennent une étude des volumes pulmonaires, des débits expiratoires à différent volumes pulmonaires avec une étude de la réactivité bronchique <sup>27</sup>. Chez l'enfant de plus de six ans, la réalisation des manœuvres d'expiration forcée obéit aux mêmes critères de réalisation que chez l'adulte. Chez les enfants de moins de six ans et/ou de moins de 130 cm les critères de réalisation et d'interprétation sont ceux des recommandations ATS/ERS 2007 <sup>52</sup>.

Avant sept ans, la coopération des enfants peut être délicate à obtenir et la courbe débit volume est rarement réalisable. Un certain nombre de techniques se sont développées pour permettre la mesure de l'obstruction bronchique et des volumes pulmonaires. Pour évaluer une obstruction bronchique on réalise une mesure des résistances. Trois types de mesures sont réalisables (oscillations forcées ( $R_{rsFOT}$ ), interruption de débit ( $R_{int}$ ) et pléthysmographie (RVAs)). La mesure des Résistances par interruption forcée ( $R_{int}$ ) ou par pléthysmographie (sRaw) est réalisable chez plus de 80% des enfants de 3 ans et plus. Elle permet de mettre en évidence une obstruction bronchique basale et sa réversibilité <sup>52-53</sup>. L'obstruction est définie par des  $R_{int} \geq 146\%$  de la théorique ou  $sRaw \geq 140\%$  de la théorique. La mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) permet d'apprécier la qualité du volume pulmonaire.

## **Le scanner thoracique haute résolution**

Il permet parfois de poser le diagnostic de CPTNI <sup>38, 54</sup>. L'atteinte bronchiolaire est caractérisée par des nodules centrolobulaires et un aspect en verre dépoli en mosaïque alternant avec des zones d'hypodensités pulmonaires sur des coupes expiratoires. Les réticulations intralobulaires et l'aspect en rayon de miel sont le témoin d'un processus fibrosant. L'épaississement broncho vasculaire ou septal, lorsqu'il est présent, est le témoin d'une atteinte lymphatique.

## **Le Lavage Bronchioalvéolaire (LBA)**

Il est systématique avant le diagnostic de PI ou de pneumonie organisée afin d'éliminer un processus infectieux. La formule cytologique permet d'orienter le diagnostic vers certaines CPTNI. La formule lymphocytaire isolée est en faveur d'une pneumonie interstitielle lymphoïde, une formule mixte (lymphocytes et neutrophiles) en faveur d'une pneumonie organisée ou d'une toxicité médicamenteuse, une formule riche en éosinophiles et en neutrophiles est en faveur d'un processus fibrosant. Des recommandations de l'ERS Task Force <sup>55</sup> existent pour la réalisation du LBA .

## **L'évaluation de la sévérité de l'atteinte respiratoire**

Elle repose sur l'évaluation de la tolérance à l'effort. Pour évaluer le degré de l'atteinte respiratoire, **le test d'effort** permet d'évaluer l'adaptation du système cardiorespiratoire à l'effort. Le test d'effort est réalisé selon les recommandations de l'ERS Task Force <sup>56</sup>. Le test d'effort permet de mesurer la  $VO_{2max}$  et le seuil ventilatoire qui sont les deux critères principaux. Le test d'effort permet également de mesurer les paramètres cardiaques [débit cardiaque, FC max, pression artérielle, pouls d'oxygène ( $VO_{2max}/FC$ )] et les paramètres ventilatoires [ventilation minute maximale (VE<sub>max</sub>), réserve ventilatoire (RV), volume courant maximal (VT<sub>max</sub>), fréquence respiratoire maximale, Equivalents Respiratoire en oxygène et en gaz carbonique]. Lors de l'épreuve d'effort les échanges gazeux sont mesurés par la mesure de la SpO<sub>2</sub> et de la PCO<sub>2</sub> trans-cutanée. Les facteurs limitant l'exercice sont d'ordre respiratoire mais également cardio-vasculaire et périphérique. En cas de limitation ventilatoire l'analyse des différents paramètres permet d'en préciser l'origine : obstructive, restrictive, hypoventilation alvéolaire associée, troubles des échanges pulmonaires.

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) réalisée à l'aide d'un Peakflow permet de mesurer simplement en consultation l'obstruction présente.

Au décours d'une ACSH il est admis que les enfants présentent une déficience fonctionnelle et une faiblesse musculaire liées à l'agressivité des traitements et à l'inactivité physique en résultant. **Les tests de terrain** sont des outils facilement reproductibles et réalisables particulièrement bien adaptés à l'évaluation de la tolérance à l'effort chez l'enfant <sup>57</sup>. Le step test a été validé chez l'enfant dès le troisième mois post ACSH <sup>58</sup>. **Le step-test de 3 minutes** consiste à faire monter et descendre une marche de 15 cm de hauteur à une cadence fixe (30/min) pendant trois minutes. La fréquence cardiaque

et la SpO<sub>2</sub> sont enregistrées en continu à l'aide d'un oxymètre de pouls fixé à l'index de la main droite. L'investigateur note la fréquence cardiaque maximale et la SpO<sub>2</sub> minimale au cours des trois minutes de l'exercice. La cadence de 30 par minute est donnée par un métronome (enregistrement diffusé sur ordinateur portable). Les critères d'arrêt du test sont une fatigue de l'enfant souhaitant arrêter le test ou une SpO<sub>2</sub> descendant sous le seuil de 80 %. Dans ces cas, le nombre de marches montées doivent être comptabilisé comme résultat du test. Pour chaque patient est calculée une fréquence cardiaque maximale théorique ( $210 - [0,65 \times \text{âge}]$ ) : si la fréquence cardiaque pendant l'effort atteint 90 % de la fréquence maximale théorique, l'exercice est dit maximal.

Lorsque l'exercice est impossible à réaliser chez l'enfant une **échelle visuelle analogique (EVA)** est utilisée<sup>58</sup>. C'est une réglette de 10 cm de long sur laquelle peut se déplacer un curseur entre 0 et 10 où sont écrits «*Je ne suis pas du tout essoufflé*» et «*Je n'ai jamais été autant essoufflé*». Cette échelle peut également être proposée pour les nourrissons aux parents pour évaluer la dyspnée de l'enfant aux cours des efforts que représentent le rire, la marche, la prise alimentaire et les pleurs.

### **L'évaluation de la qualité de vie.**

La qualité de vie des enfants à distance de la greffe est variable et l'atteinte respiratoire est un des facteurs intervenant dans leur devenir et leur qualité de vie à long terme<sup>59-62</sup>. A 10 ans, 60% des enfants greffés de moelle présentent une fonction pulmonaire anormale<sup>46</sup>. La présence d'une complication pulmonaire tardive réduit l'espérance de vie à trois ans de 70 à 35%<sup>3</sup>. Le dépistage de l'atteinte respiratoire à distance de la greffe entre dans le cadre du dépistage du handicap respiratoire. La mise en place d'un réentraînement à l'effort<sup>61</sup>, de l'éviction d'un tabagisme actif ou passif, de la prévention des infections virales, d'un traitement préventif à la suite de la découverte précoce de l'atteinte respiratoire permettra d'améliorer la qualité de vie et de diminuer la comorbidité associée. Pour évaluer la qualité de vie, il n'existe pas de questionnaire validé dans la littérature pour ce type de pathologie respiratoire. Mais chez l'enfant l'échelle de qualité de vie de l'asthme chez l'enfant de plus de 7 ans apparaît être l'échelle la plus adaptée à ce type de pathologie bronchique. Elle évalue les symptômes respiratoires, l'activité que peut réaliser l'enfant et son ressenti. Elle est facile à réaliser et demande un temps relativement court pour la remplir (5 minutes). Ce questionnaire de qualité de vie sera réalisé chez les enfants de plus de 6 ans, à M12, M24 et M36 pour évaluer leur qualité de vie en fonction des symptômes respiratoires<sup>63-64</sup>. Il n'existe pas de questionnaire de qualité de vie chez les enfants de moins de 6 ans.

## **II.2. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche**

### **Epreuve d'effort**

L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire avec mesure des échanges gazeux est reproductible. Sa méthodologie est codifiée, l'objectif étant l'obtention d'un effort maximal, reflet des possibilités et adaptations des grandes fonctions vitales de l'organisme. Le test usuel est un exercice réalisé sur cycloergomètre ou tapis roulant, **de 10 à 12 minutes**, avec une incrémentation progressive de la charge.



L'individualisation de l'incrément de charge permet d'obtenir cet effort maximal y compris chez des malades gravement atteints. Cet examen nécessite un laboratoire d'explorations fonctionnelles équipé et un personnel expérimenté. Il se fait sous monitoring de la fréquence cardiaque, de la SpO2 et d'un ECG en continu et s'adapte à la capacité du patient à réaliser l'effort. Dans ce cadre il n'a pas été décrit d'effet indésirable lors de la réalisation de ce test. Le but de cet examen est de mettre en évidence une atteinte respiratoire qui n'est pas dépistée sur une exploration fonctionnelle respiratoire au repos. Elle permet d'explorer les adaptations organiques nécessaire à l'effort et les facteurs limitant l'effort. C'est un examen dynamique qui par opposition à l'EFR de repos évalue plus objectivement le handicap social ou la qualité de vie du malade. L'épreuve d'effort est également une mise en situation de stress qui permet de dépister une pathologie débutante, normalement s'accompagnant d'une dyspnée à l'effort ce qui n'est pas toujours identifiable chez les enfants. Le dépistage d'une complication respiratoire à l'effort peut permettre de mettre en place un réentraînement à l'effort, un traitement plus ciblé au niveau respiratoire et doit être réévalué à distance.

Le « 3-min Step-test »

Ce test consiste en une alternance de montées et descentes d'une marche de 15 cm, avec une fréquence de 30/min pendant 3 minutes. Cet examen de réalisation facile, peut aisément être répété. Il paraît moins dépendant de la motivation du patient et est donc mieux adapté à l'enfant. L'exercice se fait sous monitoring cardio respiratoire et ne présente pas non plus d'effet indésirable grave. Il est proposé à l'enfant si le test d'effort ne peut être réalisé. De façon moins sensible que le test d'effort ce test dynamique peut permettre de dépister une gêne à l'effort et de proposer un réentraînement à l'effort ou un traitement plus ciblé au niveau pulmonaire.

Mesure de la SaO2, du débit expiratoire de pointe à l'aide d'un peak flow, du GDS veineux:

Ces examens ne présentent pas de risque particulier. Les GDS sont réalisés au cours des bilans sanguins prévus pour le suivi de greffe. L'intérêt de ces examens est de dépister précocement une atteinte respiratoire qui pourrait bénéficier d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Le Questionnaire de Qualité de vie et l'évaluation de la dyspnée par une échelle visuelle analogique ne présentent pas de risque particulier pour l'enfant.

### **II.3. Description de la population à étudier**

La population éligible pour cette étude sera constituée de tous les enfants de la naissance aux enfants de moins de 18 ans ayant reçu une ACSH dans les différents centres participants au protocole de recherche.

#### **II.3.1. Nombre de patients prévu et justification**

En 2009, 270 greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées, sur 13 centres. 257 greffes (95%) ont été réalisées dans les centres hospitaliers participant à l'étude : Robert Debré (50), Necker Enfants Malades (35), Strasbourg (40), Lyon (30), Lille (15), Marseille (40), Nancy (15), Rouen (5), Grenoble (10), Toulouse (10), Clermont-Ferrand (5), Nantes (5) et Bordeaux (10). Le nombre prévu d'enfants à inclure est donc, sur deux ans, de 500 enfants environ. La survie au troisième mois varie en fonction de la pathologie initiale, on l'estime entre 90 et 95%. A trois mois 480 enfants seront vivants, et 20% présenteront une CPTNI, soit 100 enfants environ sur la période de l'étude.

**La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.**

### III . OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

#### III.1. Objectif principal

Evaluation de l'incidence des complications pulmonaires tardives non infectieuses des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants.

#### III.2. Objectifs secondaires

Rechercher les facteurs favorisants de survenue des complications pulmonaires tardives non infectieuses.

Définir des critères diagnostiques précis et précoces afin d'optimiser la reconnaissance et la description des patients atteints de CPTNI dans leur formes typiques et atypiques.

Apprécier l'évolutivité des différentes manifestations, et en dégager des facteurs de risque et des facteurs pronostiques cliniques ou biologiques.

### IV . CONCEPTION DE LA RECHERCHE

#### IV.1. Critère d'évaluation principal

Le critère principal d'évaluation sera basé sur la présence d'une complication pulmonaire tardive non infectieuse. Ce critère sera revu par un comité qui évaluera tous les dossiers 2 fois par an. Ce comité sera constitué de deux hématologues pédiatres, deux pneumo-pédiatres un pneumologue adulte, un physiologiste, un radiologue et un anatomopathologiste ayant une expertise dans les complications pulmonaires post greffe de moelle. La création de ce comité est nécessaire car la définition des complications pulmonaires post greffe pulmonaire chez l'enfant ne repose sur aucune définition reconnue dans la littérature. Les définitions reposent sur des données adultes qui ont été extrapolées à l'enfant. Il est probable que des complications survenant chez l'enfant ne s'intégreront pas aisément dans les définitions posées et néanmoins un traitement devra être discuté, d'où l'intérêt de réaliser ce comité de façon biannuelle pour rétablir si besoin la présence de complications et si nécessaire mettre en place un traitement. Le suivi de la fonction respiratoire permettra en cas de déclin de cette fonction de débiter des traitements inhalés, de retarder la diminution du traitement immunosuppresseur. De même en présence d'une altération de la fonction respiratoire à l'effort de mettre en place une rééducation plus précoce.

Les différentes complications pulmonaires sont définies par :

1/ Pour la bronchiolite oblitérante :

a/ Eliminer l'infection active, LBA si nécessaire.

b/ Présence de toux et/ou d'une dyspnée

**c/ Selon l'âge de l'enfant :**

**\*plus de six ans** (en se basant sur le consensus du National Institutes of Health <sup>23</sup> )

-VEMS < 75% théorique

-VEMS/CVF < 0,7

-VR > 120% théorique

-Le syndrome obstructif est retrouvé sur au moins deux EFR réalisées à trois semaines d'intervalles.

**\*entre trois et six ans (pas de données dans la littérature, définition à priori)**

-Rint, Rvas > 180 % de la théorique

-VR > 120% de la théorique-Le syndrome obstructif est retrouvé sur au moins deux EFR réalisées à trois semaines d'intervalles

**\*moins de trois ans**

-Présence clinique d'un syndrome d'obstruction expiratoire permanent non sensible aux  $\beta_2$  mimétiques.

-Pas d'EFR systématique.

**d/Diagnostique radiologique quel que soit l'âge :**

-Le piégeage aérique au scanner thoracique en expiration et/ou présence de bronchectasies est en faveur d'une bronchiolite oblitérante.

**e/Diagnostique histologique quel que soit l'âge :**

Le diagnostique histologique n'est pas obligatoire. En cas de biopsie pulmonaire la présence d'une atteinte inflammatoire transmurale et circonférentielle de la bronchiole dont elle réduit la lumière, épargnant les voies aériennes très distales intraacinaires et la région alvéolaire pose le diagnostic de bronchiolite oblitérante <sup>22</sup>. Ce stade de « bronchiolite cellulaire » précède les lésions de fibrose caractérisées par la disparition des bronchioles dont l'aspect se résume en une fente ou un résidu fibreux, incluant éventuellement l'artériole satellite.

Tous ces examens sont proposés à l'enfant dans le cadre du soin. La décision de la fibroscopie bronchique et de la biopsie pulmonaire est prise par le médecin référent de l'enfant. Les EFR et le scanner sont les examens indispensables pour dépister cette complication.

**2/ Pour la pneumonie organisée présence :**

-d'une toux et/ou d'une dyspnée et/ou d'une fièvre.

- Présence sur le scanner d'opacités alvéolaires, associées à des opacités en verre dépoli et des épaissements septaux interlobulaires à prédominance péribronchovasculaire et/ou sous pleurale.

-**et/ou** d'un syndrome restrictif : CPT inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile de la valeur prédite avec un VEMS/CV normal en cas de syndrome restrictif pur, et VEMS/CV inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile en cas de syndrome mixte parfois accompagné d'une diminution de la diffusion du CO.

-**ou** diagnostic histologique qui n'est pas obligatoire

- **et** éliminer l'infection active, LBA si nécessaire

3/Pour les pneumopathies interstitielles présence:

Présence d'une toux, dyspnée

Présence sur le scanner d'un aspect de pneumopathie infiltrative diffuse : verre dépoli, condensation alvéolaire, micronodules, kystes, lignes septales, réticulations, aspect en rayon de miel.

-**et/ou** Présence d'un syndrome restrictif : CPT inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile de la valeur prédite avec un VEMS/CV normal en cas de syndrome restrictif pur, et VEMS/CV inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile en cas de syndrome mixte parfois accompagné d'une diminution de la diffusion du CO.

-**ou** diagnostic histologique qui n'est pas indispensable

- **et** éliminer l'infection active, LBA si nécessaire

4/Pour le Thrombus Cytolytique Pulmonaire présence :

-Présence de nodules sur le scanner.

-ou diagnostic histologique qui n'est pas indispensable

- **et** éliminer l'infection active, LBA si nécessaire

5/Pour la maladie veino-occlusive :

-Présence d'une HTAP

-ou présence d'une maladie veino-occlusive hépatique associée

-ou Présence d'un aspect en verre dépoli en motte.

-ou diagnostic histologique.

- **et** éliminer l'infection active, LBA si nécessaire

## **IV.2. Critères d'évaluation secondaires**

IV.2.1. Présence de facteurs de risques d'une CPTNI.

La recherche des facteurs de risque sera effectuée entre la population d'enfants greffés sans CPTNI et chaque entité de CPTNI. Les facteurs de risque des CPTNI recherchés seront la présence d'une GVH aigue, chronique. Mais on s'intéressera également à la maladie initiale et au type de conditionnement utilisé. Les différents épisodes infectieux, le statut CMV et EBV seront relevés à chaque consultation. Enfin l'état nutritionnel, la présence d'un RGO, la présence d'atopie chez le donneur et le receveur seront des variables recueillies et étudiées.

#### IV.2.2. Survie à trois ans.

La survie des enfants sera évaluée sur trois ans entre les enfants atteints de CPTNI et ceux greffés sans CPTNI. Elle sera également étudiée au sein de chaque entité clinique des CPTNI. Les facteurs pronostiques seront étudiés en prenant en compte les données démographiques, la maladie hématologique, le conditionnement, la présence d'une GVH chronique, l'existence d'infections, les traitements proposés.

#### IV.2.3. Sévérité de l'atteinte respiratoire

##### Sévérité de l'atteinte clinique.

**Stade de la dyspnée** selon la classification de la dyspnée par la New York Heart Association (NYHA) :

- Dyspnée stade I Dyspnée pour des efforts importants inhabituels : le patient n'a aucune gêne dans la vie courante
- Dyspnée stade II Dyspnée pour des efforts importants habituels tels que marche rapide ou en côte, montée des escaliers (> 2 étages).
- Dyspnée stade III Dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que marche normale en terrain plat, montée des escaliers (= 2 étages)
- Dyspnée stade IV Dyspnée permanente de repos.

##### **Chez les enfants de plus de 6 ans.**

**Un test d'effort** sera réalisé systématiquement chez les enfants de plus de 130 cm en bicyclette ou tapis de marche à M12, M36. La VO<sub>2</sub>max, le Seuil Ventilatoire, la FCmax, la présence de désaturation au seuil ventilatoire et à la VO<sub>2</sub> max seront les critères de jugements de la sévérité de l'atteinte respiratoire. Si le test d'effort ne peut être réalisé (< 130 cm ou impossibilité de réaliser le test) **un step test** de trois minutes devra être réalisé avec une échelle de dyspnée (0 à 10) chez les plus de 6 ans en pré et post test, à M12 et M36. La FC, la SpO<sub>2</sub>, et l'EVA de dyspnée à la fin de l'effort seront les critères de jugements pour évaluer le degré de sévérité de l'atteinte respiratoire.

**L'échelle de dyspnée de 0 à 10** sera proposée aux enfants de plus de 6 ans à chaque visite.

##### **Chez les enfants de moins de 6 ans.**

**L'échelle de dyspnée** des enfants sera proposée aux deux parents systématiquement à chaque visite.

La question qui leur sera posée portera sur trois items : prise de biberon, marche, rire ou pleurs

« Sur une échelle de 0 à 10 pouvez vous nous indiquer si votre enfant est fatigué à la

- prise de biberon
- marche
- rire ou pleurs

### Oxygénodépendance

- Saturation inférieure à 92% en air ambiant et oxygénothérapie à chaque consultation

Un GDS veineux ou capillarisé sera effectué avant la greffe puis à M6, M12, M24 : la PCO<sub>2</sub> veineuse seront les critères de jugement de gravité.

### Sévérité fonctionnelle de l'obstruction bronchiolaire

Elle sera évaluée à partir du :

- VEMS recueilli en valeur absolue puis exprimé par rapport au pourcentage de la valeur prédite et au Zscore (calculés en fonction de l'âge, la taille, du sexe, et de l'ethnie).
- DEM25-75 et DEM 25 : recueilli en valeur absolue puis exprimé par rapport au pourcentage de la valeur prédite et au Zscore (calculés en fonction de l'âge, la taille, du sexe, et de l'ethnie).
- Pente de décroissance du VEMS dans le temps De la présence d'une distension : CRF > 120%, et augmentation du volume résiduel (VR) avec augmentation du rapport VR/CPT >30.

### Sévérité radiologique de l'atteinte bronchiolaire.

Les formes évoluées de BO ont une présentation radiologique particulière :

- présence de bronchioectasies et de bronchectasies centripètes
- disparition du réseau bronchiolaire et microvasculaire.
- Le score de Jong utilisé pour évaluer la sévérité de la bronchiolite oblitérante sera utilisé <sup>30-31</sup>.

### Evaluation de l'importance du syndrome restrictif et de l'atteinte de la DLCO.

- Elle sera évaluée à partir du degré de diminution de la CPT recueillie en valeur absolue puis exprimée par rapport au pourcentage de la valeur prédite et au Zscore (calculés en fonction de l'âge, la taille, du sexe, et de l'ethnie).
- Retentissement sur la DLCO diminuée (< 70%) avec rapport DLCO/Volume Alvéolaire (VA) (KCO) normal en cas de syndrome restrictif sans atteinte interstitielle
- Présence d'une hypoxémie de repos ou d'effort

### Sévérité de l'atteinte interstitielle radiologique

- présence de lésions de traction et déplacement
- lésions emphysémateuses

### IV.3. Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte assemblée prospectivement au moment de la greffe ACSH.

#### IV.3.1. Présentation schématique de l'essai

La population éligible pour cette étude sera constituée de tous les enfants de moins de 18 ans ayant reçu une ACSH dans les différents centres participants au protocole de recherche. L'information concernant l'étude sera communiquée aux parents par le médecin greffeur ou le pneumopédiatre qui recevra leur consentement écrit et celui de l'enfant quand celui-ci est en âge de le donner (plus de huit ans).

Le suivi de consultation post-allogreffe sera effectué par le médecin greffeur conjointement avec le pneumopédiatre. La prise en charge d'une anomalie respiratoire au cours des visites systématiques sera prise en charge conjointement par les pneumopédiatres et l'équipe de greffe. Il en sera de même en cas d'un événement respiratoire intercurrent.

Dès le début de l'étude, le technicien de recherche clinique contactera chaque mois les différents centres pour :

- recenser les enfants qui vont recevoir une ACSH.
- vérifier que le consentement des parents a été obtenu
- organiser les différents rendez vous
- récupérer les différents résultats
- colliger les données dans les cahiers d'observation standardisés.

L'ensemble des moyens d'investigations nécessaires à la réalisation de ce projet sont déjà actuellement disponibles sur les différents sites.

Pour chaque enfant le médecin effectuera le recueil des informations nécessaires à l'étude. Il réalisera également la mesure du Débit Expiratoire de pointe, de la SpO<sub>2</sub>, le step test et l'échelle visuelle analogique de dyspnée et le questionnaire de qualité de vie. En ce qui concerne les examens complémentaires proposés au cours de l'étude, ils sont superposables à ceux réalisés habituellement chez les enfants greffés, en dehors des tests d'effort et du scanner à qui n'est pas systématique dans chaque centre (Bordeaux, scanner à trois ans). La réalisation du scanner thoracique et des EFR au moment de la greffe est indispensable pour mettre en évidence des complications pulmonaires liées aux traitements ou aux complications infectieuses survenues avant l'ACSH. La réalisation des EFR sont faits dans le suivi habituel des enfants pour dépister la survenue de CPTNI qui peut débuter de façon asymptomatique. Ils seront réalisés en post greffe puis tous les six mois pendant un an puis tous les ans pendant deux ans. Le scanner thoracique est réalisé de façon systématique tous les six mois pendant un an, puis si aucun événement respiratoire ne survient un scanner thoracique est effectué à distance dans les deux ans dans tous les centres. La réalisation du scanner thoracique et des EFR sera réalisée dans tous les centres selon les recommandations des bonnes pratiques habituelles.

Ceci permettra la comparaison des deux populations CPTNI et non CPTNI, et de dépister les atteintes pulmonaires pauci symptomatiques. En ce qui concerne l'évaluation de l'atteinte respiratoire et de la sévérité de l'atteinte respiratoire, les tests d'efforts sont proposés habituellement chez les enfants

présentant déjà une atteinte respiratoire et ne sont donc pas systématique habituellement pour toute la population. L'indication du test d'effort, du step test et de l'EVA de la dyspnée au même titre que les EFR, est celle du suivi des maladies chroniques respiratoires de l'enfant. De plus l'utilisation de traitements pneumotoxiques en pré et post greffe et l'atteinte musculaire et cutanée résultant d'une prise en charge médicale lourde nécessite de proposer cet examen aux deux populations pour permettre un dépistage précoce des troubles respiratoires et une comparaison des deux populations.

Le suivi des patients se fera à MO, M3, M6, M12, M24, M30, M36. Le planning des examens est indiqué dans le tableau 1. Les examens biologiques et à visée infectieuse sont prévus et font partie de la surveillance de tout patient recevant une ACSH. Un ECG sera réalisé systématiquement avant le test d'effort. Les scanners, EFR et test d'effort seront fait systématiquement pour tous les centres. Les données cliniques et paracliniques seront saisies par le technicien de recherche clinique .Le planning des examens est indiqué dans le tableau 1.



Tableau 1 : planning des examens

	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36
Consentement Parent enfant	X							
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
Recueil données biologiques	X	X	X	X	X	X	X	X
Recueil Données Immunité cellulaire et humorale	X	X	X	X	X	X	X	X
Ag CMV et/ou PCR CMV	X	X	X	X	X	X	X	X
PCR EBV	X	X	X	X	X	X	X	X
Biothèque	X	X		X		X		X
MiniAQLH ( Mini Asthma Quality Life Health) si $\geq 6$ ans				X		X		X
Recueil des épisodes infectieux	X	X	X	X	X	X	X	X
SpO2 en Air Ambiant	X	X	X	X	X	X	X	X
Débit Expiratoire de pointe	X	X			X		X	
EFR	X		X	X		X		X
GDS veineux ou capillaire (1ml)	X			X		X		X
ECG				X				X
Epreuve d'effort respiratoire / ou				X				X
Step test: si test d'effort impossible				X				X
EVA de dyspnée si < 6 ans : parents Si $\geq 6$ ans : patient	X	X	X	X	X	X	X	X
Scanner thoracique	X		X	X		X		X

Actes réalisés dans le cadre de la recherche. Les échantillons biologiques nécessaires à la recherche seront recueillis au cours des prélèvements réalisés dans le cadre du soin.

#### IV.4. Chronologie et participation

##### IV.4.1. Inclusion – Evaluation clinique

Tous les enfants traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques répondant aux critères d'inclusions se verront proposer l'étude par leur médecin référent hospitalier.

Il présentera aux titulaires de l'autorité parentale l'ensemble de l'étude, notamment les bénéfices et risques, les examens à réaliser. Les parents le souhaitant pourront bénéficier d'un temps de réflexion avant la signature du consentement.

Après signature du consentement par les titulaires de l'autorité parentale, l'enfant sera alors inclus dans l'étude. Un numéro d'inclusion sera attribué, au moment de l'inclusion à tous les patients. Les patients bénéficieront d'une visite d'inclusion systématique. Lors de la visite d'inclusion, les antécédents seront consignés. On s'intéressera à :

- la maladie hématologique ayant conduit à la greffe et à son traitement. La présence d'une rechute hématologique, la radiothérapie pré greffe, le conditionnement.

- La présence de RGO c'est-à-dire la présence de vomissements cliniques (hors toxicité médicamenteuse), d'épigastalgies, de pyrosis, d'une PH métrique pathologique, de traitement par inhibiteur de la pompe à protons sera recherchée.

- La notion de tabagisme passif (parents fumeurs) ou actif (nombre de paquets année),

- La présence d'asthme (plus de trois épisodes sifflants chez les enfants avant la greffe, dyspnée sifflante, traitement par ventoline ou corticothérapie inhalée), d'atopie (asthme, eczéma, allergie alimentaire ou respiratoire) sera également recherchée chez l'enfant et le donneur.

- Les antécédents infectieux pré-greffe seront consignés (pneumopathie, bronchiolite, grippe) ainsi que les pathogènes identifiés (en précisant le moyen diagnostique)

- La présence d'une GVH aigue ou chronique sera relevée selon les nouveaux critères de classification <sup>23</sup>. On notera la présence d'une GVH aigue : classique, persistante, récurrente, tardive ; et d'une GVH chronique classique ou précoce et leur grade (0 à 3) <sup>23</sup>.

Un examen clinique respiratoire approfondi sera effectué à chaque visite par le pneumopédiatre avec réalisation du débit expiratoire de pointe (DEP).

L'état nutritionnel sera évalué sur le poids, la taille et le BMI (Poids/T<sup>2</sup>). L'évaluation de l'état nutritionnel sera réalisée selon les Z-scores de BMI. Le stade pubertaire sera noté selon la classification de Tanner.

L'origine ethnique nécessaire pour l'interprétation des EFR sera précisée (caucasienne, africaine, asiatique, et autre). L'ethnie des enfants originaires d'Amérique du Sud et de Polynésie sera également mentionnée car ce sont des ethnies où les bronchiolites oblitérantes sont plus fréquemment observées <sup>65</sup>.

Les différents événements viraux cliniques et/ou prouvés sur des prélèvements seront consignés dans le dossier (bronchiolite, grippe, syndrome grippal) à M3, M6, M9, M12, M18, M24, M30, M36. Le processus pulmonaire infectieux sera défini par la présence d'une fièvre supérieure à 38°C, d'une polypnée, d'une toux et d'une anomalie radiologique à la radiographie de thorax de face en inspiration.

#### IV.4.2. Examens réalisés pour le suivi des patients

## **Les explorations fonctionnelles respiratoires.**

### *Dans le soin :*

Elles seront réalisées chez les enfants de plus de trois ans et adaptées à l'âge de l'enfant selon les recommandations européennes et américaines <sup>66</sup>. Elles comprendront : une étude des volumes pulmonaires (CPT, CVL, VR, VRE, CRF), par pléthysmographie et/ou par hélium. L'association des deux techniques de mesure sera privilégiée. La mesure des débits expiratoires proximaux et distaux lorsque la manœuvre en expiration forcée est possible (VEMS, DEM75, DEM50, DEM25, DEM<sub>25-75</sub>, CVF) ou bien des résistances (Rint, RVAs) sinon. En présence d'obstruction une étude de la réactivité bronchique sera réalisée selon les recommandations européennes et américaines <sup>66</sup>, Une mesure de la capacité de transfert du CO sera également réalisée de façon systématique. La Mesure du NO exhalée sera réalisée. La mesure de la PI max et PE max qui sont le reflet de l'atteinte musculaire seront également réalisées. Les EFR seront réalisés à M0, M6, M12, M24 et M36.

### *Pour la recherche :*

L'exploration fonctionnelle respiratoire sera complétée par une épreuve d'effort respiratoire. Cette épreuve sera réalisée sur bicyclette ergométrique lorsque la taille de l'enfant sera supérieure à 130 cm.ou sur tapis roulant. Le cycloergomètre sera privilégié en veillant à individualiser l'incrément de charge. Le test d'effort sera réalisé selon les recommandations de l'ERS Task Force <sup>56</sup>. Avant d'effectuer les tests d'effort, les investigateurs vérifient l'absence de contre-indications chez les patients (tableau II). Les mesures comprendront la mesure de la  $VO_{2max}$ , du seuil ventilatoire, du débit cardiaque, de la FC max, de la pression artérielle, du pouls d'oxygène ( $VO_{2max}/FC$ ). Les paramètres mesurés seront la ventilation minute maximale (VE<sub>max</sub>), la réserve ventilatoire (RV), le volume courant maximal (VT<sub>max</sub>) et la fréquence respiratoire maximale et la mesure des Equivalents Respiratoire en oxygène et en gaz carbonique. Les échanges gazeux seront mesurés par la mesure de la SpO<sub>2</sub> et de la PCO<sub>2</sub> trans cutanée. Le test d'effort sera réalisé à M12 et M36.

Chez l'enfant de moins de 6 ans ou si l'enfant est dans l'impossibilité de réaliser un test d'effort le step test sera réalisé à M12 et M36. La fréquence cardiaque et la SpO<sub>2</sub> sont enregistrées en continu à l'aide d'un oxymètre de pouls fixé à l'index de la main droite lors de l'effort. Pour chaque patient est calculée une fréquence cardiaque maximale théorique ( $210 - [0,65 \times \text{âge}]$ ) : si la fréquence cardiaque pendant l'effort atteint 90 % de la fréquence maximale théorique, l'exercice est dit maximal.

L'investigateur doit conduire l'examen jusqu'à la tolérance maximale en évaluant à intervalles réguliers les symptômes du sujet en dépassant éventuellement les critères théoriques de maximalité physiologiques. Parallèlement, il doit surveiller attentivement la survenue des critères cliniques d'arrêt résumés dans le tableau V. Au moindre doute, le test doit être interrompu.

Tableau II - Contre-Indications du test d'effort

**Tableau II.**

Contre-indications absolues et indications à risques de l'EFX incrémentale.

<b>Contre-Indications Absolues</b>	<b>Indications à Risques</b>
1. Angor instable	1. Sténose connue du tronc coronaire
2. Infarctus du myocarde récent (< 5 jours)	2. Valvulopathie sténosante modérée
3. Rétrécissement aortique serré symptomatique	3. Tachyarythmie ou brady-arythmie non contrôlée par le traitement
4. Arythmies symptomatiques non contrôlées	4. BAV de haut degré
5. Endocardite, myocardite, péricardites aiguës	5. HTAP modérée à sévère
6. Embolie pulmonaire aigue	6. Insuffisance rénale chronique avec désordres électrolytiques et anémie Hb < 10 g.100 ml <sup>-1</sup>
7. Insuffisance cardiaque instable non contrôlée	
8. Thrombose veineuse aigue des membres inférieurs	
9. Suspicion de dissection aortique	
10. Œdème pulmonaire	
11. Asthme instable	
12. Hypoxémie de repos avec SpO <sub>2</sub> < 85 % en air ambiant	
13. Insuffisance respiratoire aigue	
14. Toute affection non-cardiovasculaire risquant de compromettre la performance ou aggravée par l'exercice (ex : thyrotoxicose, infection aigue)	
15. Incapacité mentale ou physique l'examen	

\* le test peut être alors réalisé sous oxygène

**Tableau V.**  
Critères d'arrêt d'une EFX incrémentale.

<b>Symptômes ou constatations cliniques</b>	<b>Mesures</b>
1. Douleur thoracique évocatrice d'angor	1. Ischémie myocardique sur l'ECG
2. Pâleur soudaine	2. Extrasystoles ventriculaires menaçantes fréquentes et polymorphes
3. Perte de coordination	3. Bloc Auriculo-Ventriculaire du 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> degré
4. Confusion mentale	4. Baisse de PA > 20 mm Hg alors que la puissance augmente
5. Signes d'insuffisance respiratoire aiguë	5. PAS > 250 mm Hg PAD > 120-130 mm Hg
6. Signes de bas débit périphérique (pâleur, froideur des extrémités, confusion, cyanose)	6. Désaturation en O <sub>2</sub> sévère avec SpO <sub>2</sub> < 80 % accompagnée de signes cliniques
7. Demande insistante et pressante du patient	7. Surveillance insatisfaisante de l'ECG

### Scanner thoracique haute résolution.

*Dans le soin :*

Il est proposé de réaliser un scanner thoracique, chez un enfant en décubitus dorsal, bras relevés au dessus de la tête. La prémédication lorsqu'elle est nécessaire sera celle de chaque centre. Cette prémédication concerne les nourrissons et fait partie de la prise en charge systématique au cours du suivi. Pour le suivi à trois ans l'enfant ne nécessite plus une prémédication et donc cela ne concernera pas le scanner à trois ans. Les paramètres d'acquisition sont ceux recommandés par la Société Française de Radiologie Pédiatrique pour le scanner des bronchectasies et des pneumopathies infiltratives diffuses. L'injection du produit de contraste n'est pas systématique elle sera réalisée si celle-ci est nécessaire à visée diagnostique et sera décidée par le médecin référent.

	1 an Taille 75 cm Poids 10 kg			5 ans Taille 110 cm Poids 15kg			10 ans Taille 140 cm Poids 32kg		
	CTDIvol (mGY)	Longueur explorée (cm)	PDL/ passage (mGy.cm)	CTDIvol (mGY)	Longueur explorée (cm)	PDL/ passage (mGy.c m)	CTDIvol (mGY)	Longueur explorée (cm)	PDL/ passage (mGy.cm)
Thorax standard	3 (±1,5)	10	30 (±15)	4 (± 1,5)	18	72 (± 27)	5 (±2)	25	125 (±50)

Pour la recherche d'un trappage expiratoire, 50 mAS est une charge suffisante.

Pour l'acquisition et reconstruction, il est recommandé de faire en cas de première exploration la réalisation d'un topogramme puis d'une acquisition sans injection de produit de contraste mode hélicoïdal par des coupes de 1 à 2 mm chevauchées. Reconstruction dans un filtre parenchymateux dans les plans axiaux et coronaux. Des coupes millimétriques en expiration sont réalisées tous les 20 millimètres ou une deuxième hélice pour rechercher un trappage expiratoire témoignant d'une atteinte bronchiolaire distale. En cas d'exploration pour le suivi, une acquisition en mode séquentiel peut être réalisée par des coupes millimétriques tous les 10 à 20 mm. Des coupes millimétriques en expiration sont réalisés tous les 20 mm pour rechercher un trappage expiratoire.

L'interprétation se devra de préciser pour les bronchectasies

- Le type de bronchectasies
- Les segments pulmonaires atteints
- L'existence d'un épaississement des parois bronchiques
- L'existence d'un trappage expiratoire
- La présence d'opacités alvéolaires, d'impaction mucoïdes, de nodules bronchiolaires.

Le score de De Jong sera réalisé pour évaluer la sévérité de l'atteinte bronchiolaire <sup>30</sup>.

Pour la pathologie interstitielle :

- Le compte rendu fait l'analyse des anomalies du parenchyme pulmonaire en se fondant sur la terminologie élaborée par la Fleischner Society (Radiology, Aug 1996).
- La dosimétrie devra être précisée.

Le scanner thoracique sera réalisé systématiquement à M0 M6, M12, M24, M36 post greffe. La réalisation se fera selon les recommandations françaises de la Société de Radiologie Pédiatrique qui utilisent une dosimétrie minimale pour l'enfant. Le niveau d'irradiation du scanner sera précisé dans le consentement donné aux parents.

### **Données biologiques systématiques.**

*Dans le soin :*

Le bilan biologique comprendra un gaz du sang veineux, une NFS, un dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M, une étude des sous populations lymphocytaire. L'antigénémie CMV, une PCR CMV et EBV, sera prélevée à à M0, M3, M6, M12, M18, M24, M30, M36. Ces examens font partie du suivi habituel des enfants greffés.

*Pour la recherche :*

Une biothèque seront réalisée à M0, M3, M12, M24 et M36 pour rechercher des stigmates d'autoimmunité et de déterminer des biomarqueurs.

L'ensemble des échantillons seront centralisés au laboratoire d'immunologie du Dr Véronique Houdouin à l'hôpital Robert Debré, pendant 5 ans après la fin de l'étude, à -80°C.

### **Etudes microbiologiques et virologiques si processus pulmonaire infectieux.**

*Dans le soin :*

En cas de doute sur un processus pulmonaire infectieux la réalisation d'une NFS, CRP, fibrinogène, Hémoculture aéro et anaérobie (au moins une), antigénémie aspergillaire, PCR CMV, PCR EBV, PCR adénovirus et biothèque par prélèvement sanguin seront réalisées.

Ces prélèvements sont effectués dans la pratique courante.

Une radiographie de thorax de face en inspiration sera réalisée en première intention. Au niveau nasal, une immunofluorescence nasale pour la recherche de VRS, Influenzae, Parainfluenzae, et adénovirus sera effectuée systématiquement. Ces examens font partie du bilan infectieux réalisé en post greffe chez un enfant greffé avec une symptomatologie fébrile et respiratoire.

*Pour la recherche :*

La biothèque sera réalisée pour la recherche et il sera prélevé 0.8ml/kg sans dépasser 3 ml aux visites M0, M3, M12, M24 et M36. Ces échantillons seront conservés au laboratoire d'immunologie dans un congélateur à -80°C sous la responsabilité du Dr Houdouin à l'hôpital Robert Debré.

### **Lavage Broncho-Alvéolaire.**

*Dans le soin :*

La fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) sera réalisée dans le soin afin d'éliminer un processus infectieux si besoin. L'indication de la fibroscopie sera posée par le clinicien et le pneumopédiatre en charge de l'enfant. Le LBA sera réalisé selon les recommandations de l'ERS Task Force<sup>55</sup> : le LBA sera réalisé avec du sérum physiologique à 37°C, le volume sera de 3 ml/kg réparti en trois seringues équivalentes pour les enfants de moins de 20kg et de 3ml/kg réparti en seringue de 20 ml chez les enfants de plus de 20 kg

Une recherche bactériologique avec recherche de mycobactéries, mycologique et parasitologique sera effectuée systématiquement. Une recherche virale sera effectuée systématiquement par PCR multiplex virale.

Une étude la cytologie du LBA sera réalisée par le laboratoire d'anatomopathologie avec recherche de *Pneumocystis carinii* systématiquement lors de cet examen. Lors de la réalisation du LBA l'analyse de la cellularité alvéolaire totale et du profil cellulaire sera réalisé. Si possible un typage lymphocytaire sera réalisée en cas de lymphocytose alvéolaire (>15%).

*Pour la recherche :*

Compte tenu des volumes du LBA parfois faible chez l'enfant, après les différentes recherches une LBA théque sera réalisée s'il reste du liquide (pas de volume minimal nécessaire)

L'ensemble des LBA sera conservée à -80°C, dans le service de microbiologie du Pr Bonacorsi, à l'hôpital Robert Debré. L'objectif de cette collection est de rechercher si nécessaire à posteriori par biologie moléculaire des FDR infectieux de survenue de complications pulmonaires qui n'auront pas été

mis en évidence lors des examens de pratique courante. Ils seront conservés pendant toute la durée de l'étude.

### **Examens cytologiques et tissulaires.**

*Dans le soin :*

En présence de lésions endobronchiques macroscopiques et lorsque ceci sera possible des biopsies endobronchiques seront réalisées pour examen microbiologiques et anatomopathologiques. L'indication de biopsie pulmonaire sera posée par le médecin référent. La lecture des pièces de biopsies pulmonaire sera réalisée dans chaque centre puis une relecture des lames par le comité sera réalisée dans un deuxième temps. Ces examens font partie du soin courant et sont décidés par l'équipe prenant en charge l'enfant.

#### IV.4.3. Examens réalisés au cours de la recherche et effectués dans le cadre du soin

##### *IV.4.3.1. Examens relevant de la prise en charge habituelle du patient.*

Le suivi des patients se fera à MO, M3, M6, M12, M18, M24, M30, M36. Le planning des examens est indiqué dans le tableau 1. Les examens biologiques et à visée infectieuse sont prévus et font partie de la surveillance de tout patient recevant une ACSH.

Les scanners thoraciques et les explorations fonctionnelles respiratoires seront faits systématiquement pour tous les centres. Les données cliniques et paracliniques seront saisies par le technicien de recherche clinique. Le planning des examens est indiqué dans le tableau 1.

##### *IV.4.3.2. Examens réalisés dans le cadre exclusif de la recherche*

Les examens effectués spécifiquement pour la recherche sont :

L'épreuve d'effort respiratoire et le step test si le test d'effort est impossible à faire. Un ECG sera réalisé systématiquement avant et pendant le test d'effort. Ces examens sont effectués à M12 et M36.

La biothèque, sera constituée au cours des bilans systématiques du suivi mais seront réalisées uniquement à visée de recherche.

Lorsque le LBA sera réalisé au cours des soins courants la LBA théque si elle est possible sera réalisée à visée de recherche.

Le questionnaire de Qualité de vie sera réalisé à un, deux et trois ans. L'évaluation de la dyspnée par l'échelle analogique de dyspnée sera effectuée à tous les trois mois pendant un an puis tous les six mois jusqu'à trois ans.

GDS veineux : prélèvement de 1 ml sera fait à M0, M12, M24 et M36 (Tube de sang supplémentaire).

Mesure de SpO2 réalisée à chaque visite (8 visites).

Débit expiratoire de pointe (DEP) réalisé à M0, M3, M18 et M30.

- *Données éventuellement manquantes : L'impact des résultats des test et examens réalisés pour la recherche sur la prise en charge / modification de prise en charge des patients ?*



Le suivi de la fonction respiratoire permettra en cas de déclin de cette fonction de débiter des traitements inhalés, de retarder la diminution du traitement immunosuppresseur. De même en présence d'une altération de la fonction respiratoire à l'effort de mettre en place une rééducation plus précoce de réentraînement à l'effort..

*Prélèvements* : Les échantillons biologiques nécessaires à la recherche seront recueillis au cours des prélèvements réalisés dans le cadre du soin.

- *La biothèque et la LBA théque permettront une étude complémentaire. Pour le LBA la recherche de facteurs infectieux non recherchés en pratique courante pourra permettre d'identifier des facteurs de risque. Pour la biothèque l'étude immunologique pourra permettre également d'identifier une pathologie autoimmune propre à la greffe.*

## **Recueil des caractéristiques cliniques et biologiques des sujets :**

### **Consultation:**

#### **1 – Anamnèse**

On s'intéressera à :

-la maladie hématologique ayant conduit à la greffe et à son traitement. La présence d'une rechute hématologique, la radiothérapie pré greffe, le conditionnement.

-La présence de RGO c'est-à-dire la présence de vomissements cliniques (hors toxicité médicamenteuse), d'épigastalgies, de pyrosis, d'une PH métrique pathologique, de traitement par inhibiteur de la pompe à protons sera recherchée.

-La notion de tabagisme passif (parents fumeurs) ou actif (nombre de paquets année),

- La présence d'asthme (plus de trois épisodes sifflants chez les enfants avant la greffe, dyspnée sifflante, traitement par ventoline ou corticothérapie inhalée), d'atopie (asthme, eczéma, allergie alimentaire ou respiratoire) sera également recherchée chez l'enfant et le donneur.

-Les antécédents infectieux pré-greffe seront consignés (pneumopathie, bronchiolite, grippe) ainsi que les pathogènes identifiés (en précisant le moyen diagnostique)

-La taille l'âge, le sexe et l'origine ethnique nécessaire pour l'interprétation des EFR sera précisée selon les recommandations européennes et américaines<sup>(52,56)</sup>

-Les différents événements viraux cliniques et/ou prouvés sur des prélèvements seront consignés dans le dossier (bronchiolite, grippe, syndrome grippal) à M3, M6, M9, M12, M18, M24, M30, M36. Le processus pulmonaire infectieux sera défini par la présence d'une fièvre supérieure à 38°C, d'une polypnée, d'une toux et d'une anomalie radiologique à la radiographie de thorax de face en inspiration.

#### **2 – Examen clinique :**

-La présence d'une GVH aigue ou chronique sera relevée. On notera la présence d'une GVH aigue : classique, persistante, récurrente, tardive ; et d'une GVH chronique classique ou précoce et leur grade (0 à 3).

Un examen clinique respiratoire approfondi sera effectué à chaque visite par le pneumopédiatre avec réalisation du débit expiratoire de pointe (DEP), de la SpO<sub>2</sub>.

L'état nutritionnel sera évalué sur le poids, la taille et le BMI (Poids/T<sup>2</sup>). L'évaluation de l'état nutritionnel sera réalisée selon les Z-scores de BMI. Le stade pubertaire sera noté selon la classification de Tanner.

### **3- Examens complémentaires**

Le bilan biologique correspond à celui du suivi standardisé des greffes de moelle. On s'intéressera plus particulièrement au taux d'hémoglobine et d'hématocrite à la recherche d'une polyglobulie en rapport avec une atteinte respiratoire chronique, au GDS veineux, et à la présence d'un déficit immunitaire cellulaire ou humorale qui s'accompagnent plus spécifiquement de complication pulmonaire.

#### **Le test d'effort**

Le même protocole standardisé est appliqué dans tous les centres, conforme aux recommandations françaises et validé chez l'enfant. Le test est progressif, par incrémentation, sur bicyclette. La montée en charge est individualisée, fonction de la VO<sub>2</sub>max théorique de chaque enfant. La charge maximale à atteindre est fonction de la consommation d'oxygène maximale prédite. Elle est calculée à partir de l'équation : Puissance (watts) = (VO<sub>2</sub>maxprédite - VO<sub>2</sub> basale) / 10.3. Après une période de mesure de base (3 à 5 min), la durée totale de l'exercice est de 10 à 12 min. Elle est divisée en une période d'échauffement d'environ 3 minutes, contre une charge de travail correspondant à 20% de la charge maximale, puis une phase de charge croissante au cours de laquelle les 80% de charge restante sont divisés en quantités égales sur 8 minutes, chaque palier durant environ 1 minute. Après l'épreuve, la récupération est active pendant 2 minutes contre une charge équivalente à celle de l'échauffement, puis passive les 3 minutes suivantes. L'ECG et la saturation en oxygène sont suivis en continu pendant l'ensemble du test.

#### **Le Step Test**

Le step-test de 3 minutes consiste à faire monter et descendre une marche de 15 cm de hauteur à une cadence fixe (30/min) pendant trois minutes. La fréquence cardiaque et la SpO<sub>2</sub> sont enregistrées en continu à l'aide d'un oxymètre de pouls fixé à l'index de la main droite. L'investigateur note la fréquence cardiaque maximale et la SpO<sub>2</sub> minimale au cours des trois minutes de l'exercice. La cadence de 30 par minute est donnée par un métronome. Les critères d'arrêt du test sont une fatigue de l'enfant souhaitant arrêter le test ou une SpO<sub>2</sub> descendant sous le seuil de 80%. Dans ces cas, le nombre de marches montées sont comptabilisées comme résultat du test.

#### **Le Débit Expiratoire de Pointe (DEP).**

Le DEP est un examen simple où l'on demande à l'enfant de souffler le plus vite et le plus fort dans un spiromètre : le Peak Flow. La manœuvre est répétée trois fois de suite et le meilleur débit est retenu.

#### IV.4.4. Durée prévisionnelle de la recherche

La durée prévue pour les inclusions est de deux ans.

L'apparition de complications pulmonaires tardives survient théoriquement après trois à 6 mois de greffe, mais peut survenir jusqu'à trois ans post-greffe. Le suivi devra donc se poursuivre pendant trois ans après l'inclusion.

Au total l'étude durera donc cinq ans.

#### IV.5. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire de la prise en charge

##### IV.5.1. De la participation d'un patient à la recherche

- Retrait du consentement du patient ou de ses responsables légaux

Le patient ne pourra plus être suivi dans le cadre de l'étude. Les données collectées jusqu'au retrait du consentement ne pourront être utilisées qu'avec l'accord préalable du patient, recueilli par l'investigateur. L'accord ou l'opposition de l'utilisation des données dans l'analyse statistique devra être reporté dans le dossier médical du patient.

Dans tous les cas les patients seront suivis cliniquement même en dehors de l'étude.

#### IV.6. Identification des données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source

Les données qui seront recueillies comprendront :

##### **Au niveau de l'anamnèse :**

- les données sur la maladie hématologique. La présence d'une rechute hématologique, la radiothérapie pré greffe, le conditionnement.
- La présence de RGO, d'épigastalgies, de pyrosis, d'une PH métrie pathologique, de traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
- La notion de tabagisme passif (parents fumeurs) ou actif (nombre de paquets année),
- La présence d'asthme, d'atopie chez l'enfant et le donneur.
- Les antécédents infectieux pré-greffe seront consignés ainsi que les pathogènes identifiés et les moyens diagnostiques.
- L'origine ethnique
- Les différents événements viraux cliniques et/ou prouvés sur des prélèvements seront consignés dans le dossier

##### **Au niveau de l'examen clinique :**

- le poids, la taille et le BMI (Poids/T<sup>2</sup>),

-le stade pubertaire La présence d'une GVH aigue ou chronique. L'examen clinique et plus particulièrement respiratoire avec le recueil de la valeur du débit expiratoire de pointe, de la SpO2, la fréquence respiratoire, l'auscultation.

-L'évaluation de la dyspnée, l'échelle visuelle de la dyspnée et le questionnaire de qualité de vie feront parties des données recueillies.

#### **Au niveau des examens complémentaires :**

Le bilan biologique classique, la présence d'un déficit immunitaire cellulaire ou humorale, les résultats du GDS, les données infectieuses post-greffe seront consignés ainsi que les pathogènes identifiés et les moyens diagnostiques. Les données du LBA seront également consignées.

Les valeurs des EFR, du test d'effort et du stept test seront consignées après chaque réalisation.

Les données radiologiques du scanner seront consignées (bronchectasies, épaississement des parois bronchiques, trappage expiratoire, opacités alvéolaires, impaction mucoïdes, nodules bronchiolaires, la présence d'une pneumopathie infiltrative diffuse, de kystes, de lignes septales, de réticulations, d'un aspect en rayon de miel, le score de Jong).

Si une biopsie pulmonaire est réalisée, le diagnostique anatomopathologique sera consigné.

## **V . SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE**

### **v.1. Critères d'inclusion**

- Age : de la naissance à 18 ans non révolus.
- Patient devant être traité par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Consentement éclairé et écrit des titulaires de l'autorité parentale
- Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

### **v.2. Critères de non-inclusion**

Aucun critère de non-inclusion

## **VI . EVALUATION DE LA SECURITE**

### **VI.1. Paramètres d'évaluation de la sécurité**

#### **• Evènement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### **• Effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

#### **• Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou

un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

- **Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

## **VI.2. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables**

### **VI.2.1. EIG attendus liés aux actes et procédures de la recherche – qui seront notifiés au promoteur**

Il n'y a aucun EI attendu lors de la réalisation du test d'effort.

Les échantillons biologiques nécessaires à la recherche seront recueillis au cours des prélèvements réalisés dans le cadre du soin. Il n'est donc attendu aucun EI lié à la réalisation de prélèvements biologiques.

### **VI.2.2. EIG qui ne seront pas notifiés au promoteur mais retranscrits dans les CRF des patients.**

#### **VI.2.2.1. Les EIGs attendus liés aux actes et procédures pratiquées dans le cadre du soin pendant la participation des patients (y compris la greffe, les traitements ...)**

Décès, décompensation respiratoire infectieuses, sepsis, convulsions, défaillance cardiaque, défaillance multiviscérale, complications infectieuses non respiratoire, rejet du greffon, maladie veino occlusive, rejet de greffe aigue ou chronique,

#### **VI.2.2.2. Les EIGs liés à la maladie devant être traitée par la greffe**

Récidive de la maladie diagnostiquée par l'anatomopathologie. : maladie hématologique en rechute :  
Leucémie aigue lymphoblastique ou myeloblastique, lymphome  
EIG (dont les décès) liés à la progression de la maladie justifiant le traitement par la greffe.

### **VI.2.3. Evènements indésirables non graves**

Tout évènement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

#### VI.2.4. Evènements indésirables graves (EIG)

Les investigateurs doivent notifier immédiatement au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis ci-dessus.

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves (du cahier d'observation de la recherche) et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

Pour chaque évènement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un évènement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,
- soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un médicament expérimental, ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche. Par exemple :

- a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- b) des suspicions d'effet indésirable grave inattendu survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;
- c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :

- un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
- un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
- des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
- un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament dans un autre pays,
- un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours)

d) les recommandations du comité de surveillance indépendant [Data Monitoring Committee (DMC) ou Data Safety Monitoring Board (DSMB)], le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,

e) tout effet indésirable grave inattendu transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

### **VI.3. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables**

Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

### **VI.4. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité**

#### **VI.4.1. Comité de Surveillance Indépendant (CSI)**

L'étude étant classée risque A, elle ne nécessite pas l'intervention d'un tel Comité.

Aucun effet indésirable grave lié à la recherche n'est attendu. Il n'est donc pas nécessaire de mettre en place un comité de surveillance indépendant pour cette recherche.

## **VII . STATISTIQUES**

### **VII.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues**

Toutes les analyses seront effectuées sous la responsabilité du Pr Corinne Alberti, Unité d'Epidémiologie Clinique, Hôpital Robert Debré. Le logiciel SAS version 9.2 sera utilisé

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne (écart-type) ou médianes (quartiles) en fonction de la distribution gaussienne ou non. Les variables qualitatives seront décrites par leurs fréquences et effectifs.

Les facteurs de risque de CPTNI seront recherchés en comparant les caractéristiques biologiques et cliniques des patients ayant eu une complication à ceux indemnes de complications de façon groupée puis pour chaque type de complications. Les comparaisons de deux moyennes seront effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon et les comparaisons de pourcentages seront réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par la méthode exacte de Fisher. Une analyse par régression logistique sera ensuite utilisée pour sélectionner les facteurs de risques indépendants de CPTNI en ajustant sur les variables de confusion éventuelles. Une procédure de sélection des variables pas à pas sera utilisée. Compte tenu du caractère exploratoire de la démarche, le seuil de significativité statistique sera de 10%. Tous les tests seront bilatéraux.

Les données relatives à la mortalité seront analysées par des méthodes d'analyse de survie : les courbes de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du Log-Rank (analyse univariée). Le modèle de Cox sera utilisé pour les analyses multivariées. La proportionnalité des risques au cours du temps sera vérifiée.

Tous les tests utilisés seront bilatéraux avec un seuil de significativité de 10%. Pour tenir compte des multiples comparaisons, les procédures de Bonferroni ou de Holms seront utilisées.

## **VII.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches avec sa justification statistique**

Tous les centres réalisant des greffes de moelle font partie de l'étude. Cela correspond à 250 enfants greffés par an soit 500 sur deux ans.

## **VIII . DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE**

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

## **IX . CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

**La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur.**

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets seront fait conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

### **IX.1. Procédures de monitoring**

La recherche est classée risque **A**.



Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

- Visite d'ouverture de chaque centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

- Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,
- Vérification des consentements éclairés des patients et parent(s)
- Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.

- Visite de fermeture : récupération des cahiers d'observation, bilan à la pharmacie, documents de la recherche biomédicale, archivage.

## IX.2. Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

## X . CONSIDERATIONS LEGALES ET ÉTHIQUES

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

*Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son **curriculum vitae personnel daté et signé** et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins et son numéro RPPS.*

### X.1. Demande d'autorisation auprès de l'ANSM

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente : l'ANSM. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

## **X.2. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes**

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

## **X.3. Modifications**

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet **par le promoteur** d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et/ou d'une demande d'avis du CPP.

## **X.4. Déclaration Cnil**

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une **méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004** car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une **procédure de déclaration simplifiée** lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001 simplifiée.

## **X.5. Note d'Information et Consentement Eclairé**

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale. L'étude concerne des patients mineurs, le consentement écrit des titulaires de l'autorité parentale sera donc requis.

## **X.6. Rapport final de la Recherche**

Le rapport final sera réalisé en commun par l'Investigateur principal, le Dr. Houdouin et le biostatisticien de la recherche.

Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

## **XI . TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.  
(voir BPC, chapitre 8 : documents essentiels)

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

## **XII . ASSURANCE QUALITE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE**

### **XII.1. Assurance**

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GERLING pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

## XII.2. Engagement Scientifique

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de **l'engagement scientifique (document type DRCD)** daté et signé **par chaque investigateur** de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

## XIII . REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

Par précaution, un comité d'écriture devra être constitué et l'ordre des signataires pourra être défini par avance.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

## XIV . ANNEXES

### XIV.1. Bibliographie

1. Eapen M, Rocha V. Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. *Lifetime Data Anal* 2008;14:379-88. Epub 2008 Jul 8.
2. Griese M, Rampf U, Hofmann D, Fuhrer M, Reinhardt D, Bender-Gotze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:393-401.
3. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:56-64.
4. agence-biomedecine. [www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/som/som\\_general.htm](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/som/som_general.htm) 2008.
5. Park M, Koh KN, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Clinical features of late onset non-infectious pulmonary complications following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2010;16:1399-0012.
6. Bergeron A, Feuillet S, Meignin V, Socie G, Tazi A. [Late onset, non-infectious pulmonary complications after haematological stem cell transplantation]. *Rev Mal Respir* 2008;25:173-83.
7. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Curr Opin Hematol* 2006;13:426-35.
8. Reddy P, Arora M, Guimond M, Mackall CL. GVHD: a continuing barrier to the safety of allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:162-8.
9. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jama* 2009;302:306-14.

10. Nakata K, Gotoh H, Watanabe J, et al. Augmented proliferation of human alveolar macrophages after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1999;93:667-73.
11. Duncan CN, Buonanno MR, Barry EV, Myers K, Peritz D, Lehmann L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:971-5. Epub 2008 Feb 25.
12. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:303-8. Epub 2009 Apr 6.
13. Inaba H, Yang J, Pan J, et al. Pulmonary dysfunction in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2010;116:2020-30.
14. Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, Sanders JE. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:594-606.
15. Marras TK, Szalai JP, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Laupacis A. Pulmonary function abnormalities after allogeneic marrow transplantation: a systematic review and assessment of an existing predictive instrument. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:599-607.
16. Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, Bresters D. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:318-23.
17. Schultz KR, Green GJ, Wensley D, et al. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994;84:3212-20.
18. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48. Epub 2004 Apr 7.
19. Santo Tomas LH, Loberiza FR, Jr., Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005;128:153-61.
20. Watkins TR, Chien JW, Crawford SW. Graft versus host-associated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:482-9.
21. Michelson PH, Goyal R, Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:46-61. Epub 2006 Oct 16.
22. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:321-34.
23. 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;11:945-56.
24. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
25. Fournier M, Couvelard A, Mal H, Groussard O. [Non transplant-related constrictive bronchiolitis in adults]. *Rev Mal Respir* 2006;23:6S57-6S66.
26. Collins MH, Montone KT, Leahey AM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transplant* 2001;5:250-7.
27. Essadki O, Grenier P. [Bronchiolitis: computed tomographic findings]. *J Radiol* 1999;80:17-24.
28. Hansell DM. Thoracic imaging--then and now. *Br J Radiol* 1997;70:S153-61.
29. Aquino SL, Gamsu G, Webb WR, Kee ST. Tree-in-bud pattern: frequency and significance on thin section CT. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:594-9.
30. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax* 2006;61:799-804. Epub 2006 May 2.
31. de Jong PA, Vos R, Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Verschakelen JA. Thin-section computed tomography findings before and after azithromycin treatment of neutrophilic reversible lung allograft dysfunction. *Eur Radiol* 2011;21:2466-74. Epub 011 Jul 27.
32. Adjaoud D, ed. *Pneumologie pédiatrique*. Paris: Flammarion; 2009.
33. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003;102:3822-8. Epub 2003 Jul 17.
34. Kleinau I, Perez-Canto A, Schmid HJ, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic graft-versus-host disease in a child after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:841-4.

35. Mathew P, Bozeman P, Krance RA, Brenner MK, Heslop HE. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:221-3.
36. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1601-6.
37. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995;26:668-75.
38. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
39. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J, et al. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:395-400.
40. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002;78:257-62.
41. Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, et al. Pulmonary nodular lesions in bone marrow transplant recipients: impact of histologic diagnosis on patient management and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2004;121:205-10.
42. Morales IJ, Anderson PM, Tazelaar HD, Wylam ME. Pulmonary cytolytic thrombi: unusual complication of hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:89-92.
43. Woodard JP, Gulbahce E, Shreve M, et al. Pulmonary cytolytic thrombi: a newly recognized complication of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:293-300.
44. Afessa B, Peters SG. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2005;26:571-86, vi.
45. Jinta M, Ohashi K, Ohta T, et al. Clinical features of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated organizing pneumonia. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:465-72. Epub 2007 Jul 9.
46. Leung W, Ahn H, Rose SR, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:215-24.
47. Liles A, Blatt J, Morris D, et al. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2008;75:531-9.
48. Patriarca F, Poletti V, Costabel U, et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4:161-7.
49. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003;102:4236-42. Epub 2003 Aug 7.
50. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1195-200.
51. Rietz H, Plummer AL, Gal AA. Asthma as a consequence of bone marrow transplantation. *Chest* 2002;122:369-70.
52. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
53. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1904-8.
54. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002;19:794-6.
55. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000;15:217-31.

56. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.
57. Pouessel G, Morillon S, Bonnel C, et al. [Walking tests: a step forward for functional cardiorespiratory assessment]. *Arch Pediatr* 2006;13:277-83. Epub 2005 Dec 1.
58. Arlaud K, Stremler-Le Bel N, Michel G, Dubus JC. [3-min step test: feasibility study for children with bone marrow transplantation]. *Rev Mal Respir* 2008;25:27-32.
59. Caocci G, Efficace F, Ciotti F, et al. Prospective assessment of health-related quality of life in pediatric patients with beta-thalassemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:861-6. Epub 2010 Sep 24.
60. Clarke SA, Skinner R, Guest J, et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child Care Health Dev* 2011;37:571-80. doi: 10.1111/j.365-2214.010.01182.x. Epub 2010 Dec 9.
61. Rosenhagen A, Bernhorster M, Vogt L, et al. Implementation of structured physical activity in the pediatric stem cell transplantation. *Klin Padiatr* 2011;223:147-51. Epub 2011 Apr 1.
62. Parsons SK, Phipps S, Sung L, Baker KS, Pulsipher MA, Ness KK. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;10:10.
63. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32-8.
64. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5:35-46.
65. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:233-9. Epub 2010 Aug 19.
66. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-61.